



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Iztacala

"Participación de los receptores de dopamina D4 y la ansiedad en la conducta tipo atracón"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A (N)
Ariadna Lizbeth Malagón Carrillo

Director: Dr. Rodrigo Erick Escartín Pérez

Dictaminadores: Dra. Verónica Elsa López Alonso

Dra. Cristina Alejandra Mondragón Maya



Los Reyes Iztacala, Edo de México, 2019



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

El desarrollo y finalización de este trabajo, ha sido probablemente el proceso más difícil pero también el más gratificante en mi formación académica, para mí representa un logro que sin la dirección y el apoyo que tuve probablemente no habría podido concluir. De inicio, agradezco la confianza y amor sin condición de mi padre, Edgar Malagón, mi abuelita Guadalupe Ortega y mi madre Diana Carrillo quienes con sus palabras y ejemplo han formado en su mayoría las cosas que más valoro de mí misma y sin duda son herramienta para lograr lo que requiera cumplir, del mismo modo agradezco a toda mi familia y amigos, por los momentos inmejorables, el cariño, aprendizaje, por hacer de todo esto, un proceso más llevadero.

Finalmente agradezco al Dr. Erick Escartín Pérez, por la paciencia y calidad humana que siempre exhibió aun en los momentos más ocupados, y por ser un buen modelo en el campo de la investigación, en el que gracias a la oportunidad de unirme a este proyecto descubrí mi pasión y propósito profesional.

RESUMEN

El trastorno por atracón (TPA) se caracteriza por la presencia de episodios de ingesta rápida y excesiva de alimento palatable en un periodo corto de tiempo, lo que frecuentemente se acompaña de la pérdida de control y ansiedad. Recientemente se ha propuesto la participación de los receptores a dopamina D4 (D4R) del circuito de la recompensa en la ocurrencia de la conducta tipo atracón (CTA). En el presente estudio se empleó un modelo animal en el que se indujo CTA en ratas (Sprague Dawley hembra) mediante el acceso intermitente a una solución de sacarosa al 10% (2h/día por 28 días) y se evaluó la motivación por el alimento palatable (puntos de ruptura, conducta operante), la microestructura de la conducta alimentaria, la conducta tipo ansiosa (laberinto de cruz elevado, LCE), la influencia del ciclo estral (citología vaginal exfoliativa), así como la contribución de los D4R del núcleo accumbens shell (NAcS) en la expresión de la CTA (activación farmacológica de los receptores D4 con PD-168,077). Los resultados muestran que la presencia de la CTA inducida por sacarosa intermitente no modifica la motivación por el alimento palatable, ni se ve afectada por las distintas fases del ciclo estral, del mismo modo los niveles de ansiedad son menores después de la alimentación sin embargo esto ocurre indistintamente a la exposición diferencial a la solución de sacarosa, por lo que no se le puede atribuir un efecto ansiolítico diferencial a esta, asimismo, se observó que la activación o bloqueo de los DRD4 no modifican la CTA. Finalmente, se observaron cambios en la microestructura de la conducta alimentaria inducidos por el acceso limitado a la sacarosa.

Palabras clave: Conducta tipo atracón, motivación, receptores D4, núcleo accumbens shell, ansiedad, ciclo estral.

ABSTRACT

Binge-eating Disorder (BED) is characterized by episodes of rapid and excessive ingestion of palatable food in a short period of time, often accompanied by the sense of lack of control and anxiety. It has been recently proposed that the dopamine D4 receptors (D4R) in the nucleus accumbens shell (NAcS) participate in the occurrence of binge-eating behavior. In the present study we used an animal model (female Sprague Dawley rats) in which binge-eating behavior (BEB) was induced by intermittent access to a 10% sucrose solution (2h / day for 28 days) and we evaluate motivation for palatable food (break points, operant behavior), the anxious-type behavior (elevated plus maze, EPM), microstructure of eating behavior, as well as the influence of the estrus cycle (exfoliative vaginal cytology) and the contribution of the D4R of the nucleus accumbens shell (NAcS) in the expression of the BEB (pharmacological activation of D4 receptors D4 with PD-168.077). The results show that the presence the BEB induced by intermittent sucrose does not modify the motivation for the palatable food, nor is it affected by the different phases of the estrus cycle, likewise, the levels of anxiety are lower after feeding however this occurs indiscriminately to the differential exposure to the sucrose solution, so it can not be attributed a differential anxiolytic effect to this, additionally, pharmacological manipulation directed to the D4R does not modified the BEB. Finally, changes in the microstructure of eating behavior induced by limited access to sucrose were observed.

Key words: Binge-eating behavior, motivation, D4 receptors, anxiety, microstructure, raclopride, intermittent sucrose, nucleus accumbens .

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	3
2.1. Conducta alimentaria: Procesos homeostáticos y hedónicos.....	3
2.2. Trastorno de la conducta alimentaria.....	6
2.2.1. Trastorno por atracón	7
2.3. Dopamina	9
2.3.1. Síntesis y metabolismo.....	10
2.3.2. Receptores y farmacología.....	13
2.4. Implicaciones neurobiológicas de la conducta tipo atracón.....	15
2.4.1. Transmisión dopaminérgica y la conducta tipo atracón.....	16
2.4.2. Circuito de la recompensa y el NAcS en la conducta tipo atracón.....	18
2.5. Respuesta emocional y ansiedad en la conducta tipo atracón.....	20
3. Planteamiento del Problema	22
3.1. Objetivos	23
3.1.1. Objetivos específicos	23
3.2. Hipótesis	24
4. Método	25
4.1. Sujetos	25
4.2. Dieta	25
4.3. Cirugía estereotáxica	25
4.4. Fármacos.....	26
4.5. Aparatos	26
4.5.1. Cajas de condicionamiento operante.....	27
4.5.2. Laberinto en cruz elevado.....	27
5. Diseño experimental y procedimiento.....	28
5.1. Inducción de conducta tipo atracón mediante acceso intermitente a una solución de sacarosa al 10%.....	29
5.2. Determinación de la presencia y niveles de ansiedad.....	30

5.3. Conducta operante y determinación de puntos de ruptura	31
5.4. Análisis de la Microestructura de la conducta alimentaria.....	31
5.5. Determinación de la fase del ciclo estral.....	32
5.6. Aplicación de micro-inyecciones en la región shell del NAcS.....	32
5.7. Análisis histológico.....	33
5.8. Análisis estadístico.....	33
6. Resultados	34
6.1. Efectos del acceso intermitente a la solución de sacarosa en peso corporal e ingesta calórica.....	34
6.2. Efectos del ciclo estral en la ingesta calórica.....	37
6.3. Efectos del acceso intermitente a la sacarosa en la motivación por alimento palatable.....	38
6.4. Efectos del acceso intermitente a la sacarosa en la microestructura de la conducta alimentaria.....	39
6.5. Efectos de la activación y bloqueo de los D4R en el NAcS sobre la ingesta calórica.....	41
6.6. Efectos de la ansiedad en la ingesta calórica.....	43
7. Discusión	44
7.1. Efectos del acceso intermitente a la solución de sacarosa en peso corporal, ingesta calórica y la microestructura de la alimentación.....	45
7.2. Efectos del ciclo estral en la ingesta calórica.....	46
7.3. Efectos del acceso intermitente a la sacarosa en la motivación por alimento palatable.....	46
7.4. Efectos de la activación y bloqueo de los D4R en el NAcS sobre la ingesta calórica de sujetos con conducta tipo atracón inducida por sacarosa intermitente al 10%.....	46
7.5. Efectos de la ansiedad en la ingesta calórica.....	47
7.6. Limitaciones.....	48
8. Conclusiones y perspectivas.....	49
9. Referencias.....	51

INTRODUCCIÓN

El trastorno por atracón (TPA) es el más común de los trastornos de la conducta alimentaria (Guerdjikova, Mori, Casuto & McElroy, 2019), y debido a que en este no se presentan conductas compensatorias, es considerado como el más frecuente en población que presenta obesidad, así como en la población en general, lo que representa un problema de salud mundial (Cuadro & Baile, 2015).

La conducta de atracón (CA), una característica central del trastorno por atracón (TPA), es un comportamiento inadaptado de la alimentación definido como el episodio de ingesta compulsiva, de consumo rápido y excesivo de comida en un período corto de tiempo; esta es observada comúnmente dentro de todos los trastornos de la alimentación (American Psychiatric Association, 2013). Además el TPA es más común en mujeres que en hombres (Novelle & Diéguez, 2018; Kessler et al., 2013), vinculado posiblemente con el efecto del estradiol en la conducta alimentaria (Asarian & Geary, 2002; Roesch, 2006; Eckel, Houtp & Geary, 2000; Calvez & Timofeeva, 2016; Geary, 2001).

El TPA está asociado con una alta comorbilidad psiquiátrica, como con el trastorno bipolar, el trastorno obsesivo-compulsivo y/o el trastorno de pánico (Borgès, Borgès, Prud'homme, Campan, Azorin & Belzeaux, 2018). Asimismo Grilo, White y Masheb (2009) señalan una comorbilidad con trastornos afectivos y de ansiedad, siendo estos los más comúnmente asociados. Consistentemente, varios estudios vinculan al TPA con factores psicológicos como la ansiedad y el estrés que predisponen la conducta tipo atracón (McNeilly, Stewart, Sutherland & Balfour, 2015; Dallman et al., 2003; Satta et al., 2016; Avena et al., 2008; Sharma, Fernandes & Fulton, 2013).

Más allá de las asociaciones psiquiátricas y la descripción y estadísticas del TPA, una manera útil de entender este trastorno es mediante su correlato neurobiológico. Steinglass, Berner y Attia (2019), indican que el estudio del malfuncionamiento del sistema de recompensa podría ser un camino importante hacia el entendimiento de los trastornos de la

alimentación. Del mismo modo, Yohn, Galbraith, Calipari y Conn (2019), sugieren que tanto en la obesidad como en el TPA, hay un desequilibrio en los circuitos que son críticos para la motivación, la recompensa, las funciones ejecutivas y el autocontrol, mismos altamente relacionados con la dopamina y glutamato dentro de la vía mesolímbica. Estudios neurofisiológicos y de neuroimagen han identificado cambios en la transmisión dopaminérgica, lo que ha sido asociado a la impulsividad y procesamiento alterado de la recompensa el desarrollo de la conducta de atracón (Furlong, Jayaweera, Balleine & Corbit, 2014; Kessler, Hutson, Herman & Potenza, 2016).

En la investigación básica para abordar el trastorno por atracón se observa una fuerte inclinación por el estudio de la transmisión dopaminérgica, sin embargo hay poca información sobre el papel de los receptores D4 en la conducta alimentaria y específicamente en el trastorno por atracón, sin embargo algunas conclusiones sobre estos hacen a la investigación de los receptores D4 bastante plausible e imperativa. Dentro de los resultados más interesantes se han observado que la activación selectiva de los receptores dopaminérgicos D4 del núcleo paraventricular (PVN) estimula la ingestión de alimentos y previene completamente la expresión de la secuencia de saciedad conductual (Tejas-Juárez et al., 2014), asimismo, la activación de los D4R aumenta significativamente la motivación por alimentos palatable (puntos de ruptura).

Descrita la información anterior, esta investigación tiene como propósito determinar si los efectos estimulatorios de la ingestión de alimento palatable producidos por la activación de los receptores de dopamina D4, aumentan en los sujetos que presentan conducta tipo atracón, lo anterior en un modelo animal (ratas) de conducta tipo atracón inducida por la exposición intermitente a una solución de sacarosa al 10%. Paralelamente se evaluará la presencia y nivel de la ansiedad (evaluada mediante el laberinto en cruz elevado) previo y posterior a la conducta tipo atracón en las ratas sometidas a un acceso intermitente a una solución de sacarosa. Finalmente, se evaluará el efecto de las fases del ciclo estral en la ingesta calórica y se evaluará si la conducta tipo atracón tiene efectos en la motivación por alimento palatable (evaluado en un programa de razón progresiva).

ANTECEDENTES

2.1. Conducta alimentaria: Procesos homeostáticos y hedónicos.

La ingesta de alimento es una conducta necesaria para la supervivencia, sin embargo este comportamiento no sólo tiene un componente y proceso homeostático que lo regula sino también una motivación hedónica. Rossi y Stuber (2018), señalan que los sistemas homeostáticos y hedónicos están probablemente activos durante todas las situaciones de la alimentación, el grado en que cada uno se activa puede cambiar dependiendo del tipo de alimento (es decir, palatable o aversivo) y el estado fisiológico (hambre o saciedad) del animal.

La ingesta de alimentos en un proceso homeostático regulado por el proceso de hambre y el estado de saciedad en el organismo, a través de la interacción de complejos sistemas de señales que proceden del sistema gastrointestinal, las reservas energéticas (tejido adiposo) y del SNC (especialmente del hipotálamo y el tallo cerebral). Una serie de péptidos y hormonas periféricas informan a través de rutas neurales aferentes al SNC, el cual se encarga de regular los procesos de mantenimiento de balance energético, así como de la acumulación de energía en tejido graso y del peso corporal (De Mateo Silleras & Mijan de la Torre, 2004) (Figura 1).

Los núcleos principalmente involucrados en promover el hambre y la saciedad son: una parte del núcleo arcuato, las neuronas que sintetizan y liberan el neuropéptido Y y el péptido relacionado al gen agouti. Asimismo, el hipotálamo lateral que contiene las células orexinérgicas y las MCHérgicas. Las primeras sintetizan y liberan orexinas A y B, las segundas, la hormona concentradora de melanina (MCH). Ambas estirpes neuronales promueven la ingestión de alimento. Por el otro lado, está el grupo neuronal del núcleo arcuato, cuya actividad promueve la saciedad vía la proopiomelanocortina (POMC), que reduce la ingestión de alimento. En el estómago se libera la grelina, esta promueve el apetito, afectando a las células que sintetizan y liberan neuropéptido Y. Asimismo, el tejido

caudal (que contiene el complejo dorsal vagal), y el sistema corticolímbico, que integra las influencias hedónicas, emocionales y ambientales con las fisiológicas. Las señales neuronales se envían desde el intestino al tronco cerebral vía el nervio vago en respuesta a cambios químicos, mecánicos, hormonales y nutritivos. Las hormonas intestinales también pueden viajar directamente al hipotálamo y al tronco cerebral a través de la eminencia media y el área postrema. Los estímulos gustativos, ambientales y sociales se procesan en el sistema corticolímbico y modulan los centros del apetito del hipotálamo. La integración de todas estas señales en el cerebro resulta en las sensaciones generales de hambre o saciedad. Se indican también algunas poblaciones neuronales en los núcleos hipotalámicos como las de neuropéptido Y (NPY/AgRP), pro-opiomelanocortina (POMC/CART), orexina y hormona concentrante de la melanina (MCH). CCK: colecistocinina; DVC: complejo dorsal vagal; GLP-1: glucagon-like peptide 1; PYY: péptido YY; PP: polipéptido pancreático (Hernández Ruiz de Eguilaz et al. (2017).

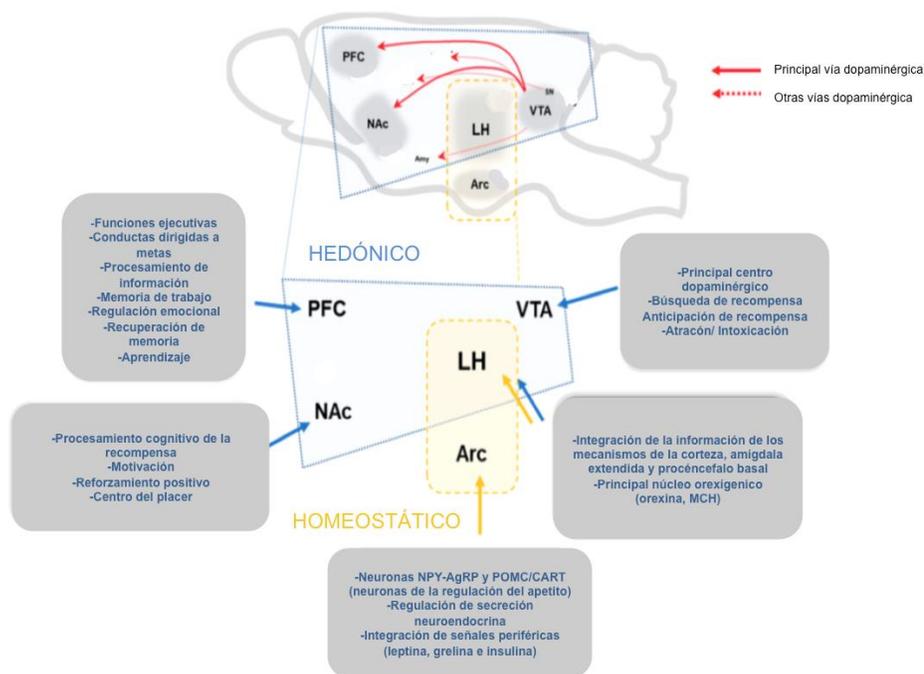


Figura 2. Representación esquemática de las principales estructuras cerebrales implicadas en la regulación de la alimentación hedónica y homeostática. Las principales vías dopaminérgicas,

mesolímbica y mesocortical, están representadas con líneas rojas y el resto de las conexiones dopaminérgicas se representan con líneas discontinuas. Vías hedónicas: PFC, corteza prefrontal; NAc, núcleo accumbens; VTA, área ventral tegmental; HL, hipotálamo lateral; Amy, amígdala; Hipp, hipocampo; SN, sustancia nigra. Vías homeostáticas: Arc, núcleo arqueado; MCH, hormona concentradora de melanina. (Novelle & Diéguez, 2018).

2.2. Trastornos de la conducta alimentaria

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) representan un conjunto de afecciones psiquiátricas caracterizadas por alteraciones en los comportamientos alimenticios. Estos disturbios no sólo incluyen alteraciones en patrones de ingesta y de dieta, sino que también implican percepciones anómalas hacia el alimento, comer, el peso corporal y la autoimagen (American Psychiatric Association, 2000).

Los TCA y de la ingesta de alimentos se caracterizan por una alteración persistente en la alimentación o en el comportamiento relacionado con la alimentación. En los trastornos se incluyen la pica, el trastorno de rumiación, el trastorno de evitación/restricción de la ingesta de alimentos, la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y el trastorno por atracón. Los criterios diagnósticos para cada trastorno, conforman un esquema de clasificación que es mutuamente excluyente, de tal modo que durante un único episodio solamente puede asignarse un diagnóstico (American Psychiatric Association, 2013).

Dichos trastornos tienen una etiología multifactorial, comienzan a configurarse en función de una serie de factores predisponentes o de vulnerabilidad (genéticos-biológicos, psicológicos y socioculturales). Emergen bajo la influencia de uno o varios factores desencadenantes y se asientan en función de factores mantenedores (Fernández-Rojo, Grande-Linares, Banzo-Arguis & Félix-Alcántara, 2015).

Desde un enfoque neurobiológico, para entender los trastornos del comportamiento alimentario existen estudios que se han centrado en los neurotransmisores, identificando

diferencias en la presencia y el metabolismo de la dopamina y la serotonina (Kaye, 2008). Se ha reportado que la exposición crónica a dietas palatales generalmente altas en grasas generan sobrepeso y una actividad anormal en la expresión de los receptores de dopamina D2 en el estriado dorsolateral de ratas, causando conductas compulsivas en la alimentación y una hipofunción en el sistema de recompensas (Johnson & Kenny, 2010). Asimismo el D2R ha sido implicado en la susceptibilidad de presentar comportamientos de búsqueda de recompensa, así como la predisposición a la obesidad inducida por dietas altas en azúcares y la adicción a las drogas, esto, probablemente a través de un mecanismo de sensibilización del sistema de recompensas en el que la señalización de los receptores D2 se ve alterada por el aumento sostenido de la liberación de dopamina en el NAcS (Hajnal, Margas & Covasa, 2008).

En un estudio Steinglass, Berner y Attia (2019), describieron datos existentes sobre los mecanismos neuronales de los trastornos alimentarios, centrándose en 3 áreas: sistema de recompensa, control conductual y cognitivo y toma de decisiones; concluyendo que el valor reforzante de los alimentos se reduce en la anorexia nerviosa, mientras que los individuos con bulimia nerviosa experimentan un mayor refuerzo, lo que se asocia con los episodios de atracón. Por último señalan la existencia de anomalías en el procesamiento de recompensas y aprendizaje; Indicando que el estudio del malfuncionamiento del sistema de recompensa podría ser un camino importante hacia el entendimiento de los trastornos alimenticios.

2.2.1. Trastorno por atracón

El trastorno por atracón (TPA) es un trastorno del comportamiento alimentario caracterizado por la presencia regular de episodios de atracones, al menos una vez a la semana durante tres meses, vividos con descontrol y malestar psicológico y tres o más de los siguientes componentes:

- Ingesta más rápida de lo normal.

- Ingesta hasta sentirse incómodamente lleno.
- Ingesta de grandes cantidades de alimento sin sentirse físicamente hambriento.
- Ingesta en soledad seguida por sentimientos de vergüenza asociados a la cantidad ingerida.
- Sentimientos negativos sobre sí mismo (asco, depresión y culpa) posteriores a la ingesta (American Psychiatric Association, 2013)

En cuanto a la prevalencia del TPA, Novelle y Diéguez (2018) indican que es el trastorno alimentario más frecuente (entre el 2% y el 5% de la población adulta) y más común en mujeres que en hombres.

En el TPA no se incluyen conductas compensatorias, tales como el vómito, ejercicio físico, el uso de laxantes o ayuno, lo que contribuye a agravar la obesidad y comorbilidades asociadas (American Psychiatric Association, 2013). Una característica central del TPA es la conducta tipo atracón (CTA), un comportamiento inadaptado de la alimentación definida como el episodio de ingesta compulsiva, de consumo rápido y excesivo de comida en un período corto de tiempo (Satta et al., 2016; Corwin, Avena & Boggiano, 2011)

El trastorno por atracón está asociado con una comorbilidad psiquiátrica significativa, los trastornos comórbidos más frecuentes son los trastornos bipolares, los trastornos depresivos, los trastornos de ansiedad y, en menor grado, los trastornos por consumo de sustancias. La comorbilidad psiquiátrica está relacionada con la gravedad de los atracones y no con el grado de obesidad (American Psychiatric Association, 2013). Borgès et al. (2018), observaron que pacientes con TPA presentaban comorbilidades psiquiátricas como trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y/o trastorno de pánico.

Desde otra perspectiva Yohn, Galbraith, Calipari y Conn (2019), sugieren que tanto en la obesidad como en el TPA, hay un desequilibrio en los circuitos que son críticos para la motivación, la recompensa, las funciones ejecutivas y el autocontrol, mismos altamente relacionados con la dopamina y glutamato dentro de la vía mesolímbica. Asimismo, Wang

et al. (2011), vinculan al TPA con la liberación de dopamina en el núcleo estriado en respuesta a la presentación de estímulos como la comida.

2.3. Dopamina

La dopamina (DA) es uno de los neurotransmisores más importante del SNC de los mamíferos, ya que participa en la regulación de diversas funciones como la motricidad, la regulación de los estados emocionales y afectivos, así como en la comunicación neuroendocrina (Arias-Montaña, Baena-Trujillo & Flores, 2000).

Existen cuatro principales vías de transmisión dopaminérgica en el cerebro y son las siguientes (Ayano, 2016) (Figura 3):

-La vía Nigroestriatal, en la que las fibras provienen de la y se proyectan de forma rostral para que distribuirse ampliamente en los ganglios basales (núcleo caudado y putamen). En esta vía la dopamina desempeña un papel importante en el movimiento (el control de la función motora y en el aprendizaje de nuevas habilidades motoras).

-La vía Mesolímbica, donde las proyecciones dopaminérgicas se originan en el área ventral tegmental y se extienden a la amígdala, corteza piriforme, núcleos septales laterales y el (NAcS). En esta vía la dopamina tiene funciones sobre sistemas relacionados con emociones y recompensas.

-La vía Mesocortical, las fibras dopaminérgicas también surgen de la región A10 (el área ventral tegmental) y se proyectan en la corteza frontal y la región septohipocámpal. La dopamina mesocortical media el comportamiento cognitivo y emocional.

-La vía Tuberoinfundibular se origina en el núcleo arcuato del hipotálamo (núcleos arcuato y paraventricular) y se proyecta en la glándula pituitaria. La dopamina en esta vía inhibe la liberación de prolactina.

La dopamina es central para los procesos relacionados con la recompensa, pero la

naturaleza exacta de su papel sigue siendo controversial. La neurotransmisión fásica en la vía mesolímbica se desencadena inicialmente por la recepción de la recompensa (estímulo incondicionado), pero se desplaza a una señal que predice la recompensa (estímulo condicionado) después del aprendizaje asociativo (Day, Roitman, Wightman & Carelli, 2007). El proceso antes descrito, permite entender de manera general las propiedades recompensantes de la conducta alimentaria.

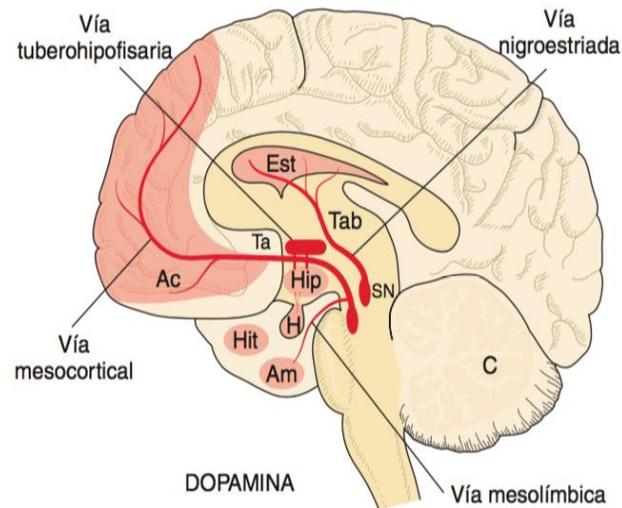


Figura 3. Vías dopaminérgicas en el cerebro. H, hipófisis inervada; Am, núcleo amigdalino; C, cerebelo; Est, cuerpo estriado; FR, formación reticular del tronco del encéfalo; Hip, hipocampo; Hit, hipotálamo; HPM, haz prosencefálico medial; LC, *locus caeruleus*; NTS, núcleo del tracto solitario [núcleo sensitivo del vago]; SN, sustancia negra; Ta, tálamo; Tab, tabique. (Rang et al., 2007).

2.3.1. Síntesis y metabolismo

La DA es un neurotransmisor sintetizado y liberado por las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra *pars compacta*, del área ventral tegmental y del hipotálamo. Cada área envía proyecciones a núcleos relacionados con el control motor, los circuitos límbicos y el control endócrino, respectivamente (Escartín-Pérez et al., 2009).

La DA es sintetizada por el aminoácido tirosina dentro de neuronas catecolaminérgicas, la enzima tirosina hidroxilasa (TH), se encarga de transformar la tirosina en dihidroxifenilalanina, conocida también como l-dopa. Posteriormente la l-dopa es transformada en dopamina por descarboxilación mediada por la l-aminoácido aromático descarboxilasa (LAAD), conocida también como dopa descarboxilasa. Los niveles habituales de l-dopa son bajos, por lo que la administración exógena puede incrementar de manera notable la capacidad de síntesis de la dopamina por la LAAD. Finalmente la dopamina es captada hacia el interior de las vesículas sinápticas a través de un transportador específico conocido como VMAT (*vesicular monoamine transporter*) para el que se han clonado dos isoformas, una expresada fundamentalmente en la médula suprarrenal (VMAT-1) y la otra en células monoaminérgicas del SNC (VMAT-2) (Meana, 2011) (figura 4.)

Por otro lado, la DA es metabolizada mediante la acción de la monoaminoxidasa (MAO) neuronal, para dar lugar al ácido dihidroxifenilacético (DOPAC). En el espacio extraneuronal, la dopamina se transforma, por acción de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), en ácido homovanílico (HVA), que es el metabolito más abundante en el cerebro humano. De hecho, la concentración de HVA en el líquido cefalorraquídeo se utiliza como índice de la actividad dopaminérgica cerebral (Lorenzo-Velázquez, 2009). Asimismo, en el cerebro de la rata el principal metabolito de la dopamina es el DOPAC, así, la formación de DOPAC puede utilizarse como indicador de la actividad dopaminérgica en la rata (Arias-Montaña et al., 2000) (Figura 4). El proceso metabólico de la DA es muy importante, ya que está fuertemente ligado al estrés oxidativo, su degradación genera especies reactivas de oxígeno (ROS) y la oxidación de DA puede conducir a neurotoxinas endógenas mientras que algunos derivados de DA muestran efectos antioxidantes (Meiser, Weindl & Hiller, 2013).

La DA que se libera de manera preferente en respuesta a estimulación sináptica es la recién sintetizada. La DA parece así encontrarse en dos tipos de reservorios vesiculares, uno que contiene a la DA recién sintetizada y otro que corresponde a una poza que funciona como

almacén (Arias-Montaña et al., 2000). La DA más allá de actuar como un neurotransmisor excitatorio o inhibitorio, es liberada mediante proyecciones del cerebro medio, y actúa como un neuromodulador que altera las respuestas de las neuronas blanco hacia otras neuronas. Tales influencias neuromoduladoras ocurren mediante transmisiones sinápticas lentas que a su vez implican sistemas complejos de segundos mensajeros, en lugar de los canales iónicos operados por ligandos, tal como se caracteriza la transmisión sináptica rápida (Eisenhofer & Reichmann, 2012). Por otro lado, la DA generalmente ejerce sus acciones en los circuitos neuronales a través de una modulación de la neurotransmisión rápida que es mediada por glutamato y GABA (Beaulieu & Gainetdinov, 2011).

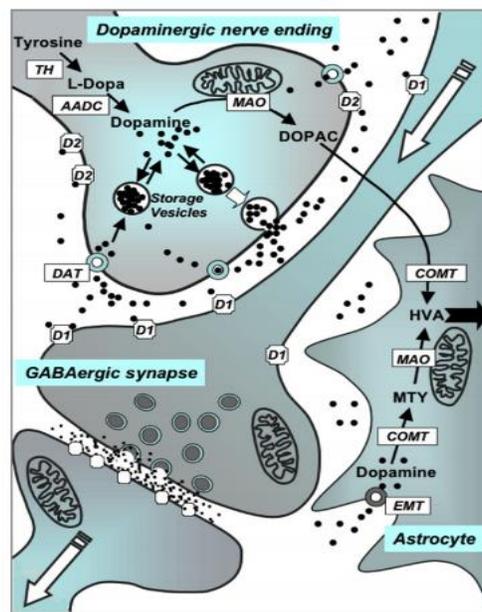


Figura 4. Representación esquemática de la transmisión sináptica dopaminérgica moduladora lenta de una terminal nerviosa incidiendo en una espina dendrítica de una neurona GABAérgica inhibitoria de transmisión sináptica rápida. Abreviaturas: DOPAC, ácido dihidroxifenilacético; HVA, ácido homovanílico; MTY, 3-metoxitiramina; TH, tirosina hidroxilasa; AADC, descarboxilasa de aminoácidos aromáticos; MAO, monoamino oxidasa; COMT, catecol-O-metiltransferasa; DAT, transportador de dopamina; EMT, transportador extracelular de monoaminas; D1, receptor a dopamina D1; D2, receptor a dopamina D2 (Eisenhofer & Reichmann, 2012).

2.3.2. Receptores y farmacología

Los receptores a DA son de tipo metabotrópico y pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs por sus siglas en inglés). Están agrupados en dos familias, la D1 y la D2. La principal diferencia entre las dos familias de receptores radica en su capacidad para estimular o inhibir a la adenilil ciclasa, dependiendo de su acople a proteínas G, ya sea por $G_{s/olf}$ (estimuladoras, familia D1) o $G_{i/o}$ (inhibitorias, familia D2). La familia de receptores D1 está conformada por los subtipos D1 y D5, que son receptores de alta homología en sus aminoácidos y conformación. La familia de receptores D2 está constituida por los subtipos de receptor D2, D3 y D4. Los receptores D2 pueden expresarse en dos isoformas, los $D2_{short}$ y los $D2_{long}$, mismas que aparentemente tienen diferente localización en las neuronas: los primeros en el soma y los segundos en las terminales nerviosas (Neve, Seamans & Trantham-Davidson, 2004).

Los receptores de la familia D1 (subtipos D1 y D5) están acoplados a proteínas G_s y estimulan la formación de AMPc como principal mecanismo de transducción de señales. Por otro lado, los receptores D2 , D3 y D4 inhiben la formación de AMPc, activan canales de K^+ y reducen la entrada de iones de Ca^{2+} a través de canales dependientes del voltaje, efectos mediados también por proteínas G (G_{oi} y G_{ao}) (Arias-Montaña et al., 2000).

Los receptores D4 presentan un gran polimorfismo en humanos y son de gran interés por su posible participación en la fisiopatología de la esquizofrenia y en la producción de farmacodependencia (Morón-Rodríguez, 2002).

Los receptores a dopamina se expresan en áreas encefálicas delimitadas, pero superpuestas (Tabla 1). Los receptores D1 son más abundantes y dispersos en las zonas que reciben inervación dopaminérgica (es decir, el estriado, el sistema límbico, el tálamo y el hipotálamo) y lo mismo sucede con los receptores D2, aunque estos también se encuentran en la hipófisis. Los receptores D3 se expresan en el sistema límbico, pero no en el estriado. La expresión del receptor D4 es mucho más débil, principalmente en la corteza y el sistema

límbico, pero su posible relación con el mecanismo de la esquizofrenia y la dependencia a sustancias lo hacen muy interesante (Rang et al., 2007).

Receptores	Distribución
D1	Se encuentra altamente concentrado en las áreas mesolímbica, nigroestriatal y mesocortical, tal como la sustancia nigra, bulbo olfatorio, núcleo accumbens, núcleo caudado, putamen y estriado; en menores concentraciones se encuentra en el cerebelo, hipocampo, tálamo, hipotálamo y riñón.
D2	Es expresado en altos niveles, en el sustancia nigra, bulbo olfatorio, núcleo caudado, putamen, área tegmental ventral y núcleo accumbens, en menor medida se encuentra en el hipotálamo, septum, riñón, corteza, corazón, vasos sanguíneos, glándulas adrenales, tracto gastrointestinal y el ganglio simpático.
D3	Esta expresado únicamente en el SNC, en áreas como el bulbo olfatorio y el núcleo accumbens.
D4	Se encuentra en la sustancia nigra, hipocampo, amígdala, tálamo, hipotálamo, riñón, corteza frontal, corazón, vasos sanguíneos, glándulas adrenales, tracto gastrointestinal, ganglio simpático, globo pálido. Es el receptor dopaminérgico menos expresado dentro del SNC.
D5	Se encuentra en la sustancia nigra, hipotálamo, hipocampo, giro dentado, riñón, corazón, vasos sanguíneos, glándulas adrenales, tracto gastrointestinal y el ganglio simpático.

Tabla 1. Distribución de los receptores a Dopamina en el SNC (Ayano, 2016).

La clasificación de receptores farmacológicos constituye una base útil para resumir los efectos de los fármacos y facilitan también la obtención de innumerables agonistas y antagonistas con mayor selectividad por tipos y subtipos específicos de receptores (Morón-Rodríguez, 2002). La localización de los receptores a DA utilizando agonistas y antagonistas específicos ha permitido influir significativamente en la transmisión dopaminérgica, esto mediante la mejora o el bloqueo de las acciones de la dopamina. Sobre la misma línea, se han desarrollado ligandos que son generalmente selectivos para la familia D1 (en comparación con su afinidad para la familia D2), sin embargo el desarrollo de ligandos específicos para receptores a dopamina D5 ha demostrado ser difícil. Por otro lado, existen antagonistas selectivos para receptores D4, que muestran una selectividad de más de 1000 veces en comparación con su afinidad por los otros subtipos (Beaulieu & Gainetdinov, 2011) (Tabla 2).

Dopamine Receptor Subtype	D1	D2	D3	D4	D5
Gene symbol	<i>DRD1</i>	<i>DRD2</i>	<i>DRD3</i>	<i>DRD4</i>	<i>DRD5</i>
G protein coupling	G α_s , G α_{olf}	G α_i , G α_o	G α_i , G α_o	G α_i , G α_o	G α_s , G α_q
Selective agonists	Fenoldopam, SKF-38393, SKF-81297	Bromocriptine, pergolide, cabergoline, ropinirole	7-OH-DPAT, pramipexole, rotigotine, (+)-PD-128907	A-412997, ABT-670, PD-168,077	None
Selective antagonists	SCH-23390, SCH-39166, SKF-83566	Haloperidol, spiperone, raclopride, sulpiride, risperidone	Nafadotride, GR 103,691, GR 218,231, SB-277011A	A-381393, FAUC 213, L-745,870, L-750,667	None

Tabla 2. Modificado de (Beaulieu & Gainetdinov, 2011).

Algunos de los efectos clínicos y farmacológicos de la dopamina pueden ser más claros teniendo en cuenta tanto los sitios anatómicos de varios receptores y sus efectos fisiológicos. Por ejemplo, parece que los síndromes parkinsonianos inducidos por medicamentos y las discinesias tardías son propensos a ocurrir cuando se administran fármacos que se unen competitivamente al receptor D2, pero que los fármacos antipsicóticos más nuevos, que producen menos de estos efectos, tienen un mayor afinidad para el receptor D4 (Rang et al., 2007).

2.4. Implicaciones neurobiológicas de la conducta tipo atracón

En el campo de la regulación central de la ingestión de alimento palatable, el sistema dopaminérgico mesolímbico es probablemente el sustrato neural más estudiado, ya que este tiene la capacidad de aumentar el consumo de alimento aun en condiciones de saciedad alimentaria (Berridge, Chao-Yi, Richard & Di Feliceantonio, 2010). Leigh y Morris (2016), señalaron que la semejanza principal entre los cambios del cerebro que resultan del abuso crónico de drogas y de la obesidad tiene que ver con la liberación de DA en el NAcS.

Estudios neurofisiológicos y de neuroimagen han identificado cambios en el sistema nervioso central (SNC) de los individuos que presentan TPA, lo que ha sido asociado a la impulsividad y procesamiento alterado de la recompensa (Kessler, Hutson, Herman & Potenza, 2016). Asimismo, estudios en roedores indican que el desarrollo de la conducta tipo atracón refleja cambios progresivos en la transmisión dopaminérgica (Furlong, Jayaweera, Balleine & Corbit, 2014).

Novelle y Diéguez (2018), mencionan que actualmente el ambiente de la alimentación está basado principalmente en sistemas cerebrales cortico-límbicos, que se ocupan de la recompensa, la emoción y la cognición; por lo que las señales cognitivas y reforzantes producidas por los alimentos palatables, generalmente con alto contenido calórico, pueden anular la regulación homeostática clásica, lo cual puede conducir al desarrollo de sobrepeso, obesidad o trastornos alimentarios. En la investigación sobre el trastorno por atracón, Bello y Hajnal (2010) mencionan que los modelos animales proporcionan una visión invaluable del correlato neurobiológico de esta enfermedad, sin embargo hay aspectos psicosociales que son imposibles de replicar, es así que con lo que respecta a experimentación animal se limitará al término conducta tipo atracón (CTA).

2.4.1. Transmisión dopaminérgica y la conducta tipo atracón

El sistema mesolímbico dopaminérgico es el principal componente neuroquímico del circuito de la recompensa y ha recibido la mayor atención en cuanto al estudio de la adicción al alimento. Los cambios conductuales y neuroquímicos comúnmente asociados a la dependencia de sustancias se producen en esta vía neural (Nestler, 2005; Volkow, Wang, Fowler, & Tomasi, 2012; como se citó en: Leigh y Morris, 2016). Volkow, Wang y Baler (2011), han propuesto la hipótesis de que los déficits en la señalización dopaminérgica, pueden producir consumo compulsivo de alimentos palatables para compensar la hipofunción del sistema de la recompensa, contribuyendo con el desarrollo y mantenimiento de la obesidad y, en algunas ocasiones, con la presencia de conducta tipo atracón.

En relación con lo anterior, Feltmann, Giuliano, Everitt, Steensland y Alsio (2017), encontraron que la administración de (-)-OSU6162, un estabilizador de monoaminas, restaura la disfunción dopaminérgica estriatal, podría ser un tratamiento novedoso para TPA, ya que reduce los episodios de CTA y la búsqueda de comida. Xu et al. (2016), observaron que el agonista selectivo del receptor 5-HT_{2C}, lorcaserina, desarrollado y aprobado como un agente contra la obesidad, atenuaba la CTA en ratones alimentados con

una dieta alta en grasas, mediante la estimulación de la actividad neuronal de la dopamina. La dopamina se ha implicado durante mucho tiempo como un mediador crítico de la conducta dirigida por objetivos y el aprendizaje (Novelle & Diéguez, 2018). En modelos murinos se ha observado que los sujetos aprenden fácilmente a autoestimularse selectivamente por la activación optogenética de las neuronas GABAérgicas del área tegmental ventral (VTA), lo cual reduce la liberación de dopamina, inhibe el consumo sacarosa y promueve la aversión de la misma (van Zessen et al., 2012).

De los receptores de la familia D2, se sabe que su activación específica puede producir consistentemente efectos hipofágicos. Tal es el caso del subtipo D2, que al ser activado con el agonista selectivo N-0437, reduce significativamente el consumo de alimento endulzado en ratones y de alimento estándar en ratas, efecto que puede prevenirse con el tratamiento con antagonista YM-09151-2 (Rusk & Cooper, 1988). Lee y Clifton (2002), reportaron que los antagonistas dopaminérgicos D2 (haloperidol y clozapina) producen aumento transitorio de la ingestión de alimento, además de aumentar el tamaño de los episodios (dosis intermedias). Por otra parte, se ha observado que los antagonistas de los receptores D1, SCH23390 y SCH 39166, no producen un aumento en el tamaño de los episodios, aunque si producen un pequeño aumento en la ingesta de alimento y un claro efecto de hipodipsia (Clifton, 1995).

Existe evidencia que sugiere que la presencia de alteraciones en el comportamiento alimentario podría asociarse a cambios neuroquímicos específicos en regiones del circuito de la recompensa que involucran a la neurotransmisión dopaminérgica mediada por receptores de la familia D2. Tal es el caso de los reportes que muestran que los sujetos sometidos al modelo de obesidad inducida por dieta (dieta con alto contenido de grasas) expresan mayor densidad del ARN mensajero (ARNm) que codifica para el receptor D4 en distintas regiones (i.e. hipotálamo, septum lateral) (Huang et al., 2005).

Aunque el papel del receptor D4 dentro de la regulación del comportamiento alimentario aún no está bien definido, Huang Yu, Zavitsanou, Han y Storlien (2005), han sugerido que

este receptor puede desempeñar un papel inhibitorio en la ingestión de alimentos, ya que antagonistas de los receptores D4, como la clozapina, aumentan la ingesta de alimentos y producen un balance energético positivo en los seres humanos. Por el contrario, Tejas-Juárez et al. (2014), observaron que la activación selectiva de los receptores dopaminérgicos D4 del núcleo paraventricular (PVN) estimula la ingestión de alimentos y previene completamente la expresión de la secuencia de saciedad conductual, efectos que pueden ser explicados por la inhibición de la liberación de glutamato en el PVN y la disminución de las concentraciones de corticosterona en plasma en ratas con alimento restringido.

Uberla (2016), demostró que los receptores dopaminérgicos D4 de la región shell del NAcS forman parte del sistema neuroquímico mediante el cual la DA estimula la ingestión de alimento, ya que al activar a estos receptores en condiciones normales (alimento estándar ad libitum), los puntos de ruptura (con alimento palatable) de los sujetos aumentaba significativamente, confirmando la contribución de los receptores a dopamina D4 a la regulación de los mecanismos neuroquímicos mediante los cuales los alimentos palatables pueden aumentar sus propiedades reforzantes y/o hedónicas.

2.4.2. Circuito de la recompensa y el NAcS en la conducta tipo atracón

La vía mesolímbica dopaminérgica juega un papel importante en regulación de la ingestión de alimentos palatables mediante la modulación del sistema de recompensa, principalmente a través de las proyecciones del área tegmental ventral al NAcS (Zhang et al., 2015). Asimismo el estriado ventral (región que incluye al NAcS) es un área anatómica importante implicada en el proceso de la recompensa y se ha observado que ante la presencia de ciertos alimentos, con frecuencia funciona de manera particular en individuos con obesidad. Consistente con lo anterior, Kawahara et al. (2013), señalan que los alimentos palatables desencadenan la liberación de DA en el sistema mesolímbico, incluyendo el NAcS.

Satta et al., (2016), señalan que el aumento en la ingesta del alimento con propiedades

hedónicas es el resultado conductual del incremento en la activación del sistema de recompensa y la comida que se consume durante los episodios de atracón es típicamente palatable, con alto contenido en grasa y azúcar, y consecuentemente rica en calorías. Corwin y Wojnicki (2006) observaron que alimentar a ratas de manera esporádica (3 veces por semana) con manteca vegetal, hacía que después de 4 semanas de la exposición estas consumieran tanto o más que los sujetos con libre acceso al mismo alimento.

Asimismo, Kenny (2011), reportó que el alimento palatable tiene la capacidad de activar los sistemas de recompensa del cerebro, además de que los reguladores hormonales del apetito pueden influir en la ingesta de alimentos, en parte, por la modulación de las respuestas hedónicas a la alimentación. Las regiones cerebrales que se activan por la ingesta de comida palatable en la rata son similares a las que se activan en los seres humanos cuando realizan actividades placenteras, tales como VTA y el NAcS.

En concordancia con lo anterior, Smith, Kasper, Ara, Anastasio y Hommel (2019), observaron que la proteína NMUR2, mostró un fuerte correlación positiva en cuanto a la ingesta de una mezcla de baja en grasa (carbohidrato superior) cuando se expresaba en el NAcS, mientras que la misma proteína en el VTA mostraba una fuerte correlación negativa en la ingesta de una mezcla alta grasa (0% carbohidrato), lo que sugiere que NMUR2 puede regular de forma diferenciada la CTA dentro del NAcS y el VTA. Asimismo, Blumenthal y Pratt (2018), mostraron que el tratamiento sistémico con D-fenfluramina o lorcaserina inhibió la ingesta de alimentos, mostrando que el aumento de la alimentación provocado mediante la estimulación del receptor μ -opioide en el NAcS también es sensible al tratamiento anorexigénico. Además, observaron que las inyecciones sistémicas tanto del agonista serotoninérgico D-fenfluramina, como del agonista del receptor 5-HT_{2C}, lorcaserina, revirtieron de manera dosis-dependiente la sobreingesta inducida por la activación del receptor μ -Opioide en el NAcS.

Barbano et al. (2009) indican que la depleción dopaminérgica o la exposición a antagonistas de los receptores a DA en el NAcS reducen los efectos de activación de los

estímulos condicionados y hacen que los animales sean muy sensibles a los costos de respuesta instrumental relacionados con el trabajo (p. ej., programas de razón progresiva). De manera similar Salamone y Correa (2012), indican que la DA en el NAcS parece regular múltiples canales de información que pasa a través de este núcleo y por lo tanto participa en una variedad de procesos de comportamiento relacionados con aspectos de la motivación. Novelle y Diéguez (2018), señalan que el bloqueo farmacológico de los receptores de dopamina D1 y D2 en el NAcS afecta a la conducta motora y tiene pequeños efectos en los patrones de alimentación, sin embargo este no reduce la cantidad de ingesta alimentaria.

Distinto a lo anterior se observó que al inducir conducta tipo atracón en roedores de laboratorio mediante acceso intermitente a una solución de sacarosa, Spangler et al. (2004), encontraron que después de 21 días de exposición a este modelo, la expresión del ARNm que codifica para el receptor D2 disminuye en el NAcS. Asimismo Suárez-Ortíz et al. (2018), observaron que el bloqueo farmacológico de los receptores D2 en la región shell del núcleo accumbens (NAcS) impidió el incremento de la ingesta de sacarosa, así como el decremento de la duración de los episodios alimentarios, inducidos por el acceso intermitente a una solución de sacarosa, sugiriendo que las alteraciones asociadas al mismo dependen en parte de la transmisión dopaminérgica en el NAcS.

2.5. Respuesta emocional y ansiedad en la conducta tipo atracón

La conducta alimentaria siempre ha tenido un marco referencial importante en la historia de la humanidad que no se limita solo al hecho de calmar una sensación física de hambre. Se cree que la ingesta de alimento no regulada es resultado de la disponibilidad y continua exposición de comida alta en grasas, sin embargo varios estudios vinculan al TPA con factores psicológicos como la ansiedad y el estrés que predisponen la conducta tipo atracón (McNeilly et al., 2015; Dallman et al., 2003; Satta et al., 2016; Avena et al., 2008; Sharma, Fernandes & Fulton, 2013; Hagan et al. 2002).

Volkow et al. (2012), señalaron que la autorregulación del consumo de sustancias

“recompensantes” requiere de un proceso de control que va desde la corteza prefrontal (PFC) hasta las regiones estriatales y límbicas involucradas en el procesamiento de las recompensas y emociones. Así, se cree que el autocontrol deteriorado en sujetos adictos es un reflejo de la interrupción de la regulación prefrontal a las regiones estriatales. Además se ha demostrado que la corteza prefrontal infralímbica ejerce un control bidireccional sobre la población neuronal dopaminérgica en el área tegmental ventral (VTA) a través de la amígdala y el hipocampo ventral, lo que sugiere una regulación cortical de cambios inducidos por el estrés en la actividad dopaminérgica. Por lo tanto, el equilibrio dentro de este circuito permite que un organismo se adapte a su medio ambiente y, a la inversa, la interrupción de este equilibrio puede llevar a la emisión de respuestas maladaptativas (Patton, Bizup & Grace, 2013).

Por otro lado Peterson, Latendresse, Bartholomew, Warren y Raymond (2012), reportaron que la ansiedad y la depresión son factores altamente recurrentes en el TPA. Colantuoni et al. (2001) observaron en ratas con conducta de tipo atracción (azúcar), el desarrollo de la conducta ansiosa. De manera similar Satta et al., (2016), indicaron que ratas en un modelo de conducta tipo atracción son más ansiosas antes de tener acceso a la margarina y que ésta condición se reduce significativamente después de la ingesta del alimento palatable. Asimismo en un estudio realizado por Wiedemann, Ivezaj y Barnes (2018), se observó que participantes con TPA mostraron una frecuencia mayor en episodios de sobreingesta relacionados con la experimentación de emociones negativas tales como la ansiedad, soledad y/o aburrimiento, en comparación con los participantes sin el trastorno.

Por otro lado, aunque no se ha demostrado que las neuronas AgRP inhiban directamente a las neuronas dopaminérgicas, si se ha observado que las neuronas AgRP pueden modificar la plasticidad dopaminérgica en el VTA y los comportamientos dependientes de la dopamina durante el desarrollo (Dietrich et al., 2012), del tal forma que la activación aguda de las neuronas AgRP en ratones adultos afecta a una variedad de comportamientos no relacionados con el alimento, incluyendo la ansiedad y la estereotipia (Dietrich et al., 2015).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trastorno por atracón es reconocido formalmente en el DSM-5 como trastorno de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos, es considerado como el más frecuente en población que presenta obesidad y rápidamente ha incrementando su frecuencia en la población en general, lo que representa un problema de salud mundial (Cuadro & Baile, 2015).

Hallazgos en reportes clínicos con pacientes con conducta de atracón y los experimentos con modelos animales de conducta tipo atracón sugieren consistentemente la presencia de alteraciones del circuito dopaminérgico mesolímbico asociadas a la sintomatología o a la conducta alimentaria patológica. De acuerdo con la evidencia experimental, en condiciones fisiológicas normales, la transmisión dopaminérgica en el circuito de la recompensa podría cumplir con una función estimuladora de la ingestión de alimento palatable a través de los receptores D4 (Uberla, 2016). Así, aunque en los estudios sobre conducta tipo atracón inducida por acceso intermitente a una solución de sacarosa sólo se ha reportado disminución de la densidad de expresión de los receptores D2 (Spangler et al., 2004), es plausible que la señalización dopaminérgica mediada por receptores D4 tenga un papel relevante en la ocurrencia de episodios de sobreingesta de alimento palatable.

En apoyo al razonamiento anterior, se ha mostrado el aumento de la expresión del ARNm que codifica para los receptores D4 en regiones cerebrales como el septum lateral de animales de laboratorio sometidos al modelo de obesidad inducida por dieta (Huang et al., 2005), lo que implica la posibilidad de que la transmisión dopaminérgica mediada por receptores D4 en condiciones patológicas (i.e. adicciones a sustancias o a alimento, juego patológico, obesidad, TPA) contribuya con la expresión de alteraciones en el procesamiento de la información necesaria para el fenómeno de la recompensa, ya que la región lateral del núcleo septal se caracteriza por contribuir con la integración de los sistemas límbico y de la recompensa por sus conexiones con el NAcS, el hipotálamo y el hipocampo (Kandel, Schwartz & Jessell, 2000).

La conducta tipo atracón puede estar presente en algunos pacientes con obesidad, mismos que presentan comorbilidad con trastornos afectivos (32-91%), abuso de sustancias (8-28%) y síntomas ansiosos (9-46%) (de Zwaan, 2001), además de que dicho comportamiento alimentario anómalo puede ser precedido por estados emocionales negativos (tales como el aumento en los niveles de ansiedad) (Avena et al., 2008; McNeilly et al., 2015; Satta et al. 2016). Así, resulta pertinente preguntarse si en el modelo de conducta tipo atracón inducida por acceso intermitente a la sacarosa (con ratas), se presentan mayores niveles de ansiedad previo a la conducta tipo atracón, además de que resulta importante evaluar si la activación de los receptores D4 en el NAc tiene un mayor efecto estimulante de la ingestión de alimento.

3.1. Objetivos

Determinar si los efectos estimulatorios de la ingestión de alimento producidos por la activación de los receptores de dopamina D4 aumentan en los sujetos que presentan conducta tipo atracón. Paralelamente evaluar la presencia y nivel de la ansiedad (evaluada mediante el laberinto en cruz elevado) previo y posterior a la conducta tipo atracón en las ratas sometidas a un protocolo de acceso intermitente a una solución de sacarosa al 10%.

3.1.1. Objetivos específicos

- a) Inducir la CTA mediante el acceso intermitente a una solución de sacarosa al 10% durante 28 días.
- b) Evaluar el efecto de las fases del ciclo estral en la ingesta calórica.
- c) Establecer la participación de los receptores a dopamina D4 en el NAcS en la expresión de la CTA (tratamientos intracerebrales con PD-168,077 y L-745870, agonista y antagonista de los receptores D4, respectivamente)
- d) Evaluar la conducta ansiosa (Laberinto en cruz elevado), antes y después del acceso a la solución de sacarosa (periodo de atracón) .

- e) Evaluar en los sujetos con CTA la motivación por el alimento palatable (puntos de ruptura, programa de razón progresiva en cajas operantes).
- f) Determinar si la CTA inducida por sacarosa intermitente produce cambios en la microestructura de la conducta alimentaria.

3.2. Hipótesis

- a) Los sujetos con un acceso intermitente a la solución de sacarosa presentaran una ingesta calórica mayor en un periodo de 2 horas, que los sujetos del grupo control y Ad libitum.
- b) Los sujetos en fase de estro tendrán una mayor ingesta calórica que los que se encuentran en otras fases.
- c) Si se activan los receptores de dopamina D4 en los sujetos en los que se indujo CTA, estos presentaran una ingesta mayor en comparación que en quienes son tratados con vehículo.
- d) Los sujetos en los que se ha inducido la CTA presentarán mayor motivación evaluado mediante un programa de puntos de ruptura (razón progresiva) en comparación con los sujetos de los grupos control y ad libitum.
- e) Los sujetos en los que se ha inducido la CTA presentarán alteraciones conductuales en la microestructura de la conducta alimentaria, tales como aumento en la frecuencia de episodios alimentarios, latencia disminuida, duración menor de los tiempos entre episodios alimentarios.
- f) Los sujetos con CTA inducida presentarán niveles de ansiedad mayores que los sujetos con acceso a la sacarosa ad libitum antes del acceso de 2 horas a la sacarosa.

MÉTODO

4.1. Sujetos

Ratas hembra de la cepa Sprague Dawley con peso de entre 200 y 250 g al inicio de los procedimientos para inducir conducta tipo atracción. Los sujetos estuvieron bajo un ciclo de luz-oscuridad invertido de 12x12 h y tuvieron acceso libre a alimento estándar y agua en todo momento, excepto en las condiciones en las que se especifique lo contrario. Los sujetos tuvieron oportunidad de habituarse a las condiciones de alojamiento por ~10 días antes de iniciar el protocolo experimental.

4.2. Dieta

Se utilizó alimento estándar para roedores de laboratorio Teklad Global 18% Protein Rodent Diet (Harlan Laboratories, Indianapolis; 3.1 KCal/g; calorías de proteína: 24%, calorías de grasa: 18%, calorías de carbohidratos: 58%) y solución de sacarosa al 10% w/v (Del Marqués, Monterrey, Mex.; 0.4 KCal/ml). Para los experimentos de conducta operante, se emplearon pellets de sacarosa con sabor a chocolate de 45 mg (Bio Serv, Frenchtown, NJ, USA).

4.3. Cirugía estereotáxica

Los sujetos se anestesiaron con la administración de una mezcla de ketamina/xilazina (112.5/22.5 mg/kg i.p.) y se colocaron en un aparato estereotáxico. Se realizó un corte longitudinal en la piel del cráneo, se expusieron y perforaron los huesos craneales con una fresa dental para acceder a la región suprayacente del NAcS mediante las siguientes coordenadas: + 1.5 mm anterior a bregma; -1.2 mm. de la línea media; y -6 mm ventral a la duramadre. La cánula se fijó al cráneo con un tornillo de acero inoxidable y cemento acrílico dental. La incisión se suturó con hilo de seda y los animales recibieron tratamiento con antibiótico (2.5 mg/kg i.m). El periodo de recuperación operatoria fue de 5 días.

4.4. Fármacos

Se emplearon el agonista y el antagonista de los receptores D4 (PD-168,077 y L-745870; N-[[4-(2-Cyanophenyl)-1-piperazinyl]methyl]-3-methylbenzamide maleato de sal y 3-[[4-(4-Chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine hydrochloride, respectivamente) (Sigma Chemical Co., Toluca, México). Para preparar la solución stock se pesaron 400 µg del fármaco (PD-168,077 / L-745870) y posteriormente se disolvió en 2 µL de dimetilsulfóxido (DMSO) y 38 µL de solución salina al 0.9%. De esta solución madre se tomó una alícuota de 10 µL y se diluyó con 290 µL de solución salina al 0.9%, obteniendo una concentración de 0.1 µg, tanto de PD168,077 como de L-745,870, en un volumen final de 0.3 µL (dosis seleccionadas de acuerdo con experimentos previos, Uberla, 2016).

4.5. Aparatos

Posterior a la fase de habituación, los sujetos fueron sometidos al entrenamiento operante para presionar la palanca a cambio de un reforzador como se describió anteriormente. Una vez estabilizada la conducta de palanqueo, se determinó la fase de estro y se sincronizó el inicio del protocolo de inducción de conducta tipo atracón.

Una vez establecida la conducta tipo atracón, los sujetos fueron canulados estereotáxicamente en la región shell del NAcS (únicamente los sujetos del grupo con acceso intermitente a la solución de sacarosa o Int Sac), tuvieron 5 días de recuperación con agua y alimento ad libitum. Posterior al periodo de recuperación operatoria se evaluaron los niveles de ansiedad en el LCE antes y después del acceso a la solución de sacarosa al 10%¹ (grupo Int Sac). Al día siguiente (misma hora), los sujetos fueron manipulados de la forma en la que se aplican las inyecciones intra-NAc, pero sin la administración de solución alguna (mock injection, falsa inyección) y se evaluaron los niveles de ansiedad como se describió anteriormente². Veinticuatro horas después, los sujetos recibieron los tratamientos intracerebrales como se describe en el siguiente apartado y se evaluaron los niveles de ansiedad antes y después del acceso a la solución de sacarosa al 10%, en esta sesión los

sujetos fueron videograbados para llevar a cabo el análisis de la secuencia de saciedad conductual³. Finalmente, 48 horas después, se realizó una sesión experimental adicional en la que se administraron nuevamente los tratamientos intra-acumbens (este tratamiento fue asignado aleatoriamente) y se evaluaron los puntos de ruptura en las cajas operantes⁴. En todas estas sesiones experimentales, se evaluó el consumo energético de los sujetos, ya sea por el consumo de alimento estándar, por la solución de sacarosa o el alimento estándar en las 2 primeras horas de la fase oscura del ciclo de luz-oscuridad. El diseño experimental se representa gráficamente en la fig. 1.

4.5.1 Cajas de condicionamiento operante

Para las evaluaciones conductuales se emplearon cajas de condicionamiento operante (Med Associates Inc., St. Albans, VT., USA) equipadas en el panel posterior con luz de iluminación general y en la cara frontal estímulos discriminativos además de dos palancas retráctiles y en medio de éstas un comedero adjunto a un dispensador de pellets de 45 mg. Las cajas se encontraban en cámaras sonoamortiguadas con un ventilador para suministrar aire fresco y ruido blanco. Los eventos y contingencias dentro de la caja de condicionamiento operante fueron monitoreados y controlados a través de una interfaz Smart Control Panel SG-716B (Med Associates Inc., St. Albans, VT., USA) conectada a una PC con el software Med-PC (Med Associates Inc., St. Albans, VT., USA) y programas personalizados construidos en lenguaje MedState Notation.

4.5.2 Laberinto en cruz elevado

Para evaluar los niveles de ansiedad se utilizó el laberinto en cruz elevado (LCE). El aparato consistió en 2 brazos cerrados opuestos ($50 \times 10 \times 40$ cm) y 2 abiertos (50×10 cm) que en conjunto formaban un laberinto en cruz. La estructura estaba elevada a una altura de 50 cm del suelo. Los cuatro brazos estaban conectados en ángulo recto en una zona central donde fueron colocados los animales (de cara a un brazo abierto) y se dejaron libres para explorar el laberinto durante 5 minutos (300 s).

DISEÑO EXPERIMENTAL Y PROCEDIMIENTO

Posterior a la fase de habituación, los sujetos fueron sometidos al entrenamiento operante para presionar la palanca a cambio de un reforzador como se describió anteriormente. Una vez estabilizada la conducta de palanqueo, se determinó la fase de estro y se sincronizó el inicio del protocolo de inducción de conducta tipo atracón, asimismo durante los 28 días de este se determinó la fase de estro. Una vez establecida la CTA, los sujetos fueron canulados estereotáxicamente en la región shell del NAcS (únicamente los sujetos del grupo con acceso intermitente a la solución de sacarosa, Int Sac), tuvieron 5 días de recuperación con agua y alimento ad libitum. Posterior al periodo de recuperación operatoria se evaluaron los niveles de ansiedad en el LCE antes y después del acceso a la solución de sacarosa al 10%¹ (grupo Int Sac). Al día siguiente (misma hora), los sujetos fueron manipulados de la forma en la que se aplicaron las inyecciones intra-NAc, pero sin administrarse solución alguna (mock injection, falsa inyección) y se evaluaron los niveles de ansiedad como se describió anteriormente². Veinticuatro horas después, los sujetos recibieron los tratamientos intracerebrales como se describe en el siguiente apartado y se evaluaron los niveles de ansiedad antes y después del acceso a la solución de sacarosa al 10%, en esta sesión los sujetos fueron videograbados para llevar a cabo el análisis de la secuencia de saciedad conductual. Finalmente, 48 se evaluaron los BP en las cajas operantes. En todas estas sesiones experimentales, se evaluó el consumo energético de los sujetos, ya sea por el consumo de alimento estándar, por la solución de sacarosa o el alimento estándar en las 2 primeras horas de la fase oscura del ciclo de luz-oscuridad. El diseño experimental se representa gráficamente en la Figura 1.

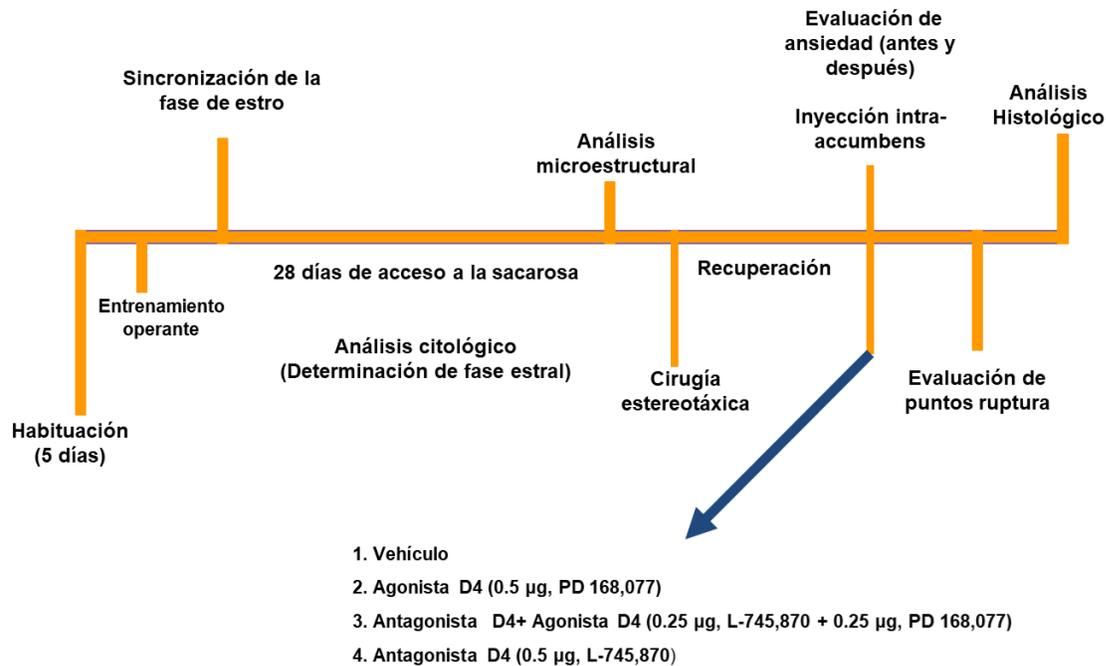


Figura 1. Representación esquemática del diseño de investigación.

5.1. Inducción de conducta tipo atracción mediante acceso intermitente a una solución de sacarosa al 10%

Basado en el modelo de adicción a la azúcar (Avena, Rada & Hoebel, 2006), se entrenaron 3 grupos de ratas pareadas por peso corporal bajo distintos regímenes de acceso a la solución de sacarosa al 10%:

1. Sacarosa ad libitum (Ad Lib) (n= 6)
2. Sacarosa intermitente (acceso a la sacarosa 2 horas al día, Int Sac) (n= 12)
3. Sin acceso a sacarosa (Sin Sac) (n= 6)

Los sujetos del grupo sacarosa intermitente tuvieron acceso a la solución durante 2 horas al inicio de la fase oscura del ciclo de luz. Todos los sujetos tuvieron acceso ad libitum al

alimento estándar y al agua corriente en un bebedero independiente.

El régimen al que fueron asignados los sujetos se mantuvo durante 28 días, o bien hasta que la ingesta de alimento estándar y de solución de sacarosa fuera estable (variación no mayor al 15%, por al menos 3 días consecutivos). Al final de este periodo se esperó que los grupos con acceso intermitente a solución de sacarosa presentaran conducta tipo atracón. Todos los grupos tuvieron acceso a agua corriente sin restricción durante todo el experimento y se monitoreó su peso corporal 4 veces por semana. En este modelo se consideró como conducta tipo atracón al aumento en el consumo de la solución de sacarosa del al menos 200% en el grupo con acceso intermitente al final del entrenamiento comparado con el consumo del grupo con acceso ad libitum en un periodo similar de 2 horas (Avena et al., 2006).

5.2. Evaluación de niveles de ansiedad

Para la evaluación de los niveles de ansiedad, los sujetos fueron colocados en la plataforma central del LCE durante un período de 5 min y se registraron las siguientes medidas de comportamiento: a) número de entradas en los brazos abiertos y cerrados, b) tiempo de permanencia en los brazos abiertos y cerrados. Las entradas a brazos cerrados se utilizaron como medida de la actividad locomotora. El porcentaje (%) del tiempo de permanencia en los brazos abiertos se expresa como el tiempo de permanencia en los brazos abiertos/tiempo total (300 s) \times 100 y el % de las entradas a los brazos abiertos se expresa como entradas brazos abiertos/el total de entradas en los brazos \times 100, ambas medidas se emplearon para establecer los niveles de ansiedad (Satta et al., 2016). Se calculó una medida adicional de

ansiedad para el LCE utilizando la siguiente ecuación,
$$= 1 - \left[\frac{(\text{open arm time}/5 \text{ min}) + (\text{open arm entry}/\text{total entry})}{2} \right]$$
 que sintetiza todos los parámetros de EPM en una relación unificada; valores de índice de ansiedad oscilan entre 0 y 1, con un valor más alto que indica aumento de la ansiedad (Huynh, Krigbaum, Hanna, Conrad, 2011).

5.3. Conducta operante y determinación de puntos de ruptura

Los sujetos fueron entrenados para presionar una palanca a cambio de un reforzador alimentario (pellet de sacarosa sabor chocolate, 45 mg) mediante 2 sesiones de habituación de 30 minutos cada una, bajo un programa de intervalo variable 60s. Los siguientes 7 días, los sujetos fueron sometidos a sesiones de 20 minutos de entrenamiento para presionar la palanca bajo el siguiente protocolo: el primer día bajo un programa razón fija 1 (RF1), el segundo día bajo un RF2, y el resto de los días bajo un programa razón fija 5 (RF5) (Fase de Entrenamiento). Las sesiones terminaron cuando el sujeto consiguió los 40 reforzadores disponibles o bien al transcurrir el tiempo fijado para cada sesión de 20 minutos (Floresco & McLaughlin, 2008). Posteriormente, se obtuvieron los puntos de ruptura (BP, por sus siglas en inglés) mediante un programa de razón progresiva (RP) en el que los requerimientos en la respuesta para obtener un reforzador se incrementaba de manera progresiva de acuerdo a la siguiente serie: 1, 2, 4, 9, 12, 15, 20, 25, 32, 40, 50, 62, 77, 95, 118, 145, 178, 219, 268 y 328. Los valores anteriores se obtienen mediante la ecuación: $\text{Razón} = [5e^{(0.2 \times \text{número de ensayo})}] - 5$ (Richardson & Roberts, 1996; Skibicka et al., 2011). La sesión de RP terminó cuando el sujeto no obtenía al menos una recompensa en 30 minutos y se considerará como BP la razón completada antes de que la sesión terminaba.

5.4. Análisis de la Microestructura de la conducta alimentaria

Los sujetos fueron grabados en vídeo (120-min) y la grabación fue procesada posteriormente para calcular los parámetros de la frecuencia de los episodios alimentarios, la duración (s), intervalo (s) entre episodios alimentarios, latencia (s), tasa local de alimentación (kcal/duración), y duraciones (s) de actividad (olfateo, acicalamiento, la locomoción y exploración) y descanso (inactividad con o sin ojos cerrados). Al final del período de observación, se midió el consumo de la solución de sacarosa y del alimento estándar y estos convirtieron a kcal.

5.5. Determinación de la fase del ciclo estral

La fase y duración aproximada del ciclo de estro se determinó de manera individual para cada sujeto, mediante citología vaginal exfoliativa (Marcondes, Bianchi & Tanno, 2002). Brevemente, todos los días se introdujo un hisopo de algodón humedecido en solución salina fisiológica aproximadamente 5 mm en el lumen vaginal, la muestra fue colectada en un portaobjetos y fijada con calor, posteriormente fueron teñidas con violeta de cresilo al 1% por 5 minutos. Al final se lavó con agua destilada el exceso de colorante y se observó la muestra en un microscopio de luz a 20X. La fase se determinó tomando en cuenta la proporción relativa de tres tipos de células en las muestras. El proestro se caracterizó por la predominancia de células epiteliales nucleadas redondeadas, la fase de estro por células cornificadas anucleadas, el metaestro por una proporción aproximadamente similar entre leucocitos, células cornificadas y epiteliales, y durante el diestro predomina la presencia de leucocitos (Marcondes et al., 2002). Dependiendo de estos parámetros los sujetos fueron divididos en lotes cuyo ciclo estral sea similar, es decir, se sincronizó el inicio del protocolo de inducción de CTA. Los sujetos sincronizados de cada lote fueron asignados a alguno de los tres grupos del modelo de conducta tipo atracón tomando en cuenta también su peso corporal e iniciaron el protocolo de entrenamiento 2 días después de la fase de estro (mitad de la fase de diestro). De esta manera aunque cada lote de sujetos no inició el entrenamiento en la misma fecha, sí inició en el mismo día y fase de su ciclo de estro y se evaluó a lo largo de los 28 días de entrenamiento en el modelo de inducción de conducta tipo atracón

5.6. Aplicación de micro-inyecciones en la región shell del NAcS

Quince minutos antes de iniciar las sesiones experimentales se administraron las inyecciones intra-NAc con la ayuda de una microjeringa Hamilton de 5 μ L, misma que estaba acoplada a un catéter de polietileno unido a un microinyector que se insertó en la cánula guía mientras la rata es sostenida gentilmente. Las soluciones fueron infundidas a una velocidad de 0.25 μ L por minuto y, para asegurar su difusión completa, el

microinyector permaneció un minuto adicional dentro de la cánula guía.

Los tratamientos fueron aplicados a grupos independientes de ratas ($n= 5$) de acuerdo con el siguiente diseño:

- Vehículo
- Agonista D4 (0.1 μg , PD 168,077)
- Antagonista D4+ Agonista D4 (0.1 μg , L-745,870 + 0.1 μg , PD 168,077)
- Antagonista D4 (0.1 μg , L-745,870)

Posterior a la aplicación de las inyecciones intracerebrales, los sujetos fueron regresados a sus cajas habitación o colocados en las cajas operantes para la evaluación de las variables establecidas en el diseño experimental.

5.7. Análisis histológico

Al término del experimento en el que se realizaron inyecciones Intra-NAcS, los sujetos fueron sacrificados por una dosis letal de pentobarbital sódico, se decapitaron y su cerebro fue extraído, fijado con formaldehído al 10% por al menos un día y seccionado en cortes coronales de 100 μm para determinar los sitios de inyección. Los datos de aquellos sujetos cuyas inyecciones se registraron fuera del NAcS se excluyeron del análisis estadístico.

5.8. Análisis estadístico

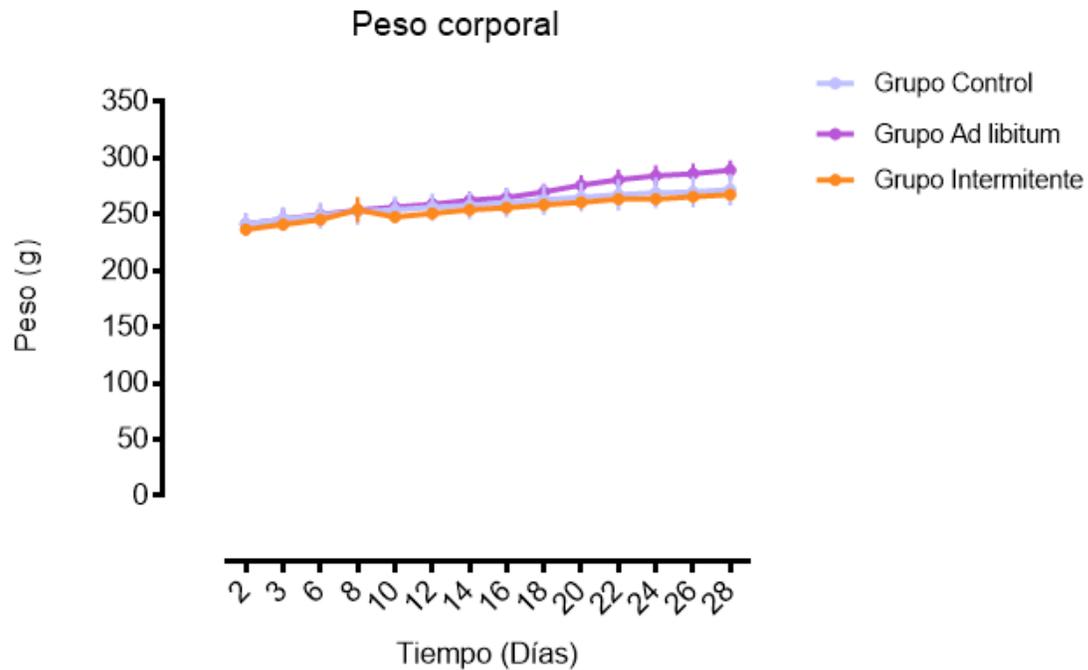
Los datos correspondientes al protocolo de conducta tipo atracción (consumo de alimento o solución de sacarosa al 10 %) fueron expresados en términos en kcal/gramos de peso corporal y se analizaron mediante un ANOVA de una entrada y las comparaciones entre grupos (Ad Lib, Int Sac y Sin Sac) fueron realizadas con la prueba post hoc de Tukey. De la misma forma, tanto la motivación por el alimento palatable (puntos de ruptura), la microestructura de la conducta alimentaria y consumo de solución de sacarosa (kcal/gramos peso corporal) y se analizaron mediante un ANOVA de una entrada y las comparaciones

entre grupos se llevaron a cabo con la prueba post hoc de Tukey. El peso corporal de los sujetos (gramos), la conducta ansiosa (índice de ansiedad), y el consumo de alimento durante el ciclo estral se compararon mediante un ANOVA de dos entradas de medidas repetidas (Factor 1: grupo, Factor 2: tiempo). La significancia de las diferencias se estableció con un α de .05. Finalmente para el análisis del consumo de solución de sacarosa y de alimento estándar durante la administración de los tratamientos farmacológicos intra-NacS, se utilizó el estadístico no paramétrico H de Kruskal Wallis y las comparaciones entre grupos (tratamientos) se llevaron a cabo con la prueba de Dunn.

RESULTADOS

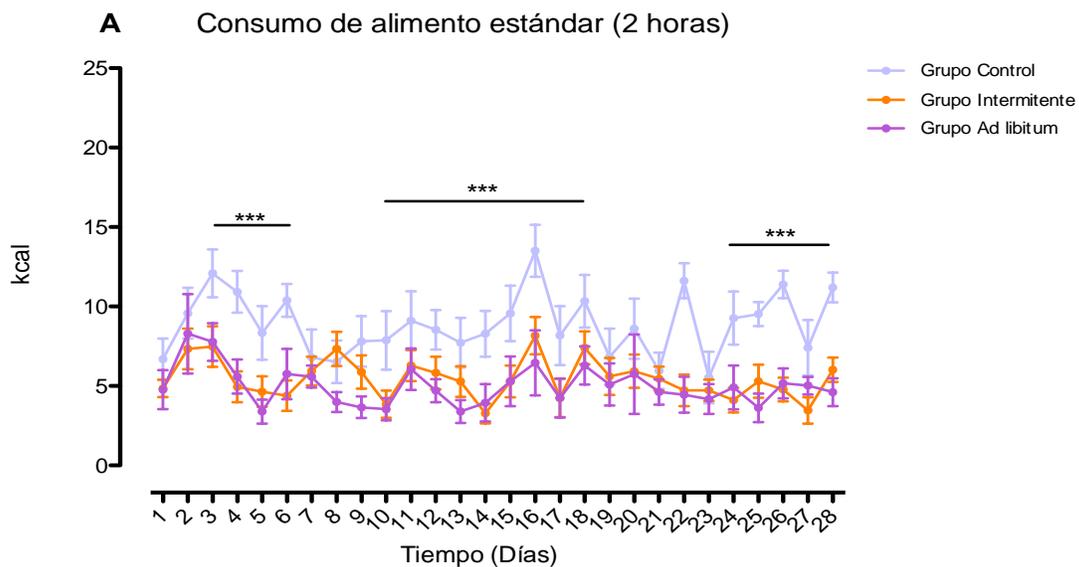
6.1. Efectos del acceso intermitente a la solución de sacarosa sobre el peso corporal e ingesta calórica.

Con la finalidad de saber si se había inducido la CTA en los sujetos del grupo intermitente, se evaluó durante 28 días el peso corporal e ingesta calórica de los sujetos de todos los grupos ($n=22-24$), los cuales tuvieron un acceso libre al alimento estándar y un acceso diferencial a la solución de sacarosa al 10%. Se encontró que todos los sujetos continuaron ganando peso corporal durante el protocolo [Factor tiempo $F_{(13,273)}= 64.82$; $p < 0.001$], sin ninguna diferencia significativa entre los grupos (Figura 1). Con respecto a la ingesta energética, se observó que el consumo calórico de la dieta estándar disminuyó significativamente en ambos grupos con acceso a la solución de sacarosa (intermitente/ad libitum) [factor tiempo $F_{(27,567)}= 3.582$; $p < 0.001$; Factor grupo $F_{(2,21)}= 9.473$; $p = 0.001$] (Figura 2A). Del modo en el que se hipotetizó, la energía consumida en las 2 h de acceso a la solución de sacarosa fue significativamente mayor en los sujetos del grupo intermitente en comparación con el grupo Ad libitum [interacción grupo x tiempo $F_{(27,432)}= 1.52$; $p < 0.01$; factor tiempo $F_{(27,432)}= 5.23$; $p < 0.001$; factor grupo $F_{(1,16)}= 16.10$; $p < 0.001$] (Figura 2B). Del mismo modo, el consumo total (alimento estándar + sacarosa) fue significativamente mayor en el grupo intermitente en comparación con los otros grupos



[Factor tiempo $F_{(27,567)} = 4.40$; $p < 0.001$; factor grupo $F_{(2,21)} = 30.11$; $p < 0.001$] (Figura 3C).

Figura 1. Peso corporal (g) de los animales expuestos diferencialmente a la solución de sacarosa (10%): acceso diario de 2 h (intermitente, $n = 12$), 24 h de acceso diario (ad libitum, $n = 6$) y sin acceso (control, $n = 6$), durante cuatro semanas (28 días) del protocolo. Los datos están expresados en términos de medias \pm y en EEM.



B Consumo de sacarosa (2 horas)

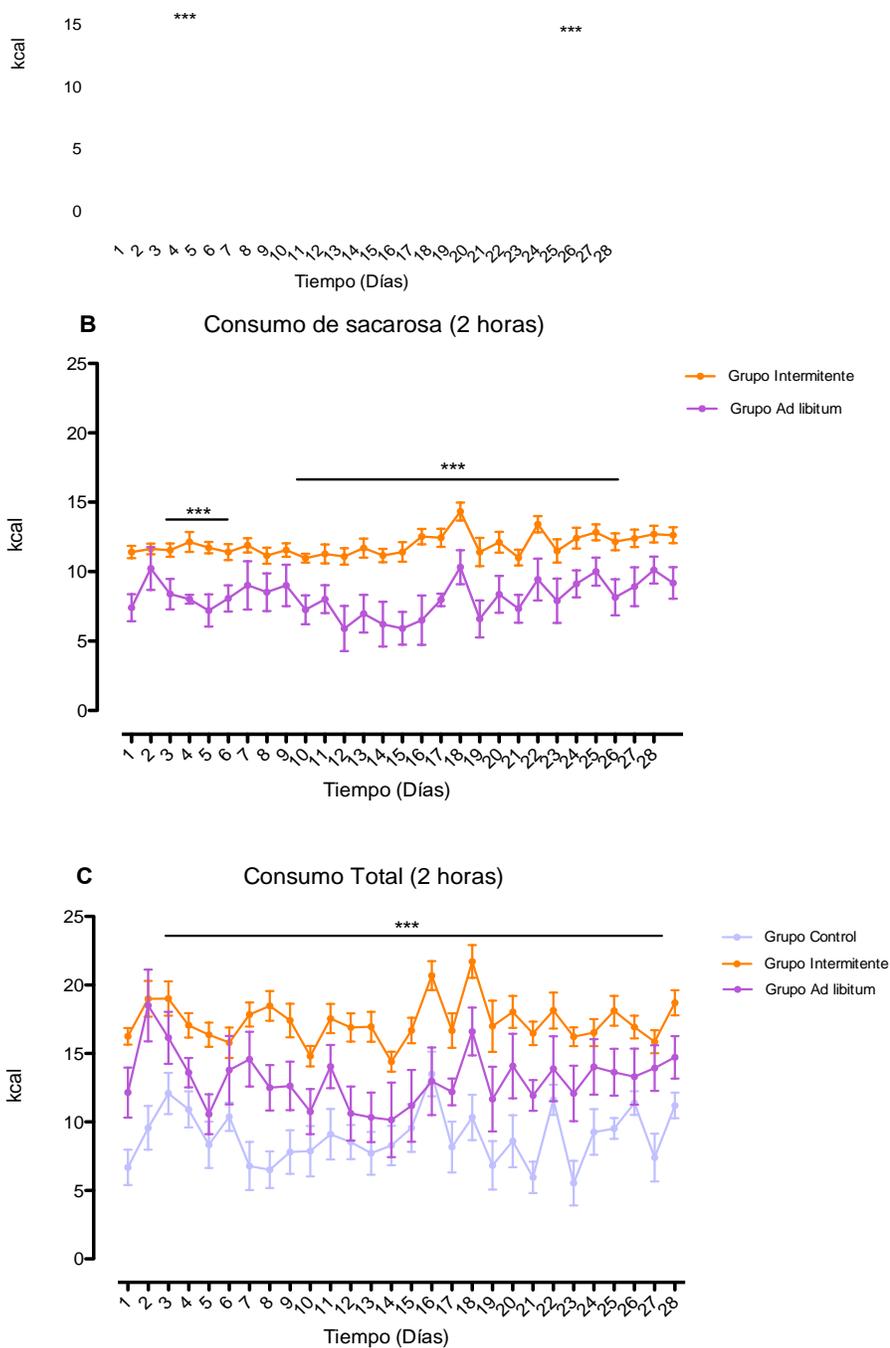


Figura 2. Ingesta energética diaria, durante dos horas de alimento estandar (A) solución de sacarosa (B) y total (alimento estandar + solución de sacarosa) (C) de los sujetos durante los 28 días de exposición a la solución de sacarosa (control, n = 6; intermitente, n = 12; ad libitum, n = 6). La ingesta de la solución de alimentos y sacarosa se midió en gramos durante un período de 2-h, convertida a kcal. Los datos están expresados en términos de medias \pm y en EEM.

6.2. Efectos del ciclo estral en la ingesta calórica

La investigación en animales ha revelado un papel importante del estradiol en la alimentación hedónica, pues se ha demostrado como este ejerce un efecto inhibitorio tónico y fásico sobre el comportamiento de la alimentación (Eckel, Houpt & Geary, 2000). Ya que para el experimento se usaron ratas hembra, Sprague Dawley, se consideró al ciclo estral como un factor importante y se evaluó diariamente las 4 semanas del protocolo el efecto de cada fase del ciclo estral (proestro, estro, metaestro y diestro) en la ingesta calórica, así como en la CTA. A pesar del hecho de que los sujetos en el grupo intermitente tenían una ingesta calórica significativamente mayor en comparación con el grupo ad libitum y grupo control [semana 1 $F_{(2,154)}= 45.32$; $p < 0.001$ semana 2 $F_{(2,153)}= 34.51$; $p < 0.001$; semana 3 $F_{(2,154)}= 41.33$; $p < 0.001$; semana 4 $F_{(2,153)}= 45.92$; $p < 0.001$], no se encontraron diferencias significativas de la ingesta calórica en las fases del ciclo estral de los grupos (Figura 3).

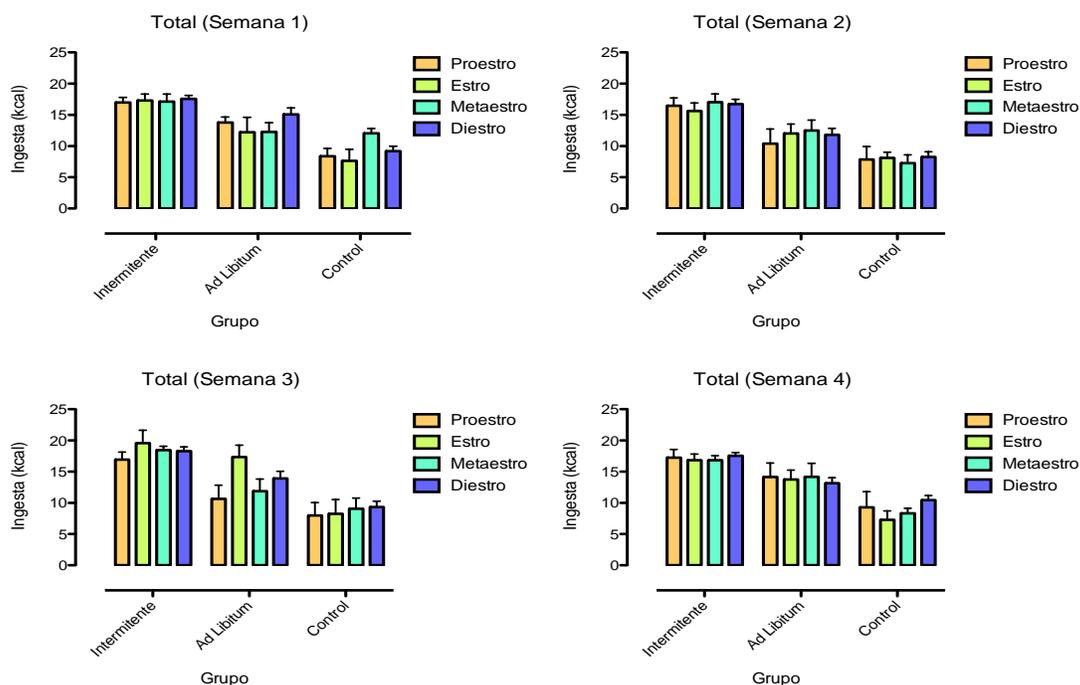


Figura 3. Efectos de la fase estral en la ingesta energética de alimento estándar y solución de sacarosa en sujetos del grupo control $n = 6$; intermitente, $n = 12$; ad libitum, $n = 6$, en la semana 1 (A), 2 (B), 3

(C) y 4 (D). La ingesta de alimentos fue medida en gramos durante un período de 2 h y convertido a kcal. Los datos están expresados en términos de medias \pm y en EEM.

6.3 Efectos del acceso intermitente a la sacarosa en la motivación por alimento palatable

La ingesta de alimento es mediada por procesos homeostáticos, sin embargo también está fuertemente influida por el hedonismo, el sistema de recompensa y las experiencias alimentarias (Hernández Ruiz de Eguilaz et al., 2017). Asimismo, la motivación es tal vez una de las variables más recurrentes al momento de explicar la ingesta hedónica. Reichelt, Abbott, Westbrook y Morris (2016) observaron que ratas hembras expuestas a la sacarosa presentaban mayores puntos de ruptura que las que no tenían acceso a la sacarosa. Dado a lo anterior, en el presente estudio se hipotizó que los sujetos en el grupo con acceso intermitente a la sacarosa tendrían puntos de ruptura mayores para obtener pellets de sabor chocolate en un programa de razón progresiva, posterior al acceso a la solución de sacarosa. Sin embargo no se encontraron cambios significativos en los grupos con respecto al número de respuestas emitidas (Figura 4A) ni en los reforzadores (Figura 4B) [respuestas $F_{(2,63)}=0.5310$; $p > 0.05$; reforzadores $F_{(2,63)}=0.2758$; $p > 0.05$], mostrando que en las condiciones de este estudio, el acceso diferencial a la sacarosa no tiene efectos significativos en la motivación para obtener alimento altamente palatable.

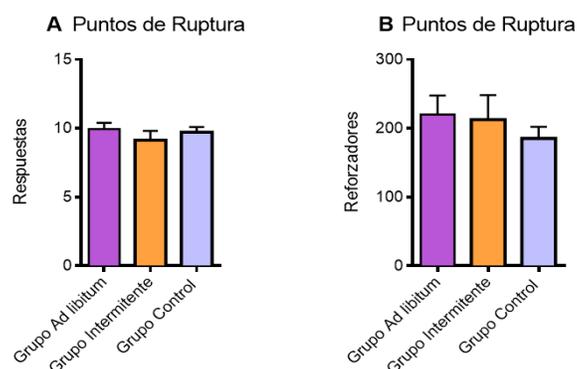


Figura 4. Número de respuestas (A) y número de reforzadores obtenidos en una sesión de puntos de ruptura mediante un programa de razón fija, después del protocolo de 28 días y de acceso diferencial

a la sacarosa (2 horas), en los grupos Ad libitum (n= 6), intermitente (n= 10) y control (n=6). Los datos están expresados en términos de medias \pm y en EEM.

6.4 Efectos del acceso intermitente a la sacarosa en la microestructura de la conducta alimentaria

Con el objetivo de caracterizar los patrones de alimentación en los sujetos con diferentes condiciones experimentales especialmente a los que habían sido expuestos intermitentemente a la sacarosa y así detectar cambios sutiles entre estos, decidimos analizar la microestructura de la conducta alimentaria mediante el registro de los parámetros de la frecuencia de los episodios de alimentación, la duración total y de cada episodio (s), intervalo entre episodios alimentarios (s), latencia (s), tasa de alimentación local (kcal/duración), y duraciones (s) de actividad, acicalamiento y descanso (Blundell, 1986). Se encontró que el grupo con acceso intermitente mostraba episodios más frecuentes de alimentación (Figura 5A) [$F_{(2,27)}= 37.74$; $p < 0.001$], sin embargo los episodios eran significativamente menores en duración (Figura 5B) [$F_{(2,21)}= 38.23$; $p < 0.001$], así como el intervalo entre episodios era significativamente menor (Figura 5C) [$F_{(2,21)}= 19.72$; $p < 0.001$], y la latencia (Figura 5D) [$F_{(2,21)}= 38.39$; $p < 0.001$], lo cual resulta consistente con investigaciones en las cuales se observan que los patrones de alimentación ante comida alta en grasa o palatable, suelen mostrar latencias cortas para iniciar la ingesta, episodios recurrentes y pequeños, además de secuencias de saciedad más cortas en comparación con grupos control (Suárez-Ortiz, 2018; Cottone, Sabino, Nagy, Coscina & Zorrilla, 2007). Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en parámetros como la tasa local de alimentación [$F_{(2,21)}= 3.00$; $p > 0.05$]; Acicalamiento [$F_{(2,21)}= 2.676$; $p > 0.05$], Actividad [$F_{(2,21)}= 1.314$; $p > 0.05$] ni descanso [$F_{(2,21)}= 2.484$; $p > 0.05$] (Figura 5 E-H) lo que sugiere que el acceso intermitente a la sacarosa no genera diferencias significativas en otras áreas distintas al patrón de ingesta.

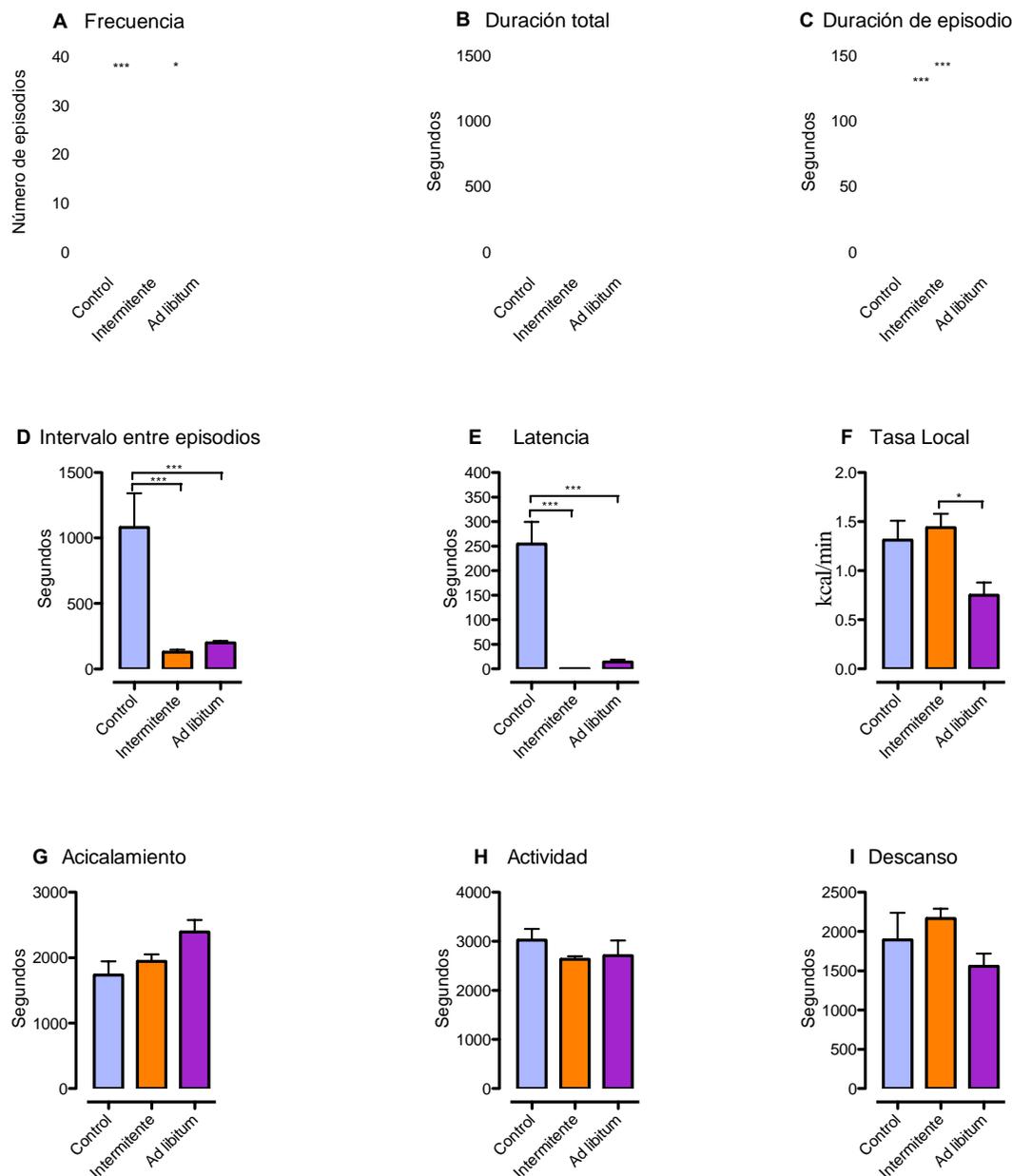


Figura 5. Parámetros de la microestructura de la conducta alimentaria, tales como: frecuencia (A), duración del episodio alimenticio (B), Intervalo entre episodios (C), latencia para iniciar la alimentación (D), tasa local de alimentación (E), acicalamiento (F), actividad (G) y descanso (H) de los sujetos expuestos diferencialmente a la sacarosa (10 %), grupo control (n= 6), grupo intermitente (n= 10) y grupo Ad libitum (n=6). Los datos están expresados en términos de medias \pm y en EEM. * $p < 0.001$.

6.5. Efectos de la activación y bloqueo de los D4R en el NAcS sobre la ingesta calórica.

Aunque el papel de los receptores D4 sobre el consumo de alimentos no ha sido muy estudiado, hay evidencia de que la activación selectiva de los D4R del núcleo paraventricular (PVN) estimula la ingestión de alimentos (Tejas-Juárez et al., 2014), por lo que en este estudio se hipotetizó que los sujetos con el tratamiento de agonista (PD-168 077) tendrían una ingesta mayor a los sujetos control y que si el efecto es mediado por receptores D4, dicho efecto sería revertido por la administración del antagonista de los receptores a dopamina D4 (L-745870) y, además, que los sujetos tratados con el antagonista de los receptores D4 consumirían menores cantidades de alimento. Tal como se describió en el método, se realizaron cirugías estereotáxicas en el shell del NAcS para los sujetos con acceso intermitente a la sacarosa (n= 10), para posteriormente administrar los tratamientos directamente en el NAcS. En la figura 6D se representan esquemáticamente los sitios de inyección, los puntos verdes representan a los sujetos correctamente canulados dentro del NAcS (n= 8) y los puntos rojos a los sujetos canulados fuera de esta región (n=2), cabe mencionar que los datos sobre la ingesta de los sujetos canulados fuera del NAcS no fueron considerados para realizar el análisis de los datos aquí presentados. Con respecto a la ingesta de alimento estándar, se encontró que los sujetos tratados con el antagonista L-745870 consumieron cantidades de alimento significativamente menores que los sujetos tratados con el agonista PD-168 077 [$H_{(1,6)} = 8.224$; $p < 0.05$] con una diferencia de media de rango de 8.95 (Figura 6A). Del mismo modo el consumo de sacarosa fue significativamente mayor con el tratamiento de agonista en comparación con lo observado en el grupo tratado con el antagonista D4 [$H_{(1, 6)} = 11.03$; $p < 0.001$] con una diferencia de media de rangos de 10.50 (Figura 6B). Finalmente, el consumo de energía total (alimento estándar + sacarosa) fue significativamente mayor en el grupo tratado con el agonista en comparación con los sujetos que recibieron la inyección del antagonista D4 [$H_{(1,6)} = 8.224$; $p < 0.05$] con una diferencia de rangos de 10.50 (Figura 6C).

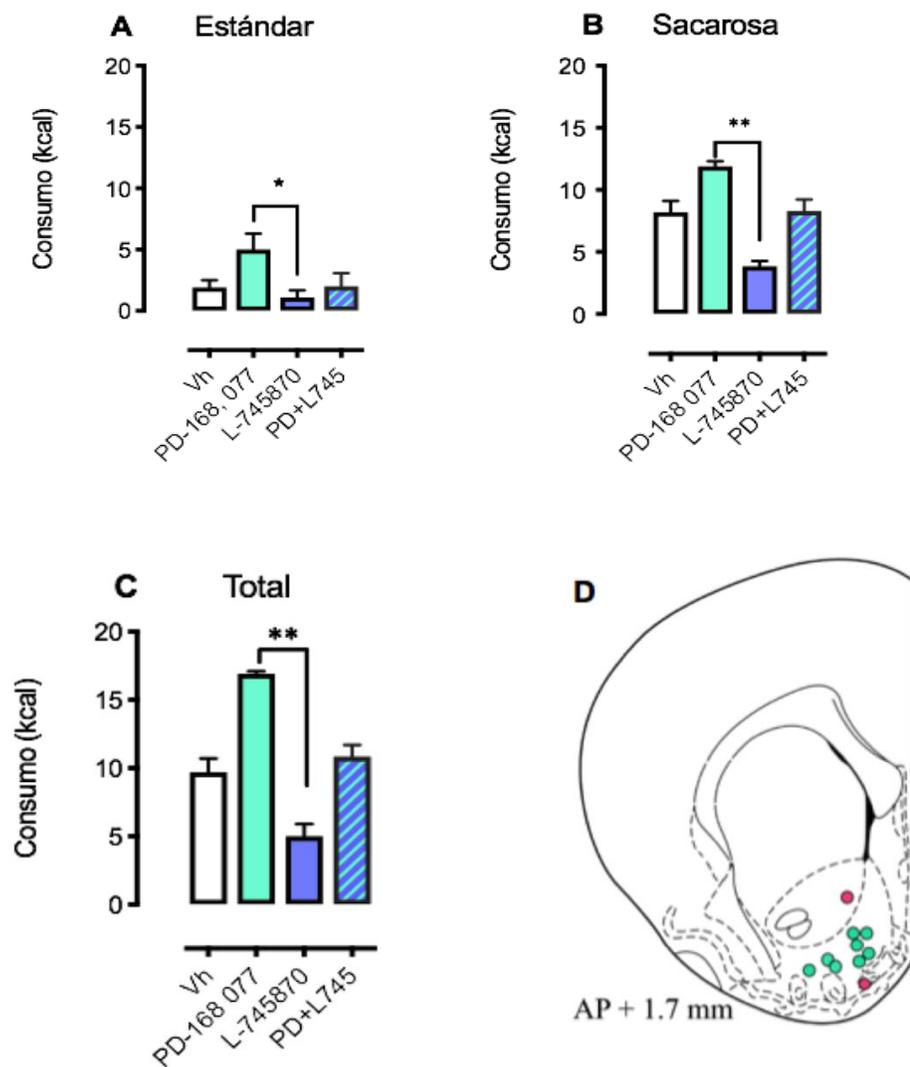
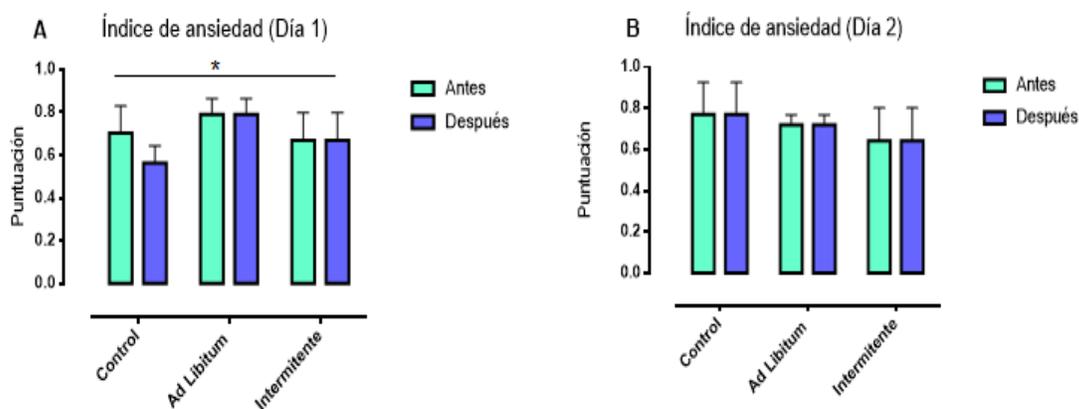


Figura 6. Efectos de la inyección intra-NAcS de: Vh (n=3), PD-168 077 (n=3), L-745870 (n=4) y PD-168 077 + L-745870 (n=4) en la ingesta energética de alimento estándar (A), solución de sacarosa (B), e ingesta energética total (estándar + sacarosa) (C), después de 28 días de exposición intermitente a la solución de sacarosa. Representación esquemática de los sitios de inyección de los diferentes tratamientos farmacológicos (D), los círculos verdes representan a los sujetos correctamente canulados dentro del NAcS, y los rojos de los sujetos canulados fuera de este (estos datos fueron excluidos del análisis). La ingesta de alimento estándar y solución de sacarosa se midieron en gramos durante un período de 2-h, convertida posteriormente a kcal. Los datos están expresados en términos de medianas \pm y SD. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

6.6 Efectos de la ansiedad en la ingesta calórica

En el TPA, los estados anímicos negativos son un factor importante para explicar una buena parte de los episodios de la CA. Algunas investigaciones han reportado observar que las puntuaciones de ansiedad tienden a ser menores después de la ingesta de alimento palatable (Peterson et al., 2012; Satta et al., 2016). Considerando lo anterior, se hipotetizó que las puntuaciones en el índice serían menores después del acceso, especialmente para el grupo con acceso intermitente. Durante 5 días, se evaluaron niveles de ansiedad mediante la prueba LCE, en sesiones diarias de 5 minutos antes y 5 minutos después del acceso a la sacarosa (2 horas) en sujetos con acceso diferencial a la sacarosa. Se encontró que durante todos los días los sujetos comían significativamente menos después de acceso a la sacarosa, sin embargo esto no dependía de la exposición diferencial a esta, por lo que no se encontraron diferencias significativas entre grupos (Figura 7A-E) [Día 1: interacción grupo x tiempo $F_{(2,18)}= 10,40$; $p < 0.001$; Factor tiempo $F_{(1,18)}= 11.70$; $p < 0.001$); Día 2: interacción grupo x tiempo $F_{(2,18)}= 6.836$; $p < 0.05$; Día 3: factor tiempo $F_{(1,19)}= 33.80$; $p < 0.001$; Día 4: interacción grupo x tiempo $F_{(2,18)}= 4.691$; $p < 0.01$; factor tiempo $F_{(1,18)}= 57.97$; $p < 0.001$; Día 5: factor tiempo $F_{(1,18)}= 27.75$; $p < 0.001$]. Algunos autores (File, Mabbutt & Hitchcott, 1990; Bertoglio & Carobrez, 2002) han descrito la desensibilización a los efectos ansiógenos que muestran los sujetos a la exposición continua a la prueba del LCE, contrario a lo anterior se ha demostrado que la exposición no genera cambios a través de las pruebas (Satta et al., 2016; Schrader, Taylor, Lowery-Gionta & Moore, 2018). Se observó que las puntuaciones de ansiedad a través de los días disminuyeron significativamente a excepción del grupo control en el día dos (Figura 7F) [factor tiempo $F_{(3,012, 54.22)}= 3.12$; $p < 0.01$].



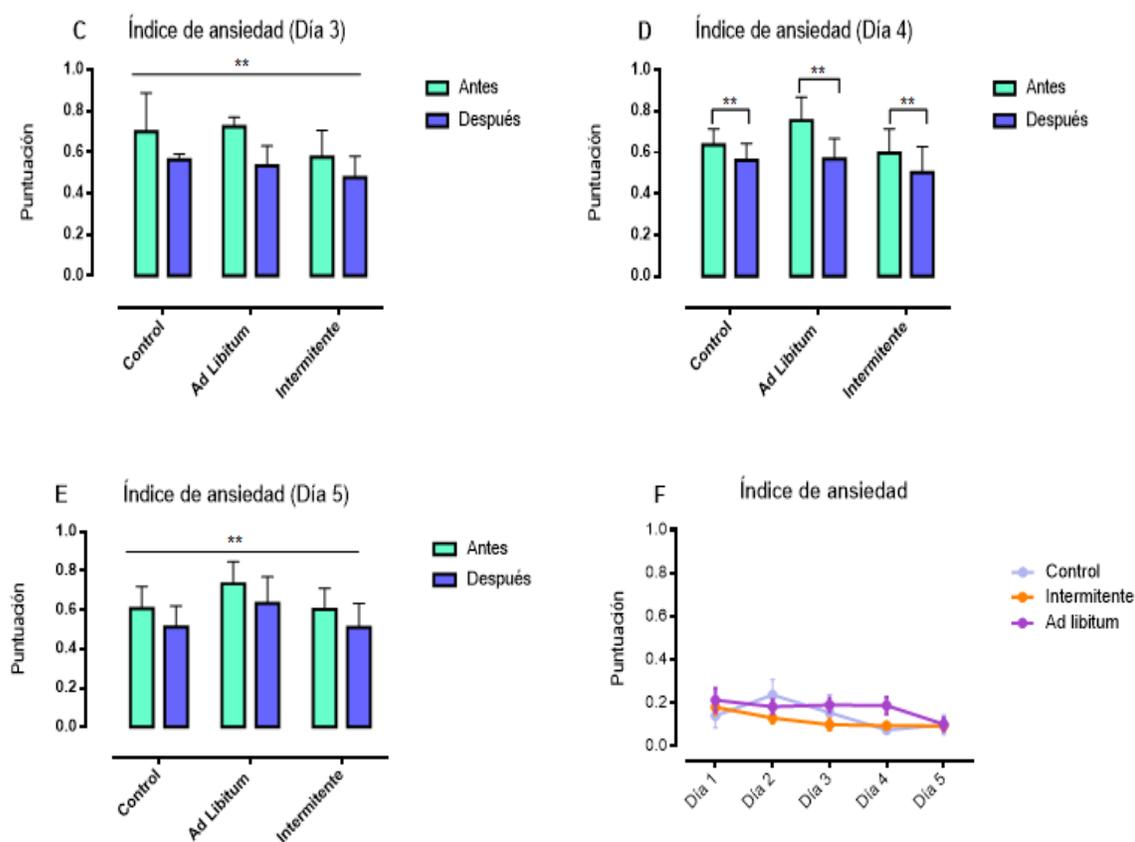


Figura 13. Diferencia de puntuaciones en el índice de ansiedad antes y después del acceso a la sacarosa (A-E) y a través de 5 días de los sujetos expuestos diferencialmente a la sacarosa solución (10%) en los grupos Ad libitum (n= 6), intermitente (n= 10) y control (n= 6). Los datos están expresados en términos de medias \pm y en EEM. * p = 0.001; ** p = 0.0001.

DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la contribución de los receptores D4 en el NAc sobre la ingestión de alimento palatable en un modelo de conducta tipo atracón en ratas, para probar la hipótesis de que la transmisión dopaminérgica mediada por este receptor juega un papel en la ocurrencia de los episodios de sobreingesta. Adicionalmente, se determinó si la conducta tipo atracón inducida por el acceso intermitente a una solución de sacarosa era precedida por mayores índices de ansiedad y asociada al aumento de la motivación por el alimento

palatable. De acuerdo con nuestros resultados, la exposición intermitente (2 horas al día) a la solución de sacarosa indujo la conducta tipo atracón, misma que no mostró ser dependiente de la fase estral de los sujetos experimentales. De la misma forma, la activación de los receptores a dopamina D4 no produjo aumento significativo de la energía consumida durante la conducta tipo atracón inducida por el acceso intermitente a la solución de sacarosa ni tampoco se logró prevenir esta conducta con el bloqueo farmacológico de los receptores D4 de la región NAc.

7.1. Efectos del acceso intermitente a la solución de sacarosa sobre el peso corporal, ingesta calórica y la microestructura de la alimentación.

A pesar de que los sujetos en el grupo intermitente mostraron tener un consumo total significativamente mayor a los demás grupos, no tuvieron mayor ganancia de peso corporal que los sujetos control o con acceso a la solución de sacarosa ad libitum, lo cual es consistente con los resultados de Suárez-Ortiz et al. (2018) y con las aseveraciones de Corwin, Avena y Boggiano (2011), quienes mencionan la ingesta no homeostática no está forzosamente ligada con el aumento de peso. Como se había mencionado previamente, se utilizó un modelo de acceso intermitente a la sacarosa para inducir la conducta de interés, esto resultó exitoso, ya que se observó que los sujetos del grupo intermitente, a pesar de tener alimento estándar y agua sin ninguna restricción tuvieron un consumo significativamente mayor que el grupo ad libitum desde la primer semana. Lo anterior sugiere que los modelos de conducta tipo atracón no restrictivos o inducidos mediante estrés (Corwin & Wojnicki, 2006; Hagan et al. 2002; Smail-Crevier, Maracle Wash & Olmstead, 2018), pueden ser igualmente eficaces para estudiar esta conducta. Asimismo este modelo no sólo tuvo efectos en la cantidad de ingesta calórica, sino en los patrones conductuales durante esta, que fueron caracterizados por una latencia, duración e intervalo entre cada episodio menor que en lo sujetos del grupo control e ad libitum. Estos hallazgos están en acuerdo con las descripciones sobre TPA de la APA (2014) y observaciones y resultados de otros estudios (Suárez-Ortiz, 2018; Cottone, Sabino, Nagy, Coscina & Zorrilla, 2007).

7.2 Efectos del ciclo estral en la ingesta calórica

Se ha probado en distintos estudios el efecto inhibitorio de los estrógenos en la conducta alimentaria, tanto en ratas ovariectomizadas con un tratamiento de estradiol cíclico como en ratas durante la fase de estro (Asarian & Geary, 2002; Calvez & Timofeeva, 2016; Eckel, Houpt & Geary, 2000; Geary, 2001; Roesch, 2006), sin embargo en este estudio se observó que la ingesta calórica tanto de alimento palatable como estándar no presentaba ningún cambio significativo indistintamente de la fase estral en la que se encontraban los sujetos.

7.3. Efectos del acceso intermitente a la sacarosa en la motivación por alimento palatable.

La motivación es una de las variables más constantes al momento de explicar la alimentación hedónica, sin embargo las condiciones implicadas no parecen actuar del mismo modo, ya que mientras algunos autores establecen que el acceso intermitente a la sacarosa sí crea patrones alterados en la ingesta, especialmente de alimentos altos en grasas o carbohidratos (Reichelt, Abbott, Westbrook & Morris, 2016; Colantuoni et al., 2001), otros no han encontrado ninguna alteración en la motivación por alimento palatable en modelos de restrictivos tanto como los de libre acceso de alimentación (Smail-Crevier, Maracle, Wash & Olmstead, 2018; Suárez-Ortiz, 2018). En consistencia con los resultados de los últimos autores, se observó que los sujetos en el grupo con acceso intermitente como *ad libitum* estaban igualmente motivados (puntos de ruptura) por obtener alimento palatable, por lo que la conducta tipo atracción inducida no puede ser explicada por un aumento en la motivación por el alimento palatable.

7.4. Efectos de la activación y bloqueo de los D4R en el NAcS sobre la ingesta calórica de sujetos con conducta tipo atracción inducida por sacarosa intermitente al 10%.

Se ha observado que el desarrollo de la conducta tipo atracción refleja cambios progresivos en la transmisión dopaminérgica (Furlong, Jayaweera, Balleine & Corbit, 2014; Wang et al., 2011; Yohn, Galbraith, Calipari & Conn, 2019). Dado que la DA tiene una afinidad mayor

para los D4R, en comparación con la que tiene por los otros subtipos (Beaulieu & Gainetdinov, 2011), La expresión del receptor D4 es débil, principalmente en la corteza y el sistema límbico, sin embargo ha sido probada su presencia en los mecanismos asociados a la esquizofrenia y el desarrollo de procesos de adicción a sustancias (Morón-Rodríguez, 2002; Rang et al., 2007). Por su parte, la activación de los D4R en distintas regiones cerebrales (núcleos accumbens y paraventricular del hipotálamo) ha mostrado consistentemente que produce efectos hiperfágicos (Tejas-Juárez et al., 2014; Uberla, 2016). En consistencia con lo anterior, en el presente estudio se propuso la hipótesis de que las dosis del agonista de los D4R que previamente estimularon la ingestión de alimento, producirían el aumento del consumo de sacarosa al 10% en los sujetos con conducta tipo atracón inducida, además de que el antagonista de los D4R prevendría la ocurrencia de la conducta tipo atracón. Contrariamente a lo esperado, observamos que el consumo de energía de los sujetos a los que se les trató con el PD-168 077 o con el antagonista selectivo de los D4R, el L-745870, no difirió significativamente de lo consumido por los controles. Lo anterior indica que en esta condición particular, los D4R del núcleo accumbens no juegan un papel relevante en la ocurrencia de la conducta tipo atracón, probablemente porque la expresión de los receptores a dopamina D2 se encuentra alterada (Johnson & Kenny, 2010; Hajnal, Margas & Covasa, 2008), resultando en que el control dopaminérgico de este comportamiento anómalo sea mediado por receptores distintos a los D4. Los resultados de que el bloqueo de los receptores a dopamina D2 previene la conducta tipo atracón apoya esta idea (Suárez-Ortiz, 2018).

7.5. Efectos de la ansiedad en la ingesta calórica

Se cree que la falta de control para la ingesta alimentaria observada en el TPA está primeramente vinculada con la disponibilidad de la comida palatable, generalmente alta en grasas, sin embargo varios estudios vinculan al TPA con factores psicológicos como la ansiedad y el estrés que predisponen la conducta tipo atracón (Avena et al., 2008; Dallman et al., 2003; McNeilly et al., 2015; Sharma, Fernandes & Fulton, 2013; Wiedemann, Ivezaj & Barnes, 2018). Sobre la misma lógica, se ha observado como los niveles de ansiedad se ven disminuidos después de la ingesta de alimento palatable (Colantuoni et al., 2001; Cottone,

Sabino, Nagy, Coscina & Zorrilla, 2007; Satta et al., 2016). En el presente estudio se observaron niveles de ansiedad menores después de la exposición a la sacarosa después de los 28 días del protocolo experimental, sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos antes o después del acceso a la solución de sacarosa. Así, el acceso al alimento palatable en la condición de conducta tipo atracón inducida por la solución de sacarosa no produjo una respuesta diferente a la de los grupos, por lo que en esta condición, los niveles de ansiedad no pueden explicar la ocurrencia de la conducta tipo atracón.

7.6. Limitaciones

A pesar de la planeación de este proyecto direccionado a evaluar el papel de los D4R en un modelo de conducta tipo atracón inducido mediante una exposición intermitente a la sacarosa, los resultados y su análisis dejan ver una serie de limitaciones las cuales de ser consideradas probablemente permitirán la obtención de datos más concluyentes, estas son las siguientes:

- En cuanto a la selección del sexo de los sujetos de estudio, se trabajó únicamente con hembras considerando que estadísticamente el trastorno por atracón es más prevalente en mujeres que en hombres (Novelle & Diéguez, 2018; Kessler et al., 2013), sin embargo es plausible realizar experimentaciones con ratas macho, ya que el crecimiento del TPA es progresivo para ambos sexos, además existen otras variables relacionadas con el trastorno en las que experimentación animal arroja resultados polarizados entre sexos, tal es el caso de la motivación, en las que las hembras presentan una motivación mayor por el alimento palatable cuando se encuentran en estados emocionales negativos mientras que en los machos se observa un decremento (Egan et al., 2018).

- Con relación a la comida palatable que se seleccionó para inducir la conducta tipo atracón, existe evidencia que sugiere que el consumo del azúcar tiene efectos muy distintos a cualquier otro alimento, generando incluso dependencia a este (Ifland et al., 2009; Gearhardt, Corbin & Brownell, 2009; Gearhardt et al., 2011); Rada, Avena, y Hoebel (2005) observaron que cuando las ratas tienen atracones de azúcar, la respuesta dopaminérgica es más parecida a

la que ocurre con la ingesta de drogas de abuso que con la comida. Por lo anterior para futuras investigaciones se recomienda utilizar otro tipo de alimento palatable ya que si bien, la alimentación de personas con este trastorno contiene alimentos con azúcar, también incluye otros que no.

- Por último, una de las limitaciones probablemente más importantes para el análisis de datos fue el tamaño de la muestra en las que se administraron los tratamientos farmacológicos, ya que a pesar de que al inicio se contaba con la muestra suficiente tras las operaciones estereotáxicas dos sujetos murieron y dos más fueron canulados fuera del NAcS, por lo que para futuras experimentaciones se sugiere agrandar el tamaño de la muestra experimental para que este tipo de eventualidades no acoten el alcance de los resultados.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Existen varios factores relacionados y conductas bien identificadas y descritas en el trastorno por atracón, sin embargo estudios en poblaciones clínicas así como en modelos animales siguen siendo relevantes para facilitar el diagnóstico y beneficiar las opciones de tratamiento. En consideración de lo anterior se establecieron objetivos que delinearon el presente estudio y cuyos resultados permiten concluir los siguiente:

- a) La activación o bloqueo de los DRD4 en la región shell del núcleo accumbens por medio del agonista PD-168 007 o el antagonista L,745870 no modifica la conducta tipo atracón inducida por la exposición crónica e intermitente a una solución de sacarosa al 10%.
- b) Los sujetos presentan niveles de ansiedad menores después de la ingesta de alimento, independientemente la exposición diferencial a la solución de sacarosa en la que se encuentren, por lo que en este estudio la exposición al alimento palatable no modifica la respuesta a las condiciones estresantes y niveles mayores de ansiedad no parecen asociarse a la conducta tipo atracón. Asimismo, los niveles de ansiedad, van decreciendo a través de los días, lo que sugiere una relación entre el número de

ensayos y la desensibilización a la prueba del LCE.

- c) El acceso intermitente a la sacarosa (2 horas al día durante 28 días), probó inducir en las ratas, una conducta tipo atracón, por lo que resulta un modelo plausible para estudiar esta conducta. Además por medio del análisis microestructural de la conducta alimentaria se observaron cambios, tales el aumento en frecuencia de los episodios de ingesta, mientras que los mismos eran de menor duración, con intervalos entre episodios y latencias más cortos en los sujetos con conducta tipo atracón.
- d) La fase del ciclo estral en la que los sujetos se encuentren parece no ser un factor significativo para explicar el aumento o disminución de la conducta alimentaria.
- e) La motivación por el alimento palatable no es afectada por la exposición diferencial a la solución de sacarosa, al evaluar los puntos de ruptura de los sujetos mediante un programa de razón progresiva.

En consideración a los hallazgos de esta tesis, las perspectivas para futuras investigaciones se orientan en las siguientes direcciones:

A pesar de que en el presente estudio no se ha probado un papel significativo de los D4R en la conducta tipo atracón, no se descarta la presencia de estos en otros procesos biológicos o conductuales presentes en el trastorno; Es por eso que para futuras investigaciones resultaría interesante indagar a fondo en los mecanismos de la actividad central y periférica de este receptor mediante técnicas o procedimientos multidisciplinarios, para así desarrollar tratamientos basados en un mejor entendimiento de los receptores a dopamina; además de evaluaciones conductuales más detalladas que ayuden observar los efectos del tratamiento farmacológico. Finalmente, optar por el empleo de modelos animales de conducta por atracón y obesidad más apegados a las observaciones clínicas en humanos, así como la evaluación de otras variables como la depresión, conducta adictiva, impulsividad y estrés.

REFERENCIAS

- American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4ta ed., texto rev.). Washington, DC: Autor.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: Author.
- Arias-Montaña, J. Baena-Trujillo, R & Flores, G. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el sistema nervioso central. *Red Biomed*, 11 (1) 39-60. Recuperado en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2000/bio001f.pdf>
- Asarian, L. & Geary, N. (2002). Cyclic Estradiol Treatment Normalizes Body Weight and Restores Physiological Patterns of Spontaneous Feeding and Sexual Receptivity in Ovariectomized Rats. *Hormones and Behavior*, 42(4), 461–471. doi:10.1006/hbeh.2002.1835
- Avena, N. Bocarsly, M. Rada, P. Kim, A & Hoebel, B. (2008). After daily bingeing on a sucrose solution, food deprivation induces anxiety and accumbens dopamine/acetylcholine imbalance. *Physiology & Behavior*. 94, 309–315.
- Avena, N. Rada, P. & Hoebel, B. (2006). Unit 9.23C sugar bingeing in rats. In: Crawley, J., Gerfen, C., Rogawski, M., Sibley, D., Skolnick, P., Wray, S. (Eds.), *Current Protocols in Neuroscience*. John Wiley & Sons, Inc., Indianapolis, pp. 9.23C.21e29.23C.26.
- Ayano, G. (2016). Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures. *J Ment Disord Treat*. 2 (2) 2-7. doi:10.4172/2471-271X.1000120
- Barbano, M. Le Saux, M. & Cador, M. (2009). Involvement of dopamine and opioids in the motivation to eat: influence of palatability, homeostatic state, and behavioral paradigms. *Psychopharmacology*, 203, 475–487. doi: 10.1007/s00213-008-1390-6
- Beaulieu, J. & Gainetdinov, R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol. Rev*, 63 (1) 182–217. doi: 10.1124/pr.110.002642.
- Bertoglio, L. & Carobrez, A. (2002). Behavioral profile of rats submitted to session 1–session 2 in the elevated plus-maze during diurnal/nocturnal phases and under different illumination conditions. *Behav. Brain Res*. 132, 135–143. Recuperado en:

[https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00396-5](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00396-5)

- Berridge, K. Chao-Yi, H. Richard, J. & Di Feliceantonio, A. (2010). The tempted brain eats: Pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Research*, 1350 (1) 43-64. doi:10.1016/j.brainres.2010.04.003.
- Bello, N. & Hajnal, A. (2010) Dopamine and binge eating behaviors. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 97 (1) 25–33. Recuperado en: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.04.016>
- Blumenthal, S. & Pratt, W. (2018). *d-Fenfluramine and lorcaserin inhibit the binge-like feeding induced by μ -opioid receptor stimulation of the nucleus accumbens in the rat. Neuroscience Letters*. 687, 43–48. doi:10.1016/j.neulet.2018.09.028
- Borgès, V. Borgès, R. Prud'homme, A. Campan. Azorin, P. Belzeaux. (2018). Association between binge eating disorder and psychiatric comorbidity profiles in patients with obesity seeking bariatric surgery. *Comprehensive Psychiatry*, 87 (1) 79–83. Recuperado en: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.09.004>
- Calvez, J. & Timofeeva, E. (2016). Behavioral and hormonal responses to stress in binge-like eating prone female rats. *Physiol. Behav*, 157, 28–38. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.01.029
- Clifton, P. (1995). Effects of the selective dopamine D-1 antagonist SCH39166 and the peripheral dopamine antagonist domperidone on the free feeding and drinking patterns of rats. *Pharmacol, Biochem Behav*, 52.265–70. Recuperado en: [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(95\)00094-D](https://doi.org/10.1016/0091-3057(95)00094-D)
- Colantuoni, C. Schwenker, J. McCarthy, J. Rada, P. Ladenheim, B. Cadet, J. (2001). Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport* 12, 3549–3552. doi: 10.1097/00001756-200111160-00035.
- Cottone, P. Sabino, V. Nagy, T. Coscina, D. & Zorrilla, E. (2007). Feeding microstructure in diet-induced obesity susceptible versus resistant rats: central effects of urocortin 2. *The Journal of Physiology*. 583(2), 487–504. doi:10.1113/jphysiol.2007.138867.
- Corwin, R. Avena, N. & Boggiano, M. (2011). Feeding and reward: Perspectives from three rat models of binge eating. *Physiology & Behavior*, 104(1), 87–97. doi:10.1016/j.physbeh.2011.04.041.

- Corwin, R. & Wojnicki, F. (2006). Binge Eating in Rats with Limited Access to Vegetable Shortening. *Current Protocols in Neuroscience*. doi:10.1002/0471142301.ns0923bs36
- Cuadro, E. & Baile, J. (2015). Binge eating disorder: analysis and treatment. *Revista Mexicana de Trastornos Alimentarios*, 6, 97-107. Recuperado en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmta.2015.10.001>.
- Dallman, M. Pecoraro, N. Akana, S. la Fleur, S. Gomez, F & Houshyar, H. (2003). Chronic stress and obesity: A new view of comfort food. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100, 1696–11701. doi: 10.1073/pnas.1934666100
- Day, J. Roitman, M. Wightman, R. & Carelli, R. (2007). Associative learning mediates dynamic shifts in dopamine signaling in the nucleus accumbens. *Nature Neurosci.* 10, 1020–1028. doi:10.1038/nn1923
- De Mateo Silleras, B. & Mijan de la Torre, A. (2004). Neurobiología de los trastornos de la conducta alimentaria: Mecanismos bioquímicos reguladores de la ingesta. En A. Mijan de la Torre (Ed.), *Nutrición y metabolismo en trastornos de la conducta alimentaria* (p. 93). Barcelona, España: Editorial Glosa
- de Zwaan, M. (2001). Binge eating disorder and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 25 (1) 51-55.
- Dietrich, M. Bober, J. Ferreira, J. Tellez, L. Mineur, Y. Souza, D. Xiao-Bing Gao, x. Picciotto, M. Araújo, I. Liu, Z, Horvath, T. (2012). AgRP neurons regulate development of dopamine neuronal plasticity and nonfood-associated behaviors. *Nature Neuroscience*, 15(8), 1108–1110. doi:10.1038/nn.3147
- Dietrich, M. Zimmer, M. Bober, J. & Horvath, T. (2015). Hypothalamic Agrp Neurons Drive Stereotypic Behaviors beyond Feeding. *Cell*, 160(6), 1222–1232. doi:10.1016/j.cell.2015.02.024
- Egan, A. Thompson, A. Buesing, D. Fourman, S. Packard, A. Terefe, T. Li, D. Wang, X. Song, S. Solomon, M. Ulrich-Lai, Y. (2018). Palatable Food Affects HPA Axis Responsivity and Forebrain Neurocircuitry in an Estrous Cycle-specific Manner in Female Rats. *Neuroscience*, 384, 224–240. doi:10.1016/j.neuroscience.2018.05.030
- Eisenhofer, G., & Reichmann, H. (2012). Dopaminergic Neurotransmission. *Primer on the Autonomic Nervous System*, 63–65. doi:10.1016/b978-0-12-386525-0.00012-3.

- Eckel, L. Houtp, T. Geary, N. (2000). Spontaneous meal patterns in female rats with and without access to running wheels. *Physiol. Behav*, 70 (2000) 397–405. Recuperado en: [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(00\)00278-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(00)00278-X)
- Escartín-Pérez, R. Cruz-Martínez, A. Tejas-Juárez, J. Cendejas-Trejo, N. López-Alonso, V. González-Hernández, B., Rito-Domingo, M. Florán-Garduño, B & Mancilla-Díaz, J. (2009). Monoaminas, endocannabinoides y GABA: comprendiendo los mecanismos neuroquímicos del control de la conducta ingestiva. En A López Espinoza, K Franco Paredes. *Comportamiento Alimentario: Una perspectiva multidisciplinar*. Universidad de Guadalajara: México. ISBN: 978 607 450 163 6
- File, S. Mabbutt, P. & Hitchcott, P. (1990). Characterisation of the phenomenon of “one-trial tolerance” to the anxiolytic effect of chlordiazepoxide in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology* 102, 98–101. doi: 10.1007/bf02245751
- Feltmann, K. Giuliano, C. Everitt, B. Steensland, P. Alσιο, J. (2017). The effects of the monoamine stabilizer (-)-OSU6162 on binge-like eating and cue-controlled food-seeking behavior in rats. *Neuropsychopharmacology*, 43 (3):617-626. doi: 10.1038/npp.2017.215.
- Fernández-Rojo, S. Grande-Linares, T. Banzo-Arguis, S, Félix-Alcántara, M. (2015). Trastornos de la conducta alimentaria. *Medicine*, 11 (86) 5144-5152. Recuperado en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2015.09.004>
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. 5.^a ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008.
- Floresco, S. & McLaughlin, R. (2008). Opposing roles for the nucleus accumbens core and shell in cue-induced reinstatement of food seeking-behavior. *Neuroscience*, 154 (3) 877-84. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.04.004
- Furlong, T. Jayaweera, H. Balleine, B & Corbit, L. (2014). Binge-like consumption of a palatable food accelerates habitual control of behavior and is dependent on activation of the dorsolateral striatum. *Journal of Neuroscience*, 34(14), 5012–5022. doi:10.1523/jneurosci.3707-13.2014
- Gearhardt, A. Corbin, W. Brownell, K. (2009). Food addiction: an examination of the diagnostic criteria for dependence. *J Addict Med*, 3 (1) 1-7. doi:

10.1097/ADM.0b013e318193c993

- Gearhardt, A. Yokum, S. Orr, T. Stice, E. Corbin, W. Brownell, K. (2011). Neural correlates of food addiction. *Arch Gen Psychiatry*, 68(8) 808-16. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.32. Epub 2011 Apr 4.
- Geary, N. (2001). Estradiol, CCK and satiation. *Peptides*, 22(8), 1251–1263. doi:10.1016/s0196-9781(01)00449-1
- Gibson, E. (2012). The psychobiology of comfort eating: implications for neuropharmacological interventions. *Behav. Pharmacol.* 23 (2012) 442–460. Doi: 10.1097/FBP.0b013e328357bd4e. .
- Grilo, C. White, M. & Masheb, R. (2009). DSM-IV psychiatric disorder comorbidity and its correlates in binge eating disorder. *Int J Eat Disord*, 42 (3) 228–34. <https://doi.org/10.1002/eat.20599>
- Guerdjikova, A. Mori, N. Casuto, L. & McElroy, S. (2019). Update on Binge Eating Disorder. *Medical Clinics of North America*, 103 (4), 669–680. doi:10.1016/j.mcna.2019.02.003
- Hajnal, A. Margas, W. & Covasa, M. (2008). Altered dopamine D2 receptor function and binding in obese OLETF rat. *Brain Research Bulletin*, 75(1), 70–76. doi:10.1016/j.brainresbull.2007.07.019
- Hagan, M. Wauford, P. Chandler, P. Jarrett, L. Rybak, R. Blackburn, K. (2002). A new animal model of binge eating. *Physiology & Behavior*, 77(1), 45–54. doi:10.1016/s0031-9384(02)00809-0.
- Halford, J. Wanninayake, S. & Blundell, J. (1998). Behavioral satiety sequence (BSS) for the diagnosis of drug action on food intake. *Pharmacol Biochem Behav*, 61 (2) 159–168. Recuperado en: [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(98\)00032-X](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(98)00032-X)
- Hernández Ruiz de Eguilaz, M. Martínez de Morentin Aldabe, B. Almiron-Roig, E. Pérez-Diez, S. San Cristóbal Blanco, R. Navas-Carretero, S. & Martínez, J. (2017). Influencia multisensorial sobre la conducta alimentaria: ingesta hedónica. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 65 (2), 114–125. Recuperado en: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.09.008>
- Hilbert, A. (2018). Binge-Eating Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. doi:10.1016/j.psc.2018.10.011

- Huang, X. Yu, Y. Zavitsanou, K. Han, M & Storlien, L. (2005). Differential expression of dopamine D2 and D4 receptor and tyrosine hydroxylase mRNA in mice prone, or resistant, to chronic high-fat diet-induced obesity. *Molecular brain research*, 135 (1) 150–161. doi:10.1016/j.molbrainres.2004.12.013
- Huynh, T. Krigbaum, A. Hanna, J. & Conrad, C. (2011). Sex differences and phase of light cycle modify chronic stress effects on anxiety and depressive-like behavior. *Behavioural Brain Research*. 222 (1), 212–222. doi:10.1016/j.bbr.2011.03.038
- Ifland, J. Preuss, H. Marcus, M. Rourke, K. Taylor, C. Burau, K. Jacobs, W. Kadish, W. Manso, G. (2009). Refined food addiction: a classic substance use disorder. *Med Hypotheses*, 72 (5) 518-26. doi: 10.1016/j.mehy.2008.11.035.
- Johnson, P. & Kenny, P. (2010). Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature Neuroscience*, 13(5), 635–641. doi:10.1038/nn.2519
- Kandel, E. Schwartz, J & Jessell, T. (2000). *Principles of Neural Science*. (4th ed) McGraw-Hill: New York.
- Kaye, W. (2008). Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiology & Behavior*, 94 (1), 121–135. doi:10.1016/j.physbeh.2007.11.037
- Kawahara, Y. Kaneko, F. Yamada, M. Kishikawa, Y. Kawahara & H. Nishi, A. (2013). Food reward-sensitive interaction of ghrelin and opioid receptor pathways in mesolimbic dopamine system. *Neuropharmacology*, 67, 395–402. Doi: 0.1016/j.neuropharm.2012.11.022
- Kenny, P. (2011). Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions, *Neuron*, 69 (1) 664–679. doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.016.
- Kessler, R. Berglund, P. Chiu, W. Deitz, A. Hudson, J. Shahly, V. Aguilar-Gaxiola, S. Alonso, J. Angermeyer, M. Benjet, C. Bruffaert, R. Girolamo, G. De Graaf, Haro, J. Kovess-Masfety, V. O'Neill, S. Posada-Villa. Sasu, C. Miguel, X. (2013). The Prevalence and Correlates of Binge Eating Disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biological Psychiatry*, 73(9), 904–914. doi:10.1016/j.biopsych.2012.11.020
- Kessler, R. Hutson, P. Herman, B & Potenza, M. (2016). The neurobiological basis of binge-

- eating disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 63 (1) 223–238. Recuperado en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.01.013> 0149-76
- Lee, M & Clifton, P. (2002). Meal patterns of free feeding rats treated with clozapine, olanzapine, or haloperidol. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 71 (1) 147–154. Recuperado en: [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00630-X](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00630-X)
- Leigh, S. & Morris, M. (2016) The role of reward circuitry and food addiction in the obesity. *Biol. Psychol*, 131 (1), 31-42. Recuperado en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.12.013>
- Lorenzo-Velazquez, B. (2009). *Farmacología Basica y Clinica*. Madrid: Editorial Medica Panamericana. pp. 203.
- Marcondes, F. Bianchi, F & Tanno, A. (2002). Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Brazilian Journal of Biology*. 62(4), 609-614.
- McGuirk, J. Muscat, R & Willner, P. (1992). Effects of the 5-HT uptake inhibitors, femoxetine and paroxetine, and a 5-HT_{1A/B} agonist, eltoprazine, on the behavioural satiety sequence. *Pharmacol Biochem Behav*, 41 (4), 801–805. Recuperado en: [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(92\)90230-D](https://doi.org/10.1016/0091-3057(92)90230-D)
- McNeilly, A. Stewart, C. Sutherland, C & Balfour, D. (2015). High fat feeding is associated with stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and reduced anxiety in the rat. *Psychoneuroendocrinology*. 52 (1) 272–280.
- Meana, J. (2011). Sistemas dopaminérgico y noradrenérgico. In J. J Zarranz (Ed.), *Neurofarmacología contemporánea* (Ed. rev., pp. 3–5). Barcelona, España: Elsevier.
- Meiser, J. Weindl, D & Hiller, K. (2013). Complexity of dopamine metabolism. *Cell Communication and Signaling*, 11 34. Recuperado en: <https://doi.org/10.1186/1478-811X-11-34>
- Morón-Rodríguez, F. (2002). *Farmacología general*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Neve, K. Seamans, J & Trantham-Davidson, H. (2004). Dopamine Receptor Signalling. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 24(3), 165-205. doi: 10.1007/978-3-642-25761-2_3
- Novelle, M & Diéguez, C. (2018). Food Addiction and Binge Eating: Lessons Learned from Animal Models. *Nutrients*, 10 (1) 71. Recuperado

en:<https://doi.org/10.3390/nu10010071>

- Patton, M. Bizup, B & Grace, A. (2013). The infralimbic cortex bidirectionally modulates mesolimbic dopamine neuron activity via distinct neural pathways. *J. Neurosci.* 33, 16865–16873. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2449-13.2013.
- Peterson, R. Latendresse, S. Bartholomew, L. Warren, C & Raymond, N. (2012). Binge eating disorder mediates links between symptoms of depression, anxiety, and caloric intake in overweight and obese women. *Journal of obesity.* 12, 1-8. doi:10.1155/2012/407103.
- Prospéro-García, O. Méndez-Díaz, M. Alvarado-Capuleño, L. Pérez-Morales, M. López Juárez, J. Ruiz-Contreras, A. (2013). Inteligencia para la alimentación, alimentación para la inteligencia. *Salud Mental,* 36, 101-107. Recuperado en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v36n2/v36n2a2.pdf>
- Rada, P. Avena, N. & Hoebel, B. (2005). Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience,* 134(3), 737–744. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.04.043
- Rang, H., Dale, M., Ritter, J. and Flower, R. (2007). *Pharmacology.* New York: Churchill Livingstone.
- Reichelt, A. Abbott, K. Westbrook, R. & Morris, M. (2016). Differential motivational profiles following adolescent sucrose access in male and female rats. *Physiology & Behavior,* 157, 13–19. doi:10.1016/j.physbeh.2016.01.038
- Richardson, N & Roberts, D. (1996). Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *Journal of Neuroscience Methods.* 66, 1-11. Recuperado en: [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(95\)00153-0](https://doi.org/10.1016/0165-0270(95)00153-0)
- Roesch, D. (2006). Effects of selective estrogen receptor agonists on food intake and body weight gain in rats. *Physiology & Behavior,* 87(1), 39–44. doi:10.1016/j.physbeh.2005.08.035
- Rossi, M. & Stuber, G. (2018). Overlapping Brain Circuits for Homeostatic and Hedonic Feeding. *Cell Metabolism,* (27) 1, 42-56. Recuperado en: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.021>
- Rusk, I. & Cooper, S. (1988). Profile of the selective dopamine D-2 receptor agonist N-0437: its effects on palatability- and deprivation-induced feeding, and operant responding for

- food. *Physiology and Behavior*, 44(4-5), 545-553. Recuperado en: [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(88\)90317-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(88)90317-4).
- Salamone, J. & Correa, M. (2012). The Mysterious Motivational Functions of Mesolimbic Dopamine. *Neuron*. 76(3), 470–485. doi:10.1016/j.neuron.2012.10.021
- Salvador, J & Frühbeck, G. (2005). Regulación de la ingesta alimentaria: perspectiva clínica. *Endocrinol Nutr*, 52 (8) 404-430.
- Satta, V. Schema, M. Giunti, E. Collu, R. Fattore, L. Fratty, W & Fadda, P. (2016). Emotional profile of female rats showing binge eating behavior. *Physiology & Behavior*, 163 (1) 136-143. Recuperdo en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.05.013>
- Schrader, A. Taylor, R. Lowery-Gionta, G. Moore, N. (2018) Repeated elevated plus maze trials as a measure for tracking within-subjects behavioral performance in rats (*Rattus norvegicus*). *PLoS ONE*, 13(11). Recuperado en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207804>
- Sharma, S. Fernandes, M & Fulton, S. (2013). Adaptations in brain reward circuitry underlie palatable food cravings and anxiety induced by high-fat diet withdrawal. *Int. J. Obes*, 37 (1) 1183–1191. Recuperdo en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23229740>
- Skibicka, K. Hansson, C. Alvarez-Crespo, M. Friberg, P & Dickson, S. (2011). Ghrelin directly targets the ventral tegmental area to increase food motivation. *Neuroscience*, 180, 129-137. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.016.
- Smail-Crevier, R. Maracle, A. Wash, S. & Olmstead, M. (2018). Binge-like intake of sucrose reduces the rewarding value of sucrose in adult rats. *Physiology & Behavior*. 194, 420–429. doi:10.1016/j.physbeh.2018.06.027
- Smith, A. Kasper, J. Ara, N. Anastasio, N. Hommel, J. (2019). Binge-Type Eating in Rats is Facilitated by Neuromedin U Receptor 2 in the Nucleus Accumbens and Ventral Tegmental Area. *Nutrients*, 11, 327. doi:10.3390/nu11020327
- Spangler, R. Wittkowski, K. Goddard, N. Avena, N. Hoebel, B & Leibowitz, S. (2004). Opiate-like effects of sugar on gene expression in reward areas of the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 9 (2) 134-42.
- Steinglass, J. Berner, L. Attia, E. (2019). Cognitive Neuroscience of Eating Disorders. *Psychiatr Clin N Am*, 42 (1) 75–91. Recuperado en:

<https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.10.008>

- Suárez-Ortiz, O. Cortés-Salazar, F. Malagón-Carrillo, A. López-Alonso, V. Mancilla-Díaz, J. Tejas-Juárez, J. Escartín-Pérez, R. (2018). Intra-accumbens Raclopride Administration Prevents Behavioral Changes Induced by Intermittent Access to Sucrose Solution. *Frontiers in Neurosciences*, 2018 (12) 74. doi: 10.3389/fnins.2018.00074.
- Tejas-Juárez, J. Cruz-Martínez, A. López-Alonso, V. García-Iglesias, B. Mancilla-Díaz, J. Florán-Garduño, B & Escartín-Pérez, R. (2014). Stimulation of dopamine D4 receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of male rats induces hyperphagia: Involvement of glutamate. *Physiology & Behavior*, 133 (1) 272–281. Recuperado en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.04.040>
- Uberla, J. (2016). *Papel de los receptores a dopamina D4 del núcleo accumbens en la regulación de la motivación por el alimento palatable*. Tesis Lic. en Psicología, UNAM, FES Iztacala.
- Volkow, N. Wang & G. Baler, R. (2011). Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn. Sci.* 15 (1) 37–46. doi: 10.1016/j.tics.2010.11.001.
- Volkow, N, Wang, G. Fowler, J & Tomasi, D. (2012). Addiction circuitry in the human brain. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 52, 321–336. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134625
- Wang, G. Geliebter, A. Volkow, N. Telang, F. Logan, J. Jayne, M & Fowler, J. (2011). Enhanced striatal dopamine release during food stimulation in binge eating disorder. *Obesity: Silver Spring*, 19 (8) 1601–1608. Recuperado en: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.27>.
- Wiedemann, A. Ivezaj, V. Barnes, R. (2018). Characterizing emotional overeating among patients with and without binge-eating disorder in primary care. *General Hospital Psychiatry*. 55 (1) 38–43. Recuperado en: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2018.09.003>
- Xu, P. He, Y. Cao, X. Valencia-Torres, Yan, X. Saito, K. Wang, C. Yang, Y. Hinton, A. Zhu, L. Shu, G. Myers, M. Wu, Q. Tong, Q. Heisler, L. Xu, Y. (2016). Activation of Serotonin 2C Receptors in Dopamine Neurons Inhibits Binge-like Eating in Mice.

Biological Psychiatry. 81 (9), 737-747 Recuperado en:<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.06.005>.

Yohn, S. Galbraith, J. Calipari, E. & Conn, P. (2019). Shared Behavioral and Neurocircuitry Disruptions in Drug Addiction, Obesity and Binge Eating Disorder: Focus on Group I mGluRs in the Mesolimbic Dopamine Pathway. *ACS Chem Neurosci.*, 10 (5) 2125-2143. doi: 10.1021/acchemneuro.8b00601.

Zhang, C. Weic, N. Wanga, Y. Wanga, Zhanga, J & Zhang, K. (2015). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell induces anti-obesity effects in obese rats with alteration of dopamine neurotransmission. *Neuroscience Letters*, 589 (1) 1–6. Recuperado en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2015.01.019>.