



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

“MANTENIMIENTO DE LA INGESTA TIPO ATRACÓN
CON SACAROSA EN RATAS ”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A:

YENI RAMIREZ YAÑEZ

DIRECTOR : DR. DAVID N. VELÁZQUEZ MARTÍNEZ

REVISOR : DR. ÓSCAR VLADIMIR ORDUÑA TRUJILLO

SINODALES : DRA. CAROLINA ESCOBAR BRIONES

DR. HUGO SÁNCHEZ CASTILLO

DR. ALBERTO M. ÁNGELES CASTELLANOS



Facultad
de Psicología

México, 2015



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.

Índice

Resumen.....	1
Introducción.....	3
Capítulo 1. Conducta de ingesta de alimento: Regulación homeostática y hedónica.....	6
1.1 Sistema homeostático: Integración de señales periféricas y centrales	6
1.1.1 Señalización en la fase de ayuno	7
1.1.2 Señalización en la fase de absorción.....	8
1.1.3 Integración de señales en el sistema nervioso: Hambre y Saciedad.....	11
1.2 Sistema de recompensa en la regulación de la ingesta de alimento	14
1.2.1 Regulación del sistema de recompensa: Bases neuronales y hormonales ...	14
Capítulo 2. Adicción a la comida.....	16
2.1 Componentes de la adicción	17
2.1.1 Compulsión o búsqueda (<i>Craving</i>)	19
2.1.2 Síndrome de Abstinencia (<i>Withdrawal</i>)	19
2.1.3 Atracón (<i>Binge</i>).....	21
Capítulo 3. Modelos estudio para la adicción a la comida	22
3.1 Formas de estudio: Compulsión o búsqueda (<i>Craving</i>).....	23
3.2 Formas de estudio: Síndrome de Abstinencia (<i>Withdrawal</i>)	24
3.3 Modelos de estudio: Atracón (<i>binge</i>).....	25
3.3.1 Modelos de acceso limitado, restricción/realimentación y de alimentación falsa.....	26
3.3.1.1 Modelos de acceso limitado	26
3.3.1.2 Modelos de restricción/realimentación.....	27
3.3.1.3 Modelos de alimentación falsa	28
Capítulo 4. Planteamiento del problema.....	29
4.1 Justificación.....	29
4.1 Objetivos	30
4.1 Hipótesis.....	30

Capítulo 5. Método.....	32
5.1 Sujetos	32
5.2 Materiales.....	32
5.3 Alimentos.....	33
5.4 Procedimiento	33
5.4.1 Fase 1. Manipulaciones iniciales	33
5.4.2. Fase 2. Inducción de alimentación tipo atracón.....	34
5.4.3 Fase 3. Evaluaciones después de inducir alimentación tipo atracón	35
5.4.3.1 Privación de alimento estándar de laboratorio	35
5.4.3.2 Acceso <i>ad libitum</i> a alimento estándar de laboratorio	36
Capítulo 6. Resultados	38
6.1 Fase 1: Manipulaciones iniciales.....	38
6.1.1. Registro de peso corporal.....	38
6.2. Fase 2: Inducción de alimentación tipo atracón con sacarosa al 10%.....	38
6.2.1 Consumo de sacarosa	38
6.2.2 Consumo de alimento estándar: Durante 2 y 24 horas de acceso	40
6.2.3 Consumo de agua: durante 2 y 24 horas de acceso	42
6.2.4 Registro de peso corporal.....	44
6.3 Fase 3: Evaluaciones después de la inducción de alimentación tipo atracón.....	45
6.3.1. Evaluación con privación y acceso libre al alimento estándar	45
Capítulo 7. Discusión y conclusión	51
Referencias Bibliográficas	58

Resumen

La conducta de ingesta tipo atracón, se define como un consumo considerable de alimento palatable en un periodo reducido y discreto, usualmente después de cierto grado de privación. Los modelos experimentales con roedores que se han enfocado en este patrón de conducta nos permiten observar el proceso mediante el cual la conducta va escalando a lo largo de los días de inducción. Diferentes grupos de investigación, han desarrollado algunos de estos modelos, basándose en los síntomas que se han observado en humanos con éste patrón de ingesta. Los modelos que se utilizan con mayor frecuencia, son el de Restricción-Realimentación y el de acceso limitado. Estos dos modelos, tienen como característica común, el grado de privación de alimento estándar de laboratorio, es decir, estos modelos frecuentemente privan de alimento estándar a los sujetos durante 12 horas, diferenciándose, en la duración en la que se presenta la solución palatable. Bajo, las condiciones de cada uno de los modelos se logra observar que los sujetos aumentan su consumo de la solución palatables. Los diversos estudios asumen implícita o explícitamente que se genera un cambio permanente en el consumo de alimento palatable, no obstante, aún no se describen las condiciones que se mantienen tras la adquisición del patrón de ingesta tipo atracón. Por lo cual los objetivos del presente trabajo fueron: a) observar si con el acceso al alimento estándar durante 24 horas, se puede inducir la conducta de ingesta tipo atracón en ratas con una solución de sacarosa al 10%. b) determinar si la conducta de ingesta tipo atracón se mantiene estable, se hace mayor o disminuye durante un cierto periodo posterior a la aplicación del protocolo de inducción y c) evaluar si la presencia o ausencia de alimento estándar afecta el mantenimiento de éste patrón de ingesta durante el periodo de seguimiento posterior a la aplicación del protocolo de inducción. Con este fin, se utilizaron 12 ratas macho de la cepa Wistar, con 60 días de edad con un peso de 300-350 g al inicio del experimento. El protocolo de inducción que se siguió fue, dar acceso durante 2 horas de la solución sacarosa al 10%, mientras se tenía un acceso libre de alimento estándar de laboratorio y agua. Se observó que los sujetos presentaron ingesta tipo atracón bajo la condición de acceso al alimento estándar y agua durante 24 horas y, acceso a la solución sacarosa al 10% durante 2 horas. La conducta de atracón se mantuvo estable a lo largo de ocho semanas; ni el acceso ni la privación de alimento estándar afectaron el mantenimiento de la conducta de ingesta tipo atracón y el patrón de ingesta del alimento estándar se mantuvo similar al del inicio de la inducción. Por lo que se puede concluir, que el patrón

de ingesta tipo atracón, puede ser inducida en un modelo animal, sin necesidad de privar a los sujetos experimentales de alimento estándar de laboratorio; por otro lado, cabe mencionar que cuando este patrón es adquirido, éste, no se ve afectado por el aumento de privación de la solución sacarosa y tampoco por la privación del alimento estándar de laboratorio.

Introducción

La advertencia sobre la relación entre la alimentación y algunas enfermedades no es nueva (Toro, 2005). En época medieval se advertía a las madres embarazadas contra la ingesta de elevadas cantidades de conejo debido al temor de que el infante tuviera labio leporino. Los bebés morados (ahora identificados como víctimas de hipoxia), se atribuían al consumo excesivo de berenjena. Las antiguas leyes alimentarias hebraicas de kashrut se originaron en la noción de que algunos alimentos eran más sanos que otros; los únicos mamíferos que se consideraban limpios (*kosher*) eran los herbívoros rumiantes. Al crear un tabú sobre la ingesta de carnívoros y carroñeros, los hábitos alimenticios hebraicos redujeron los riesgos de consumir agentes infecciosos a través de la alimentación (Medina, 1996). Sin embargo, actualmente es aceptado que las enfermedades relacionadas con la ingesta de algunos alimentos no se limitan al consumo de un agente infeccioso, sino que también se manifiestan en patrones conductuales patológicos como la anorexia nerviosa, la bulimia o la obesidad.

En la actualidad, no sólo se consideran los factores ya mencionados para el desarrollo de algún trastorno alimenticio o desbalance en la alimentación. Por ejemplo, el ritmo de vida tiene consecuencias tales como el aumento del sedentarismo, debido a que muchos de los trabajos en los que se desempeñan los

individuos no piden altos gastos energéticos. Es frecuente que el trabajo limite el tiempo que se dedica a la búsqueda de alimentos y esto facilita el consumo de alimentos que tienen altos niveles de lípidos y azúcares (como lo son todos aquellos alimentos denominados como *snacks* o comida chatarra) debido a que usualmente son más baratos para el consumidor en cuestión. La relativa facilidad para obtener snacks ha facilitado que se presente un sobreconsumo de los mismos, trayendo como secuela un aumento en la incidencia y el desarrollo de algunos trastornos alimenticios como la obesidad, alcanzado ésta proporciones epidémicas en la última década. También ha incrementado la presencia de enfermedades relacionadas a la obesidad, como el cáncer (Jiang *et al.*, 2014), la hipertensión (Kang, 2013), diabetes tipo II (Jansen *et al.*, 2010) (Bean *et al.*, 2008; centro para el control de enfermedades en Kenny, 2011) entre otras.

Durante varios años la obesidad se explicó bajo la premisa de un exceso de consumo de alimento sabroso, lo que traía como consecuencia un balance energético positivo, es decir, los individuos con obesidad consumen más calorías que sus requerimientos energéticos y sobrepasaban la regulación adecuada del sistema homeostático de ingesta de alimento (Lesmes, 2006). Por lo que la Organización Mundial de la Salud la definió, como el acumulación excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Sin embargo, recientemente, se ha introducido el concepto de “adicción a la comida”, como una probable alternativa

para la etiología de la obesidad, al menos para algunos individuos. Se ha observado que humanos con sobrepeso u obesidad consumen más alimentos palatables que las personas con peso normal o saludable (Dalton, 2013). El alimento, es un reforzador natural y un estímulo muy potente para ejercer control de la conducta que puede producir comportamientos similares a los asociados con la adicción a drogas (Epstein *et al.*, 2011). En el trabajo de Avena (2010), se señalaron tres componentes característicos de la adicción: A) atracón (*bingeing*), el cual se define como episodios de consumo abrupto en un período relativamente corto, regularmente se presenta después de la privación o abstinencia; B) síndrome de abstinencia (*withdrawal*), es un conjunto de signos conductuales apreciables ante la ausencia de la sustancia de abuso y, finalmente, C) la compulsión o búsqueda (*craving*), que se presenta como el incremento de la motivación para obtener el estímulo satisfactor; por lo general aparece después de un periodo de abstinencia.

De dichos elementos característicos de la adicción, el atracón (binge) resulta de particular interés en la “adicción a la comida”, debido al alto consumo de alimento palatable. Esto es evidente en los diversos modelos experimentales (Avena, 2006; 2008, 2010; Corwin, 2004; 2006; 2007; 2011; Hagan *et al.*, 2002; 2003), que se han desarrollado en los últimos años enfocados en el estudio de este componente.

Capítulo 1. Conducta de ingesta de alimento: Regulación homeostática y hedónica

La conducta de ingesta de alimento es fundamental para la sobrevivencia y está presente en el repertorio conductual de todos los organismos. Diversos autores indican que la conducta de ingesta de alimento, es modulada por dos sistemas (Lutter y Netler, 2009; Morton,2006;); el primero, es un sistema homeostático que obedece a una función adaptativa mediante la regulación del balance energético, es decir, el equilibrio entre el ingreso y el gasto de energía necesaria para el adecuado funcionamiento del sistema (Tortora, 2010); y, el segundo, es el sistema de recompensa o regulación hedónica, el cual responde a características específicas del alimento, como su olor, color, textura, entre otras, que llaman la atención a pesar de encontrarse en un estado de saciedad (Palmiter, 2007).

1.1. Sistema homeostático: Integración de señales periféricas y centrales

La regulación de la ingesta de alimento en mamíferos, es organizada por el sistema nervioso central (SNC) integrando señales que provienen del sistema nervioso entérico (SNE), sistema nervioso periférico (SNP), el sistema endocrino (SE) y del ambiente. El hipotálamo es una estructura diencefálica que integra las señales provenientes del tracto gastrointestinal tales como las hormonas

Colestoquinina (CCK, por sus siglas en ingles), Ghrelina (GH), el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), además de las señales procedentes de los depósitos corporales, ya sea de disponibilidad a corto plazo (como la glucosa), o a largo plazo (como la leptina). Dicha integración ocurre indirecta o directamente mediante la segregación de diferentes moléculas coordinadas por varios núcleos hipotalámicos (Tortora, 2010) durante un periodo de ayuno, generando la señal de hambre y, después de la ingesta de alimento, una fase de saciedad.

1.1.1. Señalización en la fase de ayuno

En esta fase, el sujeto se encuentra privado total o parcialmente de alimento o agua (debido ya sea a su propia decisión, por falta de alimento o agua en el ambiente u otras razones) lo cual genera una serie de reacciones fisiológicas ampliamente descritas, en otras palabras: es la fase del metabolismo con deficiencia de nutrientes en el aparato circulatorio.

Durante el ayuno el sistema nervioso, monitorea constantemente los niveles de glucosa en sangre; cuando dichos niveles descienden, el páncreas comienza a segregar glucagón, una hormona peptídica, estimulando la conversión del glucógeno (almacén energético a mediano plazo) en glucosa, para su inmediato consumo celular. Sin embargo, el almacén a corto plazo es muy limitado, por ejemplo el hígado puede almacenar en promedio 300 calorías en

forma de glucógeno. Si se prolonga el periodo de privación de alimento se comienza a metabolizar los triglicéridos (almacén a largo plazo) de las células adiposas. Adicionalmente, durante la fase de ayuno se estimula una de las actividades básicas del sistema nervioso simpático (SNS): degradar y utilizar los nutrientes almacenados. La suma de la estimulación nerviosa simpática (específicamente por la estimulación de los axones para inducir la secreción de catecolaminas) y la de glucagón, producen en el tejido adiposo la biotransformación de los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos. El glicerol es captado por el hígado y transformado en glucosa, dejándola disponible para el sistema nervioso central (SNC); mientras que los ácidos grasos pueden ser metabolizados directamente por el resto de las células del organismo (Carlson, 2006).

1.1.2. Señalización en la fase de absorción

En la fase de absorción, es decir, cuando el individuo ingiere alimentos y estos entran en contacto con los diferentes componentes del sistema digestivo o gastrointestinal (GI), se desencadenan señales físicas y químicas en una serie de órganos para informar al sistema nervioso central, respecto a la cantidad, composición y propiedades físicas de los alimentos ingeridos. Las señales físicas o digestión mecánica, se refieren a la actividad motora como la masticación,

deglución, contracción de las paredes gástricas, la distensión en los tejidos y la estimulación de termorreceptores o receptores para presión, entre otros, en el tracto gastrointestinal. Claramente involucran al sistema digestivo que comprende dos grupos de órganos; el primer grupo es el tracto gastrointestinal, es decir, boca, faringe, esófago, esfínter esofágico (cardias) estómago, esfínter gástrico, duodeno, yeyuno, íleo, colon, recto y ano. El segundo grupo, comprende a los órganos digestivos accesorios como los dientes, la lengua, la glándula salival, el hígado, la vesícula biliar y el páncreas (Hernández y Sastre, 1999).

Las señales químicas abarcan desde la estimulación de las papilas gustativas hasta la producción/segregación de los diferentes péptidos y hormonas, como la CCK , GLP-1, péptido YY (PPY) que mandan señales de saciedad al SNC (Harrold *et al.*, 2012).

En esta fase de absorción, la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo se encuentra con mayor activación. El consumo de alimento aumenta la producción de incretinas como el Péptido Inhibidor Gástrico (GIP, por sus siglas en inglés) y el GLP-1, las cuales promueven la liberación de insulina desde el páncreas al torrente sanguíneo. La insulina promueve la transformación de la glucosa en glucógeno para su posterior almacenamiento en el hígado y en la musculatura estriada (Carlson, 2012).

Cuando el bolo alimenticio llega al estómago, éste se mezcla con ácido clorhídrico y pepsina formando el quimo a través de proteinasas (enzimas que rompen el enlace peptídico entre los aminoácidos, degradando así las proteínas). Lentamente el quimo, se va introduciendo al duodeno, donde se mezcla con la bilis y enzimas pancreáticas, formando un líquido viscoso llamado quilo. Una vez en el duodeno, si hay presencia de grasas se comienza a segregar la CCK, la cual provoca estimulación de la vesícula biliar, para que ésta segregue bilis. La bilis ayuda a que se degrade la grasa y sea posible absorberla por las vellosidades intestinales; además la CCK, inhibe las contracciones del estómago, lo cual inhibe la subsecuente entrada de alimento al duodeno (Carlson, 2012).

Por otro lado, la leptina se produce en los adipocitos y funciona como señalizador de saciedad, llegando dicha señal al Núcleo Arcuato del Hipotálamo (ARC), inhibiendo los neuropéptidos orexigénicos y estimulando a los anorexigénicos, aumentando el gasto energético y tratando de mantener el balance energético, para así lograr un adecuado funcionamiento. Así mismo, los Núcleos Dorsomedial (NDM), Ventromedial (NVM) y el Paraventricular (NPV) del hipotálamo presentan receptores a leptina. Otro señalizador de saciedad es el péptido YY (PYY₃₋₃₆). Este péptido se libera en algunas células del tubo digestivo; además activa al receptor Y2r en el ARC, generando un efecto

inhibitorio sobre la producción del neuropéptido Y (NPY) (Koepen y Stanton, 2008; Marti *et al.*, 2004).

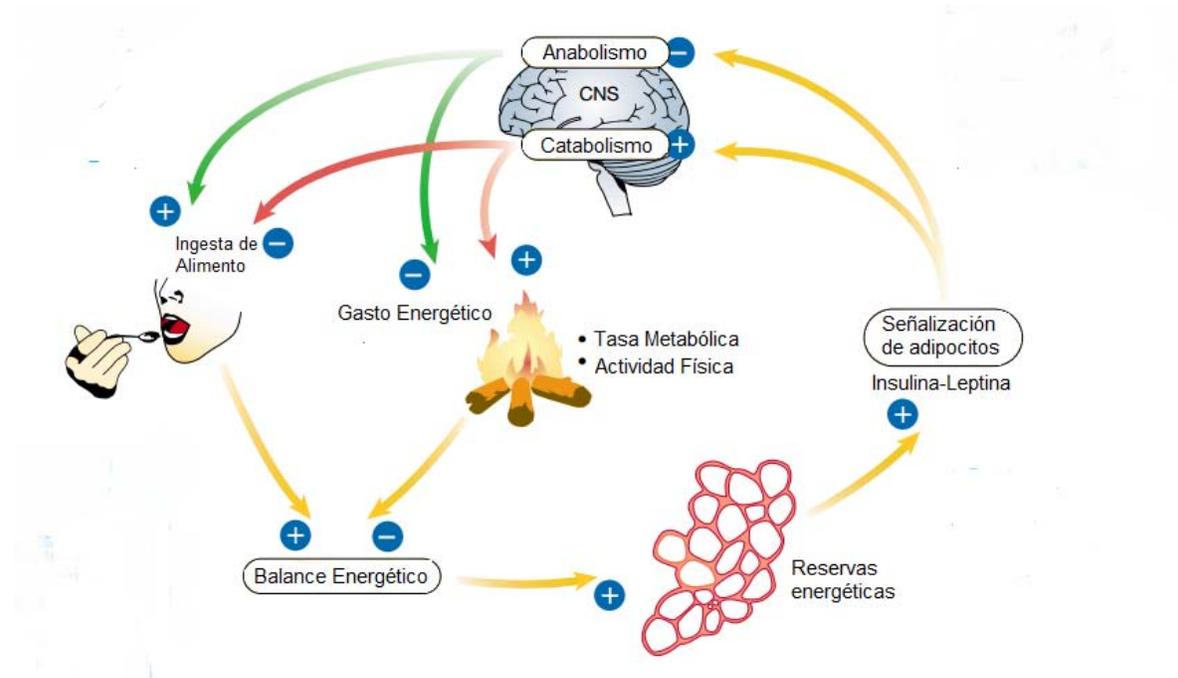


Figura 1. Se muestra las señalizaciones que ocurren cuando ingresa el alimento al cuerpo (Fase de absorción) y cuando el cuerpo se encuentra con escasas de alimento (Fase de ayuno). Indica la importancia del balance energético en la ingesta de alimentos (Schawartz *et al.*, 2000).

1.1.3. Integración de señales en el sistema nervioso: Hambre y Siedad

Durante más de un siglo, responder las interrogantes sobre el proceso de ingesta de alimentos, ha sido el objetivo de muchas investigaciones generando una gran cantidad de literatura al respecto. En algunas de las primeras investigaciones (entre 1940 y 1955) que se llevaron a cabo para comprender los mecanismos cerebrales que están involucrados en la ingesta de alimento, se describió que el área lateral hipotalámica (ALH) y el núcleo ventromedial (NVM)

del hipotálamo fungían como acelerador y freno respectivamente, en el consumo de alimentos (Carlson, 2012). Sin embargo, con el avance tecnológico en este campo de investigación, más recientemente se han descrito diferentes núcleos involucrados en la regulación central para la ingesta de alimento (Schneeberger *et al.*, 2014).

El control hipotalámico de la ingesta de alimento, comprende al núcleo arcuato (ARC), al núcleo paraventricular (NPV), el área lateral hipotalámica (ALH), el núcleo dorsomedial (NDM) y el núcleo ventromedial (NVM) (Schneeberger *et al.*, 2014).

En el núcleo arcuato se encuentran dos grandes poblaciones de neuronas involucradas en el control del apetito y el gasto energético: 1) subconjunto de neuronas orexigénicas que coexpresa: neuropéptido Y (NPY) y péptido relacionado a Agouti (AGRP, por sus siglas en inglés); y 2) subconjunto de neuronas anorexigénicas que coexpresa: transcritto regulado por anfetamina y cocaína (CART) y hormona concentradora de melanina (HCM) (Schneeberger *et al.*, 2014). Este circuito neuronal es crucial para la detección y la integración de las diferentes señalizaciones del sistema periférico. Cabe mencionar que estas dos poblaciones neuronales juntas expresan el receptor de melacortina 4 (MCR4) y el receptor de melacortina 3 (MCR3), formando así el sistema central de melacortina. El neuropéptido Y, se expresa de manera importante en todo el sistema nervioso

central (SNC); particularmente se encuentra alta concentración en el ARC (Gehlert *et al.*, 1987) y su expresión y liberación en el ARC depende de cambios en los niveles energéticos; es decir, disminuye su liberación tras consumir alimentos y aumenta en condición de ayuno (Beck *et al.*, 1990).

El AGRP facilita a que se expresen receptores para las señalizaciones periféricas como la insulina y la ghrelina. Estas neuronas envían proyecciones a los NPV, NDM y ALH. Las neuronas de pro-opiomelanocortina (POMC) producen hormona estimulante de melanocitos (α -MSH), la cual se une al receptor MC4R en el NPV; tanto CART como α -MSH poseen un efecto anorexigénico y estimulan el gasto energético. Por otra parte, el ARC envía proyecciones al NVM, NDM y al núcleo parabraquial (NPB). Adicionalmente, el ARC proyecta al núcleo de tracto solitario (NTS) en el tronco encefálico en donde las conexiones locales entre éste y el núcleo motor dorsal del nervio vago (NMDV) integran la información de estímulos hormonales y neuronales, regulando la conducta de alimentación.

El núcleo paraventricular (NPV) se localiza en la parte anterior del hipotálamo; en este núcleo se expresan los receptores MSH3r/ MSH4r y, además, es un centro importante para la regulación del peso corporal, ya que tiene alto grado de sensibilidad a la administración de péptidos endógenos como el NPY, AGRP y la α -MSH (Stanley, 1986; Kim, 2010).

1.2. Sistema de recompensa en la regulación de ingesta de alimento

Resulta claro que el control y regulación de la ingesta de alimento, no sólo puede ser modulados por un sistema homeostático, en los últimos años se ha comenzado a describir el papel del sistema de motivación-recompensa o regulación hedónica en la ingesta de alimento.

1.2.1. Regulación del sistema de recompensa: Bases neuronales y hormonales

El consumo de alimento palatable mejora el estado de ánimo de las personas (Macht y Mueller, 2007); además, se ha observado que roedores expuestos a un paradigma de condicionamiento de preferencia de lugar (CPP, por sus siglas en inglés) con alimento palatable, llegan a desarrollar preferencia por el lugar asociado con dicho alimento palatable (Sclafani *et al.*, 1998). Por otro lado, estudios con imágenes cerebrales de humanos, muestran que las señales auditivas u olfativas relacionadas con el alimento palatable activan circuitos cerebrales tales como el circuito meso-acumbens y el circuito cortico-limbico (Bragulat *et al.*, 2010; Schur *et al.*, 2009 y Simmons *et al.*, 2005).

El cuerpo estriado, la ínsula y la corteza cingulada anterior, así como las estructuras del cerebro medio, codifican el valor subjetivo de recompensas sea cual sea su categoría (incluidos el sexo o el alimento), mientras que la corteza

orbitofrontal participa en la representación de valores específicos del estímulo (como lo palatable de un alimento) (Kenny, 2011).

El valor hedónico que le asignamos a las recompensas está influenciado por el estado metabólico, sugiriendo que reguladores como la leptina y la ghrelina, participan en la activación del sistema de recompensa. Se ha descrito que el tratamiento con leptina bloquea las propiedades de recompensa de la sacarosa de manera similar a como lo hace el α -flupenthixol, un antagonista de DA (Finglewicz *et al.*, 2001). Además, los receptores para leptina se expresan en el cerebro medio en neuronas dopaminérgicas (DA) en el área tegmental ventral (VTA, por sus siglas en ingles), lo cual sugiere que su participación puede llevarse a cabo a través de la modulación meso-estriatal, inhibiendo al núcleo acumbens (NAc) (Finglewicz *et al.*, 2003).

En estudios con individuos que sufren obesidad se ha observado que la ghrelina incrementa la actividad neuronal en la corteza orbitofrontal, la ínsula y el cuerpo estriado (Malik *et al.*, 2008). Mientras que en estudios realizados en modelos animales como roedores, se reporta que la ghrelina tiene un efecto estimulante en el cerebro medio, además de aumentar el valor hedónico de los alimentos palatables (Perello *et al.*, 2010).

Capítulo 2. Adicción a la comida

La obesidad ha sido un fenómeno particularmente interesante para los estudiosos de la conducta de ingesta de alimentos, así se han propuesto diversas explicaciones, que van desde la pérdida de regulación homeostática hasta la adicción. El concepto de “adicción a la comida”, se ha utilizado de manera coloquial, y en los últimos años, se ha generado toda una serie de debates a su alrededor; por ejemplo, en el Seminario de Conducta Alimenticia de la Universidad de Columbia se planteó que este concepto implica un paralelismo con las conductas adictivas observadas en individuos que consumen drogas de abuso como nicotina, cocaína u opioides (Ahmed, Avena, Berringe *et al.*, 2013; Avena, 2010). Estas moléculas modifican la forma en que funcionan normalmente los mecanismos de recompensa anteriormente mencionados (véase capítulo 1); así mismo, patrones conductuales patológicos relacionados a la ingesta de alimento, pueden producir modificaciones funcionales en el mismo circuito, dando como resultado síntomas y signos análogos a los observados en individuos que presentan adicción a drogas de abuso; de ello se deriva el término “adicción a la comida”. Por ejemplo, existen personas que comen para escapar de un estado de ánimo negativo como tristeza, ansiedad o frustración; al consumir alimentos activan el circuito de recompensa, el cual está adaptado evolutivamente para desencadenar una serie de reacciones fisiológicas que en suma generan un

estado agradable tras ingerir los alimentos, particularmente alimentos palatables; es decir, aquellos ricos en carbohidratos y/o grasas., En otras palabras, la persona busca amortiguar o eliminar una condición desagradable mediante el consumo de alimentos y, al ser efectivo, incrementa la probabilidad de repetir la conducta (Ifland *et al.*, 2009). En 2012, el equipo de colaboradores de Volkow, elaboró un trabajo de revisión en el cual revisó diferentes trabajos experimentales en los cuales reportan similitud entre los patrones de actividad del AVT, NAc, la corteza frontal en sus porciones orbital y dorsolateral de individuos adictos a drogas de abuso y con obesidad. En ambos casos se presentan conductas típicas de pérdida de control y sobreconsumo, en los pacientes con obesidad se observa una búsqueda compulsiva por determinados alimentos (Volkow *et al.*, 2008; Volkow *et al.*, 2012). Sin embargo, la relación entre la modificación funcional en los sistemas neurobiológicos y la obesidad, no es causa y efecto directo, sino que también deben considerarse las variables ambientales a las que el paciente adicto y el obeso, están expuestos.

2.1. Componentes de la adicción.

El sistema de recompensa reacciona, de manera diferencial a la entrada de diferentes sustancias, que pueden resultar muy placenteras para el individuo, modificando así, por ejemplo, la sensibilidad de los receptores, la disponibilidad de

los neurotransmisores en el espacio sináptico, cambiando así parte del repertorio conductual del organismo. Por lo que podemos, hablar de un patrón adictivo, cuando el individuo consume de manera descontrolada la sustancia de abuso, modificando así su biología, psicología y ambiente en el que se desenvuelve; además de manera adicional, los individuos adictos sobrevaloran la droga por encima de cualquier otro reforzador.

Como se ha descrito con anterioridad en este trabajo, son tres los elementos o características que se presentan con la adicción; dichos elementos son: atracón (*bingeing*), el cual se define como episodios de consumo abrupto en un período relativamente corto, regularmente se presentan después de la privación o abstinencia; síndrome de abstinencia (*withdrawal*), que es un conjunto de signos conductuales apreciables ante la ausencia de la sustancia de abuso y, finalmente, la compulsión o deseo (*craving*), que se presenta como el incremento de la motivación para obtener el estímulo satisfactor, por lo general después de un periodo de abstinencia. Así mismo, estos componentes también pueden estudiarse como etapas no necesariamente secuenciales de la adicción, ya que la compulsión o búsqueda, es un desencadenante, para después presentar algunos de los signos conductuales que se asocian con la ausencia de alguna sustancia, es decir, el síndrome de abstinencia.

2.1.1. Compulsión o búsqueda (*craving*)

La búsqueda o compulsión por obtener determinado reforzador, se presenta cuando la motivación incrementa, usualmente después de una privación del mismo. Ratas que son sometidas a un programa de acceso intermitente o de restricción/realimentación, están dispuestas a trabajar por mayor tiempo para obtener un reforzador (Avena, 2010), lo cual nos indica que hay un cambio en la motivación de los organismos, además de que hay una búsqueda dirigida al azúcar.

2.1.2. Síndrome de abstinencia (*Withdrawal*)

El síndrome de abstinencia es el estado generado en el organismo por la ausencia de la droga; caracterizándose por producir los efectos fisiológicos contrarios a la administración de la droga, además de todo un conjunto de síntomas emocionales y motivacionales, por ejemplo anhedonia, disforia, etc. El organismo genera mecanismos compensatorios, ante una gran ingestión de droga, entonces al retirar la sustancia de abuso, el organismo se encuentra bajo los efectos de estos mecanismos (Lowinson *et al.*, 2005).

En los trabajos de Siegel (2000, 2005), si un contexto puede provocar respuestas de compensación condicionada, cuando se retira la droga la misma situación de uso habitual de la sustancia en cuestión deberá producir efectos

opuestos a la droga. Además, la aparición de los síntomas del síndrome de abstinencia, dependerá de las adaptaciones sinápticas y fisiológicas que produce cierta droga específica.

En el caso de la adicción a la comida, se ha observado que tras la inducción de alimentación tipo atracón con un programa de restricción/realimentación y la administración de naloxona, se presenta un síndrome de abstinencia parecido al que se desarrolla con opioides (Colantouni, 2002). Por otra parte, el síndrome de abstinencia tardío puede describirse como un conjunto de alteraciones en la regulación del sistema nervioso vegetativo o sistema nervioso autónomo y de las funciones cognoscitivas y perceptuales básicas, que persisten durante un largo periodo (semanas, meses o años). Este cuadro causa múltiples trastornos físicos, cognoscitivos y perceptuales en el paciente, dificultando el desarrollo de una vida saludable y autónoma; así mismo, contribuye a precipitar los procesos de recaída en los hábitos de consumo.

Cabe aclarar, la diferencia entre la sensación de hambre, con los síndromes de abstinencia relacionados con alimento, ya que el hambre responde meramente a la regulación del sistema homeostático, mientras que la regulación para el síndrome de abstinencia se da, principalmente, por el sistema de recompensa.

2.1.3. Atracón (*Binge*)

La conducta de atracón, hace referencia al consumo excesivo de una droga de abuso o de alimento, el cual se presenta después de un largo periodo de privación. Diversos autores refieren que éste elemento se presenta con bastante frecuencia en las personas que presentan o desarrollan obesidad, en dicho caso se utiliza la designación de “alimentación tipo atracón”, caracterizado por episodios de consumo discreto, rápido y excesivo, no necesariamente controlado por las señales de hambre o necesidades metabólicas (Brownley *et al.*, 2007). Además, la alimentación tipo atracón se ve acompañada por sentimientos de pérdida de control y sensaciones psicológicas negativas (Ifland *et al.*, 2009). Avena (2010), menciona que la característica importante para la propuesta de la teoría de adicción a la comida es el atracón.

La neurobiología de la conducta de ingesta tipo atracón, se asocia con las vías de motivación-recompensa, siendo los principales neurotransmisores involucrados, la dopamina (DA) y opioides. Los opioides endógenos en el núcleo accumbens shell (NAcs), se han vinculado con las propiedades reforzantes y hedónicas de la comida (Mathes *et al.*, 2009); el consumo de alimentos ricos en lípidos y/o carbohidratos aumentan la actividad de neuronas DAérgicas en el NAc y otras vías vinculadas al sistema de motivación-recompensa (Kelley, Schiltz, y Landry, 2005).

Capítulo 3. Modelos de estudio para la adicción a la comida.

El interés por comprender la ingesta excesiva de alimento, ha llevado a diferentes grupos de investigación, al desarrollo de distintos modelos para estudiar los cambios fisiológicos y conductuales que caracterizan a trastornos como la obesidad, anorexia, bulimia, etc.

Entendiendo que un modelo, se refiere a una representación simplificada de la realidad o de un fenómeno en particular, que se desarrolla para facilitar su comprensión y estudio, y así permitir ver de forma clara y sencilla las distintas variables y las relaciones que se establecen entre ellas. Smith (1989), propuso una clasificación para los modelos de estudio en ingesta de alimento:

- Etiológicos. Los cuales se basan en la misma causa subyacente al desorden en seres humanos. Por ejemplo, la genética de la obesidad.
- Isomórficos. Diseñados para simular la sintomatología clínica. Por ejemplo, la hiperfagia o el incremento en los depósitos de grasa.
- Mecanísticos. Basados en el mecanismo neurobiológico que esté vinculado con el desarrollo y mantenimiento de la consecuencia. El hiperinsulinismo y el aumento de la lipoproteína lipasa, son ejemplo de éste tipo de modelos.
- Predictivos. Se utilizan para probar las intervenciones. La prueba de algún fármaco con efectos orexigénicos o anorexigénicos.

Sin embargo, debido a la poca información que tenemos con respecto a las áreas cerebrales relacionadas con el desarrollo y mantenimiento de la sintomatología de los trastornos alimenticios, al menos los modelos etiológicos, mecanísticos y predictivos, son los menos utilizados para la evaluación de la ingesta de alimento. Mientras que los modelos isomórficos, han sido aplicados más ampliamente.

Cabe aclarar, que algunas características de la adicción, se han utilizado como herramientas para medir la adicción en sí misma, tal es el caso de la inducción de ingesta tipo atracón, ya que es un elemento muy importante para la adicción a la comida. Así, los modelos que se han desarrollado para inducirlo, también nos facilitan el acceso a los otros dos componentes de la adicción.

3.1. Formas de estudio: compulsión o búsqueda (*Craving*).

Una de las herramientas más útiles para conocer el aumento, mantenimiento o decaimiento de la valoración del reforzador, son los programas de razón progresiva (PR), descritos por Hodos en 1961. Consiste en someter al organismo a condiciones específicas de motivación y asociación para que emita una respuesta determinada (presionar una palanca, rotar a un carrete, presionar una tecla, etc.) en una razón inicial (ej. razón de 1) para obtener por primera vez un reforzador; posteriormente se aumenta el criterio para obtener el reforzador (ej.

razón 3), si el sujeto alcanza el criterio, inicia un nuevo ensayo con un nuevo incremento en el criterio (ej. razón 5), esto se realiza con incrementos sucesivos en el requisito de respuesta hasta que el criterio es suficientemente elevado para que el organismo deje de responder durante un periodo determinado. Al valor criterio en el que el organismo presenta la máxima respuesta se le llama punto de quiebre o “breaking point” (Hodos *et al.*, 1963). Wojnicki y colaboradores (2007) encontraron que el punto de quiebre es mayor en ratas que han sido expuestas a un protocolo de acceso limitado a grasa vegetal, dicho efecto se bloqueaba tras la administración sistémica de 1.0 mg/kg de baclofen, un agonista GABAérgico para los receptores metabotrópicos GABA_B.

3.2. Formas de estudio: Síndrome de abstinencia (withdrawal)

En función del síndrome de abstinencia a opioides, los principales signos que se pueden observar son sudoración, náuseas, diarreas, calambres, temblores, dilatación pupilar y espasmos. Colantuoni y colaboradores (2002) reportaron que ratas sometidas a un programa de restricción/retroalimentación con sacarosa, tras la administración subcutánea 3.0 mg/kg de naloxona (un antagonista opioide), presentaron síndrome de abstinencia similar al producido por el retiro súbito de agonistas a opioides, se observó castaño de dientes, temblor en los cuartos traseros y sacudimiento de cabeza.

3.3. Modelos de estudio: Atracón (binge)

Como se ha ido mencionando a lo largo de este trabajo (Vease cap. 2), la conducta de atracón, se ha considerado el componente importante para una nueva explicación de la etiología de la obesidad, es por ello que la validación de modelos animales, ha mantenido a varios grupos de investigación trabajando para lograrlo, de dichos esfuerzos, se han derivado 4 modelos, los cuales son descritos a mayor detalle en el trabajo de Corwin y Buda (2004):

- Alimentación falsa (*Sham-feeding*): Este tipo de procedimiento, implica que a los organismos se les coloque una fístula gástrica, para impedir que el alimento ingrese al tracto gastrointestinal, lo cual hace que los organismos con la fístula abierta consuman grandes cantidades de alimento en comparación de aquellos que tienen la fístula cerrada.
- Basados en ciclos de Restricción/Realimentación: este tipo de modelo consiste en ciclos de acceso-privación de un alimento palatable, donde en los días de privación el organismo suele bajar de peso, y en los días de realimentación vuelven a su peso normal.
- Basados en el estrés: se utiliza un estímulo estresante para poder inducir el patrón de ingesta tipo atracón, por ejemplo, pincharle la cola a las ratas, choques eléctricos, restricción de movimiento.

- Acceso limitado: se maneja un acceso intermitente de un alimento palatable, tratando de simular las condiciones de privación, que realizan los seres humanos con los alimentos denominados prohibidos. Un ejemplo de este tipo de modelos, es el desarrollado por Corwin, donde se les acceso a Crisco ®, por 2 horas, tres veces a la semana.

3.3.1. Modelos de acceso limitado, restricción/realimentación y de alimentación falsa

Todos los modelos aportan información útil en el estudio de la ingesta tipo atracón, sin embargo los más utilizados, son el de acceso limitado, el de restricción/realimentación y el de alimentación falsa, ya que nos permiten observar con mayor claridad el escalamiento conductual que se presenta en el desarrollo de la alimentación tipo atracón. Como ya se ha mencionado, estos modelos están diseñados para parecerse a la sintomatología que se presenta en seres humanos.

3.3.1.1. Modelos de acceso limitado

En estos modelos el protocolo experimental que se sigue, para la inducción de la alimentación tipo atracón, consiste en darle acceso a los sujetos por un periodo de 2 horas solamente por tres días de la semana, los cuales son salteados (Lunes, Miércoles y Viernes, son los que utilizan en el laboratorio de Corwin). Este

protocolo, es mayormente utilizado para inducir el atracón con manteca vegetal (Crisco), sin embargo también ha resultado ser eficaz para la inducción del atracón con una solución de sacarosa (Wojnicki *et al.*, 2007).

Uno de los supuestos de este modelo, es la restricción que realizan algunos pacientes obesos, ante los llamados “Alimentos prohibidos”, es decir, el patrón de estas personas, suele ser un alto consumo de alimentos ricos en grasas y/o carbohidratos, para después dejar de comerlos. En el desarrollo de este protocolo se ha observado que los organismos suelen consumir altas cantidades de grasa cuando se encuentra disponible y, los días subsecuentes sin acceso a dicho alimento, la ingesta de alimento estándar se ve reducida como posible mecanismo compensatorio de la gran ingesta calórica que se ha dado con la disponibilidad de la grasa (Corwin *et al.*, 2004).

3.3.1.2 Modelos de restricción/realimentación

Avena en 2006, propuso que para el desarrollo de ingesta tipo atracón se debería emplear un modelo en el cual se simule una cantidad similar de privación al que las personas con este patrón suelen mostrar antes de que se exhiba el atracón. Así, propusieron un modelo con indicadores precisos sobre el ciclo de acceso/privación con la duración de 12 horas para cada fase, teniendo acceso a la solución de sacarosa con una saturación de 10% o 25% de glucosa durante el

acceso al alimento estándar de laboratorio. Después de un mes de inducción, los sujetos presentan conductas similares a las que se observan en el patrón de un individuo adicto a sustancias de abuso (Avena, 2006).

3.3.1.3 Modelos de alimentación falsa

Una de las ventajas de utilizar este modelo, es que el bolo alimenticio no entra al tracto intestinal, lo cual nos permite separar la retroalimentación tanto positiva como negativa intestinal. Además permite usarlo como un modelo para estudiar los efectos de purga (Smith, 1989).

Diversos trabajos en los cuales se ha empleado este modelo, reportan que las ratas sometidas a él, presentan un incremento de liberación dopaminérgica en el NAc, aunado a un pico tardío en los niveles de acetilcolina, lo cual indica una saciedad tardía (Avena *et al.*, 2008c).

Capítulo 4. Planteamiento del problema .

4.1. Justificación

Dado que los estudios en modelos animales de ingesta tipo atracón utilizados por la Dra. Avena, no dejan de manera clara cual es el efecto de la privación del alimento estándar en el desarrollo del escalamiento conductual de la ingesta tipo atracón o si el hecho de utilizar una privación de 12 horas modifica el desarrollo de la conducta ingesta tipo atracón, de manera independiente a la privación de la solución sacarosa, nosotros decidimos eliminar la privación de alimento en el protocolo de inducción utilizado en el laboratorio de Avena, para observar si a pesar de que los organismos se encontrarían privados de alimentos, éstos podrían presentar atracones de la solución sacarosa, además se realizaron pruebas post-inducción para observar si el efecto del aumento de la privación de la solución sacarosa y del alimento estándar provocarían un aumento en el patrón ya adquirido de ingesta tipo atracón y al final, se colocó un acceso libre de alimento, para observar si, el solo aumento de la privación de la solución sacarosa, haría que los sujetos aumentaran su consumo. Así que para cada una de las manipulaciones se registraron el consumo de solución sacarosa, peso corporal, consumo de agua y consumo de alimento.

4.2. Objetivos

Evaluar si el acceso al alimento estándar de laboratorio durante 24 horas y a una solución sacarosa al 10% durante 2 horas, inducen la conducta de ingesta tipo atracón en ratas.

Observar el efecto de la privación o acceso *ad libitum* de alimento estándar, sobre el patrón de ingesta tipo atracón inducido por sacarosa al 10%.

Observar cuanto tiempo se mantiene estable la conducta de ingesta tipo atracón en ratas, independientemente de la privación o acceso *ad libitum* de alimento estándar.

4.3. Hipótesis

Ha: El acceso de 24 horas de alimento estándar afectará el desarrollo de la alimentación tipo atracón.

Ho: El acceso de 24 horas de alimento no modificará el desarrollo de la conducta de ingesta tipo atracón.

Ha: La reducción de la duración del acceso de la solución sacarosa, hará que se exhiba el patrón de ingesta tipo atracón.

Ho: La reducción de la duración del acceso de la solución sacarosa no tendrá efecto sobre el desarrollo del patrón de ingesta tipo atracón.

Ha: Al aumentar la privación de la solución sacarosa la conducta de atracón será mayor con respecto a su adquisición.

Ho: Al aumentar la privación de la solución sacarosa la conducta de atracón se mantendrá similar con respecto a su adquisición.

Capítulo 5. Método

5.1. Sujetos

Se utilizaron 12 ratas macho de la cepa Wistar con 60 días de edad y peso de 250-350g al inicio del experimento. Los sujetos se mantuvieron alojados individualmente en cajas de policarbonato transparente, en un cuarto con temperatura (21 ± 1 °C) y humedad ($70\pm 10\%$) constantes, bajo un ciclo de luz-oscuridad de 12-12 h iniciando a las 8 am. Los sujetos tuvieron acceso libre al agua y al alimento estándar de laboratorio para obtener una línea base del peso durante 3 días; posteriormente fueron mantenidos con restricción de acceso al alimento hasta alcanzar el 85% de su peso corporal a fin de asegurar la motivación para consumir el alimento.

5.2. Materiales

Se utilizaron inicialmente 6 botellas de vidrio, sólo para el acceso a la sacarosa del grupo control y, para el grupo de atracción se utilizaron 6 probetas graduadas de 50 ml; sin embargo, al observar que el consumo era mayor de 50 ml, se comenzó a utilizar botellas de vidrio (6) para el grupo de atracción. El consumo de alimento estándar y el consumo de la solución sacarosa se registró por la diferencia del peso de los residuos respecto del peso del alimento o solución disponible; éstos y el peso corporal se registraron con precisión de un decimal de

gramo con una báscula marca OHAUS CORPORATION ®, modelo YS serie, (USA).

5.3. Alimentos

La comida estándar consistió en Rodent Laboratory Chow 5001 (Purina ®, 3.36 cal/gr). Como inductor de la ingesta tipo atracón se utilizó una solución sacarosa al 10% (v/p) (0.6 M), la cual se elaboró con azúcar refinada y agua potable (0.4 cal/ml).

5.4. Procedimiento

5.4.1. Fase 1. Manipulaciones iniciales

Se tomó una línea base para obtener el promedio del peso para cada rata, durante los primeros 3 días después de haber llegado al bioterio del laboratorio, lo cual también se consideró como fase de habituación. Posteriormente se calculó el 85% del peso promedio y se limitó el acceso a 5 g de alimento por cada 100 g de peso corporal.

Un vez que los sujetos llegaron al 85% de su peso corporal se dio un suplemento de alimento para mantener el peso corporal en este nivel y comenzaron las manipulaciones experimentales para la inducción de la alimentación tipo atracón (figura 4.1.A).

Cabe aclarar, que esta muestra de sujetos, fungió como control para otro experimento de razón progresiva, donde se observaría el efecto de la ingesta tipo atracción sobre la valoración subjetiva del reforzador.

5.4.2. Fase 2. Inducción de alimentación tipo atracción.

Se realizó una combinación de los protocolos desarrollados por Avena y Hoebel (2006), Avena y colaboradores (2008) y Corwin y Buda-Levin (2004). El utilizado en el laboratorio de Avena y Hoebel, consiste en dar acceso al alimento estándar por 12 horas, traslapándose con un acceso de solución sacarosa al 10%, continuando una privación de 12 horas; mientras que el protocolo utilizado y desarrollado por Corwin, se da acceso a la solución palatables únicamente 2 horas, 3 veces a la semana.

El protocolo, que se utilizó en la presente investigación, consistió en dar acceso *ad libitum* al alimento estándar y acceso a la solución palatables 2 horas diarias.

Se asignaron de manera aleatoria 6 ratas al grupo control y 6 al grupo de atracción. El grupo control tuvo acceso 24 horas a la solución sacarosa al 10%, que se sincronizaba con 24 horas de acceso al alimento estándar de laboratorio (90 gramos) y con acceso *ad libitum* al agua. El grupo de atracción tuvo acceso a la solución sacarosa durante 2 horas diarias a la misma hora (18:30 a 20:30 hrs), con

acceso al alimento estándar de laboratorio por 24 horas (90 gramos) y acceso *ad libitum* a agua. Esta fase tuvo una duración de 24 días (Figura 4.1.B).

5.4.3. Fase 3. Evaluaciones después de inducir la alimentación tipo atracón

5.4.3.1. Privación al alimento estándar de laboratorio

Una vez concluida la fase de inducción de alimentación tipo atracón, todos los sujetos se mantuvieron privados de alimento, es decir, sólo se les daba acceso al alimento necesario para permanecer con un peso corporal cercano al 85% del promedio inicial (5 g de alimento por cada 100 g de peso corporal), durante dos semanas. En el día 14, después de la inducción de la ingesta tipo atracón, se presentaron nuevamente las condiciones de inducción para observar el efecto de la ausencia de alimento estándar sobre el patrón de ingesta tipo atracón. Los registros se llevaron a cabo cada semana, es decir, al día 15 después de la inducción 3 ratas del grupo control y 3 del grupo control, formaron el grupo de 6 ratas a las que se le colocaron las condiciones, mientras que a las otras 6 se les realizó la evaluación una semana después (figura 4.1.C).

5.4.3.2. Acceso *ad libitum* a alimento estándar de laboratorio

Al terminar las mediciones con privación de alimento, se les dio a los sujetos acceso libre al alimento estándar, y al igual que en la fase anterior, se dejaron pasar 15 días, después de la última post-evaluación.

Siguiendo la misma lógica, los registros se llevaron a cabo usando sólo 6 sujetos por semana (3 del grupo de atracón y 3 del grupo control).

En todas las fases se registró el peso corporal, consumo de agua, el consumo de alimento estándar de laboratorio y el consumo de la solución sacarosa al 10% de todos los sujetos, dichos registros se llevaron a cabo 2 veces al día: Al inicio de la colocación de las condiciones y al suspender las condiciones de la inducción.

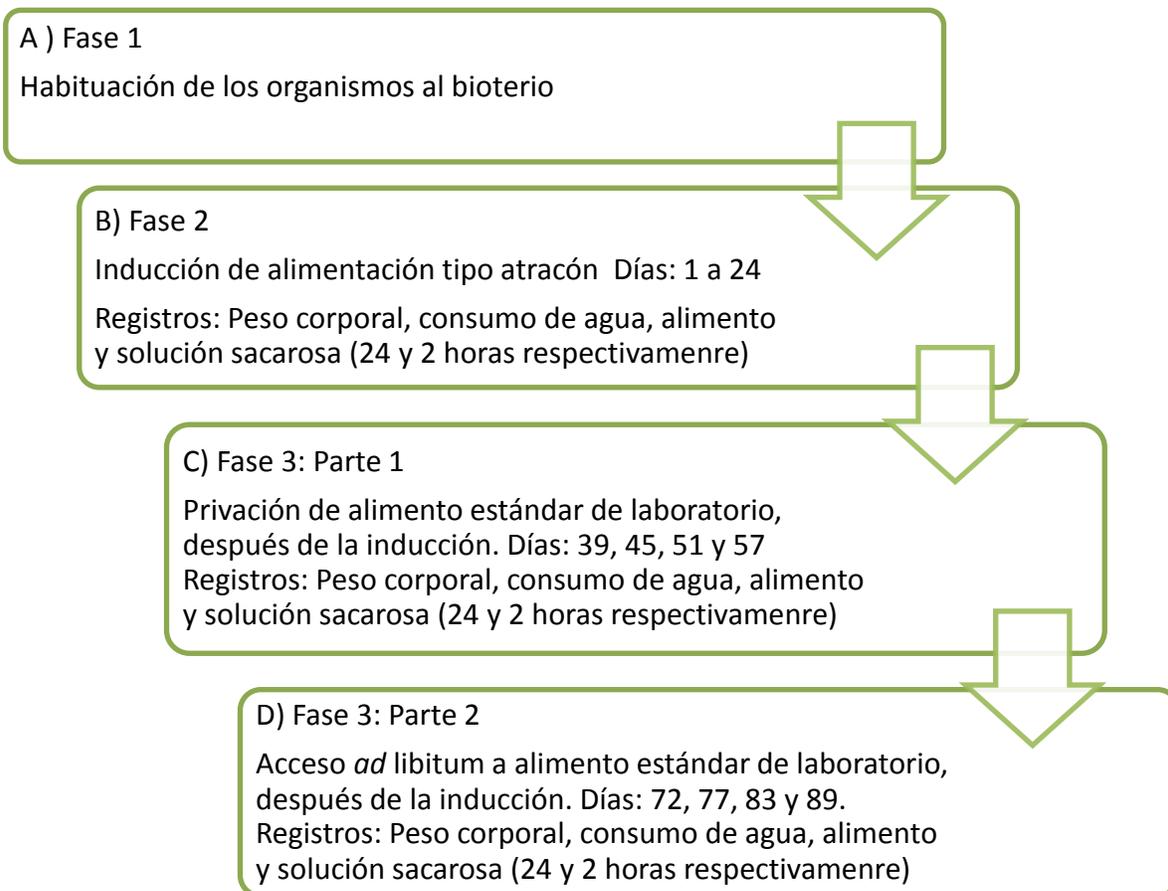


Figura 4.1. **Diseño experimental.** Se muestran las etapas del experimento de inducción y efecto de la privación o acceso *ad libitum* al alimento estándar de laboratorio a la ingesta tipo atracón y los registros que se llevaron a cabo en cada una de las fases experimentales.

Capítulo 6. Resultados

6.1. Fase 1: Manipulaciones iniciales

6.1.1. Registro de peso corporal

Se muestra el peso corporal de los tres días que se utilizaron para que los sujetos alcancen el 85% de su peso corporal, el cual en promedio corresponde a que los sujetos estuvieran dentro de un rango de 240-320 g (Véase figura 6.1.1).

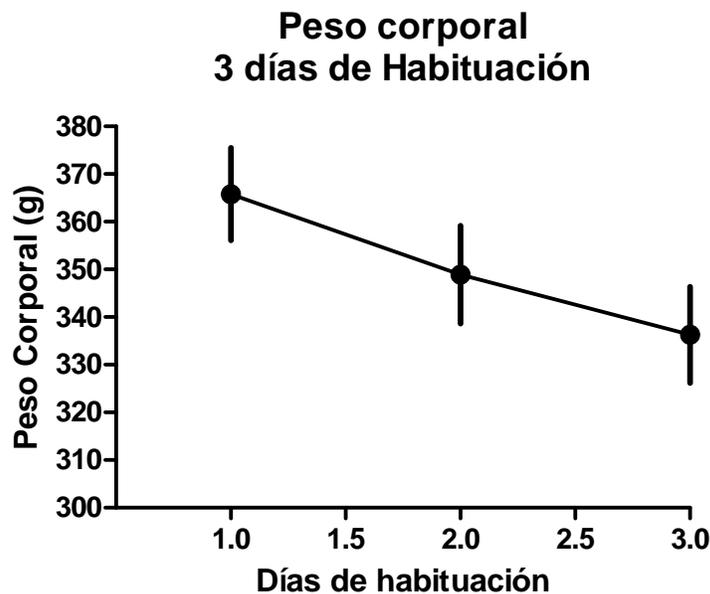


Figura. 6.1.1. Peso corporal durante los tres días de habituación. En el eje de las abscisas se muestran los días de habituación, y en el eje de la ordenadas se indica el peso corporal en gramos, (n=12). Día 1 (365.8±9.707); Día 2 (348.9±10.260); Día 3 (336.3±10.100). Media ±Error Estándar

6.2. Fase 2. Inducción de alimentación tipo atracón con sacarosa al 10%

6.2.1. Consumo de sacarosa

Al inicio de la inducción (primer día) los sujetos tanto del grupo control como del grupo experimental tuvieron un consumo similar de la solución sacarosa, ya

que la prueba t que se aplicó para comparar el consumo, no resultó estadísticamente significativa (Ver figura 6.2.1).

Para observar si la conducta de atracón se presentó en el grupo con acceso limitado (grupo de atracón), se realizó un ANOVA de dos factores con medidas repetidas (Condición X Día), el cual arrojó que conforme pasaron los días, el grupo de atracón fue aumentando su consumo de sacarosa, en comparación con el grupo control, el cual disminuyó su consumo ($F[1, 23]=30.11, p<0.05$).

Protocolo de inducción de alimentación tipo atracón

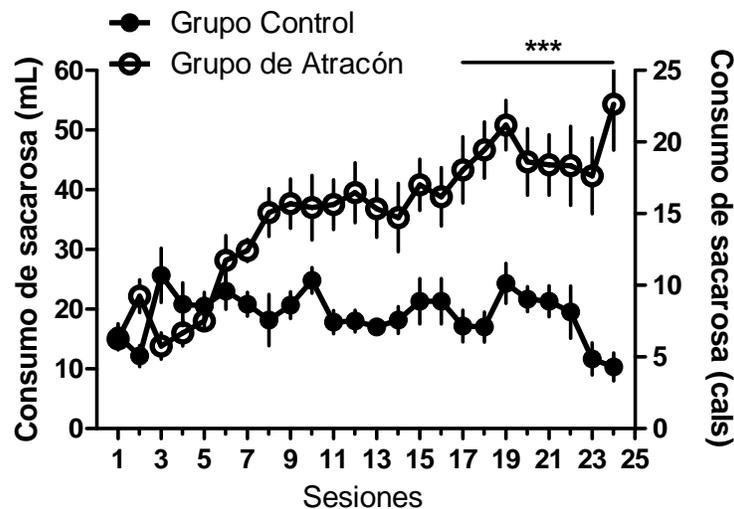


Figura. 6.2.1. Inducción de alimentación tipo atracón. En el eje de las ordenadas se observa las sesiones de inducción, en el eje derecho de las abscisas se muestra el consumo de sacarosa en mililitros y en el eje izquierdo de las abscisas el consumo de sacarosa en calorías. Los datos se muestra como Media \pm Error Estándar; (***, $p < 0.0001$).

6.2.2. Consumo de alimento estándar: Durante 2 y 24 horas de acceso

Se dió acceso al alimento y se registró a las 2 hr (primer registro), los sujetos (ambos grupos) permanecieron con acceso al alimento estándar y su consumo se registró a las 24 hrs (segundo registro).

Tanto para el acceso de 24 y 2 horas se realizó un ANOVA de dos factores (Condición X Días) con medidas repetidas. Para la condición de 2 horas (ver figura, 6.2.2a) dicho análisis reveló que el factor días fue estadísticamente significativo ($F[1,23]=4.264, p<0.0001$), lo cual nos indica que conforme fueron pasando las sesiones de inducción, el consumo que se presentó al inicio de la inducción fue diferente al final de la aplicación del protocolo, por otro lado el factor de condición (el cual hace referencia a los grupos utilizados en el presente experimento) reveló que el consumo fue estadísticamente significativo ($F[1,23]=9.049, p<0.05$); sin embargo, al realizar la prueba *post-hoc* de Bonferroni, se observó que el único día donde se vio un cambio entre grupos fue en el día 7. Sin embargo el efecto de la interacción de estos factores, el análisis reveló no ser estadísticamente significativo.

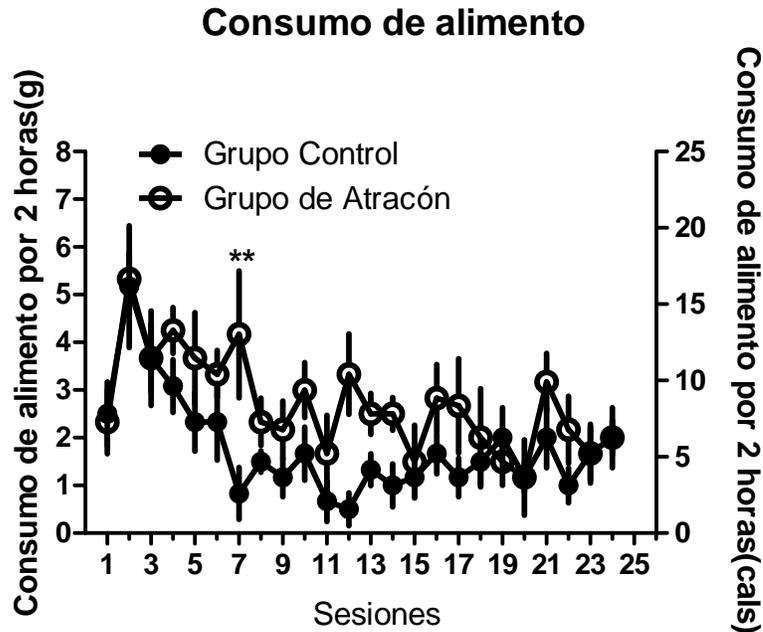


Figura. 6.2.2a. Consumo de alimento durante 2 horas. El eje izquierdo de las ordenas muestra el consumo durante las primeras 2 horas de acceso en gramos; el eje derecho de las ordenas indica el consumo de alimento en calóricas y el eje de las abscisas indica las sesiones de inducción. Los datos se muestra como Media \pm Error Estándar; (**, $p < 0.001$).

Para la duración de 24 horas, además de realizarse el ANOVA de dos factores con medidas repetidas, se realizó una prueba t (sólo se tomaron en cuenta datos del primer día de inducción de ambos grupos), la cual indicó que al inicio de la inducción, el consumo no fue diferente entre grupos. Mientras que el ANOVA de dos factores con medidas repetidas indicó que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos, pero reveló diferencias estadísticamente significativas para el consumo intra-grupos a lo largo de la inducción ($F[1,23]=13.11$, $p < 0.0001$) (Ver figura, 6.2.2b).

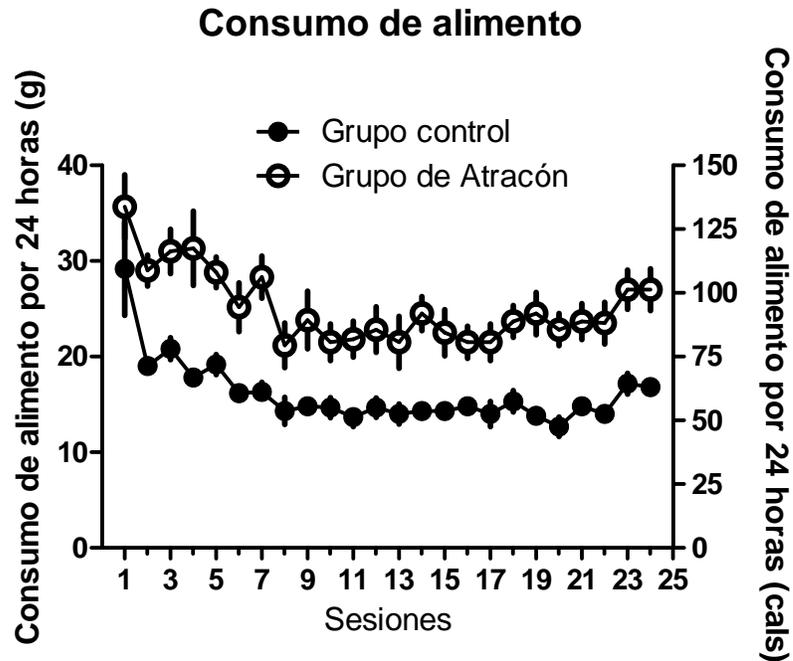


Figura. 6.2.2b. Consumo de alimento durante 24 horas. El eje izquierdo de las ordenas muestra el consumo durante 24 horas en gramos; el eje derecho de las ordenas indica el consumo de alimento en calóías y el eje de las abscisas indica las sesiones de inducción. Los datos se muestra como Media \pm Error Estándar; (***, $p < 0.0001$).

6.2.3. Consumo de agua: durante 2 y 24 horas de acceso

Para verificar que el alto consumo en el acceso de 2 horas de la solución sacarosa se debiera a lo palatable de dicha solución y no al hecho de que las ratas se encontraran sedientas, se realizó la medición de consumo de agua, a los dos tiempos de acceso: 2 y 24 horas.

En ambas duraciones de acceso, se realizó un ANOVA de dos factores (Condición X Días) con medidas repetidas, el cual indicó para el acceso de 2 horas que no hubo diferencias estadísticamente significativas ($F[1,23]=1.150$, $p < 0.3088$) entre grupos, es decir, que el consumo de agua que se presentó fue

similar para ambos grupos. Sin embargo, dentro del mismo grupo si se presentaron cambios en el consumo de agua ($F[1,23]=9.302$, $p<0.0001$). Donde la prueba *post-hoc*, mostró que dicho cambio se presento en el día 19 (Ver figura 6.2.3a).

En el acceso de 24 horas, el ANOVA resultó ser estadísticamente significativo, ($F[1,23]=157.2$, $p<0.0001$), por consiguiente el consumo de ambos grupos fue distinto, en otras palabras, el consumo del grupo de atracón fue mayor en contraste con el grupo control (Ver, figura 6.2.3b). La prueba *post-hoc* de Bonferroni indico que dicho cambio se presento a partir del segundo día de inducción.

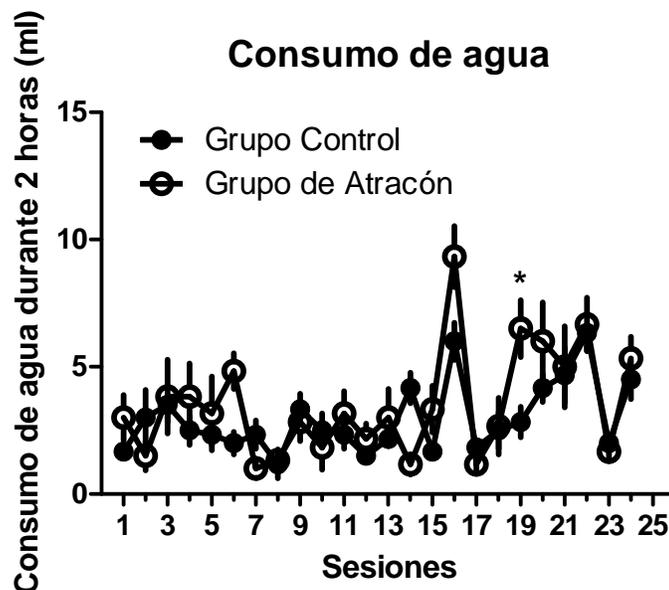


Figura. 6.2.3a. consumo de agua por 2 horas. El eje de las ordenadas muestra el consumo de agua en mililitros, el eje de las abscisas señala las sesiones de inducción. Los círculos cerrados representan al grupo control, los círculos abiertos representan al grupo de atracón. Los datos se muestran como Media \pm Error Estándar. (*, $p<0.05$)

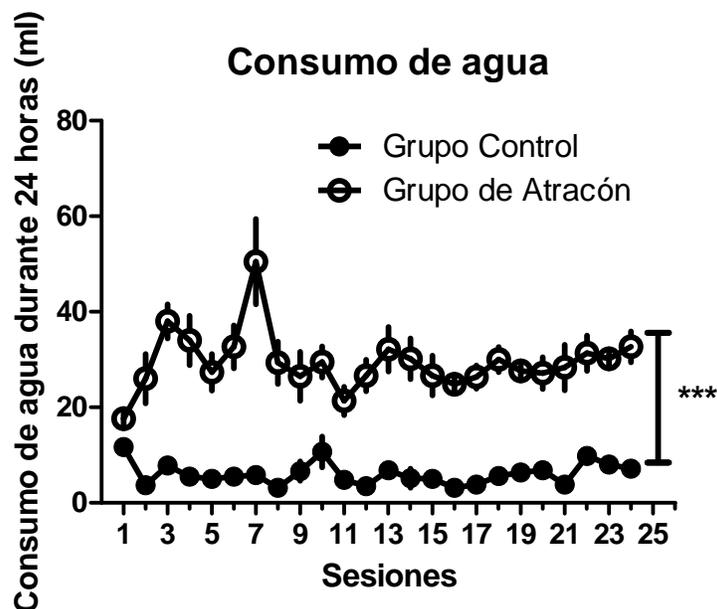


Figura. 6.2.3b. Consumo de agua por 24 horas. El eje de las ordenadas muestra el consumo de agua en mililitros, el eje de las abscisas señala las sesiones de inducción. Los círculos cerrados representan al grupo control, los círculos abiertos representan al grupo de atracón. Los datos se muestra como Media \pm Error Estándar; (***, $p < 0.0001$).

6.2.4. Registro de peso corporal

Se realizaron mediciones del peso corporal cada 24 horas, para observar si éste se veía modificado a lo largo de la inducción de la alimentación tipo atracón. Se realizó un ANOVA de dos factores con medidas repetidas (Condición X Día); el cual reveló que el peso corporal cambio a lo largo de la inducción, ya que el análisis indico diferencias estadísticamente significativas ($F [1, 23] = 68.07$, $p < 0.0001$) (Ver figura 6.2.4)

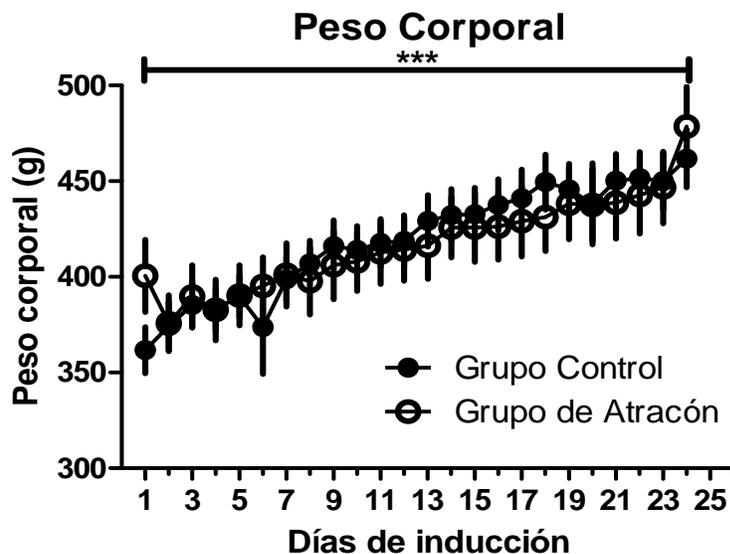


Figura. 6.2.4. Peso corporal. En el eje de las abscisas se indica los días de inducción de la conducta de ingesta tipo atracón; mientras que en el eje de las ordenadas, se muestra el peso corporal en gramos. Los datos se muestra como Media \pm Error Estándar; (***, $p < 0.0001$).

6.3. Fase 3: Evaluaciones después de la inducción de alimentación tipo atracón

6.3.1. Evaluación con privación y acceso libre al alimento estándar

Una vez que se determinó que el patrón de alimentación tipo atracón fue adquirido por los sujetos, se les privó parcialmente de alimento estándar de laboratorio por 15 días, en los cuales no se les presentó la solución palatable. Para la medición de esta evaluación, al día 14 post-inducción, se colocaron nuevamente las condiciones de atracón. Se obtuvieron 4 mediciones post-inducción (Ver figura 6.3.1a).

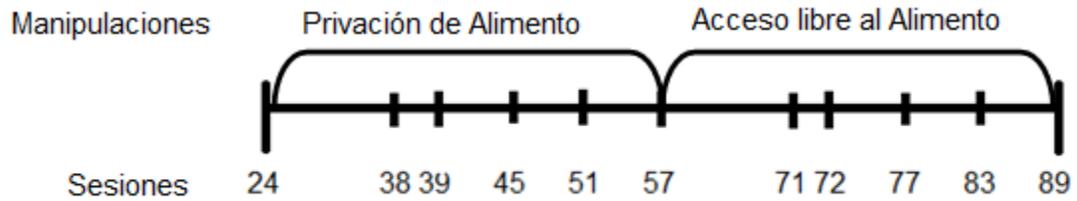


Figura 6.3.1a. Secuencia de mediciones realizadas post-inducción del patrón de ingesta tipo atracón. Las sesiones que se muestran son aquellas en las que se realizaron las mediciones post-inducción.

Cuando se terminaron las evaluaciones con privación de alimento estándar de laboratorio, se colocaron condiciones de acceso *ad libitum* al alimento y de forma similar a la evaluación anterior, se obtuvieron 4 registros.

Para determinar si alguna de estas dos manipulaciones previas afectó el escalamiento de la ingesta tipo atracón se realizó un ANOVA de dos factores (Manipulación X Grupo), el cual no mostró diferencias estadísticamente significativas, es decir, que la privación y el acceso *ad libitum* no tuvieron efecto sobre la conducta ya adquirida de atracón (ver figura, 6.3.1).

Mantenimiento de conducta ingesta tipo atracón

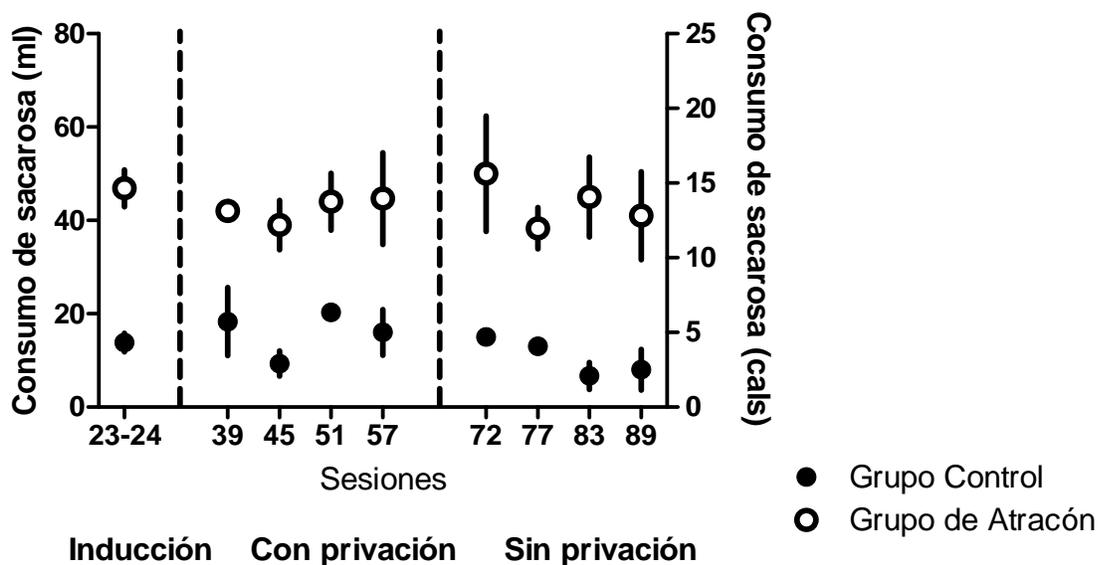


Figura.6.3.1. Mantenimiento de la conducta ingesta tipo atracón. En el eje de las ordenadas se observa las sesiones de inducción y las manipulaciones realizadas, en el eje derecho de las abscisas se muestra el consumo de sacarosa en mililitros y en el eje izquierdo de las abscisas el consumo de sacarosa en calorías. Los datos se muestran como Media ± Error Estándar.

Adicionalmente se realizaron los mismos análisis estadísticos, para el consumo de alimento y agua. El consumo de alimento en el registro de 2 y 24 no mostraron diferencias estadísticamente significativas (Figura. 6.3.3A); sin embargo se observó que en el registro de 24 horas, hay diferencias estadísticamente significativas, entre condiciones (grupo control vs grupo de atracón) ($F[1,30]=68.41, p<0.0001$) (Figura.6.3.3B).

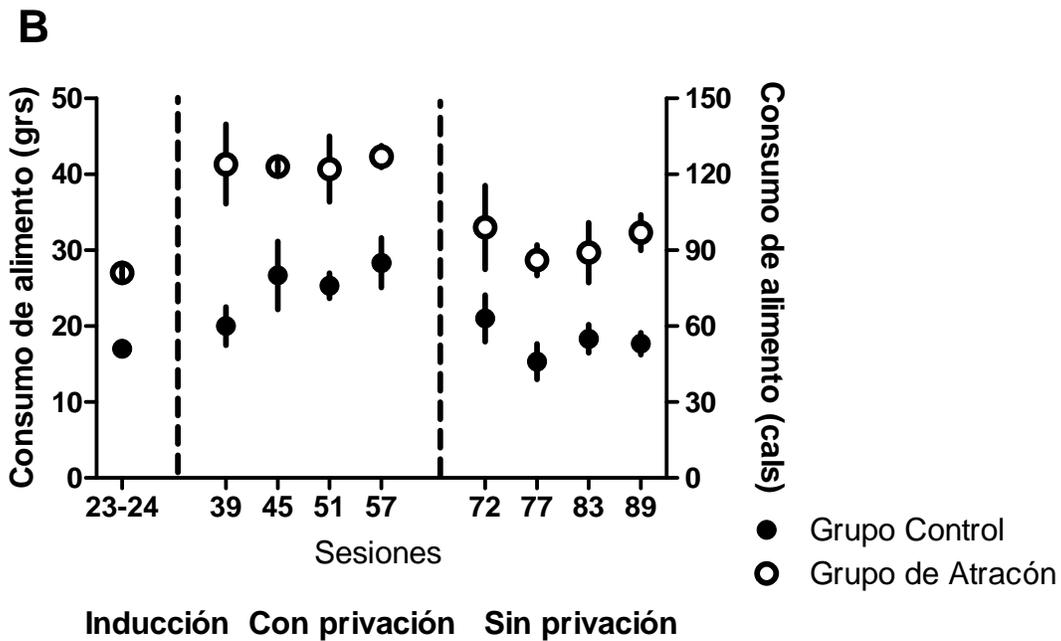
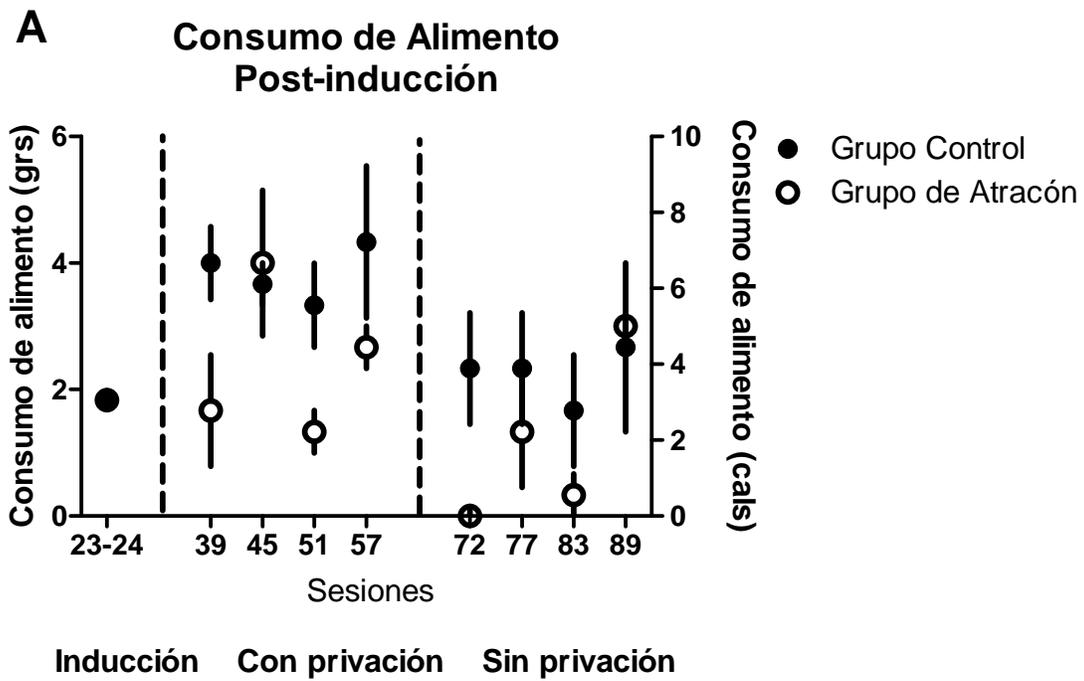


Figura.6.3.3. Consumo de Alimento post-inducción. En la parte A, se muestra el consumo de alimento de 2 horas. En la parte B, se muestra el consumo de 24 horas de alimento, para ambas graficas el eje de las ordenas muestra las sesiones de inducción y las manipulaciones realizadas, en el eje derecho de las abscisas se muestra el consumo de alimento en gramos y en el eje izquierdo de las abscisas el consumo de alimento en calorías. Los datos se muestran como Media \pm Error Estándar. (***, $p < 0.0001$).

En el consumo de agua durante 2 horas, el análisis reveló que no se observaron diferencias entre las condiciones que se presentaron. Mientras que en el consumo registrado, cada 24 horas, el ANOVA de dos factores, indicó diferencias estadísticamente significativas, ($F [1,20]=255.5, p<0.0001$), lo cual señala que se observó un consumo de agua diferente entre condiciones, y también cambios en el consumo del grupo de atracón (Figura 6.3.4).

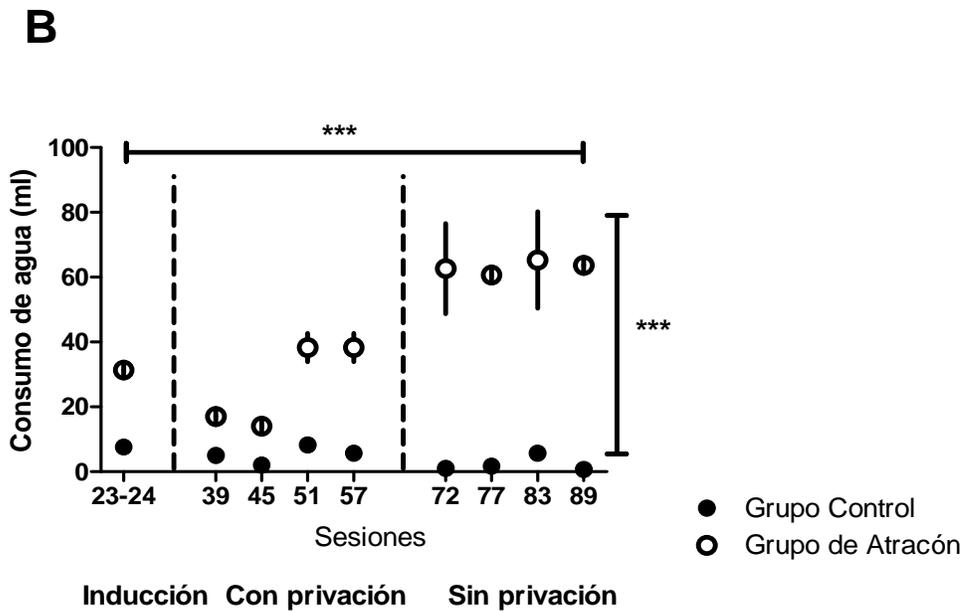
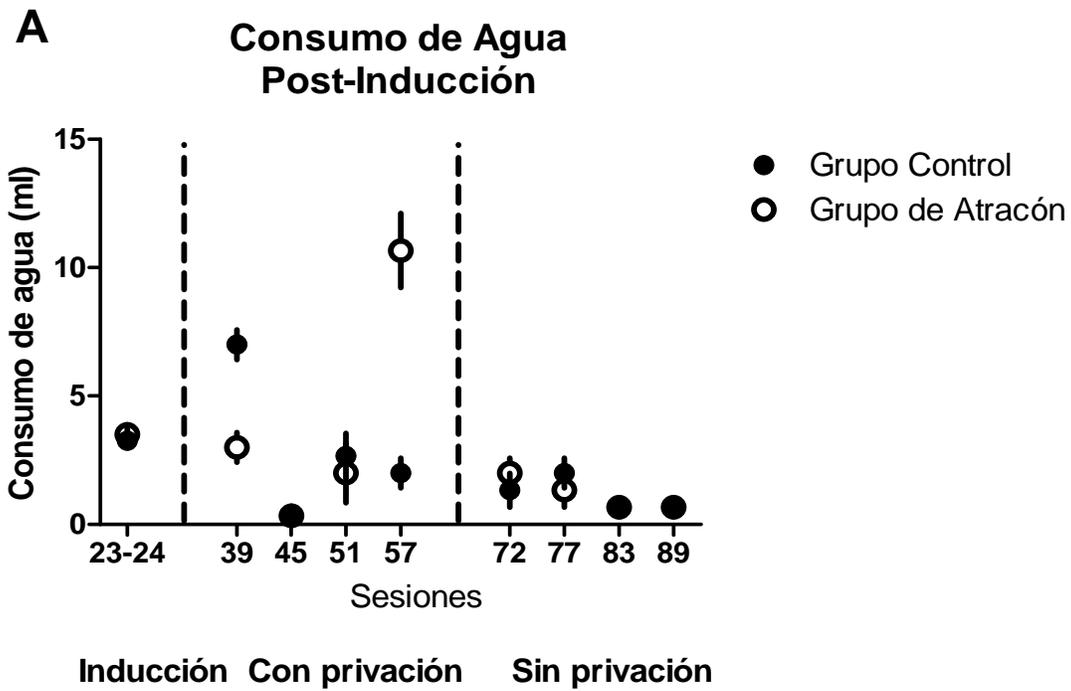


Figura.6.3.4. Consumo de Agua post-inducción. En la parte A, se muestra el consumo de agua durante 2 horas. En la parte B, se muestra el consumo de 24 horas de agua, para ambas graficas el eje de las ordenas muestra las sesiones de inducción y las manipulaciones realizadas, en el eje derecho de las abscisas se muestra el consumo de agua en mililitros. Los datos se muestran como Media \pm Error Estándar. (***, $p < 0.0001$).

Capítulo 7. Discusión y Conclusión

En 1879 Claude Bernard propuso que “la estabilidad del medio interno es una condición necesaria para la supervivencia de los organismos”. Esta frase señala la importancia del equilibrio en los diferentes sistemas de regulación, por ejemplo el que controla a la ingesta de alimentos. El hecho de que nuestro organismo regule de manera adecuada el ingreso y egreso de energía nos hace menos susceptibles al desarrollo de alguna patología relacionada a algún trastorno alimenticio. Sin embargo, es posible que el desarrollo de trastornos alimenticios no sólo se reduce a la buena o mala regulación homeostática, o a un balance energético adecuado, sino que también hay influencia del aprendizaje de algunos patrones conductuales de la forma en que se consumen ciertos alimentos.

Dichos patrones conductuales aprendidos, pueden resultar en una particular susceptibilidad a determinadas patologías, como es el caso de la obesidad; un trastorno cada vez más relevante en el tema de la salud pública. A lo largo de los años, han surgidos distintas explicaciones, para dar cuenta de como se adquiere este trastorno alimenticio, sin embargo en la actualidad suele describirse a través del concepto de “Adicción a la comida”, donde uno de los elementos más descritos sobre su participación en la ganancia de peso, es el atracón. Así que en la presente investigación se evaluó el desarrollo de la conducta de ingesta tipo atracón con una solución sacarosa y su mantenimiento post-inducción.

Los resultados que se observaron en el trabajo, muestran que la privación de alimento estándar de laboratorio utilizada por los grupos de investigación de Avena y Corwin, no es determinante para la presentación del escalamiento conductual de la ingesta tipo atracón, aunque posiblemente dicha privación facilite la rapidez con la que se comienzan a observar diferencias entre el grupo de acceso restringido con respecto al grupo control, debido a que en nuestro experimento se observó diferencia entre los grupos a partir del día 8, mientras que en los experimentos reportados por Avena y otros grupos de investigación, dichas diferencias se muestran desde el día 4 de la inducción (Avena, 2008) lo cual probablemente esté siendo mediado por el grado de privación de alimento estándar. Sin embargo para determinar eso, se sugiere realizar la inducción de alimentación tipo atracón con diferentes tiempos de privación del alimento estándar, para poder ser más precisos en la influencia que tiene la reducción ó aumento de la duración de privación de alimento estándar en la inducción de atracón con solución sacarosa.

Por otro lado, los datos que se obtuvieron en la ingesta de alimento estándar, nos indican que el patrón de alimentación no se ve modificado a lo largo de la inducción del patrón de ingesta tipo atracón en ambos grupos (control y experimental), por lo cual se puede mencionar que el atracón que se presentó no fue a causa de que los sujetos se encontraran hambrientos, sino más bien a lo

palatable de la solución sacarosa, lo cual coincide con los resultados obtenidos con otros grupos de investigación (Avena, 2006, 2008, 2010; Buda-Levin, 2005; Colantuon, 2002 y 2001).

En los resultados de consumo de agua, se pudo observar que el consumo es mayor en el grupo de atracón, lo cual posiblemente esté relacionado a un aumento de glucosa en sangre, lo que trajo como posible consecuencia una diuresis osmótica causada por glucosa, ya que la filtración de una cantidad excesiva de solutos no electrolíticos osmóticamente activos como lo son la glucosa, manitol o la urea puede llegar a sobrepasar la capacidad de reabsorción tubular y traer como consecuencia la excreción de grandes cantidades de agua acompañada de soluto (Kelley, 1992). Alternativamente, este aumento en el consumo de agua podría explicarse como consecuencia de las grandes cantidades de sacarosa, presentándose una sed postprandial, cualquiera de estas explicaciones quedaría confirmada con pruebas de química sanguínea, las cuales no se realizaron en el presente experimento; sin embargo, resulta claro que deberían hacerse para determinar si la utilización de este tipo de protocolo podría facilitar la imitación de algún síntoma de diabetes mellitus, lo cual nos indicaría que al presentar un patrón de ingesta tipo atracón, se adquieren fallas metabólicas y renales, las cuales facilitan la adquisición de otras enfermedades, como se ha observado en humanos. Además, se debe resaltar que el presente trabajo reporta

estas anomalías en el consumo de agua mientras que otros grupos de investigación que utilizan el mismo modelo no reportan el consumo de agua, sólo mencionan que se les da acceso libre al agua.

También cabe mencionar, que se obtuvieron registros del peso corporal de los sujetos, dichos datos nos indican un aumento de peso para los miembros de cada uno de los grupos, pero este aumento de peso no es diferencial entre condiciones y aunque parezca contradictorio a los resultados esperados, cabe aclarar que si se observa el efecto del atracón sobre el aumento de peso, ya que a pesar de encontrarse restringidos llegaron a pesar lo mismo aquellos sujetos con acceso libre a la solución sacarosa. Lo que podría explicar, porque personas que cuidan su alimentación y tienen episodios de atracón, llegan a tener una ganancia de peso corporal similar a las personas, que tienen acceso sin límites a alimentos palatables. Sin embargo no se debe olvidar, que el atracón por sí mismo, no es el generador principal de este trastorno alimenticio. Así que posiblemente la implicación conductual de pérdida de control para el consumo excesivo de alimento altamente palatable, sea sólo un factor desencadenante para la exhibición de otros patrones conductuales, que si reflejen un aumento en el peso corporal.

Los resultados obtenidos en la presente investigación nos muestran la persistencia del patrón de ingesta tipo atracón una vez que se ha adquirido y nos

indican que el aumento de la privación de dicho alimento palatable (los sujetos no tienen acceso a la sacarosa durante un periodo de varios días), no potencia el escalamiento conductual, más bien éste se mantiene estable o básicamente similar al último consumo (último día de inducción).

Además, el patrón de ingesta de alimento estándar, también se muestra estable, es decir, resulta obvio, el hecho de que se haya mostrado un aumento, después de la condición de privación de este alimento, sin embargo al volver a colocar las condiciones *ad libitum* de alimento, el consumo de ingesta se volvió similar al consumo, del último día de inducción.

Por otro lado, el consumo de agua, siguió en aumento, en ambas manipulaciones (privación y sin privación) para el grupo de atracón, lo cual, posiblemente nos este indicando, que el alto consumo de agua, no se deba a un aumento en los niveles de glucosa en sangre, ya que, el acceso a la solución palatables, se restringió por días, y aún así los organismos, mantuvieron y aumentaron su consumo de agua, esto se podría explicar a partir, de un condicionamiento de segundo orden, ya que los organismos, responden a un estímulo secundario, que no exactamente les genera el mismo grado de reforzamiento.

La adquisición de este patrón de ingesta, podría ser modulado por un aprendizaje de condicionamiento clásico temporal, debido a que el estímulo

incondicionado (EI), se presentó en intervalos regulares (en este caso, 2 horas de acceso a la solución sacarosa) y el estímulo condicionado (EC), fue el tiempo que transcurrió desde la última presentación de EI y la respuesta condicionada, se observa poco antes de la colocación de EI. Pero, la oposición que encontramos al explicar la conducta de atracón mediada por condicionamiento clásico temporal, es que al modificar la regularidad en los intervalos de la presentación del EI, la respuesta condicionada no se vio modificada.

Sin embargo, es necesario realizar otros experimentos para poder ser más precisos del posible aprendizaje que module con mayor fuerza, la adquisición y mantenimiento de este patrón de conducta.

Por lo que a modo de conclusión del presente trabajo, se puede decir que la conducta de atracón (inducida por un modelo similar al desarrollado por el grupo de Avena) nos permite observar el escalamiento conductual sin necesidad de privar a los organismos de su alimentación normal, además, como se menciona con anterioridad, el privar de alimento estándar sólo facilita la adquisición del patrón, sin embargo debemos tomar en cuenta, el hecho de que alguno de los individuos que sufren atracón, suelen presentar este patrón a pesar de encontrarse saciados. También lo que nos indica el presente trabajo, es que el aumento en los intervalos de tiempo de presentación de la solución palatables no aumenta la conducta de atracón, además de que una vez adquirido el patrón,

parece no afectar el hecho de comer con acceso libre a tener una privación de alimento estándar de laboratorio, lo cual posiblemente ocurra con las personas.

Referencias Bibliográficas

Ahmed, S.H., Avena, N. M., Berridge, K.C., Gearhardt, A. N. y Guillem, K. (2013) Food Addiction. Pfaff., D. W. Editor. *Neuroscience in the 21st century. From basic to clinical*. 2833-2857. Nueva York, Estados Unidos. Springer. 2833-2857.

Avena, N. M. (2010). *The study of food addiction using animal models of binge eating*. *Appetite*, 55, 734-737.

Avena, N.M., Rada, P., Moise, N., y Hoebel, B.G. (2006). *Sucrose sham feeding on a binge schedule releases accumbens dopamine repeatedly and eliminates the acetylcholine satiety response*. *Neuroscience* 139, 813-820.

Avena, N. M., Bocarsly, M. E., Rada, P., Kim, A., y Hoebel, B. G. (2008). *After daily bingeing on a sucrose solution, food deprivation induces anxiety and accumbens dopamine/acetylcholine imbalance*. *Physiology and Behavior*, 94(3), 309–315.

Avena N.M, Rada P., y Hoebel B.G. (2008). *Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake*. *Neuroscience and Biobehavioral Review* 32, 20–39.

Avena, N.M., Rada, P., y Hoebel, B.G. (2008c). *Underweight rats have enhanced dopamine release and blunted acetylcholine response in the nucleus accumbens while bingeing on sucrose*. *Neuroscience* 156, 865-871.

Bean, M.K., Sreewart, K., Olbrisch, M.E. (2008). *Implications for clinical and health psychologist*. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings* 15, 214-224

Babbs, R.K., Cowin, R.K. (2004). *Assesing binge eating. An analysis of data previously collected in beinging rats*. *Appetite* 59, 478-482.

Beck, B., Jhanwar Uniyal, M., Bulet, A., Chapleur Chateau, M., Leibowitz, S.F. y Bulet, C. (1990). *Rapid and localized alterations of neuropeptide Y in discrete hypothalamic nuclei with feeding status*. Brain Research 528, 245–249.

Browley, K.A., Berkman, N.D., Sedway, J.A., Lohr, K.N., y Bulik, C.M. (2007). *Binge eating disorder treatment: a systematic review of randomized controlled trials*. International Journal of Eating Disorders 40, 337-348.

Buda-Levin, A., Wojnicki, F.H.E., Corwin, R.L (2005). *Baclofen reduces fat intake under binge-type conditions*. Physiology and Behavior, 86, 176-184.

Carlson, N. (2006). *Fisiología de la Conducta* (8ª ed). México: Pearson.

Carlson, N. (2012). *Physiology of the behavior* (11ª ed): México: Pearson

Colantuoni, C., Schwenker, J., McCarthy, J., Rada, P., Ladenheim, B., Cadet, J.L., Schwartz, G.J., Moran, T.H., y Hoebel, B.G. (2001). *Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu- opioid receptors in the brain*. NeuroReport 12, 3549–3552.

Colantuoni, C., Rada, P., McCarthy, J., Patten, C., Avena, N.M., Chadeayne, A., y Hoebel, B.G. (2002). *Evidence that intermittent excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence*. Obesity Research 10 (6), 478-488

Corwin, R.L. (2005). *Bingeing rats: A model intermittent excessive behavior*. Appetite, 46, 11-15.

Corwin, R.L., Buda-Levin, A. (2004). *Behavioral models of binge-type eating*. Physiology and Behavior 82, 123-130.

Epstein, L.H., Carr, K. A., Lin, H., Fletcher, K.D. (2011). *Food reinforcement, energy intake, and macronutrient choice*. The American Journal of Clinical Nutrition 94, 12-18.

Foster, M.T., Warne, J.P., Ginsberg, A.B., Horneman, H.F., Pecoraro, N.C., (2009). *Palatable foods, stress and energy stress sculpt corticotrophin-releasing factor, adrenocorticotropin, and corticosterone concentrations after restraint*. Endocrinology 150, 2325-2333.

Gehlert, D.R., Chronwall, B.M., Schafer, M.P. y O'Donohue, T.L. (1987). *Localization of neuropeptide Y messenger ribonucleic acid in rat and mouse brain by in situ hybridization*. Synapse 1, 25-31.

Harrold, J.A., Widdowson, P.S. y Williams, G. (1999). *Altered energy balance causes selective changes in melanocortin-4 (MC4-R), but not melanocortin-3 (MC3-R), receptors in specific hypothalamic regions: further evidence that activation of MC4-R is a physiological inhibitor of feeding*. Diabetes 48, 267-271

Hernandez, M., y Sastre, A. (1999). *Tratado de nutrición*. Madrid, España: Ediciones Díaz de Santos.

Hodos, W. (1961). *Progressive ratio as a measure of reward strength*. Science 134, 943-944.

Hodos, W., Kalman, G. (1963). *Effects of increment size and reinforce volume on progressive ratio performance*. Journal of the experimental analysis of behavior 6, 387-392

Ifland, J.R., Preuss, H.G., Marcus, M.T., Rourke, K.M., Taylor, W.C., Burau, K.,

Jacobs, W.S., Kadish, W., y Manso, G. (2009). *Refined food addiction: A classic substance use disorder*. Medical Hypotheses 72, 518-526.

Finger, B. C., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2010). *Progressive ratio responding in a obese mouse model: effects of flemfuramine*. Neuropharmacology 59, 619-626.

Hagan, M., M., Wauford, P., K., Chandler, P., C., Jarret, L., A., Rybak, R., J., y Blackburn, K. (2002). *A new animal model of binge eating: key synergistic role of past caloric restriction and stress*. Physiology and Behavior 77, 45-54.

Hagan, M., M., Chandler, P., C., Wauford, P., K., Rybak, R., J., y Oswald, K., D. (2003). *The role of palatable food and hunger as trigger factor in an animal model of stress induce binge eating*. The International Journal of Eating Disorders 34, 183-197.

Kenny, P.L. (2011). *Reward mechanisms in obesity: new insight and future directions*. Neuron 69, 664-679.

Kelley, A.E., Schiltz, C.A, y Landry, C. F. (2005). *Neural systems recruited by drug and food related cues: studies of the gene activation in corticolimbic regions*. Physiology and behavior 86, 11-14.

Jansen, P., M., Danser, J., A., H., Spiering, W., y Meiracker., A., H. (2010). *Drug mechanisms to help in managing resistant hypertension in obesity*. Current Hypertension Reports 12, 220-225.

Jiang, N., Sun, R., Sun, Q. (2014). *Leptin signaling molecular actions and drug target in hepatocellular carcinoma*. Drug Desing, Development and Therapy 4, 2295-2302.

Kinzing, K.P., Horgrove, S.C., Honors, M.A. (2008). *Binge type eating attenuates corticosterone and hypophagic responses to restraint stress*. *Physiology and behavior* 95, 108-113.

Lesme, J.B., García, P., Cambor, M., de la Huerta, C. (2006). Balance energético. En Moreno, B., Monereo, Alvarez, J. *La obesidad en el tercer milenio*. 3era ed. España: Médica Panamericana.

Lowinson J., H., Ruiz, P., Millman, R., B., y Langrod J., G. (2004). *Substance abuse: A comprehensive textbook* (4th Edición). Filadelfia, Estados Unidos: Lippincott, Williams y Wilkins

Malik, S., McGlone, F., Bedrossian, D., Dagher, A. (2008). *Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior*. *Cell Metabolic* 7, 400–409.

Martin, N.M., Small, C.J., Sajedi, A., Patterson, M., Ghatei, M.A., y Bloom, S.R. (2004). *Pre-obese and obese agouti mice are sensitive to the anorectic effects of peptide YY (3-36) but resistant to ghrelin*. *International Journal of Obesity* 7, 886-893 .

Mathes, W.F., Brownley, K.A., Mo, X., y Bulik, C.M. (2009). *The biology of binge eating*. *Appetite* 52(3), 545-553.

Medina, X. (2005). Introducción. Alimentación, dieta y comportamiento alimentario en el contexto mediterráneo. En, Icaria Editorial. *La alimentación mediterránea. Historial, cultura nutrición*. Barcelona, España.

Morton, G., J., Cummings, D., E., Baskin, D., G., Barsh, G., S., y Schwartz, M., W. (2006). *Central nervous system control of food intake and body weight*. *Nature* 443, 289-295.

Pecoraro, N.C., Reyes, F., Gomez, F., Bhargava, A., Dallman, M.F.(2004). *Chronic stress promotes palatable feeding, which reduces signs of stress: feed forward and feedback effects of chronic stress*. *Endocrinology* 145, 3754-3762.

Perello, M., Sakata, I., Birnbaum, S., Chuang, J.C., Osborne-Lawrence, S., Rovinsky, S.A., Woloszyn, J., Yanagisawa, M., Lutter, M., Zigman, J.M. (2010). *Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner*. *Biological Psychiatry* 67,880–886.

Pratt, W. E., Schall, M.A., Choi, E. (2012). *Selective serotonin receptor stimulation of the medial nucleus accumbens differentially affects appetitive motivation for food on a progressive ratio schedule of reinforcement*. *Neuroscience letters* 511, 84-88.

Salas, S., J., García, L., P., y Sánchez, J.M. (2005). *La alimentación y la nutrición a través de la historia*. Editorial Glosa, Barcelona, España.

Schneeberger, M., Gomis, R., Claret, M. (2014). *Hypothalamic and brainstem neural circuits controlling homeostatic energy balance*. *Journal of Endocrinology* 220, 25-46.

Schwartz, M., W., Woods, S., C., Porte, D. Jr., Seeley, R., J., Baskin, D., G. (2000). *Central nervous system control of food intake*. *Nature* 440, 661-671.

Siegel, S., (2005). *Drug tolerance, drug addiction, and drug anticipation*. *Current Directions in Psychological Science* 14, 296-300.

Smith, G.P. (1989). *Animal models of human eating disorders*. *Annals of the New York academy of science* 575, 63-72

Sun, W., Baik, J.H. (2010). *Enhanced hypothalamic leptin signaling in mice lacking dopamine D2 receptors*. The journal of Biological Chemistry 285, 8905-8917.

Sun Kang, Y. (2013). *Obesity associated hypertension: New insights into mechanism*. Electrolyte Blood Press 11, 46-52.

Tortora, G. J y Derrickson, B. (2010). *Principios de anatomía y fisiología*. (11ª) Mexico: Medica Panamericana.

Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., y Telang, F. (2008). *Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology*. Philosophical Transactions of The Royal Society 363(1507), 3191-3200.

Volkow, N.D., Wang, G.J., Tomasi, D., Baler, R.D. (2012). *Obesity and addiction: neurobiological overlaps*. Obesity Reviews 14, 2-18.