

11281

**PARTICIPACIÓN DE MECANISMOS SEROTONÉRGICOS
EN LA REGULACIÓN DE LA INGESTA DE ALIMENTO.**

Tesis que para obtener el grado de:

Doctor en Ciencias Biomédicas: Fisiología

presenta:

David N. Velázquez Martínez.

Asesor:

Dr. Roberto A. Prado Alcalá.

Comité de Tesis:

Dr. Enrique Hong Chong.	Presidente.
Dr. Juan José Mandoki W.	Secretario.
Dr. Roberto A. Prado Alcalá.	Primer vocal
Dra. Feggy Ostrosky Shejet.	Segundo vocal
Dr. Anders Agmo Astrom.	Tercer vocal
Dra. Dolores Ramírez.	Suplente.
Dr. Alonso Fernández Guasti.	Suplente.

Universidad Nacional Autónoma de México.

Facultad de Medicina.

Febrero, 1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 está 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.

TABLA DE CONTENIDOS

	Pag.
Resumen.....	1
Abstract.....	3
Abreviaturas.....	5
I. Introducción	6
II. Evidencia de la participación de los mecanismos serotoninérgicos en la regulación de la ingesta de alimento.....	6
A. Disminución del consumo de alimento por la administración de fenfluramina 6	
1. Efectos de la fenfluramina sobre mecanismos serotoninérgicos.....	9
a. Estimulación directa de los receptores postsinápticos.....	9
b. Efecto sobre los niveles de 5-HT y 5-HIAA.....	10
c. Efecto sobre la liberación de la 5-HT endógena.....	11
d. Inhibición del mecanismo de recaptura de la 5-HT.....	13
e. Efecto sobre la biosíntesis de 5-HT.....	13
f. Actividad a través del metabolito norfenfluramina.....	15
g. Efectos sobre la actividad de la monoaminaoxidasa (MAO).....	16
2. Especificidad farmacológica del mecanismo serotoninérgico en el efecto anoréxico de la fenfluramina.....	17
3. Manipulaciones que reducen el efecto anoréxico de la fenfluramina y apoyan la participación de la serotonina en su acción.....	19
4. Evidencia controversial acerca del mecanismo de acción propuesto para explicar el efecto anoréxico de la fenfluramina.....	21
B. Evidencia del efecto anoréxico de la quipazina.....	24
1. Similitudes de la quipazina con la 5-HT sobre efectos conductuales.....	25
2. Estimulación directa de los receptores 5-HT.....	26
3. Efectos sobre el recambio de 5-HT.....	27
4. Estimulación indirecta de los receptores y efectos sobre mecanismos presinápticos.....	28
a. Efectos sobre el mecanismo de recaptura.....	29
b. Efectos sobre la liberación de la 5-HT.....	30
c. Efectos sobre la MAO.....	30
d. Estimulación de autorreceptores presinápticos.....	31
C. Diferencias y similitudes entre la fenfluramina y la quipazina.....	33
D. Evidencia adicional con agonistas serotoninérgicos capaces de producir el efecto anoréxico.....	34
E. Efecto anoréxico por la estimulación indirecta de los receptores serotoninérgicos.....	35
1. Por bloqueo del mecanismo de recaptura	36
2. Por el incremento en la disponibilidad de 5-HT con 5-HTP o con triptofano.....	37
F. Incremento en el consumo de alimento por antagonistas serotoninérgicos.	37
G. Participación preferencial de mecanismos pre- ó postsinápticos.....	38
III. Efecto anoréxico de la anfetamina.....	39
IV. Planteamiento experimental.....	40
A. Antecedentes.....	40
B. Subtipos de receptores serotoninérgicos.....	41

	C. Agonistas serotoninérgicos con actividad anoréxica: el caso del indorrenato.....	43
V.	Objetivo.....	47
VI.	Método General.....	47
VII.	Efecto anoréxico del indorrenato: comparación con agentes anorexigénicos clásicos.....	49
	Método.....	49
	Resultados.....	50
	Discusión.....	57
VIII.	Especificidad del efecto anoréxico del indorrenato: interacción con antagonistas serotoninérgicos clásicos.....	61
	Método.....	61
	Resultados.....	63
	Discusión.....	83
IX.	Interacción del indorrenato con el antagonista dopaminérgico haloperidol: comparación con la fenfluramina y la anfetamina.....	86
	Método.....	86
	Resultados.....	87
	Discusión.....	93
X.	Interacción del indorrenato con antagonistas adrenérgicos: comparación con la fenfluramina y la anfetamina.....	98
	Método.....	99
	Resultados.....	100
	Discusión.....	119
XI.	Interacción del indorrenato con un antagonista colinérgico: comparación con la fenfluramina y la anfetamina.....	126
	Método.....	126
	Resultados.....	127
	Discusión.....	135
XII.	Participación diferencial de los subtipos de receptores serotoninérgicos en el efecto anoréxico del indorrenato y la fenfluramina.....	137
	Método.....	138
	Resultados.....	139
	Discusión.....	151
XIII.	Participación de los agonistas parciales en la regulación de la ingesta de alimento: efectos de la interacción del indorrenato y fenfluramina con la quipazina.....	156
	Método.....	157
	Resultados.....	158
	Discusión.....	161
XIV.	Participación diferencial de los receptores 5-HT ₁ en el efecto anoréxico del indorrenato.....	163
	Método.....	165
	Resultados.....	166
	Discusión.....	167
XV.	Discusión y Conclusiones Generales.....	172
XVI.	Referencias Bibliográficas.....	180

RESUMEN

La estimulación directa o indirecta de los receptores a la serotonina (5-HT) produce un decremento en el consumo de alimento; evidencia que muestra la participación de los mecanismos serotoninérgicos en la regulación de la ingesta de alimento. En virtud de que los receptores a la 5-HT se han clasificado en varios tipos (v.gr. 5-HT_{1a-e}, 5-HT₂, 5-HT₃), se planteo como objetivo determinar la participación diferencial de los subtipos de receptores serotoninérgicos en la regulación de la ingesta de alimento. Para tal propósito se aprovecho la selectividad que por los subtipos 5-HT₁ que muestra el indorrenato (INDO), un nuevo agente con propiedades hipotensoras y ansiolíticas. En grupos independientes de ratas machos Wistar entrenados a consumir su alimento y agua durante 4 horas al día se determino la capacidad del INDO para reducir el consumo de alimento y se comparo esta capacidad con la de otros agonistas 5-HT directos (MK212 y quipazina) e indirectos (fenfluramina [FENF] y fluoxetina) y con la capacidad anoréxica de un agonista catecolaminérgico (anfetamina [ANFE]). Se administró los fármacos por vía subcutánea media hora antes del acceso al agua y al alimento, observando el efecto de cuatro dosis espaciadas 0.5 log entre si. Se registro el residuo de alimento y agua 1, 2, 4 y 24 h posteriores al acceso y se comparó tal consumo con el de un grupo que sólo recibió el vehículo de los fármacos. Se obtuvo la Dosis Efectiva 50 (DE50) y se utilizo el análisis de varianza seguido de una prueba de Duncan para determinar lo significativo de las comparaciones. Se observo que el INDO, al igual que los otros agonistas 5-HT, decremento el consumo de alimento, aunque fue menos efectivo que la FENF o ANFE.

Se descarto la participación de otros mecanismos neuroquímicos en el efecto anoréxico del INDO (y de la FENF) al observar que el antagonista colinérgico atropina, el dopaminérgico haloperidol o los adrenérgicos fentolamina, prazocina o yohimbina fueron incapaces de prevenir la reducción en la ingesta de alimento generada por los agonistas serotoninérgicos. En todos los casos se determino el efecto que por sí solos tenían los antagonistas; posteriormente se estudio el efecto de la administración previa de varias dosis de éstos (ajustando el tiempo de la administración para obtener su máximo efecto) con la curva dosis-efecto del INDO, FENF y, en algunos casos, de la ANFE.

También se aprovecho la afinidad diferencial que tienen los antagonistas 5-HT inespecíficos (cinanserina, ciproheptadina o metisergida), los antagonistas 5-HT₂ específicos (ketanserina o pelanserina), o un pretratamiento con quipazina, para tratar de determinar el subtipo de receptor involucrado en la regulación de la ingesta. Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el estudio de las interacciones con otros antagonistas, se observó que el orden de potencia de los antagonistas 5-HT para prevenir el efecto anoréxico del INDO o la FENF fue metergolina, metisergida, ciproheptadina y cinanserina. Estas observaciones coinciden con el orden de afinidad que muestran los

antagonistas por los sitios 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}, 5-HT_{1c} y 5-HT₂; sin embargo, tomando en consideración la incapacidad de la ketanserina, pelanserina y quipazina para prevenir el efecto del INDO o la FENF, se puede descartar la participación de los receptores 5-HT₂ y 5HT₃.

Como se ha descrito que la estimulación del subtipo 5-HT_{1a} produce un incremento en el consumo de alimento, se determinó si el INDO o la FENF (a las dosis o en los modelos apropiados para demostrar los efectos oréxicos) eran capaces de producir un incremento en el consumo de alimento. Para tal fin, previamente se entrenó a los sujetos a ingerir leche azucarada; posteriormente se administró el INDO o la FENF en un rango de dosis menor y sustituyendo su alimento habitual por la leche azucarada. Sin embargo se observó que el INDO o la FENF fueron incapaces de incrementar el consumo de leche, aunque persistió su efecto anoréxico.

Con base en todas las observaciones precedentes, se formuló la hipótesis de que el efecto de los compuestos anoréxicos es mediado preferencialmente por el subtipo de receptores 5-HT₁, particularmente de sitios 5-HT_{1b} y/o 5-HT_{1c}. Esta hipótesis encuentra apoyo adicional en la literatura que ha descrito la distribución diferencial de dicho subtipo de receptores en estructuras del Sistema Nervioso Central relacionadas con la regulación de la ingesta de alimento; sin embargo tal hipótesis necesita ser confirmada experimentalmente.

ABSTRACT

Serotonergic mechanisms were implicated in the regulation of food intake since the peripheral or central administration of direct or indirect serotonin (5-HT) agonists produce a decrease of food intake of rats. Since a classification of 5-HT receptors emerged (*v.gr.* 5-HT_{1a- θ} , 5-HT₂, 5-HT₃), the interest of the present work was to evaluate the possible differential participation of 5-HT receptor subtypes in the regulation of food intake. For such purpose, was used Indorenate (INDO) a 5-HT₁ agonist with antihypertensive and ansiolitic activity. The effect of the INDO was determined on independent groups of male Wistar rats trained to consume their daily food and water during 4 hours; such effect was compared to those of other direct (MK212 and quipazine) or indirect (fenfluramine [FENF] and fluoxetine) 5-HT agonists and with the effect of amphetamine (AMPH), a catecholamine agonist. Four doses of the drugs (separated by 0.5 log) were administered subcutaneously half an hour before the access to food and water. The intake after 1, 2, 4 and 24 hours of access was compared with the intake of a control group that only received the vehicle of the drugs. For data analysis the Effective Dose 50 (ED₅₀) was obtained and the significance of the comparisons was determined after ANOVA followed by Duncan Test. INDO decreased food intake, as other 5-HT agonists do, but it was not as great as those of FENF or AMPH.

Aside the 5-HT mechanisms, other neurochemical mechanisms did not participate on the effect of INDO (or FENF) since atropine (a cholinergic antagonist), haloperidol (a dopaminergic antagonist), phentolamine, prazosin or yohimbine (adrenergic antagonists) did not prevent the reduction of food intake after the 5-HT agonists. First, the effect the administration of the antagonists on food and water intake was determinate; thereafter, for the interaction studies several doses of the antagonists were administered before (adjusting the time to get the maximal effect) the dose-response curve of the 5-HT agonists (in some cases the AMPH also was included).

For the determination of the receptor subtype involved in the regulation of food intake cinanserin, cyproheptadine, methysergide and metergoline (inespecific 5-HT antagonists), ketanserin and pelanserin (5-HT₂ antagonists) and quipazine were used. As described above for other antagonists, the 5-HT antagonists were administered before INDO or FENF. Of the antagonists metergoline was the most effective in preventing the anorexic effect of 5-HT agonists and was followed by methysergide, cyproheptadine and cinanserin. There was a coincidence between the order to prevent the decrease on food intake with the affinity the antagonists have for 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}, 5-HT_{1c} y 5-HT₂ binding sites (as described by other authors), but since ketanserin, pelanserin or quipazine did not prevent the decrease on intake, the 5-HT₂ sites may not participate on the regulation of food intake.

Other authors described that the stimulation of 5-HT_{1a} receptors increased food intake; therefore, it was explored whether INDO or FENF (at

appropriate doses or in models intended to show orexic effects) may produce such an increase. Rats were trained to eat sweetened milk; then, the effects of INDO or FENF were determined on tests on which the normal food was substituted by sweetened milk. The INDO or FENF administration did not increase milk consumption but they still decreased milk intake (the anorexic effect).

The preceding observations suggest the differential participation of 5-HT_{1a}, particularly those of the 5-HT_{1b} and/or 5-HT_{1c} on the regulation of food intake. The hypothesis has additional support by the descriptions of the distribution of the subtypes of receptors on the structures of the Central Nervous System traditionally related with the regulation of intake; however, such hypothesis deserves experimental confirmation.

ABREVIATURAS:

[³ H]-	Tritio.		indole-3-carboxílico ester
5-HIAA	Acido 5-Hidroxi-indolacético	i.p.	Intraperitoneal
5-HT	5-Hidroxitriptamina	i.v.	Intravenosa
	Serotonina	KETAN	Ketanserina
5-HTP	5-Hidroxitriptofano	LM5008	4-(3-indolil-2-etil)piperidina
5-MDMT	5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina	LSD	Acido Lisérgico
	5-Metoxitriptamina	MAO	Monoaminaoxidasa
5-MeT	5,6-Dihidroxitriptamina	MAOI	Inhibidor de la MAO
5,6-DHT	5,7-Dihidroxitriptamina	mCPP	m-Cloro-feril-piperazina
5,7-DHT	8-Hidroxidopamina	MDL72832	8-[4-(1,4-benzodioxan-2-ylmetilamino)butil]-8-azaspirol(4,5)decane-7,9-dione
6-OHDA	8-hidroxi-2(di-n-propilamino) tetralin		1 α H,3 α ,5 α H-tropan-3il-4,5-diclorobenzonto
8-OH-DPAT	α -Meti-para-tirosina	MDL72222	Melisergida
α MPT	Anfetamina		Haz prosencefálico medial
ANFE	Atropina	METIS	6-Cloro-2[1-piperaziny]pirazina
ATROP	Hong y col., 1969(*)	MFB	Norepinefrina
BOL-148	Catecolaminas	MK212	Norfenfluramina
CA	Acido morfina		Di-8-cloro-11-antiaminobenzo (b)biciclo-(3,3)nona 3,6a-(10a)diene hidrociorido
CAM	Adenosin monofosfato cíclico	NE	para-cloroanfetamina
cAMP	Concentración Inhibitoria 50	NORF	para-clorofenilalanina
CI ₅₀	Cinanserina	ORG 6582	Oral
CINAN	Ciproheptadina		Pelanserina
CIPRO	Dopamina		Prazocina
DA	Dosis Efectiva 50	PCA	Núcleo paraventricular del hipotálamo
DE ₅₀	Dosis Inhibitoria 50	PCPA	Quipazina
DI ₅₀	Dimetil-4-fenilpiperazina	p.o.	5-metoxi3(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)1H
DMPP	Desoxicorticosterona	PELAN	Indol succinato
DOCA	1,(2,5-Dimetoxi-4-etilfenil)-2-aminopropano	PRAZO	Subcutanea
DOM	13,4-Dihidroxifenilacético	PVN	Sistema Nervioso Central
DOPAC	Escopolamina		1-(3-triflurometilfenil)piperazina
ESCOPI	Haloperidol	QUIP	trimetilamonia
HALOP	Fenfluramina	RU24969	Tolazolina
FENF	Fentofamina		Triptofano hidroxilasa
FENTO	Fluoxetina		Yohimbina
FLUO	1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3((C2-metil-1H-imidazol-1-yl)metil)-4H-carbazol-4-one	s.c.	
GR380332F	Ácido homovanílico	SNC	
HVA	Indorenato	TFMPP	
INDO	Intraventricular	TMA	
i.vent.	Intracisternal	TOLAZ	
i.cist.	Ácido (3 α -tropanil)-1H-	TPH	
ICS205930		YOHIM	

* Cuando no fue posible obtener la fórmula se presenta la referencia del autor donde se cita el compuesto.

I. INTRODUCCIÓN.

El presente estudio tiene como objetivo principal caracterizar la participación de los mecanismos serotoninérgicos en la regulación de la ingesta de alimento. Específicamente se intentó aclarar la participación diferencial de los subtipos de receptores serotoninérgicos en la regulación de la ingesta de alimento.

Se presenta la evidencia farmacológica que indica la participación de la serotonina en la regulación de la ingesta cuando se administran sistémicamente los agentes anoréxicos.

II. EVIDENCIA DE LA PARTICIPACIÓN DE LOS MECANISMOS SEROTONÉRGICOS EN LA REGULACIÓN DE ALIMENTO.

La propuesta de que la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) participa en la regulación de la ingesta de alimento es relativamente reciente (Duhault y Verdavainne, 1967; Funderburk y col., 1971; Jespersen y Scheel-Kruger, 1970; LeDouarec, Schmitt y Laubie, 1966; Samanin y col., 1977a, 1977b, 1978). En una revisión, Blundell (1984) reconoce que fue sorprendente la demora de esta propuesta, ya que los sistemas serotoninérgicos en el Sistema Nervioso Central (SNC) ocupan una posición anatómica estratégica por proyectar y cursar a través de las zonas hipotalámicas asociadas tradicionalmente a la regulación de la ingesta de alimento (Azmitia, 1978) y por la abundancia de la 5-HT en el tracto gastrointestinal (Fozard, 1984). Sin embargo, la investigación en el área se ha dirigido principalmente a establecer y confirmar la relación entre los niveles de 5-HT y la activación del sistema serotoninérgico en relación con la ingesta de alimento; también se ha orientado a mostrar que tal relación no depende de cambios en terceras variables (temperatura, nivel de actividad, etc.) en las cuales también participan mecanismos serotoninérgicos. Con el descubrimiento de diversos subtipos de receptores serotoninérgicos (Bradley y col., 1986; Fozard, 1987), se han iniciado algunos esfuerzos (Lucki y col., 1984; Samanin y col., 1989; Schechter y Simansky, 1988; Simansky y col., 1987) tendientes a identificar los subtipos que participan en la regulación de la ingesta

II.A. DISMINUCIÓN EN EL CONSUMO DE ALIMENTO POR LA ADMINISTRACIÓN DE FENFLURAMINA.

El interés en los mecanismos serotoninérgicos que participan en la regulación de la ingesta de alimento surgió con el descubrimiento (LeDouarec, Schmitt y Laubie, 1966) de la fenfluramina (FENF) como agente anoréxico con actividad serotoninérgica derivado de la anfetamina (ANFE) [se muestran ambas

fórmulas en la Figura 1] que disminuye el consumo de alimento y que, en contraste con el efecto de la ANFE, no aumenta la actividad locomotora. Alphin y Ward (1969) describieron la reducción en el consumo de alimento de ratas entrenadas previamente a consumir caldo de res (beef broth), la dosis efectiva 50 (DE₅₀) de FENF por vía oral (p.o.) administrada una hora antes del acceso (durante una hora al alimento) fue de 6.9 mg/kg; cuando el intervalo entre la FENF y el acceso se alargó a 2, 3 ó 4 hr la DE₅₀ se incrementó a 7.9, 12.1 y 20.5 mg/kg respectivamente. En el caso de la ANFE la DE₅₀ aumenta de 2.7 mg/kg administrada intraperitonealmente (i.p.) a las 2 horas a 8.8 mg/kg a las 4 horas. Cuando en lugar del caldo de res se utilizó el alimento habitual (pellets) y se administró 15.0 mg/kg i.p. de FENF dos veces al día, el consumo se redujo aproximadamente de 23 a 6-7 g por día (estimado de la gráfica 2 de Alphin y Ward, 1969), después de 14 días con el mismo régimen de administración el consumo fue de 12-13 g diarios, es decir, se desarrolló una tolerancia moderada al efecto anoréxico de la FENF. Alphin y Ward también observaron que la FENF reducía el consumo de alimento en cobayos y perros.

Abdallah y White (1970) estudiaron el efecto anoréxico de la FENF describiendo una DE₅₀ de 3.8 mg/kg p.o. en ratas entrenadas a consumir una solución de leche y caldo de res observando que cuando se utilizaba el alimento habitual la FENF (10.0 mg/kg p.o. dos veces al día) se reducía el consumo de aproximadamente 22 gr/día (del día control previo, estimado de su gráfica 3) a aproximadamente 8 gr/día; observaron que una dosis mayor (21.0 mg/kg p.o.) dos veces al día no produjo un decremento mayor. Sin embargo, también observaron que el efecto de la FENF es mucho más prolongado que el efecto de la anfetamina y que produce un decremento del consumo de alimento en ratones, gatos y perros. En otro estudio en el que se utilizó alimento en pellets, la DE₅₀ de FENF i.p. 30 min previos a un periodo de acceso de 2 hr fue de 2.95 mg/kg (Duhault y col., 1975). Yelnowsky y Lawlor (1970) reportaron para el consumo nocturno (de 4 p.m. a 8 a.m.) de alimento de ratas una DE₅₀ de FENF de 3.0 mg/kg (i.p. 30 min antes del acceso); con 2.0 mg/kg obtuvieron una reducción del consumo de 37% y de 74% con 8.0 mg/kg, en tanto que con la ANFE obtuvieron una DE₅₀ de 7.3 mg/kg.

En pacientes humanos también se ha confirmado que la FENF reduce el consumo de alimento (Kyriakides y Silverstone, 1979); actualmente se utiliza clínicamente con el nombre de PONDEREX (R) de los laboratorios A.H. Robbins.

Al realizar el estudio de toxicología, LeDouarec y col. (1966) describieron que la dosis letal 50 (DL₅₀) en ratas aisladas fue de 81.5 mg/kg i.p. para la dl-FENF, de 67.6 para la d-FENF y de 150.0 mg/kg para la l-FENF; el agrupamiento incrementa la letalidad, a semejanza con la ANFE aunque en menor proporción, obteniéndose los siguientes valores de DL₅₀: 53.4, 32.6 y 77.0 mg/kg respectivamente para la dl-, d- y l-FENF.

El efecto colateral más consistente de la FENF es la producción de sedación. LeDouarec y col. (1966) reportaron que las dosis entre 1.0 y 10.0 mg/kg p.o. de dl-, l- y d-FENF producían decrementos en la actividad espontánea de las ratas. Asimismo, Alphin y Ward (1969) observaron que 15.0 mg/kg i.p. producía un ligero decremento en la actividad locomotora en ratas. Esta diferencia entre la ANFE y la FENF rápidamente llevó a pensar en un mecanismo neuroquímico diferente del descrito para la ANFE. Además se observó (Duhault y Verdavainne, 1967) que la FENF a dosis entre 10.0 y 30.0 mg/kg p.o. producían un decremento en los niveles cerebrales de 5-HT y ácido 5-hidroxi-indoleacético (5-HIAA) entre 2 y 24 horas posteriores a su administración, en tanto que no modificaban significativamente el nivel de la 5-HT intestinal.

El efecto sedante de la FENF fue confirmado por Jøspersen y Scheel-Kruger (1970) en perros. Además observaron que la FENF produce midriasis, ceguera aparente, diarrea y un decremento en la temperatura corporal, efectos semejantes a los de la administración del precursor de la 5-HT, el 5-hidroxitriptofano (5-HTP). El efecto hipotérmico y gran parte de los efectos conductuales fueron prevenidos por la administración intravenosa (i.v.) de metisergida (0.5 mg/kg 2 hr posteriores a la FENF); en observaciones informales también se observó que la metisergida reducía el efecto anoréxico de la FENF. Yelnowsky y Lawlor (1970) observaron que la FENF tiene una limitada actividad simpaticomimética en el sistema cardiovascular, que produce una reducción en el consumo de agua (45% con 4.5 mg/kg 30 min antes), un ligero incremento en la diuresis, un decremento significativo en la actividad locomotora en ratas y un decremento en la conducta agresiva de ratones; con dosis altas (50.0 mg/kg) observaron salivación, piloerección, temblor muscular (tremor) y ocasionalmente convulsiones. También observaron que la FENF (8.0-16.0 mg/kg) revertía la ptosis inducida con reserpina (4.0 mg/kg i.p. 4 hr)

Southgate y col. (1971) extendieron las observaciones a ratones: confirmaron que en ratones la FENF (8.0 ó 32.0 mg/kg i.p.) genera cambios conductuales (movimientos de cabeza y extremidades delanteras y marcha retrógrada) similares a la administración de 5-HTP (40.0 mg/kg i.p.). También observaron que a semejanza del 5-HTP, la FENF (8.0 ó 32.0 mg/kg) inducía una reducción en la latencia del segundo ensayo de una tarea de prevención pasiva. Los pretratamientos con metisergida (20.0 mg/kg subcutánea [s.c.]) o paraclorofenilalanina (PCPA) (200.0 mg/kg/2 veces p.o.) reducían el efecto del 5-HTP o la FENF. Ziance y col. (1972) también confirmaron que la FENF (15.0-30.0 mg/kg i.p. inmediatamente antes de la sesión) reducía la actividad locomotora de ratones; la reducción en la actividad locomotora fue máxima entre los 30 y los 60 min y se recuperó hacia las 18 hr postadministración; un pretratamiento con reserpina (4.0 mg/kg p.o. 20 hr antes) potenció ligeramente el efecto de la FENF, en tanto que un pretratamiento con un inhibidor de la monoaminaoxidasa (MAOI) feneprazina (10.0 mg/kg i.p. 1 hr antes) revirtió el efecto de la FENF. En humanos también se ha descrito que la FENF produce

sedación.

A pesar de que consistentemente se ha reportado que la FENF produce sedación, Everitt y Hackett (1972) y Taylor y col. (1973) han reportado que en ciertas condiciones la FENF es capaz de generar efectos estimulantes. Así, Everitt y Hackett encontraron que con la FENF (6.1 mg/kg p.o. límites de confianza 95% 3.7 a 9.9 mg/kg) y con la ANFE (0.6 mg/kg p.o. límites: 0.4 a 0.9 mg/kg) se puede observar un incremento en la actividad locomotora si se confina a los sujetos en compartimientos pequeños que sólo permitan el movimiento vertical; el efecto es más prominente en animales hembras. Taylor y col. (1973) han reportado que la administración aguda o subcrónica (14 días) de FENF (3.0 ó 9.0 mg/kg s.c.) produce incrementos significativos en las conductas de caminar y husmear; los efectos fueron más notables después de la administración subcrónica.

Las observaciones iniciales de que la FENF produce un decremento en los niveles de 5-HT y 5-HIAA (Duhault y Verdavainne, 1967), que produce efectos conductuales semejantes a la administración de 5-HTP, que estos efectos fueron prevenidos por la administración de metisergida (Jespersen y Scheel-Kruger, 1970; Southgate y col., 1971) y, como se presentará posteriormente, que el efecto anoréxico también fue evitado por la metergolina (Funderburk y col., 1971) rápidamente llevaron a diversos autores (Duhault y Verdavainne, 1967; Funderburk y col., 1971; Jespersen y Scheel-Kruger, 1970) a sugerir que el efecto anoréxico de la FENF era atribuible a los mecanismos serotoninérgicos; específicamente, que el efecto anoréxico se debía a la liberación de la 5-HT inducida por la FENF.

II.A.1. EFECTOS DE LA FENFLURAMINA SOBRE MECANISMOS SEROTONÉRGICOS.

Las sugerencias iniciales de que la FENF ejercía su efecto anoréxico a través de mecanismos serotoninérgicos ha sido confirmada ampliamente. Al describir su mecanismo de acción se encontró que estimulaba directa e indirectamente los receptores 5-HT, además de otros efectos sobre los mecanismos serotoninérgicos.

II.A.1.a. ESTIMULACIÓN DIRECTA DE LOS RECEPTORES POSTSINÁPTICOS.

Se ha descrito (Samanin y col., 1980a, 1980c) que la FENF estimula directamente los receptores postsinápticos ya que inhibe la conjugación de [³H]-5-HT en membranas cerebrales de rata; la concentración inhibitoria 50 (CI₅₀) fue de 2.2×10^{-5} M. En otro estudio Mennini y col. (1985) confirmaron que la FENF mostró afinidad por los receptores 5-HT y también observaron que la

FENF tiene afinidad diferencial por los subtipos de receptores 5-HT₁ y 5-HT₂ (Peroutka y Snyder, 1979) marcados con [³H]-5-HT y [³H]-espiroperidol respectivamente; las CI₅₀'s fueron de 7.0 ± 0.7 μM y >30.0 μM para los subtipos 5-HT₁ y 5-HT₂ respectivamente. Mennini y col. (1985) y Garattini y col. (1987) también observaron que los isómeros d- y l- de la FENF (y de su metabolito norfenfluramina, NORF) difirieron en su afinidad por los subtipos 5-HT₁ y 5-HT₂; por el subtipo 5-HT₁ mostraron afinidad en orden decreciente la l-NORF, l-FENF, d-NORF y d-FENF; por los 5-HT₂ el orden decreciente fue d-NORF, l-NORF, l-FENF; la d-FENF prácticamente no mostró afinidad por este subtipo; sólo los isómeros l- mostraron afinidad (aunque baja) por receptores adrenérgicos α₁, pero ninguno de los isómeros mostró afinidad por los receptores α₂, β o dopaminérgicos (D₂).

II.A.1.b. EFECTO SOBRE LOS NIVELES DE 5-HT Y 5-HIAA.

Se han observado decrementos en los niveles de 5-HT y decrementos o incrementos en los niveles de 5-HIAA. Como se mencionó previamente, Duhault y Verdavainne (1967) observaron que la FENF a dosis entre 10.0 y 30.0 mg/kg p.o. producía un decremento en los niveles cerebrales de 5-HT y 5-HIAA entre 2 y 24 hr posteriores a su administración, en tanto que no modificaba significativamente el nivel de 5-HT intestinal. El efecto de la FENF observado fue relativamente específico ya que sólo produce ligeros decrementos (no mayores del 20%) en los niveles de noradrenalina (NE) en diversos tejidos de la rata. Costa, Groppetti y Revuelta (1971) observaron que en las ratas la FENF a dosis entre 30.0 y 90.0 μM/kg i.p. producía una depleción de 5-HT (la reducción fue en un 60% entre 2 y 5 hr después de la administración) sin producir decrementos mayores al 20% en las concentraciones de NE y dopamina (DA). Ghezzi y col. (1973) encontraron que la dl-FENF (15.0 mg/kg i.p. 2 hr antes del sacrificio) y la NORF (idem.) producen un decremento (aproximadamente del 40%) en las concentraciones de 5-HT en el diencéfalo, telencéfalo y tallo cerebral y que tal decremento fue evitado por la cloroimipramina. En un estudio posterior, Duhault y col. (1975) confirmaron que 2.5 hr después de una dosis de 10.0 mg/kg se redujo significativamente la concentración de 5-HT cerebral, sin embargo no observaron cambios en los niveles de 5-HIAA. Garattini y col. (1978) también observaron un decremento en el nivel de 5-HT (no se modificó el nivel de 5-HIAA) después de la administración de FENF (5.0 mg/kg). Ziance y col. (1972) observaron un decremento máximo de 36% de NE y de 28% de DA en ratones con 30.0 mg/kg i.p. de FENF administrada entre 1 y 2 hr previas al sacrificio; en ratas el decremento máximo fue de 52% de NE en el hipotálamo con dosis entre 5.0 y 30.0 mg/kg i.p. de FENF. Cuando se examinó la concentración de FENF en las regiones subcelulares se observó que aún cuando la FENF está presente en todas las regiones, muestra una concentración y acumulación máxima en la fracción granular. En un estudio posterior se observó que la d-FENF y la l-FENF reducen la concentración cerebral de 5-HT, pero sólo la d-FENF reduce los niveles de 5-HIAA (Garattini y

col., 1987).

II.A.1.c. EFECTO SOBRE LA LIBERACIÓN DE LA 5-HT ENDÓGENA.

Se ha postulado que uno de los efectos más importantes de la FENF es inducir la liberación de 5-HT endógena en las terminales nerviosas y por tanto que este efecto puede explicar la depleción de la 5-HT inducida por la FENF.

Southgate y col. (1971) postularon inicialmente que el decremento en el nivel de serotonina cerebral se debía a que la FENF liberaba la 5-HT endógena de las terminales nerviosas. Como se mencionó previamente Costa y col. (1971) observaron una depleción del 60% de 5-HT sin alterar significativamente los niveles de catecolaminas (CA). Aún después de 48 hr el decremento en la 5-HT fue de un 80% respecto al control. Tomando en consideración que la concentración cerebral de FENF es mínima después de 24 hr, Costa y col. (1971) sugirieron que el efecto depletor no está correlacionado con la concentración de FENF en los tejidos. Estos efectos fueron circunscritos a la 5-HT tel-diencefálica y no afectaron los niveles de 5-HT del tallo cerebral, estómago o corazón; tampoco afectó los niveles de tirosina o triptofano en varios tejidos analizados. La actividad específica y el índice de conversión de [³H]-l-triptofano en [³H]-5-HT y [³H]-tirosina en [³H]-NA o [³H]-DA se incrementaron principalmente en el tel-diencefalo y sólo marginalmente en el resto de los tejidos analizados. Estas observaciones llevaron a Costa y col. (1971) a concluir que la depleción de 5-HT inducida por FENF no involucra un decremento en la biosíntesis de 5-HT, aunque incrementa el recambio de ésta y, sólo marginalmente, y a muy altas dosis, causa una depleción de las CA. Las observaciones de Costa y col. (1971) fueron confirmadas por Morgan y col. (1972) quienes describieron que a la dosis de 30.0 µM/kg, la FENF causaba una depleción duradera de 5-HT; fue necesaria una dosis de 90.0 µM/kg para inducir también una depleción de NE. Kannengiesser y col. (1976) han confirmado que la FENF es efectiva para promover la liberación de [¹⁴C]-5-HT de sinaptosomas estriatales (a concentraciones entre 10⁻⁶ y 10⁻⁷ M), y sólo a muy altas dosis (mayores a 10⁻⁵) libera la DA de los sinaptosomas estriatales. Asimismo, Knapp y Mandell (1976) observaron que la FENF a concentraciones de 10⁻⁶ a 10⁻⁴ M, aumentaba la liberación de [³H]-5-HT en sinaptosomas estriatales *in vitro*.

Se ha descrito (Invernizzi y col., 1982; Mennini y col., 1981) que la liberación de 5-HT de sinaptosomas producido por la FENF, es evitado por un pretratamiento con reserpina; con base en tal observación se ha sugerido que la FENF libera la 5-HT de almacenes granulares sensibles a la reserpina, observación válida para los isómeros d- de la FENF o NORF, pero no para los isómeros l- cuyo efecto no es evitado por la reserpina (Garattini y col., 1987).

En apoyo a la sugerencia de que la FENF promueve la liberación de 5-

HT de las terminales sinápticas, se tiene la observación de que el inhibidor del mecanismo de recaptura, la clomipramina (10.0 mg/kg previos a la FENF) redujo el efecto anoréxico y la reducción de 5-HT inducida por la FENF (Duhault y col., 1975).

Como previamente se ha descrito (Costa y col., 1971; Kannengiesser y col., 1976; Morgan y col., 1972) que el efecto de la FENF de promover la liberación de 5-HT de las terminales nerviosas puede causar la depleción y mantener bajos los niveles de 5-HT por horas, se ha estudiado el curso temporal y duración de tal efecto.

Según los estudios de Costa y col. (1971) el decremento en los niveles de 5-HT es significativo después de 1 hr de la administración de 90.0 μ M/kg de FENF. Estas observaciones han sido confirmadas por Morgan y col. (1972) a las 4 hr y por Kannengiesser y col. (1976) a la primera hora. Se ha comentado previamente que la FENF produce un síndrome conductual (temblor muscular, rigidez, abducción del tren anterior, oscilaciones de cabeza) similar al observado después de la administración de l-triptofano, 5-HTP o agonistas 5-HT. En un estudio conductual en el cual dicho síndrome sirvió como un índice de la actividad en las sinápsis serotoninérgicas, Trulson y Jacobs (1976) sugirieron que la liberación de 5-HT inducida por la FENF es casi inmediata ya que se observa el síndrome conductual a los 3 a 5 min de la administración de la FENF, para-cloroanfetamina (PCA) o la 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MDMT). Se ha interpretado que el síndrome conductual es debido a la liberación de 5-HT ya que la administración de PCPA (400.0 mg/kg i.p. 3 días antes) previno el efecto de la FENF y PCA, pero no el efecto de la 5-MDMT, fármaco que es un agonista directo en las sinápsis postsinápticas.

El efecto depletor inducido por la FENF es de gran duración; Costa y col. (1971) describieron que era observable aún después de 48 hr y otros autores han descrito que su duración puede ser aún mayor (Clineschmidt y col., 1976; Sanders-Bush y col., 1975). Sanders-Bush y col., observaron una reducción de los niveles de 5-HT y de la enzima triptofano hidroxilasa (TPH) cerebrales; 1, 14 ó 30 días después de la administración de FENF (21.0 mg/kg i.p) los niveles 5-HT fueron de 25.8, 80.9 y 70.4% del control. Clineschmidt y col., observaron una reducción en el contenido total cerebral de 5-HT después de la administración de FENF (15.0 mg/kg p.o.) 1 y 15 días después de la administración (la reducción fue de 48 y 63% respectivamente); aún con dosis pequeñas pero repetidas varias veces a intervalos de 24 h (3.0 mg/kg/5 veces ó 1.67 mg/kg/5 veces) se observaron reducciones que perduraron hasta por 14 días. Tanto Sanders-Bush y col., como Clineschmidt y col., observaron una recuperación parcial en los niveles de 5-HT y TPH aproximadamente a los 14 días de administrado el compuesto. Steranka y Sanders-Bush (1979) observaron que la administración de una dosis única alta de FENF (entre 20.0-60.0 mg/kg) produjo un decremento significativo en los niveles de 5-HT y 5-HIAA y en la recaptura de 5-HT aún después de 2 meses; esta reducción se

llevó a cabo sin alterar los niveles de NE o DA; la FENF también redujo marginalmente la actividad de la TPH; un pretratamiento con fluoxetina (10.0 mg/kg 23 hr después y/o 1 hr antes de la FENF) (inhibidor de la recaptura de 5-HT) previno los efectos de la FENF sobre la recaptura y sobre los niveles de 5-HT y 5-HIAA, aunque no previno sus efectos sobre la actividad de la TPH; sin embargo la fluoxetina por sí sola produjo un decremento en los niveles de TPH. En un siguiente experimento demostraron que la fluoxetina (10.0 mg/kg i.p.) no modificó los niveles cerebrales o la tasa de aclaramiento plasmático de la FENF (20.0 mg/kg i.v.). Las regiones cerebrales más sensibles a los efectos de la FENF fueron la corteza y el hipocampo, en tanto que el hipotálamo, estriado y sistema límbico fueron relativamente insensibles a los efectos a largo plazo de la FENF. Steranka y Sanders-Bush (1979) han señalado que estos efectos no pueden considerados efectos citotóxicos.

II.A.1.d. INHIBICIÓN DEL MECANISMO DE RECAPTURA DE LA 5-HT.

Se ha documentado que otro efecto importante de la FENF es la inhibición del mecanismo de recaptura presináptico serotoninérgico, lo cual alarga la permanencia del neurotransmisor en el espacio sináptico.

Kannengiesser y col. (1976) observaron que la FENF *in vitro* causa una inhibición de la recaptura de la 5-HT casi de la misma magnitud que la causada por la clorimipramina; cuando la FENF es administrada *in vivo* (15.0 mg/kg) y luego se examina la recaptura de 5-HT *in vitro*, la FENF también es efectiva para inhibir la recaptura; esta inhibición puede prolongarse hasta por 18 hr (el efecto de la clorimipramina sólo dura 4 hr). Ni *in vivo* o *in vitro* la FENF inhibe la recaptura de la DA.

Knapp y Mandell (1976) confirmaron que 4 hr después de la administración de FENF (40.0 mg/kg s.c.) se observó un decremento en la recaptura de [³H]-5-HT en los sinaptosomas; la recaptura retornó a los valores control después de 14 días. *In vitro*, también se observó que la FENF (10^{-6} a 10^{-4} M) reduce la recaptura de [³H]-5-HT. Garattini y col. (1978) observaron que la administración 5.0 mg/kg de FENF reducía la recaptura de 5-HT en sinaptosomas cerebrales, aunque no se observó cambios en la recaptura de la NE y DA; Samanin y col. (1980a) confirmaron que la FENF inhibe la recaptura de [¹⁴C]-5-HT (CI_{50} 5.2×10^{-7} M) a concentraciones menores que las requeridas para estimular directamente los receptores postsinápticos 5-HT. Así, a la depleción de 5-HT observada con la FENF se debe añadir que la FENF también bloquea el mecanismo de recaptura de la 5-HT lo cual puede contribuir al efecto prolongado sobre los niveles de 5-HT.

II.A.1.e. EFECTO SOBRE LA BIOSÍNTESIS DE 5-HT.

Se ha descrito que la FENF induce un incremento en la conversión de

triptofano en 5-HT. Sin embargo, también se ha reportado que la FENF no produce cambios, o que produce un decremento a largo plazo, de la enzima triptofano hidroxilasa (TPH, encargada de introducir un hidroxilo en la molécula de triptofano para convertirlo en 5-HTP).

La administración *in vivo* de la FENF (30.0 mg/kg p.o. 30 min, 2 ó 24 hr) no produjo inhibición alguna de la enzima TPH *in vitro*; este hecho junto con la observación de que la FENF no modifica el incremento en los niveles de 5-HT después de la administración de 500.0 mg/kg s.c. de l-triptofano o de 75.0 mg/kg p.o. de 5-HTP llevaron a Duhault y Verdavainne (1967) a concluir que la FENF no modifica la síntesis de 5-HT.

Como se mencionó previamente, Costa y col. (1971) observaron que la actividad específica y los índices de conversión de [³H]-l-triptofano en [³H]-5-HT y de [³H]-tirosina en [³H]-NA o [³H]-DA, se incrementaron principalmente en el tele-diencefalo y sólo marginalmente en el resto de los tejidos analizados. Estas observaciones llevaron a Costa y col. (1971) a concluir que la FENF no producía un decremento, sino más bien un ligero incremento en la biosíntesis de 5-HT a pesar de la ligera inhibición de la enzima TPH observada por ellos.

Morgan y col. (1972) reportaron que *in vitro* se observa una inhibición de triptofano hidroxilasa con concentraciones altas de FENF (10^{-3} M). Sin embargo, Knapp y Mandell (1976) describieron un incremento entre 2 y 4 hr después de 40.0 mg/kg s.c. de FENF en la conversión de [¹⁴C]-triptofano en 5-HT en sinaptosomas estriatales; 16 hr después la conversión retornó a los niveles control. A pesar del incremento observado en la conversión de [¹⁴C]-triptofano en 5-HT, observaron que durante las primeras 4 hr de la administración de FENF se redujo la TPH intrasinaptosomal y su retorno a los niveles control coincidió con el retorno al nivel control de la recaptura de [³H]-5-HT entre 10 y 14 días después. *In vitro*, la FENF (10^{-6} a 10^{-4} M) no modificó la actividad de la enzima (Knapp y Mandell, 1976).

Steranka y Sanders-Bush (1979) confirmaron que dos semanas después de la administración única de dosis altas de FENF (20.0-60.0 mg/kg) se produjo un decremento en la actividad de la enzima TPH aunque esta reducción sólo fue marginal; un pretratamiento con el inhibidor de la recaptura de 5-HT, fluoxetina (10.0 mg/kg 23 hr después y/o 1 hr antes de la FENF), no previno sus efectos sobre la actividad de la TPH. Se ha postulado que el decremento en la TPH es una respuesta adaptativa en las terminales nerviosas, consecuencia del decremento en los niveles de 5-HT inducida por la liberación y bloqueo del mecanismo de recaptura de ésta.

Así, debe considerarse que si bien la FENF induce una depleción duradera (mayor de 2 semanas) de 5-HT, también contribuye a sus efectos una inhibición duradera de la recaptura potenciada por la liberación de 5-HT que incluye un decremento adaptativo en la actividad de la enzima triptofano

hidroxilasa.

II.A.1.f. ACTIVIDAD A TRAVÉS DEL METABOLITO NORFENFLURAMINA.

Se ha sugerido que la FENF estimula indirectamente los receptores postsinápticos 5-HT a través de su metabolito activo norfenfluramina (NORF) (Broekkamp y col., 1975). Previamente se había observado que la NORF tiene efectos conductuales y anoréxicos semejantes a los de la FENF (Goudie y col., 1974). Broekkamp y col. (1975) observaron que la FENF (40.0 µg) administrada intracerebralmente en el neostriado y en el núcleo intersticial de la estría terminal era inefectiva para reducir el consumo de alimento, sin embargo, la NORF (10.0 µg) en los mismos sitios produjo un efecto anoréxico significativo. Asimismo, Invernizzi y col. (1982) han mostrado que la +FENF (5.0 ó 10.0 mg/kg i.p.) y la +NORF (2.5 ó 5.0 mg/kg i.p.) producen un decremento de 5-HT y 5-HIAA 4 hr después de la administración; este decremento es dependiente de la dosis.

En contra de la sugerencia de que los efectos de la FENF son mediados por la NORF se debe considerar que en el estudio de Invernizzi y col. (1982) mencionado previamente se observó que el pretratamiento con reserpina antagoniza el efecto de la FENF pero no el efecto de la NORF, además, el pretratamiento con metergolina (10 mg/kg) previene sólo el efecto de la dosis de 5.0 mg/kg de NORF y no antagoniza los efectos de la FENF, por lo cual los autores han sugerido que el efecto de la dosis alta de NORF puede estar mediado por la inhibición de la triptofano hidroxilasa subsecuente a la estimulación postsináptica, mientras que algún otro mecanismo sería responsable de los efectos de la FENF y la dosis baja de NORF.

También se debe considerar que los efectos neuroquímicos de la FENF y NORF varían dependiendo de la actividad de los isómeros d- y l-. Como se ha comentado previamente se ha observado que la FENF y la d-NORF liberan la 5-HT de almacenes sensibles e insensibles, respectivamente, a la reserpina (Invernizzi y col., 1982). Esta observación fue confirmada por Mennini y col. (1985) quienes además observaron que en tanto que la l-NORF libera la 5-HT de almacenes insensibles a la reserpina y produce una mínima inhibición de la recaptura, la l-FENF debe casi todos sus efectos a la l-NORF debido a su rápida N-desmetilación. La FENF y la NORF y sus isómeros también difirieron en su potencia para inducir la liberación de [³H]-5-HT; se observó que el más potente fue la d-NORF seguido de la l-NORF, l-FENF y d-FENF. Aún cuando todos los isómeros son capaces de inhibir la recaptura de la [³H]-5-HT se observó que la d-FENF fue más potente seguida de la d-NORF, l-FENF y l-NORF. También se debe considerar, como se comentó previamente (ver: Estimulación Directa de los Receptores), que Mennini y col. (1985) observaron que los isómeros difirieron en su afinidad por los subtipos 5-HT₁ (marcados con [³H]-5-HT) y 5-HT₂ (marcados con [³H]-espiroperidol). Finalmente los

compuestos también difieren en su potencia anoréxica; en orden decreciente su potencia fue d-NORF, d-FENF, l-NORF y l-FENF. Así, a pesar de que tanto los isómeros como los metabolitos tienen actividad anoréxica, sus efectos sobre los mecanismos serotoninérgicos son, al menos, cuantitativamente diferentes (Borsini y col., 1982; Mennini y col., 1985) por lo cual se debe reconsiderar la sugerencia de los efectos anoréxicos de la FENF son debidos a su metabolito NORF.

Asimismo, en contra de la hipótesis de la mediación del efecto anoréxico de la FENF por su metabolito NORF, se debe añadir la observación de que la administración de H75/12 que reduce los niveles cerebrales de 5-HT y 5-HIAA, no previene el efecto depletor y anoréxico de la FENF aunque sí reduce la formación del metabolito NORF; sin embargo, un pretratamiento con PCPA no reduce el efecto anoréxico de la FENF y tampoco modifica los niveles plasmáticos de NORF o los de la FENF (Duhault y col., 1975). Blundell y Campbell (1975) también consideraron la posibilidad de que la NORF mediara los efectos de la FENF, sin embargo, en ratas observaron que los niveles sanguíneos de la FENF (10.0 mg/kg i.p. medición de los niveles sanguíneos o del consumo de alimento después de 1, 4, 8 y 24 hr después del acceso) tenían su máximo después de 1 hr (vida media de 2.6 hr); en el caso de su metabolito (NORF) los niveles fueron mínimos después de 1 hr e incrementaron al máximo hacia las 4 hr (vida media de 14 hr); los niveles sanguíneos de FENF y la NORF contrastaron con la duración del efecto anoréxico de la FENF el cual aparece inmediatamente y permanece casi constante por 24 hr (en nuestro laboratorio lo hemos observado casi constante por 4 hr). Según Blundell y Campbell (1975) al desarrollo y curso temporal contribuyen los efectos de la FENF y los de su metabolito activo NORF ya que el efecto anoréxico se correlaciona con los niveles sanguíneos sólo cuando se toman los niveles de la FENF y NORF juntos.

II.A.1.g. EFECTOS SOBRE LA ACTIVIDAD DE LA MONOAMINAOXIDASA (MAO).

Otra posible explicación de la reducción en los niveles de 5-HT cerebral inducida por la FENF es que ésta modifique los procesos enzimáticos de biotransformación de la serotonina.

Duhault y Verdavainne (1967) describieron que la FENF *in vitro* 2.0×10^{-4} M producía un decremento del 22% en la actividad enzimática de la MAO y, que esta inhibición podía alcanzar el 49% con 10^{-3} M, sin embargo, *in vivo* tal efecto no fue observable. Morgan y col. (1972) confirmaron que la FENF y la NORF (90.0 μ M/kg ambas) inhibieron la MAO un 40% utilizando tiramina (2.0 mM) como sustrato; sin embargo cuando se utiliza 1.2 mM de 5-HT sólo se produjo una inhibición del 13% (FENF) y 34% (NORF).

II.A.2. ESPECIFICIDAD FARMACOLÓGICA DEL MECANISMO SEROTONÉRGICO EN EL EFECTO ANORÉXICO DE LA FENFLURAMINA.

Que el efecto anoréxico de la FENF se debe específicamente a la estimulación de los receptores serotoninérgicos es apoyado por las observaciones de que los antagonistas clásicos de la 5-HT reducen el efecto anoréxico de la FENF.

Inicialmente Funderburk y col. (1971) observaron que la metergolina (AHR 3009: 1.0 mg/kg i.p.) bloqueó el efecto anoréxico de la FENF (8.0 mg/kg i.p.). El efecto ha sido confirmado por diversos autores; Jespersen y Scheel-Kruger (1973) describieron que la metergolina (0.3-3.0 mg/kg i.p. 3 hr antes de la FENF) previno el efecto anoréxico de 5.0 y 7.5 mg/kg de FENF administrada 30 min antes del acceso, en tanto que la misma dosis de metergolina (1.0 mg/kg) sólo produjo un antagonismo marginal del efecto de la ANFE. Kruk y col. (1976) han confirmado que la administración de metergolina (0.5 mg/kg 2 hr antes de la FENF), la cual por sí sola no modifica la ingesta de alimento, es capaz de prevenir no sólo el efecto anoréxico de la FENF (0.5 a 32.0 mg/kg i.p.) sino también el efecto de la NORF (0.25 a 16.0 mg/kg i.p.) administrada 30 min antes del acceso al alimento. Clineschmidt y col. (1974) han observado que en ratas hembras la metergolina (1.0 mg/kg i.p. 30 min antes de la FENF) redujo el efecto anoréxico de la FENF (1.5, 3.0 y 6.0 mg/kg i.p. 30 min antes del alimento). Se ha observado que el efecto de la metergolina es dependiente de los isómeros empleados ya que previene el efecto de la d-FENF pero no el efecto de la l-FENF sugiriendo efectos diferenciales sobre los mecanismos serotoninérgicos de los isómeros (Garattini y col., 1987).

Jespersen y Scheel-Kruger (1970) reportaron que en perros el efecto hipotérmico y gran parte de los efectos conductuales producidos por 20.0 mg/kg i.p. de FENF fueron prevenidos por la administración de metisergida (0.5 mg/kg i.v. 2 hr posteriores a la FENF); en observaciones informales encontraron que la metisergida reducía el efecto anoréxico de la FENF. Southgate y col. (1971) también confirmaron que la metisergida (20.0 mg/kg s.c.) disminuye significativamente los efectos conductuales de la FENF y antagoniza los efectos de ésta sobre una tarea de prevención pasiva. Clineschmidt y col. (1974) observaron que la metisergida (1.6 y 3.2 mg/kg i.p. 30 min antes de la FENF) fue capaz de reducir el efecto de una dosis alta de FENF (6.0 mg/kg i.p. 30 min antes del alimento), pero no así el efecto de 3.0 y 1.5 mg/kg de FENF. Barrett y McSharry (1975) confirmaron que la metisergida (1.25, 2.5 ó 5.0 mg/kg) junto con la FENF (16.0 mg/kg i.p. 1 hr antes del acceso) prevenía el efecto anoréxico de esta última; el efecto fue dosis-dependiente.

En el caso de la metisergida existen reportes contradictorios ya que algunos estudios han reportado que ésta no es tan eficaz para revertir los

efectos de la FENF. Jespersen y Scheel-Kruger (1973) han reportado que en ratas la metisergida en dosis de 0.1 a 3.0 mg/kg i.p. (1 hr antes de la FENF) no es capaz de antagonizar el efecto anoréxico de la FENF (7.5 mg/kg) ni el efecto de la anfetamina (2.5 mg/kg i.p.). Previamente los mismos autores (Jespersen y Scheel-Kruger, 1970) reportaron que la metisergida fue un antagonista efectivo de los efectos hipotérmicos, conductuales y anoréxicos de la FENF en perros; en este caso las discrepancias pueden estar relacionadas con la especie. Schmitt (1973) ha confirmado que la metisergida (5.0 mg/kg i.p.) por sí sola no modificó la ingesta de alimento y que también fue incapaz de prevenir el efecto anoréxico cuando se administró junto con la FENF (10.0 mg/kg i.p. 20 min antes del acceso).

Para explicar las contradicciones en cuanto al posible antagonismo de la metisergida sobre el efecto anoréxico se debe tener en cuenta los hallazgos de Blundell y col. (1973) quienes han descrito que 5.0 mg/kg s.c. de metisergida junto con 5.0 mg/kg de FENF (i.p. 30 min previos a un período de acceso al alimento de 24 hr) produjo en la primera hora un antagonismo completo del efecto de la FENF, 4 horas posteriores al acceso no se observó antagonismo alguno, sin embargo durante las siguientes 7 hr se observó una potenciación progresiva del efecto anoréxico. Los resultados también fueron confirmados con ratas saciadas previamente a la administración de los compuestos.

En la discrepancia acerca del antagonismo de la metisergida se debe notar que las observaciones formales de Jespersen y Scheel-Kruger (1970) del antagonismo de la FENF se realizaron sobre los efectos hipotérmico y conductuales (síndrome serotoninérgico) inducidos por la FENF y no se relacionaron directamente con el efecto anoréxico ya que en este último caso sólo fueron observaciones informales.

Clineschmidt y col. (1974) también han descrito que la ciproheptadina (0.4 y 1.6 mg/kg i.p. 30 min antes de la FENF) y la cinanserina (10.8 y 24.3 mg/kg i.p. 30 min antes de la FENF) previenen el efecto anoréxico de 6.0 mg/kg de FENF pero no el efecto de dosis menores de FENF (3.0 y 1.5 mg/kg i.p. 30 min antes del acceso). El resultado fue confirmado por Kruk (1973) quien observó que la ciproheptadina (1.0 mg/kg i.p.) 1 h antes de la desmetilfenfluramina (i.p. 30 min antes del acceso al alimento por 1 hr) producía un aumento significativo en la DE₅₀ (de 1.3 a 1.85 mg/kg). También Garattini y col. (1975b, en Clineschmidt y Bunting, 1980) describieron que la ciproheptadina es capaz de prevenir el efecto anoréxico de la FENF.

Clineschmidt y Bunting (1980) han propuesto que de todos los antagonistas evaluados la metergolina es la que ha proporcionado los resultados más consistentes ya que previene el efecto de la FENF con dosis menores (en comparación con el resto de los antagonistas evaluados) y porque es un antagonista efectivo de la FENF en un amplio rango de dosis.

El efecto anoréxico de la FENF es revertido sólo por los antagonistas serotoninérgicos ya que se ha observado que algunos otros antagonistas son incapaces de prevenir o revertir el efecto de la FENF. Schmitt (1973) observó que los antagonistas α -adrenérgicos yohimbina (4.0 mg/kg i.p.) o piperoxan (10.0 mg/kg i.p.) administrados junto con la FENF (10.0 mg/kg 20 min previos al acceso) fueron incapaces de prevenir el efecto anoréxico de ésta. Clineschmidt y col. (1974) reportaron que el antagonista dopaminérgico haloperidol (0.18 mg/kg i.p. 2.5 hr antes de FENF) no modificó el efecto anoréxico de la FENF (1.5, 3.0 y 6.0 mg/kg i.p. 30 min antes del acceso). Kruk y col. (1976) observaron que el antagonista dopaminérgico pimozida (0.25 mg/kg i.p. 2 hr antes) es incapaz de prevenir el efecto anoréxico de la FENF (0.5 a 32.0 mg/kg) o de la NORF (0.25 a 16.0 mg/kg); también observó que el antagonista α -adrenérgico fenoxibenzamina (5.0 mg/kg i.p. 1 hr antes) y el β -adrenérgico (-)-propranolol (10.0 mg/kg i.p. 1 hr antes) fueron incapaces de prevenir el efecto anoréxico de la FENF.

II.A.3. MANIPULACIONES QUE REDUCEN EL EFECTO ANORÉXICO DE LA FENFLURAMINA Y APOYAN LA PARTICIPACIÓN DE LA SEROTONINA EN SU ACCIÓN.

Samanin y col. (1972) describieron que la lesión electrolítica en la vecindad de los núcleos del raphé (A-P=0.4, L=0, D=-2.6, König y Klippel, 1963) produce una reducción marcada de los niveles de 5-HT cerebral y revierte el efecto anoréxico de una dosis de 5.0 mg/kg i.p. de FENF administrada inmediatamente antes de un período de 2 hr de acceso al alimento; la misma manipulación no modificó el efecto anoréxico de 2.5 mg/kg i.p. de anfetamina. Clineschmidt y col. (1978) confirmaron que la lesión electrolítica de los núcleos medianos del raphé (frontal +0.4, sagital 0.0, horizontal -2.9, König y Klippel, 1963) reducía el efecto anoréxico de la FENF (3.0 mg/kg i.p. 30 min antes del acceso). Sin embargo Sugrue y col. (1975) al realizar lesiones similares (A-P=0.4, L=0, D= -2.6, König y Klippel, 1963) no obtuvieron cambio alguno en el efecto anoréxico de la FENF (4.0 ó 8.0 mg/kg i.p.) aunque se redujo drásticamente la concentración de 5-HT cerebral.

Clineschmidt (1973) observó que la administración intraventricular (i.vent.) de la neurotoxina 5,6-dihidroxitriptamina (5,6-DHT) (75.0 μ g) 10 días previos a la administración de FENF (6.0 mg/kg i.p. 30 min antes de 2 hr de acceso al alimento) redujo el efecto de la FENF (la FENF por sí sola redujo a 14% del control el consumo de alimento; después del pretratamiento con 5,6-DHT la FENF sólo redujo el consumo a 55.3%); el efecto inhibitor sobre la actividad locomotora también fue evitado por la 5,6-DHT; dicho tratamiento incrementó la reducción en el contenido cerebral de 5-HT (34.5%) y en los niveles de NE y DA (9.5%) producidos por la FENF. Fuxe y col. (1975a, en Clineschmidt y Bunting, 1980) han reportado que la administración de la neurotoxina 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT) en los núcleos del raphé es capaz

de reducir el efecto anoréxico de la FENF.

La para-cloroanfetamina (PCA), la cual también bloquea el mecanismo de recaptura, reduce ligeramente el efecto anoréxico de la FENF, aunque por sí sola también produce un moderado efecto anoréxico (Duhault y col., 1975). Este resultado con la PCA (15.0 mg/kg i.p. 9 días antes del FENF) ha sido confirmado por Clineschmidt y col. (1978) utilizando 3.0 y 6.0 mg/kg de FENF (i.p. 30 min antes del acceso); en este caso se observó que la PCA redujo la 5-HT cerebral (en un 60%), aunque también redujo ligeramente la concentración de NE y DA (aproximadamente en un 10%).

Se ha descrito (Jøpersen y Scheel-Kruger, 1973) que la clorimipramina (3.0 a 20.0 mg/kg i.p.), la cual es un potente inhibidor del mecanismo de recaptura de la 5-HT en neuronas centrales (Carlsson y col., 1969), administrada 30 min antes de 7.5 mg de FENF produjo un antagonismo dosis-dependiente del efecto anoréxico de la FENF. Ghezzi y col. (1973) han confirmado los hallazgos con un pretratamiento de 10.0 mg/kg (i.p.) de clorimipramina 30 min antes de la FENF (15.0 mg/kg i.p.), observando que la reducción de 5-HT descrita previamente con la di-FENF y la NORF fue evitada por la clorimipramina. Clineschmidt y col. (1974) observaron que una dosis de 5.0 mg/kg de clorimipramina (i.p. 30 min antes) redujo el efecto anoréxico de 6.0 mg/kg de FENF pero no el efecto de dosis menores (3.0 y 1.5 mg/kg i.p. 30 min previos al acceso). También Duhault y col. (1975) han confirmado que 10.0 mg/kg i.p. de clorimipramina (o clomipramina, que por sí sola no modifica los niveles de 5-HT, 5-HIAA o el consumo de alimento) administrada 30 min antes de la FENF (1.0 a 5.0 mg/kg i.p.) previno el efecto anoréxico de ésta (DE₅₀ de la FENF: 2.95 mg/kg; con pretratamiento de clorimipramina: >10.0 mg/kg), así como su efecto depletor y la formación del metabolito NORF. Clineschmidt y col. (1978) utilizando una dosis 5.0 mg/kg (i.p.) de clorimipramina administrada 30 min antes de la FENF (6.0 mg/kg i.p. 30 min antes del acceso) confirmaron los hallazgos previos.

Para determinar si las CA están involucradas en el efecto anoréxico de la FENF se puede utilizar la neurotoxina 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA) que decrementa el contenido cerebral de NE y DA pero no el de 5-HT. La neurotoxina ingresa a la terminal presináptica promoviendo la liberación de las CA; sin embargo, bloqueando el mecanismo de recaptura de las terminales adrenérgicas o dopaminérgicas se puede obtener depleciones selectivas de DA o NE, respectivamente (Ungerstedt, 1971). Se ha descrito que cuando no se proporciona protección selectiva por alguna de las terminales CA, la 6-OHDA muestra mayor afinidad por las terminales de NE y produce hiperfagia; sin embargo, cuando se protegen las terminales adrenérgicas y sólo se depleta las que contienen DA se produce afagia y adipsia (Stricker y Zigmond, 1976). Existen datos que sugieren que la participación de la 5-HT es específica ya que se ha descrito (Samanin y col., 1972) que la administración de 6-OHDA intraventricular (i.vent.) (250.0 µg/dos veces con intervalo de 24 hr; que redujo

significativamente los niveles de NE y DA y no los de 5-HT) es incapaz de prevenir el efecto anoréxico de la FENF. Samanin y col. (1975) confirmaron posteriormente la observación de que el pretratamiento con 6-OHDA (250.0 µg i.vent.) en ratas pretratadas con pargilina (50.0 mg/kg i.p. 30 min antes) no modificó el efecto anoréxico de 2.5 ó 5.0 mg/kg i.p. de FENF (sin embargo redujo el efecto de 0.62 a 2.5 mg/kg de ANFE). Hollister y col. (1975) han confirmado que diferentes tratamientos con 6-OHDA administrada intracisternalmente (i.cist) (240.0 µg de 6-OHDA 1 hr después de 30.0 mg/kg de imipramina i.p. 2 veces en 7-10 días; 25.0 µg de 6-OHDA 3 veces en 9 días, 200.0 µg de 6-OHDA 30 min después de 50.0 mg/kg de pargilina 2 veces en 7 días) con objeto de reducir la DA, NE y CAs (respectivamente) no previenen el efecto anoréxico de la FENF (1.0, 2.0 ó 4.0 mg/kg i.p. 20 min previos al acceso, 2 meses después de la 6-OHDA); al contrario, dichos tratamientos potenciaron el efecto de la dosis menor de FENF. La administración intracerebral en la substantia nigra (Fibiger y col., 1973) no previene el efecto anoréxico de la FENF. Ahlskog y col. (1984) han confirmado que la administración de 0.8 µg de 6-OHDA en el haz ventral noradrenérgico (VNB: A-P=0.8, L=1.5, 6.7 debajo de la corteza) (que por sí sola incrementa 20% el consumo de alimento, pero que reduce el contenido mesencefálico de NE y DA pero no de 5-HT) 2 días previos a la administración de 2.0 ó 4.0 mg/kg de FENF no antagonizó sino potenció el efecto de la FENF (el mismo pretratamiento redujo el efecto anoréxico de 0.6 y 1.2 mg/kg de ANFE).

También se ha descrito (Clineschmidt y col., 1974) que el pretratamiento con α -metil-para-tirosina (α -MPT, inhibidor de la síntesis de CA) (70.0 mg/kg i.p. 2.5 hr previas a la FENF) no modifica el efecto anoréxico de la FENF (1.5, 3.0 ó 6.0 mg/kg i.p. 30 min previos al acceso).

Se debe recordar que el pretratamiento con 6-OHDA o α -MPT reduce el efecto anoréxico de ANFE (ver más adelante), de tal manera que esta diferencia con la FENF refuerza la sugerencia de que las CA no participan como factor determinante en efecto anoréxico de la FENF.

II.A.4. EVIDENCIA CONTROVERSIAL ACERCA DEL MECANISMO DE ACCIÓN PROPUESTO PARA EXPLICAR EL EFECTO ANORÉXICO DE LA FENFLURAMINA.

Existen datos inconsistentes con la sugerencia de que el efecto anoréxico de la FENF se debe a que estimula la liberación de la 5-HT endógena. Se ha descrito que un pretratamiento con clorimipramina 30 min antes de la administración de la FENF redujo el efecto anoréxico y la depleción de 5-HT inducida por la FENF; sin embargo, cuando la clorimipramina se administra después de la FENF se observó que se prevenía la reducción en los niveles de 5-HT y 5-HIAA inducidos por la FENF pero no su efecto anoréxico (Duhault y col., 1975).

Con la lesión electrolítica del raphé mesencefálico que reduce la concentración de 5-HT cerebral y por tanto previene la liberación de 5-HT no se ha observado alteración del efecto anoréxico de la FENF (4.0 u 8.0 mg/kg i.p. 30 min antes del acceso al alimento) (Sugrue y col., 1975). Estos resultados son contradictorios con los de Clineschmidt y col. (1978) y Samanin y col. (1972) presentados previamente.

Con el tratamiento con la neurotoxina 5,6-DHT también se han encontrado inconsistencias. Por una parte se ha observado que dicho pretratamiento redujo el efecto anoréxico de la FENF sin prevenir la reducción en los niveles de 5-HT (del 35%) y de NE o DA (del 10%) inducidos por la FENF (Clineschmidt, 1973). Por otra parte se han reportado datos contrarios a este respecto ya que la administración de 5,6-DHT (100.0 µg en 20.0 µl i.vent) fue incapaz de prevenir el efecto anoréxico de 4.0 u 8.0 mg/kg i.p. de FENF aunque fue eficaz en reducir la concentración cerebral de 5-HT (Sugrue y col., 1975). Hollister y col. (1975) han observado que el pretratamiento con 5,7-DHT (200.0 µg i.cist. 10 min después de 30.0 mg/kg i.p. de pentobarbital) 2 meses previos a la FENF (1.0, 2.0, 4.0 y 6.0 mg/kg 20 min previos al acceso) fue incapaz de prevenir el efecto anoréxico de la FENF, aunque dicho pretratamiento redujo la concentración total cerebral de DA, NE y 5-HT al 74, 82 y 32% respecto a un grupo control. Hoebel y col. (1978) también observaron que la 5,7-DHT no modificó el efecto de la FENF.

También existen datos ambiguos con la administración de PCPA. La PCPA inhibe la enzima triptofano 5-hidroxilasa reduciendo drásticamente los niveles de 5-HT y su recambio, por tanto la FENF ya no puede liberar la 5-HT y causar su depleción. En tales ocasiones se ha observado que el efecto anoréxico puede o no sufrir modificaciones. Así, Funderburk y col. (1971) fueron incapaces de reducir el efecto anoréxico de la FENF (8.0 mg/kg i.p.) con un pretratamiento de para-clorofenilalanina (PCPA) (300.0 mg/kg i.p. 4 días previos a la FENF). La PCPA inhibe la enzima triptofano 5-hidroxilasa reduciendo drásticamente los niveles de 5-HT y su recambio. Ziance y col. (1972) no observaron modificación en el efecto sedante de la FENF (15.0-30.0 mg/kg i.p. inmediatamente antes de la sesión) después de la administración de PCPA (600.0 mg/kg p.o. por 3 días). Clineschmidt (1973) confirmó que la PCPA (100.0 mg/kg/día i.p. durante 3 días consecutivos) no redujo el efecto anoréxico de la FENF (6.0 mg/kg i.p. 30 min antes del acceso); aunque la PCPA por sí sola redujo el consumo de alimento en 20-30% durante su primer día de administración. También Duhault y col. (1975) fueron incapaces de prevenir el efecto anoréxico de la FENF con PCPA (300.0 mg/kg/día p.o. durante 4 días) y confirmaron que por sí sola la PCPA redujo el consumo de alimento y los niveles de 5-HT y 5-HIAA. Sugrue y col. (1975) obtuvieron resultados semejantes con el pretratamiento con PCPA (100.0 mg/kg/día i.p. durante 3 días) que redujo la ingesta de alimento aunque no modificó el efecto anoréxico de la FENF (4.0 u 8.0 mg/kg i.p.). En todos los experimentos previamente descritos la PCPA fue efectiva para reducir los niveles cerebrales de 5-HT. Southgate y col. (1971)

han reportados datos inconsistentes con los recién descritos ya que observaron que la PCPA (200.0 mg/kg/2 veces p.o.) produjo una reducción significativa de los efectos conductuales de 32.0 mg/kg i.p. de FENF; en este último caso la dosis de FENF es mayor que en todos los estudios reportados previamente. También Hollister y col. (1975) han observado que la PCPA (50.0 mg/kg 1 hr antes) es efectiva para prevenir el efecto anoréxico de la FENF (20.0 mg/kg i.p. 20 min antes del acceso), inclusive en animales tratados con 200.0 µg de 5,7-DHT (i.cist) el tratamiento de PCPA previno el efecto de la FENF; en este caso el tiempo entre el pretratamiento y la administración de FENF fue muy corto (1 hr) en tanto que en los estudios previos el pretratamiento consistió en múltiples administraciones en días previos.

Finalmente se debe añadir que mientras que el efecto anoréxico desaparece hacia las 24 hr (aún con dosis altas), la depleción inducida por la FENF puede tener una duración mayor. Según Kannengiesser y col. (1976), debe reconocerse que mientras que la depleción alcanza su máximo después de 4 hr y puede tener una gran duración (inclusive semanas), el efecto anoréxico comienza a declinar después de 2 ó 4 hr y casi desaparece completamente hacia las 24 hr (aún con dosis altas).

En su conjunto estas observaciones generan duda acerca del mecanismo propuesto para el efecto anoréxico de la FENF, a saber: que promueve la liberación de 5-HT endógena produciendo una estimulación indirecta de los receptores serotoninérgicos. Según Funderburk y col. (1971) y Duhault y col. (1975) queda la posibilidad de que la FENF por sí sola estimule directamente los receptores serotoninérgicos. Se debe recordar que con la PCA se encontraron datos consistentes y que ahora se presentan datos inconsistentes con la PCPA, sin embargo, se ha sugerido que los efectos diferenciales de la PCPA y PCA pueden ser debidos a que dichas sustancias no producen efectos de magnitud semejante en todas las regiones cerebrales.

Como se recordará la FENF causa una inhibición del mecanismo de recaptura; se ha postulado por diversos autores que tal inhibición puede contribuir al efecto anoréxico de la FENF. Sin embargo, también existen algunas discrepancias respecto a la observación de la inhibición de la recaptura, Así como con la propuesta de que tal efecto determina la actividad anoréxica de la FENF. Morgan y col. (1972) observaron que en rebanadas cerebrales de ratas que recibieron 90.0 µM/kg 4 hr antes del sacrificio no se modificó la acumulación de [³H]-NE o [¹⁴C]-5-HT estimada a partir de la proporción de concentraciones tejido/medio de incubación.

Todos estos hallazgos en su conjunto sugieren que la sola reducción en los niveles de 5-HT y el efecto anoréxico no están muy relacionados, sino que más bien el efecto anoréxico podría deberse a una estimulación directa de los receptores serotoninérgicos.

Las manipulaciones previamente descritas apoyan la sugerencia de que la 5-HT es importante en el efecto anoréxico de la FENF, aunque no se puede confirmar plenamente la participación de mecanismos serotoninérgicos presinápticos (inducción de la liberación, inhibición de la recaptura, etc.) en el efecto anoréxico de la FENF.

II.B. EVIDENCIA DEL EFECTO ANORÉXICO DE LA QUIPAZINA.

La hipótesis de que la estimulación directa o indirecta de los receptores serotoninérgicos suprime la ingesta de alimento es apoyada por la observación de los efectos anoréxicos de algunas drogas cuyo mecanismo de acción propuesto es la estimulación directa de los receptores 5-HT. Uno de los compuestos que ha recibido mayor atención es la quipazina (QUIP).

Samanin y col. (1977a) han reportado que la administración de QUIP (2.5, 5.0 y 10.0 mg/kg i.p.) inmediatamente antes del acceso al alimento reduce, en forma dosis-dependiente el consumo en animales privados 18 hr diarias del alimento. La administración i.p. de 3.0 mg/kg de metergolina (3 hr antes de la QUIP) produjo un antagonismo significativo del efecto anoréxico de la QUIP. A excepción de la dosis de 10.0 mg/kg de QUIP que produjo un ligero aumento en la actividad locomotora no se observaron cambios conductuales de importancia. El efecto anoréxico de 10.0 mg/kg no fue evitado por una lesión de los núcleos medianos del raphé; en esto Samanin y col. (1977a) se apoyaron para sugerir que el efecto anoréxico de la QUIP se debía a la estimulación directa de los receptores serotoninérgicos. Posteriormente se demostró que una lesión similar en el raphé prevenía el efecto anoréxico de 5.0 mg/kg (Samanin y col., 1978), indicando que también es posible que participen mecanismos presinápticos en la determinación del efecto anoréxico. Acorde con tal posibilidad Samanin y col. (1978) observaron que la QUIP (entre 10^{-7} y 10^{-4} M) es bastante activa como inhibidor de la recaptura de 5-HT y, solo marginalmente y a altas dosis, de la NE y DA; también se observó que a semejanza con la fluoxetina la QUIP (2.5 a 10.0 mg/kg) es capaz de prevenir la depleción de 5-HT inducida por FENF (15.0 mg/kg) lo cual confirma el bloqueo del mecanismo de recaptura de la 5-HT; la QUIP no modificó el efecto depletor de CA de la 6-OHDA (400.0 μ g), esta última observación fue confirmada por Samanin y col. (1977b). Al proseguir la caracterización farmacológica del efecto anoréxico Samanin y col. (1977b) observaron que el efecto anoréxico de 5.0 mg/kg de QUIP no fue evitado por la fentolamina (5.0 mg/kg i.p. 60 min previos), el propranolol (5.0 mg/kg i.p. 30 min previos) o el penfluridol (2.5 mg/kg p.o. 18 hr antes); de hecho se observó un ligero incremento del efecto anoréxico principalmente con la fentolamina. Se confirmó que la metergolina (3.0 mg/kg i.p. 3 hr antes) produjo un antagonismo significativo del efecto anoréxico de la QUIP (Samanin y col., 1977b).

Los resultados iniciales de Samanin y col. (1977a, 1977b, 1978) documentaron que la QUIP es capaz de generar un decremento en el consumo

de alimento. Como previamente se había descrito a la QUIP como un agonista serotoninérgico (Hong y Pardo, 1966; Hong y col., 1969) que producía efectos similares a los de la administración de 5-HT, las observaciones iniciales de Samanin y col., reforzaron ampliamente la proposición de que la estimulación de los receptores serotoninérgicos genera un decremento en el consumo de alimento aún en animales privados de éste.

II.B.1. SIMILITUDES DE LA QUIPAZINA CON LA 5-HT SOBRE EFECTOS CONDUCTUALES.

En 1966 Hong y Pardo describieron a la QUIP como un compuesto cuya administración produce efectos semejantes a la serotonina. *In vitro* y en concentraciones entre 0.1 y 10.0 µg/ml estimula el útero de ratas, la aorta de conejo, el íleo y la traquea de cobayo e, *in vivo*, (0.01 a 10.0 mg/kg, i.v.) produce broncoconstricción en cobayos, edema en ratas y algunas respuestas conductuales (furia, arqueo de la espalda, midriasis, piloerección y vocalizaciones) en gatos; estos efectos son semejantes a los observados después de la administración de 5-HT o su precursor 5-HTP. Se observó que todos los efectos fueron dependientes de la dosis aunque las curvas dosis-efecto de la QUIP y la 5-HT no fueron completamente paralelas. La metisergida antagonizó los efectos en los segmentos de útero y las tiras de aorta, el edema fue antagonizado por el BOL-148, los efectos conductuales en gatos fueron antagonizados por la ciproheptadina y los efectos en el íleo fueron antagonizados por la morfina y por la fenoxibenzamina (o dibenammina). Se han reportado otros efectos conductuales en gatos (Trulson y col., 1982) tales como émesis, piloerección, facilitación de las respuestas de orientación a estímulos auditivos, temblor en las extremidades delanteras, acicalamiento incompleto y alucinaciones; estos efectos fueron revertidos por los antagonistas serotoninérgicos cinanserina (25.0 mg/kg), metisergida (1.0 mg/kg) y ciproheptadina (4.0 mg/kg) administrados i.p. 15 min antes de la QUIP. Al parecer en las ratas son menos prominentes los efectos conductuales, ya que Green y col. (1976) y Samanin y col. (1977a) no observaron perturbaciones graves con dosis de 10.0 mg/kg. Sólo con 50.0, y en ocasiones con 25.0 mg/kg i.p. Green y col. (1976) han observado hiperactividad. En nuestro laboratorio hemos sido incapaces de detectar perturbaciones conductuales graves aún a dosis de 30.0 mg/kg. Sin embargo se debe mencionar que Hamon y col. (1976) fueron capaces de observar la hiperactividad con 10.0 mg/kg i.p. inmediatamente después de la administración y hasta 30-45 min posteriores a ésta. Con dosis de 50.0 mg/kg i.p. de QUIP, además de la hiperactividad, Green y col. (1976) observaron inicialmente oscilaciones de cabeza, piloerección y salivación; estas conductas fueron seguidas por caminado en círculo y ataxia del tren posterior.

Se ha observado que la QUIP es capaz de inducir movimientos oscilatorios rápidos de la cabeza en ratones y ratas denominados "head

twitches" (espasmos de la cabeza) los cuales son considerados como un resultado de la estimulación directa de los receptores 5-HT centrales (Malick y col., 1977; Vetulani y col., 1980). La curva dosis-efecto obtenida con ratas tiene forma de campana con el máximo en 5.0 mg/kg administrados inmediatamente previos a la sesión de observación en la cual, sin embargo, se notó gran variabilidad de la conducta (Vetulani y col., 1980). Se debe tomar en cuenta que este efecto aunque revertido por el antagonista serotoninérgico ciproheptadina (dosis inhibitoria 50, [DI₅₀], 14.0 µg/kg i.p.) y un derivado de la acidomorfina (CAM, DI₅₀, 3.0 µg/kg), es evitado por la fenoxibenzamina y la clonidina (aunque menos efectivas con la QUIP que con el ácido lisérgico [LSD]) (Vetulani y col., 1980); estas últimas observaciones sugieren que en este efecto además de los mecanismos serotoninérgicos participan mecanismos catecolaminérgicos.

Diversos autores han sugerido muchas similitudes entre los efectos conductuales del LSD y la QUIP, sin embargo Trulson y col. (1982) han observado diferencias entre los efectos de estos fármacos en varias conductas (sacudidas de cuerpo y cabeza, acicalamiento y bostezos) y en el desarrollo de tolerancia, ya que en tanto ésta se desarrolla fácilmente aún con una administración de LSD, la tolerancia no se desarrolla con 5 administraciones de QUIP. La apomorfina (agonista DA) potenció muchos de los efectos conductuales de la QUIP (alucinaciones, acicalamiento, temblor en las extremidades delanteras), asimismo, se observó una tendencia del haloperidol para prevenir la potenciación inducida por la apomorfina (Trulson y col., 1982). Estas observaciones sugieren una modulación de los efectos de la QUIP por parte de los mecanismos dopaminérgicos. Sin embargo se debe comentar que existen reportes en los cuales se entrena como estímulo discriminativo algún alucinógeno como el 1,(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-2-aminopropano (DOM) y se observa que otros alucinógenos como el LSD, 5-MDMT y la mezcalina, presentan generalización a las propiedades discriminativas del DOM; en dicha preparación también se observó que la QUIP presentó generalización de estímulos con el DOM y que, tanto las propiedades discriminativas del DOM, como la generalización de estímulos con la QUIP, LSD, 5-MDMT y la mezcalina son prevenidas por la administración de la ketanserina y la piremperona (sugiriendo la participación de receptores serotoninérgicos del tipo 5-HT₂, ver posteriormente sección IV.B.) (Glennon y col., 1983).

II.B.2. ESTIMULACIÓN DIRECTA DE LOS RECEPTORES 5-HT.

Inicialmente se observó que la QUIP (aún a concentraciones de 10⁻⁴ M) fue incapaz de estimular la adenil-ciclase sensible a la 5-HT; con esta evidencia se sugirió que la QUIP carece de actividad directa en los receptores postsinápticos (Hamon y col., 1976). Sin embargo, Samanin y col. han documentado que la QUIP reduce la conjugación de [³H]-5-HT con membranas cerebrales de rata (CI₅₀ 4.8 x 10⁻⁶ M; Samanin y col., 1980a; CI₅₀ 3.8 x 10⁻⁶ M; Samanin y col., 1980c). Engel y col. (1986) también han confirmado que la

QUIP tiene afinidad por los sitios 5-HT₁. Como previamente se describió, la ketanserina y la piremperona previenen la generalización de estímulos en ratas entrenadas con DOM, sugiriendo la participación del subtipo 5-HT₂; Leysen y col. (1981) han confirmado que la QUIP muestra afinidad por el tipo 5-HT₂ y Kilpatrick y col. (1987) han mostrado que también tiene afinidad por el tipo 5-HT₃.

II.B.3. EFECTOS SOBRE EL RECAMBIO DE 5-HT.

Se ha documentado que la QUIP reduce el recambio y la biosíntesis de la 5-HT; se ha propuesto que estos efectos son consecuencia de un mecanismo compensatorio generado a partir de la estimulación de los receptores postsinápticos.

Grabowska y col. (1974b) observaron que la QUIP (2.5 ó 10.0 mg/kg i.p.) disminuye los niveles de 5-HIAA en el cerebro de las ratas; tomando en consideración que el pretratamiento con BOL-148 (2.0 mg/kg i.p. 20 min previos) o metisergida (5.0 mg/kg i.p. 20 min previos) prevenían el decremento de 5-HIAA inducido por la quipazina y que en ratas pretratadas con pargilina (un inhibidor de la MAO) la QUIP reducía la tasa e incrementaba el tiempo de recambio de la 5-HT, concluyeron que la QUIP reduce la tasa de recambio de la 5-HT debido a una estimulación de los receptores postsinápticos.

Otros autores también han descrito cambios en los niveles cerebrales de 5-HT. En la mayoría de las ocasiones se ha observado un incremento en los niveles de 5-HT. Sin embargo, la observación más consistente ha sido el decremento en los niveles de 5-HIAA. Hamon y col. (1976) indicaron que la QUIP (10.0 mg/kg i.p.) induce un incremento en los niveles de 5-HT en el tallo cerebral 60 min después de la administración; concomitantemente se produce una reducción en los niveles de 5-HIAA, esta reducción es mayor después de 2 hr de la administración; la concentración de triptofano sólo decrementó marginalmente en el tallo cerebral. Fuller y col. (1976) también observaron que la QUIP (3.0 a 32.0 mg/kg i.p. 2 h antes de la decapitación) incrementa los niveles cerebrales de 5-HT pero decrementa los niveles del 5-HIAA, aunque sólo fueron significativos los efectos con las dosis de 10.0 y 32.0 mg/kg; los autores observaron que con 32.0 mg/kg el incremento de 5-HT y el decremento en la 5-HIAA es máximo a las 2 h y los niveles retornan a los valores controles a las 8 h (5-HT) y a las 4 h (5-HIAA); el decremento en los niveles de 5-HIAA lo correlacionaron con los niveles de QUIP en el cerebro y propusieron que probablemente se deba a un decremento en la síntesis de 5-HIAA debida a la estimulación de los receptores 5-HT centrales. Green y col. (1976) confirmaron que la administración de QUIP (50.0 mg/kg entre 30 y 120 min previos al sacrificio) produce un ligero incremento en los niveles de 5-HT sin generar cambios en los niveles cerebrales de triptofano. En un estudio subsecuente (Samanin y col., 1977b) se confirmó que en ratas la QUIP produjo un

decremento significativo de 5-HIAA a dosis entre 2.5 y 10.0 mg/kg i.p. administrada una hora antes de ser sacrificadas; sólo con dosis de 10.0 mg/kg los niveles de ácido homovanílico se redujeron ligeramente; los niveles cerebrales de 5-HT, NE y DA no se alteraron significativamente. Jacoby y Poulakos, (1977) también confirmaron que la reducción de 5-HIAA con QUIP (10.0 mg/kg i.p. 10 min antes de probenecid 200.0 mg/kg i.p. 60 min antes del sacrificio) que fue prevenida por antagonistas dopaminérgicos (haloperidol 10.0 mg/kg; clorpromazina 10.0 mg/kg; clozapina 10.0 mg/kg simultáneos con la QUIP) pero no por los antagonistas 5-HT (metisergida 3.0 mg/kg; ciproheptadina 5.0 mg/kg; cinanserina 25.0 mg/kg); posteriormente confirmaron (Jacoby y col., 1978) que la QUIP (10.0 mg/kg i.p.) reduce los niveles de 5-HIAA pero este efecto no es evitado por la metisergida (3.0 ó 20.0 mg/kg) o la ciproheptadina (5.0 ó 25.0 mg/kg).

Con 5-HT y 5-HIAA tritiada se ha obtenido evidencia más directa de los cambios en la síntesis y recambio de la 5-HT inducidas por la QUIP; así, la administración de QUIP (10.0 mg/kg 45 min previos al sacrificio) redujo la acumulación de [³H]-5-HT y [³H]-5-HIAA formados a partir de [³H]-triptofano, lo cual significó también una reducción en el índice de conversión de triptofano en 5-HT (Índice = [³H]-5-HT+[³H]-5-HIAA/actividad específica de [³H]-triptofano) en rebanadas del tallo cerebral incubadas por 30 min en la presencia de [³H]-triptofano. Sin embargo la adición *in vitro* de QUIP directamente al medio de incubación (de las rebanadas de tejido) no alteró la tasa de formación de [³H]-5-HT a partir de [³H]-triptofano (Hamon y col., 1976). Recientemente se ha confirmado de nueva cuenta que la QUIP (10.0 mg/kg i.p 60 min antes de sacrificar a los animales) incrementa los niveles de 5-HT, decrementa los niveles de 5-HIAA pero no modifica los niveles cerebrales o plasmáticos de triptofano (Classen y col., 1984).

II.B.4. ESTIMULACIÓN INDIRECTA DE LOS RECEPTORES Y EFECTOS SOBRE MECANISMOS PRESINÁPTICOS.

Diversas observaciones han conducido a sugerir que la QUIP puede alterar mecanismos serotoninérgicos presinápticos y generar de esta manera una estimulación indirecta de los receptores 5-HT. Entre estas observaciones se puede mencionar que las respuestas estereotipadas inducidas por la QUIP pueden ser inhibidas por la lesión de los núcleos mediales y/o dorsales del raphé (Costal y Naylor, 1975) y que la aplicación iontoforética de la QUIP tiene efecto en la actividad de neuronas del raphé y prolonga el efecto de la 5-HT y NE en algunas regiones del tallo cerebral (Briggs, 1975). Blier y De Montigny (1983) observaron que la administración i.v. (0.5 a 1.5 mg/kg DE₅₀ 0.82 mg/kg) o iontoforética (0.1 M, pH 4.0, 8.0 nA, corriente x tiempo para obtener un decremento del 50% en la frecuencia de descarga neuronal [IT₅₀] 450.0 nA) de QUIP decrementó la frecuencia de descarga de neuronas serotoninérgicas del raphé dorsal. En el núcleo geniculado ventral y en las neuronas piramidales del

hipocampo la QUIP también decrementó la frecuencia de descarga de neuronas postsinápticas; este efecto fue confirmado con la administración de 5,7-DHT que además incrementó el efecto inhibitorio de la QUIP explicado por la supersensibilidad por denervación inducida por la neurotoxina. Con estos resultados Blier y De Montigny demostraron que si bien la QUIP tiene efectos en receptores serotoninérgicos postsinápticos, son prominentes sus efectos sobre receptores presinápticos.

II.B.5.a. EFECTOS SOBRE EL MECANISMO DE RECAPTURA.

En cuanto a la inhibición del mecanismo de recaptura, se ha observado que la QUIP es capaz de inhibir la recaptura *in vitro* de 5-HT y DA en tejido estriatal de ratas (CI_{50} : 2.8×10^{-5} M), aunque fue aproximadamente 3 veces más potente para inhibir la recaptura de 5-HT que de DA (Medon y col., 1973). La sugerencia de que la QUIP puede estimular indirectamente los receptores serotoninérgicos fue apoyada por los hallazgos de Hamon y col. (1976) quienes observaron que la QUIP al añadirse al medio de incubación (el cual contenía [3 H]-triptofano) de rebanadas de tallo cerebral producía un incremento de la [3 H]-5-HT en el medio de incubación; cuando la QUIP se administró 20 min previos al sacrificio también se observó un efecto similar aunque de menor magnitud. Estos efectos pueden estar relacionados con el bloqueo del mecanismo de recaptura y/o la inducción de la liberación de la 5-HT recién formada; en favor de que tal efecto se deba al bloqueo del mecanismo de recaptura se tiene la observación adicional de que aún con pequeñas concentraciones (de 10^{-7} a 10^{-4} M) la QUIP inhibió la recaptura de [3 H]-5-HT exógena añadida al medio de sinaptosomas y de rebanadas de tejido (Hamon y col., 1976). Fuller y col. (1976) observaron que la QUIP inhibía el mecanismo de recaptura *in vitro* (CI_{50} 1.0×10^{-7} M), pero fueron incapaces de observar tal inhibición *in vivo* (entre 3.0 y 32.0 mg/kg i.p. 15 min antes del sacrificio). Samanin y col. (1978) confirmaron la observación de la inhibición de la recaptura de [14 C]-5-HT en preparaciones de sinaptosomas cerebrales *in vitro* en concentraciones de 10^{-7} a 10^{-4} . Asimismo, Samanin y col. (1980a) indicaron que la QUIP inhibe la recaptura de [14 C]-5-HT en sinaptosomas (CI_{50} 3.7×10^{-7} M). Classen y col. (1984) han confirmado que la QUIP inhibe la acumulación de [3 H]-5-HT en rebanadas de corteza de rata (CI_{50} 5.25 μ M). Acorde con la inhibición del mecanismo de recaptura, la QUIP (10.0 mg/kg i.p.) previno la depleción de 5-HT inducida por H75/12 (100.0 mg/kg) así como sus efectos conductuales (Hamon y col., 1976).

A concentraciones elevadas (10^{-5} y 10^{-4}) la QUIP también inhibe la recaptura de la [14 C]-NE y [14 C]-DA *in vitro* (Samanin y col., 1978). Tales concentraciones son mayores que las necesarias para inhibir la recaptura de 5-HT (Samanin y col., 1978) por lo cual probablemente la inhibición de la recaptura de catecolaminas no contribuya en forma importante para determinar los efectos de la QUIP; acorde con esta sugerencia, 5.0 ó 10.0 mg/kg de QUIP

no modifican el efecto depletor de NE ocasionado por 200.0 $\mu\text{g/rata}$ de 6-OHDA (Samanin y col., 1978). Sin embargo se debe mencionar que Classen y col. (1984) observaron que también inhibe la acumulación de [^3H]-NE casi con la misma potencia (CI_{50} 4.9 $\mu\text{M/l}$) que en el caso de la 5-HT (párrafo anterior); también inhibe la actividad de la MAO a 3.2 y 10.0 $\mu\text{M/l}$.

II.B.5.b. EFECTOS SOBRE LA LIBERACIÓN DE LA 5-HT.

También se ha descrito que la QUIP puede inducir la liberación de 5-HT. Hamon y col. (1976) observaron que con concentraciones de 10^{-7} a 10^{-4} M de QUIP se incrementó la liberación de [^3H]-5-HT (incorporada previamente a la adición de QUIP) evocada con K^+ en rebanadas de tallo cerebral, inclusive, la QUIP fue más potente que la clorimipramina; aún más, la QUIP todavía fue capaz de evocar la liberación en presencia de la clorimipramina. A pesar de estas observaciones, en general la QUIP fue más efectiva al inhibir la recaptura que al promover la liberación de 5-HT (Hamon y col., 1976).

Existen datos contradictorios con la proposición de que la QUIP puede alterar indirectamente los mecanismos serotoninérgicos. Green y col. (1976) han observado que a diferencia con la FENF, un pretratamiento con PCPA (300.0 mg/kg/día/3 días) no previno, sino que por el contrario, potenció ligeramente la hiperactividad inducida por la QUIP (50.0 mg/kg), aunque la α -metil-paratiroxina (α -MPT) (200.0 $\text{mg/kg/2 veces al día/1 día}$) (inhibidor de la tirosina hidroxilasa) inhibió parcialmente la hiperactividad producida por la QUIP (50.0 mg/kg); previamente se había mostrado que es necesaria una concentración normal de DA para observar la hiperactividad producida por un incremento en la síntesis o liberación de 5-HT (Green y col., 1976). El resultado observado con PCPA está acorde con el efecto reportado por Grabowska y col. (1974b) de que la PCPA produce una facilitación de la hiperactividad inducida por la QUIP probablemente debida a una supersensibilidad por denervación en los receptores postsinápticos. Trulson y col. (1982) han confirmado que un pretratamiento con PCPA (75.0 mg/kg/día/4 días) que produjo una reducción de 50-75% en los niveles de 5-HT y 5-HIAA (sin afectar los niveles de ácido homovanílico [HVA] y 13,4-dihidroxifenilacético [DOPAC] o triptofano) potenció las conductas de acicalamiento, tremor en los brazos y sacudidas del cuerpo inducidas por la QUIP (Trulson y col., 1982); acorde con estas observaciones, los tratamientos con tranilcipromina (2.0 ó 4.0 mg/kg) (un MAOI) ó 5-HTP (10.0 ó 20.0 mg/kg) que incrementan los niveles sinápticos de 5-HT previenen los efectos inducidos por la QUIP (Trulson y col., 1982).

II.B.5.c. EFECTOS SOBRE LA MAO.

Como se han observado incrementos en los niveles cerebrales de 5-HT y decrementos en los niveles de 5-HIAA después de la administración de QUIP se

han examinado los posibles efectos de la QUIP sobre la MAO, ya que una inhibición de ésta puede contribuir a tales efectos. *In vitro*, a concentraciones elevadas (10^{-5} M) la QUIP inhibió la deaminación oxidativa utilizando la [3 H]-5-HT como sustrato en homogeneados del tallo cerebral; sin embargo cuando la QUIP se administra *in vivo* (10.0 mg/kg i.p. 20 ó 60 min antes del sacrificio) no se observó inhibición de la actividad de la MAO (Hamon y col., 1976). Este último hallazgo contrasta con las observaciones de Green y col. (1976), quienes encontraron que la administración de 50.0 mg/kg de QUIP (entre 30 y 120 min previos al sacrificio) produce una inhibición de la MAO, *in vitro* también observaron que la QUIP (0.05 a 1.0 mM) inhibe la MAO en forma reversible, competitivamente y en forma dependiente del sustrato usado: más fácilmente para la DA y 5-HT que la triptamina y kinuramina, comportándose por tanto como un MAOI tipo A. En relación con la posible inhibición de la MAO por la QUIP se observó que los espasmos de la cabeza (head twitches) en ratones es potenciado por inhibidores de la MAO (Malick y col., 1977). En forma análoga, Green y col. (1976) observaron que la hiperactividad en ratas fue potenciada por la tranilcipromina (25.0 mg/kg) (un MAOI tipo A y B); también observaron que la clorgilina (5.0 mg/kg) (un MAOI tipo A) no modificó la hiperactividad, pero que el deprenil (5.0 mg/kg) (un MAOI tipo B) facilitó la hiperactividad inducida por la QUIP. Se propuso (Green y col., 1976) que estos efectos diferenciales entre los tipos A y B estaban relacionados con la necesidad de un nivel adecuado de DA para observar el efecto de hiperactividad. Fuller y col. (1976) también han confirmado que la QUIP puede producir una inhibición de la MAO *in vitro* (se evaluaron concentraciones de 3.0×10^{-7} M a 1.0×10^{-4} M: CI_{50} 4.1×10^{-6} M) y mostraron evidencia indirecta que también ocurre *in vivo* (32.0 mg/kg QUIP antagonizó la inactivación de la MAO por 3-amino-2-oxazolidinone).

Una observación contradictoria con la presunta actividad de la QUIP como MAOI fue reportada por Trulson y col. (1982) quienes observaron que en gatos, el pretratamiento con tranilcipromina (2.0 ó 4.0 mg/kg) ó 5-HTP (10.0 ó 20.0 mg/kg) que incrementa los niveles sinápticos de 5-HT, previenen algunos de los efectos inducidos por la administración de QUIP. Esta observación también es contradictoria con los hallazgos de Green y col. (1976) acerca de la potenciación de la hiperactividad en ratas con tranilcipromina, sin embargo hay que tener en consideración que existen diferencias de especie, dosis y conductas sobre las cuales se evalúan los efectos.

En relación con la posible inhibición de la MAO por la QUIP se ha propuesto (Green y col., 1976) que el pequeño incremento en los niveles de 5-HT observado inmediatamente después de la administración de la QUIP puede deberse precisamente a la inhibición de la MAO.

II.B.5.d. ESTIMULACIÓN DE AUTORRECEPTORES PRESINÁPTICOS.

Aún cuando Hong y Pardo (1966) y posteriormente diversos autores,

como se ha presentado, han sugerido que los efectos descritos de la QUIP se deben a la estimulación directa de receptores postsinápticos, se ha acumulado evidencia de que en tales acciones también pueden participar receptores serotoninérgicos presinápticos, los cuales tienen como función regular la liberación subsecuente de 5-HT. Se ha descrito la existencia de receptores presinápticos inhibitorios en las terminales serotoninérgicas (autorreceptores) cuya estimulación inhibe la liberación de [³H]-5-HT (previamente capturada) inducida por la estimulación eléctrica o bien por K⁺ (Fanerbo y Hamberger, 1974; Fink y col., 1988; Gothert, 1982). También se ha descrito que dicho receptor es similar al subtipo 5-HT₁ (identificado con [³H]-5-HT por Peroutka y Snyder, 1979) (Gothert y Schlicker, 1983; Martin y Sanders-Bush, 1982a, 1982b), así como su presencia en los núcleos del raphé (Ennis y Cox, 1982). El sitio de conjugación 5-HT₁ puede a su vez ser subdividido ya que se han descrito componentes de alta (designado 5-HT_{1a}) y baja (designado 5-HT_{1b}) afinidad para el sitio 5-HT₁ (Engel y col., 1983); asimismo, Engel ha propuesto que el autorreceptor es semejante al sitio de baja afinidad del subtipo 5-HT₁. Middlemis (1984a) ha confirmado que el autorreceptor tiene gran similitud farmacológica (son muy parecidos los valores de pA₂ e CI₅₀ del (-)-propranolol para los autorreceptores y el sitio 5-HT_{1b}, respectivamente) con el sitio 5-HT_{1b}.

Se ha descrito que la QUIP tiene actividad en receptores presinápticos (Engel y col., 1983) cuyo bloqueo por la QUIP incrementa la liberación de 5-HT y NE evocada eléctricamente (Baumann y Waldmeier, 1981; Schlicker y Gothert, 1981); también se ha mencionado que la QUIP actúa como un antagonista en los receptores α₂ presinápticos en las neuronas serotoninérgicas (Schlicker y Gothert, 1981); se debe recordar que Hamon y col. (1976) observaron que la liberación de [³H]-5-HT (recientemente formada a partir de [³H]-triptofano) inducida por K⁺ no fue reducida por la QUIP incluso a dosis de 2.0 x 10⁻⁵ M; sino que la QUIP incrementó la liberación de 5-HT y fue más potente que la clorimipramina en la producción de tal efecto (aún en presencia de ésta fue capaz de incrementar la liberación inducida con K⁺ en rebanadas de tallo cerebral; Hamon y col., 1976). Asimismo, se ha interpretado como debida a una estimulación de los receptores presinápticos la observación de Blier y De Montigny (1983) de que la administración i.v. o microiontoforéticamente de QUIP, deprime la frecuencia de descarga de las neuronas del raphé dorsal que contienen 5-HT (i.v.: DE₅₀ 0.82 mg/kg), efecto similar a la 5-HT o LSD. La aplicación de la QUIP microiontoforéticamente en los núcleos geniculado lateral ventral y piramidal del hipocampo también reducen la frecuencia de descarga de las neuronas, aunque a dosis mayores que las necesarias para el efecto presináptico; la denervación con 5,7-DHT no previene, sino que al contrario, potencia ligeramente tal efecto (supersensitividad por denervación) lo cual confirma el efecto postsináptico y, en tal caso, desecha los mecanismos presinápticos como bloqueo de recaptura y/o depleción de la 5-HT. La aplicación microiontoforética de la QUIP concurrente con la 5-HT tanto en los núcleos del raphé como en el geniculado o hipocampo, no modifica la acción de

la 5-HT, por lo cual se puede descartar un efecto antagonista de la QUIP en los receptores presinápticos y postsinápticos en estas regiones (Blier y De Montigny, 1983).

II.C. DIFERENCIAS Y SIMILITUDES ENTRE LA FENFLURAMINA Y LA QUIPAZINA.

A pesar de las similitudes entre la FENF y la QUIP que han sido descritas previamente, se deben mencionar algunas observaciones que indican diferencias entre estos compuestos sobre todo en cuanto al efecto anoréxico.

Se ha descrito que la administración repetida de FENF genera tolerancia rápidamente (entre 5 y 10 días) al efecto anoréxico. Taylor y col. (1973) describieron que la FENF (3.0 ó 9.0 mg/kg s.c.) producía un decremento rápido en el peso corporal dependiente de la dosis, aunque negativamente acelerado; este decremento se estabilizaba después de 5 ó 14 días, dependiendo de la dosis utilizada. Ghosh y Parvathy (1976) observaron que con 10.0 mg/kg s.c. de FENF durante 7 días se mantiene la reducción en el peso corporal a pesar de que a los 7 días se ha desarrollado tolerancia al efecto anoréxico y no es posible observar diferencias significativas entre el consumo de alimento de ratas control y aquéllas a las cuales se les administró la FENF; el consumo de agua permaneció ligeramente reducido. Rowland y Carlton (1983) han confirmado que 3.0 ó 5.0 mg/kg i.p. de FENF desarrollan tolerancia de tal manera que para el octavo día de administración no se observan diferencias en la ingesta respecto al control. Se ha propuesto que la depleción de 5-HT a largo plazo inducida por la FENF (ver sección correspondiente más arriba) o un decremento (entre el 30 y 40%) en los parámetros del análisis de Scatchard para la unión de radioligandos (B_{max} y K_d) y un decremento en el número de sitios de conjugación para la [3H]-5-HT en membranas de diencefalo cuando la FENF se administra durante 14 ó 28 días (Samanin y col., 1980b), podrían ser los mecanismos que subyacen a dicha tolerancia. Aunque se ha sugerido que la tolerancia es un artefacto por la pérdida de peso (Levitsky y col., 1981; Stunkard, 1982), se ha observado tolerancia en preparaciones en las que no es tan notable la reducción de peso como en preparaciones de pruebas de postre (dessert test) o ingesta inducida por estrés (Antelman y col., 1981) o sobre la ingesta y ganancia de peso de ratas ovariectomizadas (Rowland y col., 1983), aunque en este último estudio no se replicaron los hallazgos de Samanin y col. (1980b) respecto a los cambios en los receptores serotoninérgicos centrales.

En el caso de la QUIP también se ha demostrado el desarrollo de tolerancia ya que no hay diferencia significativa al octavo día entre el consumo de un grupo al cual se le administró 7.0 mg/kg i.p. de QUIP respecto al consumo de un grupo control (Rowland y Carlton, 1983).

A pesar de que tanto con la FENF como con la QUIP se observa el desarrollo de tolerancia, se ha reportado que no se observa tolerancia cruzada

entre las dos drogas (Rowland y col., 1982). También se ha observado que mientras que la tolerancia se desarrolla al efecto anoréxico de la FENF (3.0 ó 5.0 mg/kg i.p.) cuando ésta se administra antes o inmediatamente después de la ingesta de alimento, la tolerancia al efecto anoréxico de la QUIP (7.0 mg/kg i.p.) sólo se desarrolla cuando ésta se administró previamente a la ingesta de alimento y no cuando se administró posterior al periodo de ingesta, a pesar que el efecto anoréxico de los dos compuestos fue similar (Rowland y Carlton, 1983). Finalmente, también existe evidencia de que la QUIP y FENF tienen efectos diferentes sobre procedimientos de estrés que inducen la ingesta de alimento (Antelman y col., 1981).

II.D. EVIDENCIA ADICIONAL CON AGONISTAS SEROTONÉRGICOS CAPACES DE PRODUCIR EL EFECTO ANORÉXICO.

Existe evidencia adicional obtenida con otros compuestos que han sido descritos como agonistas directos en los receptores serotoninérgicos de que la estimulación directa de los receptores serotoninérgicos genera un decremento en el consumo de alimento. La m-cloro-fenil-piperazina (mCPP) ha sido descrita como un agonista directo en los receptores serotoninérgicos (Samanin y col., 1979). Inicialmente se reportó que la mCPP (a dosis de 25.0 mg/kg) inhibe la recaptura de serotonina y es capaz de prevenir la depleción de 5-HT inducida por FENF (Garattini y col., 1976); Samanin y col. (1979) han descrito que la mCPP es capaz de producir anorexia a dosis entre 1.0 y 5.0 mg/kg (dosis menores de las necesarias para bloquear el mecanismo de recaptura de la 5-HT), que tales dosis no producen cambios conductuales graves y que este efecto es evitado con un pretratamiento de metergolina (3.0 mg/kg i.p. 3 hr antes de la mCPP), sin que el penfluridol (2.5 mg/kg p.o. 18 hr antes del mCPP), fentolamina (5.0 mg/kg i.p. 1 hr antes) o propanolol (5.0 mg/kg i.p. 30 min antes) modifiquen importantemente su efecto anoréxico (de hecho los tres pretratamientos producen un ligero aumento del efecto anoréxico siendo el penfluridol el más efectivo y la fentolamina y propanolol igual de efectivos). La lesión en los núcleos del raphé o el pretratamiento con 6-OHDA (200.0 µg i.vent. en ratas pretratadas con pargilina 50.0 mg/kg i.p.) no modificó el efecto anoréxico de la mCPP, aunque una lesión en el haz ventral noradrenérgico, la cual generó un decremento significativo de la NA aunque no de la DA ó 5-HT produjo un incremento significativo del efecto anoréxico. La observación de que el efecto anoréxico aparece a dosis menores de las necesarias para bloquear el mecanismo de recaptura, de que su efecto es bloqueado por un antagonista 5-HT postsináptico, que las manipulaciones que alteran los almacenes presinápticos de 5-HT son inefectivas para modificar su efecto y su habilidad para desplazar la conjugación de la [³H]-5-HT a membranas cerebrales (Samanin y col., 1979, 1980c), han llevado a Samanin y col. (1979) a sugerir que la actividad de la mCPP en los receptores postsinápticos es determinante en la producción de su efecto anoréxico.

Se ha descrito que la 6-cloro-2[1-piperazini] pirazina (MK212) produce una estimulación directa de los receptores serotoninérgicos postsinápticos (Clineschmidt, 1979) y que es capaz de reducir la ingesta de alimento (Clineschmidt y col., 1977a, 1977b, 1978; Clineschmidt, 1979). De acuerdo con tal sugerencia se ha descrito (Yarbrough y col., 1984) que la aplicación iontoforética del MK212 (2.5 a 40.0 nA), a semejanza con la 5-HT, produce una inhibición en la descarga de neuronas del raphé aunque produce una inhibición mínima de las neuronas corticales y es incapaz de prevenir la liberación de [³H]-5-HT inducida por la metitepina en rebanadas de hipotálamo *in vitro*; estos resultados fueron interpretados por Yarbrough y col., en el sentido de que el MK212 es incapaz de estimular los receptores presinápticos serotoninérgicos. El efecto del MK212 sobre el consumo de alimento es específico de mecanismos serotoninérgicos, ya que se ha observado que éste es antagonizado por la ciproheptadina, cinanserina y melisergida pero no por el antagonista 5-HT periférico xilamidina (Clineschmidt y col., 1978). Duhault y col. (1980) observaron que el MK212 no altera los niveles cerebrales de 5-HT, aunque inhibe la recaptura de 5-HT con la misma potencia que la FENF; sin embargo el inhibidor de la recaptura de 5-HT, clorimipramina (10.0 mg/kg), no previno el efecto anoréxico del MK212 reforzando por tanto la sugerencia de que el efecto anoréxico del MK212 se debe a la estimulación directa de los receptores 5-HT; también se observó que ni el antagonista α -adrenérgico fenoxibenzamina (Dibenamina 10.0 mg/kg) o el dopaminérgico pimozida (0.1 mg/kg) previnieron el efecto anoréxico del MK212 (Duhault y col., 1980). Sin embargo se debe mencionar que la afinidad del MK212 por los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂ es reducida ya que sólo en el rango de μ M desplaza la [³H]-5-HT y la [³H]-espiperona de sus sitios de unión en preparaciones de sinaptosomas de corteza frontal de ratas (Pettibone y Williams, 1983).

II.E. EFECTO ANORÉXICO POR LA ESTIMULACIÓN INDIRECTA DE LOS RECEPTORES SEROTONÉRGICOS.

La observación inicial de que la fenfluramina produce un efecto anoréxico cualitativamente diferente al producido por la anfetamina, que los agonistas directos de la serotonina también producen una reducción en la magnitud de la ingesta de alimento y la observación de que los antagonistas clásicos de la serotonina son capaces de revertir (al menos parcialmente) dicho efecto ha llevado a postular la participación de mecanismos serotoninérgicos en la regulación de la magnitud de la ingesta; específicamente que dicho efecto se debe a la estimulación de los receptores postsinápticos. Sin embargo, no sólo los agonistas directos de la serotonina son capaces de estimular los receptores postsinápticos, sino que es posible lograr su estimulación con diferentes manipulaciones.

II.E.1. POR BLOQUEO DEL MECANISMO DE RECAPTURA DE LA SEROTONINA.

Una forma de estimular a los receptores postsinápticos en forma indirecta es bloqueando el mecanismo de recaptura, ya que entonces se alarga la permanencia del neurotransmisor en el espacio sináptico permitiendo interacciones múltiples entre las moléculas del neurotransmisor y los sitios receptores, lo que se traduciría en una mayor estimulación de los receptores postsinápticos. Entre los compuestos que producen una estimulación indirecta de este tipo, se encuentra la fluoxetina (Lilly 110140) y el di-8-cloro-11-antiainobenzo (b)biciclo-(3,31)nona 3,6a-(10a)diene hidrocliclorido (ORG 6582). Se ha postulado que estos compuestos inhiben la recaptura del neurotransmisor en la terminal presináptica alargando y potenciando la estimulación postsináptica de la 5-HT (Fuller y col., 1974). Así, en apoyo a la proposición de que los agonistas indirectos de la serotonina reducen el consumo de alimento, se ha observado que la fluoxetina y el ORG 6582 también reducen el consumo de alimento (Goudie y col., 1976; Blundell y Latham, 1978). Goudie y col., reportaron que la fluoxetina (10.0 mg/kg i.p.) administrada una hora antes de la administración de l-5-HTP (30.0 mg/kg i.p. 30 min antes del acceso) potenciaba el efecto anoréxico del 5-HTP (el efecto anoréxico del 5-HTP había sido descrito previamente por Blundell y Leshem, 1975) aunque por sí sola la fluoxetina también producía un efecto anoréxico de corta duración (no mayor de 2 hr).

Frey y Shulz (1973) observaron que la d-para-cloroanfetamina (PCA) también reduce el consumo de alimento (DE₅₀ 0.92 mg/kg p.o.); la DE₉₅ (1.95 mg/kg p.o.) de PCA puede ser antagonizada por un pretratamiento con PCPA (300.0 mg/kg p.o. 72 y 48 hr previas) o una dosis baja de ciproheptadina (0.4 mg/kg); sin embargo, su efecto anoréxico también fue reducido por la α -metiltirosina (5.0 y 10.0 mg/kg i.p.), el disulfiran (200.0-600.0 mg/kg p.o.) y marginalmente por la fentolamina (0.5 y 1.0 mg/kg i.p.) y el haloperidol (0.03-0.4 mg/kg i.p.). Duhault y col. (1975) han confirmado que la PCA por sí sola (10.0 mg/kg i.p.) produce un decremento en el consumo de alimento y un decremento en los niveles de 5-HT y 5-HIAA, aunque el efecto sobre el consumo de alimento desaparece después de 7 días en tanto que la reducción en los niveles de 5-HIAA y 5-HT permanecen bajos por más tiempo. Consistente con la sugerencia de la participación de los mecanismos serotoninérgicos en el efecto anoréxico de la PCA Samanin y col. (1975) han observado que el pretratamiento con 6-OHDA (250.0 μ g i.vent.) en ratas pretratadas con pargilina (50.0 mg/kg), que reduce la concentración cerebral de NE y DA pero no de 5-HT, fue incapaz de prevenir el efecto anoréxico de 1.0 ó 2.0 mg/kg i.p. de para-cloroanfetamina.

Sin embargo, debe recordarse que la clomipramina que también es un bloqueador del mecanismo de recaptura de la 5-HT aunque previene la depleción de la 5-HT inducida por FENF, no produce un efecto anoréxico por sí misma, así como tampoco reduce el efecto anoréxico de la FENF (Duhault y col., 1975).

II.E.2. POR EL INCREMENTO EN LA DISPONIBILIDAD DE 5-HT CON 5-HTP O CON TRIPTOFANO.

Una forma adicional de estimulación indirecta de los receptores postsinápticos es aumentar la disponibilidad del neurotransmisor en la terminal presináptica; por tanto debería esperarse que las manipulaciones que incrementan la disponibilidad de serotonina tengan un efecto depresor del consumo de alimento. Sin embargo, se han reportado datos ambiguos a este respecto; los datos más consistentes son los obtenidos con la administración del 5-HTP (Joyce y Mrosovsky, 1964), con dl-5-HTP (Blundell y Leshem, 1975) y con l-5-HTP (Blundell y Latham, 1979) los cuales redujeron la ingesta de alimento; además, Blundell y Latham (1979) mostraron que el efecto del l-5-HTP no es antagonizado por el inhibidor periférico de la descarboxilasa, carbidopa (MK486), indicando por tanto que el efecto es mediado centralmente y no en la periferia.

Se ha descrito que la 5-HT cerebral se incrementa después de una comida rica en (o administración de) triptofano; Fernstrom y Wurtman (1972) han descrito un decremento en el consumo de alimento posterior a la administración de triptofano, el hallazgo fue confirmado por Latham y Blundell (1979) quienes también reportaron que se reducía el tamaño de las comidas. Sin embargo, otros autores han indicado que manipulaciones semejantes con triptofano no tuvieron efecto semejante sobre la cantidad de alimento ingerido (Weinberger y col., 1978; Peters y col., 1984).

II.F. INCREMENTO EN EL CONSUMO DE ALIMENTO POR ANTAGONISTAS SEROTONÉRGICOS.

El efecto inverso a la disminución en el consumo de alimento por la estimulación de receptores 5-HT, es decir, el incremento en el consumo de alimento como resultado de la inhibición en la biosíntesis de 5-HT o el bloqueo de los receptores 5-HT, es un fenómeno experimentalmente débil aunque ha sido posible demostrarlo en algunos casos. Se ha observado que la metisergida y pizotofen (Blundell, 1984) y la ciproheptadina (Silverstone y Schujler, 1975) incrementan el apetito y la ingesta de alimento en humanos con la consiguiente subida de peso corporal. En ratas sólo la ciproheptadina (Baxter y col., 1970; Ghosh y Parvathy, 1973) ha producido incrementos en el consumo de alimento en algunas situaciones particulares. Baxter y col. (1970) han reportado que la administración de ciproheptadina, 12.5 ó 25.0 mg/kg s.c. 30 min previos al acceso produjo un incremento en la duración o cantidad de alimento en la primera comida después de un periodo moderado de privación (18 hr). Ghosh y Parvathy (1973) observaron que 5.0 ó 10.0 mg/kg p.o. de ciproheptadina 30 min previo al acceso al alimento produjeron un incremento en el peso corporal, así como también en el consumo de agua y alimento de ratas adultas pero no en

ratas recién nacidas. Barrett y McSharry (1975) han mostrado pequeños incrementos no significativos con una dosis pequeña de metisergida (1.25 mg/kg), aunque al elevar la dosis (5.0 mg/kg) decremента el consumo (no significativamente). Recientemente Dourish y col. (1989) han demostrado que el consumo de alimento durante un periodo de 4 hr es incrementado por la administración de metergolina (3.0-10.0 mg/kg s.c.), metisergida (3.0-10.0 mg/kg), metiotepina (0.03-0.1.0 mg/kg), mesulergina (1.0-3.0 mg/kg) y mianserina (1.0-10.0 mg/kg); otros antagonistas como la ritanserina (0.1-3.0 mg/kg), la ketanserina (0.001-10.0 mg/kg), el MDL72222 (0.001-10.0 mg/kg) e ICS205930 (0.001-10.0 mg/kg) no elevaron el consumo de alimento. Las diferencias entre los efectos de los antagonistas se pueden explicar por su afinidad por los subtipos de receptores serotoninérgicos; aquéllos que incrementaron el consumo tienen afinidad por el subtipo 5-HT₁, en tanto que la ritanserina y la ketanserina tienen mayor afinidad por el subtipo 5-HT₂ y el MDL72222 y el ICS205930 tienen afinidad por el subtipo 5-HT₃.

Se han propuesto dos posibles explicaciones al hecho de que sea más fácil demostrar que la estimulación de receptores 5-HT decremента el consumo de alimento en tanto que es mucho más difícil demostrar que el bloqueo de receptores 5-HT o la inhibición del metabolismo de 5-HT puedan producir un incremento del consumo de alimento. La primera de estas explicaciones es la sugerencia de que las neuronas y vías serotoninérgicas median el proceso de saciedad (terminación de un episodio de comida) y prolongan la duración del periodo de saciedad (inhibición del siguiente episodio) (Blundell y col., 1976; Blundell y Latham, 1980; Burton y col., 1981). Blundell (1984) también ha sugerido como segunda posibilidad, que es más fácil detectar decrementos en el consumo que incrementos debidos a efectos de techo (ceiling effects).

II.G. PARTICIPACIÓN PREFERENCIAL DE MECANISMOS PRE- o POSTSINÁPTICOS.

Se ha presentado la evidencia de que diversas sustancias que estimulan directamente los receptores serotoninérgicos producen un marcado efecto anoréxico; sin embargo, varias de las sustancias mencionadas, aparte de estimular directamente los receptores serotoninérgicos postsinápticos, también son capaces de alterar diversos eventos en las terminales presinápticas serotoninérgicas (en algunos casos con dosis menores que las necesarias para producir la estimulación directa). La mayoría de tales manipulaciones tienen en común el producir una estimulación indirecta de los receptores postsinápticos. En algunos casos se ha comparado la eficacia de los efectos pre y postsinápticos para inducir el efecto anoréxico. Se ha revisado, por ejemplo, el caso del pretratamiento con PCPA cuando se administra FENF o QUIP; en resumen, la mayoría de los estudios indican que tal manipulación es ineficaz para prevenir el efecto anoréxico de la FENF o de la QUIP, favoreciendo la sugerencia de la estimulación directa de los receptores postsinápticos en la

producción del efecto anoréxico. Samanin y col. (1980c) también han presentado evidencia que favorece a la estimulación de los receptores postsinápticos como responsable del efecto anoréxico; presentaron el caso del LM5008 el cual es bastante eficaz para inhibir la recaptura de 5-HT por parte de la terminal presináptica; pero el LM5008 es inefectivo para producir un efecto anoréxico aún a dosis considerablemente mayores a las requeridas para inhibir el mecanismo de recaptura. Según los resultados presentados por Samanin y col. (1980a) (y como se ha mencionado previamente) la FENF inhibe el mecanismo de recaptura y promueve la liberación de 5-HT, la QUIP también es capaz de inhibir el mecanismos de recaptura ya que reduce significativamente la depleción de 5-HT inducida por la FENF; sin embargo el mCPP es ineficaz para prevenir tal depleción. A pesar de estas diferencias, tanto la FENF como la QUIP y el mCPP producen el efecto anoréxico a dosis bajas (suficientes para producir inhibición del mecanismo de recaptura y/o la estimulación directa de los receptores postsinápticos). Al comparar al LM5008 con la FENF, QUIP o mCPP Samanin y col. (1980a) observaron que mientras la FENF, QUIP y mCPP estimulan directamente los receptores postsinápticos (inhiben la conjugación de la [³H]-5-HT), el LM5008 carece de tal efecto; el LM5008 también es incapaz de promover la liberación de 5-HT de las terminales presinápticas. Todos estos indicios favorecen la participación de la estimulación directa de los receptores postsinápticos como el mecanismo determinante en la producción del efecto anoréxico.

III. EFECTO ANORÉXICO DE LA ANFETAMINA.

Se comentó previamente que la FENF se introdujo como un derivado de la ANFE y que la producción de sedación por la FENF (en lugar de la estimulación observada usualmente con la ANFE) llevó a pensar que tenían mecanismos de acción diferentes. Previamente se ha descrito que la FENF genera el efecto anoréxico principalmente a través de mecanismos serotoninérgicos. Se ha sugerido que la ANFE afecta principalmente mecanismos catecolaminérgicos (Glowinski y Axelrod, 1965; Garattini y col., 1978); de estos los dopaminérgicos aparentemente juegan un papel predominante (Zigmond y col., 1980). Así, se ha demostrado que la ANFE incrementa la síntesis y liberación de dopamina (DA) (Costa y Groppetti, 1970), los antagonistas dopaminérgicos haloperidol (Abdallah y col., 1976; Clineschmidt y col., 1974; Frey y Shulz, 1973; Heffner y col., 1977; Zigmond y col., 1980), pimozida (Kruk, 1973; Kruk y col., 1976), penfluridol (Samanin y col., 1977c) y espiroperidol (Heffner y col., 1977; Zigmond y col., 1980) reducen el efecto anoréxico de la ANFE. Cuando a los animales se les pretrata i.vent. (Fibiger y col., 1973; Heffner y col., 1977; Samanin y col., 1972, 1975; Zigmond y col., 1980) o i.cist. (Hollister y col., 1975) con la neurotoxina 6-OHDA, la cual depleta las catecolaminas de las terminales presinápticas se ha observado que si la depleción es tanto de NE como DA hay ocasiones en que no se observa modificación del efecto anoréxico (Hollister y col., 1975; Samanin y col., 1972;

Zigmond y col., 1980); sin embargo cuando se realiza una depleción selectiva de DA pretratando a los animales con pargilina (Samanin y col., 1975; Hollister y col., 1975; Zigmond y col., 1980), tranilcipromina (Fibiger y col., 1973) o desmetilimipramina (Hollister y col., 1975; Zigmond y col., 1980) antes de la administración de la 6-OHDA, se observa una reducción importante del efecto anoréxico de la ANFE; cuando se pretrata a los animales con benzotropina para obtener una depleción selectiva de NE, no se observa reducción alguna del efecto anoréxico de la ANFE (Zigmond y col., 1980). Cuando se inhibe la síntesis de las CA el efecto de la anfetamina es ambiguo. Al inhibir la síntesis de CA con α -metil-para-tirosina (α -MPT) (Abdallah, 1971; Abdallah y col., 1976; Clineschmidt y col., 1974; Frey y Shulz, 1973; Heffner y col., 1977; Zigmond y col., 1980) o con disulfiran (Frey y Shulz, 1973) se reduce el efecto anoréxico de la ANFE, aunque con la α -MPT Schmitt (1973) no observó cambio alguno; tampoco se observó modificación del efecto anoréxico de la ANFE con el inhibidor de síntesis U-14,624 (Hollister y col., 1975). La participación de NE en el efecto anoréxico de la ANFE es limitado; así, los antagonistas α -adrenérgicos fentolamina, piperoxan, y yohimbina (Schmitt, 1973) y la fenoxibenzamina (Abdallah y col., 1976; Kruk y col., 1976) y los β -adrenérgicos pindolol, dicloroisoproterenol (Schmitt, 1973) y propanolol (Abdallah y col., 1976; Kruk y col., 1976; Schmitt, 1973) no modifican el efecto anoréxico de la ANFE.

La participación de las catecolaminas en el efecto anoréxico de la ANFE es selectiva ya que los antagonistas serotoninérgicos metisergida (Abdallah y col., 1976; Barrett y McSharry, 1975; Blundell y col., 1973; Clineschmidt y col., 1974; Jespersen y Scheel-Kruger, 1970, 1973), metergolina (Clineschmidt y col., 1974; Funderburk y col., 1971; Jespersen y Scheel-Kruger, 1973; Kruk y col., 1976), ciproheptadina (Abdallah y col., 1976; Clineschmidt y col., 1974; Frey y Shulz, 1973) o cinanserina (Clineschmidt y col., 1974) no reducen el efecto anoréxico; por el contrario, en algunos casos se ha observado un ligero incremento en el efecto anoréxico de la ANFE con los antagonistas serotoninérgicos (Clineschmidt y col., 1974; Kruk y col., 1976). La inhibición del mecanismo de recaptura serotoninérgico tampoco modifica (o en ocasiones facilita ligeramente) el efecto anoréxico de la ANFE (Clineschmidt y col., 1974; Duhault y col., 1975; Jespersen y Scheel-Kruger, 1973). Las lesiones en los núcleos del raphé (Samanin y col., 1972, 1977c) o la administración de las neurotoxinas 5,6-DHT i.vent. (Clineschmidt, 1973) o i.cist (Hollister y col., 1975) o PCA (Duhault y col., 1975) no redujeron el efecto anoréxico de la ANFE.

IV. PLANTEAMIENTO EXPERIMENTAL.

IV.A. ANTECEDENTES.

Como se mencionó previamente, varios agentes (FENF, QUIP, MK212, fluoxetina, etc.) que estimulan directa o indirectamente los receptores 5-HT

postsinápticos disminuyen el consumo de alimento; la reducción en la ingesta que producen estos compuestos se produce en forma dosis-dependiente; como en algunos casos se ha observado que los antagonistas periféricos de la 5-HT no revierten el efecto de algunas de estas drogas, aunque los antagonistas directos sí previenen tal efecto, se ha postulado la participación de la 5-HT cerebral en la regulación de la ingesta de alimento. A pesar de que algunas manipulaciones (v.gr. lesiones en el raphé, tratamientos con neurotoxinas, precursores y bloqueadores de síntesis) han producido datos ambiguos, los datos reportados sugieren que es la estimulación (directa o indirecta) de los receptores serotoninérgicos postsinápticos es el principal mecanismo responsable del efecto anoréxico.

IV.B. SUBTIPOS DE RECEPTORES SEROTONÉRGICOS.

Se ha presentado evidencia experimental que sugiere que los receptores serotoninérgicos postsinápticos son una población heterogénea y pueden ser clasificados en subtipos. La identificación de subtipos de los receptores 5-HT plantea la necesidad de dilucidar si alguno de tales subtipos está relacionado preferentemente con el efecto anoréxico .

La primera clasificación de los receptores serotoninérgicos fue propuesta por Gaddum y Picarelli (1957). Esta clasificación propone la existencia de los subtipos M (receptores periféricos en los cuales la morfina revierte los efectos de la 5-HT) y los D (aquéllos en los cuales la dibenammina o más propiamente fenoxibenzamina, es antagonista de los efectos de la 5-HT). La segunda clasificación se generó con el advenimiento de las técnicas de radioligandos para marcar los sitios de conjugación en la superficie de las membranas; a partir de los trabajos de Peroutka y Snyder (1979, 1981) se propuso la existencia de los subtipos 5-HT₁ (identificados con [³H]-5-HT) y 5-HT₂ (identificados con [³H]-espiperona). Con el desarrollo de nuevos fármacos, las técnicas de radioligandos y la búsqueda de los correlatos funcionales de los sitios de unión así identificados actualmente se acepta la existencia de 3 tipos de receptores serotoninérgicos (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃); del tipo 5-HT₁ se han identificado otros subtipos (5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}, 5-HT_{1c}, 5-HT_{1d}) (Bradley y col., 1986; Pazos y col., 1985b; Fozard, 1987), y del tipo 5-HT₃ existe evidencia de la posible existencia de al menos 3 subtipos (Peroutka, 1988a). De estos subtipos identificados con radioligandos, funcionalmente se acepta la existencia de los 3 subtipos principales (Bradley y col., 1986) asignándoles funciones diferentes. Existe evidencia de la existencia de los subtipos 5-HT₁ y 5-HT₂ en el SNC (Hamon y col., 1986); del subtipo 5-HT₃ existió controversia acerca de su existencia en este sitio (Kilpatrick y col., 1987; Bradley, 1987) aunque actualmente se conoce que la existencia de este tipo de receptores depende de la especie utilizada y del tipo de ligando utilizado; así, cuando se utiliza [³H]-quipazina, se ha demostrado la existencia de receptores 5-HT₃ en la rata y los puercos pero la concentración de este tipo de receptores es baja o casi nula en humanos.

vacas, perros, tortugas, ratones, cobayos, pollos o conejos (Peroutka, 1988b).

Se ha propuesto que los subtipos de receptores participan en la regulación de diferentes funciones fisiológicas, como ejemplo a los 5-HT₁ se les ha involucrado en la regulación de la presión arterial (Hong, 1981; Doods y col., 1985), inhibición de la actividad eléctrica del raphé e hipocampo, contracciones de la arteria canina basilar, algunos componentes del síndrome serotoninérgico conductual y facilitación de la eyaculación (Fozard, 1987; Hoyer, 1988; Peroutka, 1988a); a los receptores 5-HT₂ se les ha correlacionado con la regulación del músculo liso vascular (Leysen y col., 1981), los movimientos oscilatorios de cabeza, las propiedades estímulo de las drogas serotoninérgicas, contracción del íleo de cobayo, etc. (Peroutka, 1988a); sin embargo, hasta el momento sólo se han realizado distinciones preliminares respecto a la anorexia inducida por los agentes serotoninérgicos antes mencionados.

Que no se haya descrito la participación diferencial de los subtipos de receptores serotoninérgicos en el caso del efecto anoréxico producido por la estimulación de estos receptores puede deberse en primer lugar a la complejidad del mecanismo de la FENF (estimulación directa de los receptores 5-HT, y estimulación indirecta a través de la depleción y bloqueo del mecanismo de recaptura de la 5-HT y la formación del metabolito activo NORF, como se mencionó previamente) la cual es la única droga utilizada clínicamente hasta el momento; también contribuye la complejidad de los mecanismos de acción de los otros agonistas directos o indirectos descritos previamente, así como el que la descripción como agentes anorexigénicos de estos agonistas es relativamente reciente. Otros factores son la ausencia, hasta hace algunos años, de agonistas y antagonistas específicos para cada uno de los subtipos de receptores propuestos (el desarrollo de los antagonistas 5-HT₂ específicos, ketanserina y ritanserina; así como el del agonista 5-HT₁ específico 8-hidroxi-2(di-n-propilamino) tetralin [8-OH-DPAT] son recientes). Sin embargo, la participación diferencial de los subtipos de receptores es una alternativa que probablemente pueda explicar algunos de los datos ambiguos producidos por diversas manipulaciones.

La sugerencia de la participación diferencial de los subtipos de receptores serotoninérgicos en la regulación de la ingesta puede tener apoyo experimental en algunas observaciones entre las se puede incluir:

- a) Que los antagonistas clásicos de la serotonina, ciproheptadina, metisergida, metergolina y cinanserina que tienen mayor afinidad por los receptores 5-HT₂ (Peroutka y Snyder, 1979, 1981) al antagonizar los efectos de la FENF, QUIP y MK212 no desplazan las curvas dosis-efecto en forma paralela como sería de esperar si se tratara de un antagonismo competitivo y un solo sitio receptor (Ariens y col., 1979) y,
- b) El trabajo de Peroutka y Snyder (1981) en el cual observan que hay una

mayor concentración de receptores 5-HT₁ en el hipocampo, caudado, mesencéfalo, e hipotálamo de ratas, así como en la sustancia nigra, caudado, amígdala, hipocampo, globus pallidus, núcleos del raphé e hipotálamo de bovinos, que son regiones cuya lesión produce alteraciones sustanciales en la ingesta de alimento.

Estas observaciones sugieren que en la regulación de la ingesta de alimento es posible la participación diferencial de subtipos de receptores serotoninérgicos, en particular que el subtipo 5-HT₁ es el responsable de mediar tal regulación.

IV.C. AGONISTAS SEROTONÉRGICOS CON ACTIVIDAD ANORÉXICA: EL CASO DEL INDORRENATO.

La caracterización del posible papel diferencial de los subtipos de receptores serotoninérgicos requiere de la existencia de agonistas y antagonistas específicos para cada subtipo. Es claro que la FENF a pesar de ser el compuesto al cual se ha dedicado mayor trabajo no reúne estos requisitos principalmente debido a que tiene un mecanismo de acción complejo, aunque recientemente se ha descrito que probablemente tenga mayor afinidad por los receptores 5-HT₁ (Dumbrille-Ross y Tang, 1983). La quipazina tampoco reúne los requisitos para discriminar entre los subtipos de receptores ya que ha sido descrita como un agonista no-selectivo que además posee propiedades antagonistas (Hong, 1981; Lansdown y col., 1980). Otros agonistas (mCPP y MK212) no han sido caracterizados en su posible selectividad por los subtipos de receptores.

Recientemente ha sido descrito un nuevo compuesto agonista de los receptores serotoninérgicos; el indorrenato. Con base en su perfil farmacológico se ha propuesto que es probable que sea un agonista del subtipo de receptores 5-HT₁, por lo cual puede ser de gran ayuda en la caracterización del subtipo de receptores que participan en la regulación de la ingesta.

El indorrenato (TR3369, 5-metoxitriptamina β-metilcarboxilato) [INDO] es un compuesto antihipertensivo recientemente descrito (Hong, 1981; Hong y col., 1983) el cual mimetiza algunos efectos de la serotonina. Bhargava y Tangri (1959) describieron que la administración i.vent. de serotonina produce un decremento en la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la respuesta a la oclusión bilateral de las carótidas; todas estas acciones son producidas también por el INDO, el cual a diferencia con la serotonina, es capaz de penetrar la barrera hematoencefálica cuando se administra sistémicamente (Hong, 1981; Hong y col., 1983; Hong y Villalon, 1988). Se ha observado que la administración oral del INDO (entre 1.0 y 10.0 mg/kg) en ratas hipertensas renales o con desoxicorticosterona (DOCA) produce un decremento de la presión sistólica; el efecto máximo aparece entre la primera y segunda hora y persiste

por un poco más de 4 h; este hallazgo se ha extendido a gatos y perros hipertensos renales; en los perros se ha observado que la administración de 1.0 mg/kg/día durante 28 días mantiene baja la presión arterial sin mostrar signos de desarrollo de tolerancia. En los gatos se ha demostrado que el indorrenato no antagoniza las respuestas cardiovasculares a la NE o tiramina, así como tampoco modifica la respuesta de la membrana nictitante a la estimulación simpática pre- o postganglionar, lo cual se ha interpretado en el sentido de que el INDO no es un agente bloqueador ganglionar o un antagonista adrenérgico (Hong y col., 1983).

Se ha propuesto que el efecto antihipertensivo del INDO es central ya que la administración de una dosis inefectiva, cuando es administrada en la arteria vertebral izquierda (por vía i.v.) o en un ventrículo lateral en gatos, produce un decremento en la presión arterial de 45 mm Hg (Hong, 1981; Safdi y col., 1982). Además de inhibir las respuestas presoras a la oclusión de la carótida en perros, el INDO también incrementa la NE plasmática sin modificar la respuesta presora inducida por la estimulación retrograda vagal; estas observaciones se han explicado por la estimulación de receptores centrales que conducen a un decremento en los impulsos eferentes simpáticos (Hong y col., 1987) apoyando la sugerencia de que el efecto del INDO es de naturaleza central. En apoyo a tal sugerencia, también se ha descrito que el INDO (5.0 y 10.0 mg/kg i.p. 90 min antes de las evaluaciones) reduce la ansiedad en un modelo de evitación exploratoria en ratones (Fernández-Guasti y López Rubalcava, 1990; López Rubalcava y col., 1992) y en un modelo de enterrado de estímulo nociceptivo en ratas y ratones (Fernández-Guasti y col., 1992a, 1992b); así mismo, se ha descrito un efecto bifásico del indorrenato sobre la conducta sexual de ratas macho: se reportó que a 10.0 mg/kg estimuló, pero a 17.8 mg/kg inhibió la conducta sexual (Fernández-Guasti y col., 1990). En el mismo artículo se describió que a dosis superiores (31.6 mg/kg i.p. 90 min previos a las evaluaciones), el INDO produce algunas conductas típicas del síndrome serotoninérgico (abducción de las extremidades anteriores, postura plana del cuerpo y arrastrado con las extremidades delanteras), confirmando la participación de receptores centrales serotoninérgicos en sus efectos.

La sugerencia de la participación de mecanismos centrales serotoninérgicos en los efectos del INDO encuentra apoyo adicional en las observaciones de que a dosis de 10.0 mg/kg (i.p. de 45 min a 24 h antes de las determinaciones) reduce la concentración de 5-HIAA en el tallo cerebral, estriado, corteza y, marginalmente, en el mesencéfalo e hipotálamo de ratas, sin producir reducciones simultáneas en los niveles de serotonina, DA o NE (Benítez King y col., 1991a; Hong y col., 1987); aún más, se observó que la serotonina incrementó su concentración en el hipotálamo y tallo cerebral (39 y 47%, respectivamente) y un ligero incremento en los niveles de NE (dicho incremento alcanzó significancia estadística sólo en el hipotálamo y a dosis de 3.1 mg/kg) (Benítez King y col., 1991a). Los cambios máximos en las concentraciones de 5-HT y 5-HIAA se observaron en las determinaciones

realizadas entre 1.5 y 3 h; posteriormente se observó una recuperación gradual de las concentraciones. Las concentraciones de ácido homovanílico (HVA) y 13,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) disminuyeron a consecuencia de la administración del INDO pero se restablecieron en el transcurso de 24 h; esta modificación en el metabolismo de la DA se puede explicar por una estimulación de los receptores a la DA o bien, por las interacciones entre el sistema serotoninérgico y dopaminérgico descritas previamente en el estriado (*v.gr.* efectos de la QUIP, Grabowska y col., 1974a). En el mismo estudio, Benítez King y col. observaron que el INDO (a concentraciones entre 10^{-7} a 10^{-5} M) fue incapaz de producir cambios significativos en la actividad de la MAO en los sinaptosomas de las regiones cerebrales previamente descritas.

Los efectos conductuales del INDO se han relacionado con la estimulación de receptores postsinápticos ya que el pretratamiento con PCPA (400.0 mg/kg/durante 3 días, i.p.) no previno sus efectos conductuales (Fernández-Guasti y col., 1990). La administración intraventricular de la neurotoxina 5,7-DHT (10.0 ó 150.0 μ g en 10.0 μ l, con pretratamiento de desipramina 25.0 mg/kg i.p. 45 min antes) tampoco previno su efecto ansiolítico (Fernández-Guasti y col., 1992b). Al caracterizar los receptores involucrados en el efecto cardiovascular del INDO se observó que la yohimbina (31.0 μ g/kg i.vent.), la fentolamina o la metisergida (31.0 μ g/kg i.vent.) no modifican su efecto hipotensor. La quipazina (100.0 μ g/kg i.vent.) parcialmente antagonizó el efecto hipotensor en tanto que la tolazolina (10.0 ó 31.0 μ g/kg i.vent.) revirtió completamente el efecto hipotensor del indorrenato; este último antagonismo fue de naturaleza competitiva ya que una dosis mayor de INDO fue capaz de generar el efecto hipotensor a pesar de la presencia de la tolazolina (Hong, 1981; Hong y col., 1983). Previamente se había observado que la serotonina tenía interacciones semejantes con los mismos antagonistas descritos (Nava-Felix y Hong, 1979). Los hallazgos descritos previamente, y particularmente la ausencia de antagonismo de la metisergida y la observación de que no produce efectos conductuales semejantes al 5-HTP, quipazina o LSD han conducido a la sugerencia (Safdi y col., 1982) de que probablemente el efecto hipotensor esté mediado por los receptores del tipo 5-HT₁ según la clasificación propuesta por Peroutka y Snyder (1979). Experimentalmente se ha demostrado que el INDO tiene afinidad por los sitios 5-HT₁ ya que inhibe la conjugación de [³H]-ipsapirona y de [³H]-5-HT (6.9 y 17.0 nM, respectivamente) (Dompert y col., 1985); Hoyer y col. (1985) también describieron que el INDO inhibe la conjugación de [³H]-8-OH-DPAT (agonista 5-HT_{1a}, pK_d [-log mol/l] de 7.8) en membranas de células corticales en puercos, la conjugación de [¹²⁵I]iodocianopindolol (agonista 5-HT_{1b}, pK_d 5.44 en presencia de 30.0 μ M de isoprenalina) y de [³H]mesulergina (agonista 5-HT_{1c}, pK_d 6.49) en membranas de células corticales en ratas, mostrando afinidad, en orden decreciente por los sitios 5-HT_{1a}, 5-HT_{1c} y 5-HT_{1b}. Posteriormente se confirmó que el INDO inhibe la conjugación de [³H]-5-HT en membranas de hipocampo (CI₅₀ de 50.0 nM) (Benítez King y col., 1991b). Se ha descrito que la administración de INDO es

inefectiva para estimular la incorporación de [32 P]Pi en fosfatidilinositol (estimulación producida por los agonistas con afinidad por los sitios 5-HT₂, como la QUIP y la serotonina), aunque es efectivo para generar la contracción de aortas de conejo (efecto mediado por receptores 5-HT₁) (Villalobos Molina y col., 1991) lo cual confirma su afinidad preferencial por los sitios 5-HT₁. Existen otras evidencias farmacológica que apoyan la noción de que el INDO muestra afinidad diferencial por los sitios 5-HT₁ y, en particular por los 5-HT_{1a}; se ha descrito que la reducción en la ansiedad en el modelo de evitación exploratoria en ratones (Fernández-Guasti y López Rubalcava, 1990) y en el modelo de enterrado de estímulo nociceptivo en ratas y ratones (Fernández-Guasti y col., 1992a) la comparte con otros agonistas serotoninérgicos como la ipsapirona, buspirona y 8-OH-DPAT y, además, dicho efecto se puede prevenir en los ratones con el antagonista serotoninérgico metiotepina (0.31 mg/kg) y con los antagonistas β -adrenérgicos pindolol (3.1 mg/kg), alprenolol (5.0 mg/kg) los cuales muestran afinidad por los sitios 5-HT₁, pero no con el antagonista practolol, el cual muestra afinidad sólo por los sitios β -adrenérgicos (Fernández-Guasti y col., 1992a).

En el curso de un estudio conductual se observó que el indorrenato produjo un decremento en el consumo de alimento en monos rhesus y en ratas (Velázquez, Valencia y Villarreal, 1983). El mecanismo de acción propuesto para el indorrenato, así como la observación de que su administración reduce la ingesta de alimento (aunque su actividad anoréxica sea un poco menor que la de la QUIP o la FENF), hacen del indorrenato una valiosa herramienta heurística potencialmente capaz de discriminar entre los subtipos de receptores con objeto de evaluar la participación diferencial de los subtipos de receptores serotoninérgicos en la regulación de la ingesta de alimento.

Hay que hacer notar la ausencia de antagonistas selectivos para el subtipo 5-HT₁; a este respecto la ausencia de antagonistas selectivos 5-HT₁ puede ser suplida parcialmente con el antagonista serotoninérgico específico 5-HT₂ ketanserina (Leysen y col., 1981) ya que la ausencia de antagonismo de este compuesto, aunado al antagonismo parcial de los antagonistas clásicos, puede sugerir la participación selectiva de los receptores 5-HT₁ en la regulación de la ingesta.

Para lograr la caracterización de los subtipos de receptores 5-HT₁ en el efecto anoréxico, además de contar con el indorrenato y con el antagonista específico 5-HT₂ ketanserina, se debe estudiar cuidadosamente la interacción entre los antagonistas clásicos de la serotonina y el indorrenato (así como con otros agentes anorexigénicos como la FENF y la QUIP) y, finalmente, descartar que el efecto anoréxico del indorrenato no sea mediado a través de mecanismos catecolaminérgicos.

Por todo lo expresado previamente se propone el siguiente:

V. OBJETIVO.

Evaluar la posible participación diferencial de los subtipos de receptores serotoninérgicos en la regulación de la ingesta, comparando la interacción de tres agonistas serotoninérgicos (indorrenato, fenfluramina y quipazina) con antagonistas serotoninérgicos (clásicos y los antagonistas específicos ketanserina y serotonina) y comparando tales interacciones con las de otro anoréxico clásico (la anfetamina) cuya acción no es mediada por la serotonina.

VI. MÉTODO GENERAL.

Sujetos: Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar con un peso corporal de 250 a 350 g al inicio del experimento. A su llegada al laboratorio fueron alojados en compartimientos individuales con acceso libre al agua y alimento (Purina Rat Chow).

Procedimiento: Después de dos o tres días en acceso libre, se entrenó a los sujetos durante un periodo de 10 a 15 días a un régimen de 4 h acceso/20 h privación de alimento y agua diariamente. Diariamente se proporcionó acceso al alimento y al agua aproximadamente de las 10 hasta las 14 h. El día experimental, posterior al entrenamiento de acceso restringido, se asignó a los sujetos en forma semialeatoria a los diferentes grupos experimentales o controles con la restricción de que hubo seis sujetos en cada grupo. En cada ocasión (día experimental) se utilizaron cuatro grupos experimentales y un grupo control para observar, de cada fármaco, el efecto de cuatro dosis espaciadas 0.5 logaritmo entre sí; estas dosis se administraron a los cuatro grupos experimentales y se comparó el efecto del fármaco en estos grupos contra el efecto que tuvo, en el grupo control, la administración del volumen del vehículo del fármaco en estudio. Cuando se estudió la interacción de un agonista directo o indirecto de la serotonina con algún otro fármaco (antagonista serotoninérgico, bloqueador de recaptura, antagonista de catecolaminas, etc.) se determinó, en primer lugar, el efecto que por sí solo tenía tal tratamiento sobre el consumo de alimento y agua para lo cual se evaluaron cuatro dosis de dicho tratamiento en la misma progresión logarítmica y se comparó su efecto respecto al consumo de un grupo control al cual únicamente se administró el vehículo correspondiente. Posteriormente se estudió la interacción entre estos fármacos y el agonista serotoninérgico para lo cual se evaluaron cuatro dosis del agonista administradas a los cuatro grupos experimentales; en cada caso, cada una de estas dosis fue precedida por una de las dosis del tratamiento evaluado previamente; el efecto de tal interacción sobre el consumo de alimento y agua se comparó con el consumo de un grupo control al cual sólo se le administró los vehículos correspondientes. En todos los casos se evaluó la interacción de la

curva dosis-efecto del agonista con dos o más dosis de algún pretratamiento. Se ajustó el tiempo en el que se administró el pretratamiento con objeto de que la administración del agonista coincidiera con el máximo efecto del pretratamiento. En todos los casos se permitió el acceso al alimento y al agua 30 minutos después de la administración de los agonistas; el acceso en dicha ocasión fue por un periodo de 24 horas durante las cuales se evaluó el consumo a diferentes tiempos. Los sujetos (independientemente de que hubieran pertenecido al grupo control o a los experimentales) fueron desechados después de la evaluación del consumo de alimento y agua realizada 24 h después del acceso al alimento en el día experimental. Los fármacos o los vehículos de éstos se administraron por vía subcutánea, ajustando la concentración de las soluciones para administrar la dosis en 1.0 ml/kg.

Pruebas de consumo de alimento: Para determinar el consumo de alimento y agua después de la administración de las drogas o vehículo, se colocó a los sujetos en compartimientos individuales. Se proporcionó una cantidad conocida de alimento (200 gramos en barras) y agua (250 mililitros) y 1, 2, 4 y 24 h posteriores al acceso se determinó el consumo, cuidando de recolectar todos los desperdicios.

Análisis de datos: En todos los experimentos realizados los datos de consumo de agua y alimento fueron expresados como el consumo (en gramos) por cada 100 gramos de peso corporal de los sujetos y se comparó con el consumo de los sujetos correspondientes al grupo control del mismo día experimental. Para determinar si las comparaciones difirieron significativamente se utilizó el análisis de varianza de una vía (para las comparaciones entre las diferentes dosis de un fármaco) o dos vías (para las comparaciones entre los tratamientos: dosis del agonista y dosis del antagonista). En caso de que el valor F fuese significativo a $P < 0.05$ se determinó con la prueba de Duncan (Kirk, 1968) las dosis en las que hubo cambios significativos respecto al grupo, condición control o de los grupos entre sí. En las ocasiones en que se requirió, se consideró el consumo de cada sujeto como una fracción del promedio del grupo control y se determinó, por interpolación, la Dosis Efectiva 50 (DE₅₀) siguiendo el procedimiento descrito por Bowman y Rand (1985) para las evaluaciones del consumo de alimento y agua a la 1, 2 y 4 horas de acceso; no se determinó la DE₅₀ para el consumo a las 24 horas debido a que por lo general el consumo a este intervalo ya había retornado a los valores del grupo control. Aunque se registró el peso antes y 24 horas después de la administración de los compuestos, no se presentan los datos correspondientes en virtud de que no se observaron cambios sistemáticos debido al lapso tan breve entre los dos registros.

VII. EFECTO ANORÉXICO DEL INDORRENATO: COMPARACIÓN CON AGENTES ANOREXIGÉNICOS CLÁSICOS.

Los estudios con agonistas serotoninérgicos directos como la quipazina y MK212 ó aquéllos en los que se han utilizado agonistas indirectos como la fenfluramina o fluoxetina han demostrado que la estimulación directa o indirecta de los receptores serotoninérgicos produce un decremento en la cantidad de alimento consumido.

Se ha descrito que la administración de indorrenato (5-metoxitriptamina β -metilcarboxilato, TR3369) mimetiza algunos efectos centrales de la administración de serotonina, en particular, mimetiza los efectos presores de la serotonina. La similitud entre los efectos de la serotonina y los del indorrenato sugieren que este último sea un agonista serotoninérgico. En virtud de que se ha descrito que los agonistas serotoninérgicos decremantan el consumo de alimento, surgió la inquietud de determinar si el indorrenato posee actividad como anorexigénico y comparar dicha actividad con el efecto anoréxico generado por el precursor de la serotonina (dl-5-hidroxitriptofano [dl-5-HTP]), con el de otros agonistas directos (quipazina [QUIP] y MK212) e indirectos (fenfluramina [FENF] y fluoxetina [FLUO]) de la serotonina y, con el efecto de la anfetamina, anorexigénico clásico cuya acción implica mecanismos catecolaminérgicos.

MÉTODO.

Sujetos: Se utilizaron ratas machos albinas de la cepa Wistar con un peso corporal de 200-300 g. Los animales se obtuvieron del bioterio del Instituto Miles de Terapéutica Experimental de los Laboratorios Miles de México S.A. de C.V. y del bioterio de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M. Las condiciones de alojamiento y alimentación fueron como las descritas en la sección de MÉTODO GENERAL.

Procedimiento: Se siguió el procedimiento descrito en el MÉTODO GENERAL para asignar a los sujetos (N=6) a los grupos controles y experimentales. Los compuestos estudiados se asignaron aleatoriamente a cada día experimental; la dosis de los compuestos se asignó aleatoriamente entre los cuatro diferentes grupos experimentales teniendo en cada ocasión un grupo control. La evaluación del consumo de alimento se realizó de acuerdo al procedimiento descrito en MÉTODO GENERAL.

Fármacos: Los compuestos evaluados fueron: clorhidrato de d-anfetamina (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO; peso molecular 135.2), clorhidrato de dl-fenfluramina (A.H. Robbins, Richmond, VA; peso molecular 231.27), clorhidrato de fluoxetina (Eli Lilly & Co. Indianapolis, IN; peso molecular 309.33), dl-5-hidroxitriptofano (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO; peso molecular 220.22),

racemato de clorhidrato de indorrenato (5-metoxitriptamina β -metilcarboxilato HCl, TR3369; peso molecular 284.75) (Miles Laboratories, Elkhart, IN), MK212 (Clorhidrato de 6-cloro-2[1-piperazinil] pirazina, Merk, Sharp & Dohme; peso molecular 204.7) y maleato de quipazina (Miles Laboratories, Elkhart, IN.; peso molecular 329.35). Todos los compuestos fueron disueltos en solución salina para administrar un volumen total de 1.0 ml/kg de peso corporal por vía subcutánea (s.c.) 30 min antes de proporcionar el alimento y agua a los sujetos en el día experimental. Las dosis de anfetamina (0.3, 1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg), fenfluramina (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg), fluoxetina (0.3, 1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg), dl-5-HTP (3.0, 10.0, 30.0 y 100.0 mg/kg), indorrenato (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg), MK212 (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg) y quipazina (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg), se calcularon con base al peso de la sal.

Análisis de resultados: El consumo de alimento (g) o agua (ml) por cada 100 g de peso corporal de los sujetos de los grupos experimentales se comparó con el consumo que tuvo el grupo control correspondiente al día experimental. Se realizó un análisis de varianza de una sola vía para determinar si hubo cambios significativos en el consumo generados por las diferentes dosis empleadas; con la prueba de Duncan se determinó las dosis en las que hubo cambios significativos respecto al grupo control. La Dosis Efectiva 50 (DE₅₀) se determinó para las evaluaciones del consumo de alimento y agua a la 1, 2 y 4 horas de acceso después de la administración de cada compuesto.

RESULTADOS.

En las figuras 1 y 2 se presenta la comparación entre el efecto del INDO y los efectos de la FENF, ANFE y dl-5-HTP en el consumo de alimento y agua. Para realizar las gráficas las dosis de los fármacos se expresaron en unidades molares (μ M/kg) para facilitar la comparación de la potencia entre los mismos. En cada cuadro se grafica el consumo de alimento o agua después de un determinado periodo de acceso. Como se puede observar (Figura 1) el indorrenato disminuyó el consumo de alimento, aunque los decrementos en el consumo producidos por la FENF y la ANFE fueron mayores. Con el dl-5-HTP, el precursor de la serotonina, no se observó reducción alguna en el consumo de alimento. En la Figura 2 se observa que el indorrenato redujo ligeramente el consumo de agua, en tanto que la reducción en el consumo de agua de la ANFE y la FENF fue notorio. El dl-5-HTP no redujo el consumo de agua, por el contrario, lo incrementó, aunque no significativamente.

En las figuras 3 y 4 se observa el efecto del INDO sobre el consumo de alimento y agua, respectivamente, y se compara tal efecto con aquél producido por la QUIP, MK212 y la FLUO. Del MK212 no se realizó el registro del consumo de alimento y agua entre la primera y segunda horas de acceso. En la Figura 3 se puede apreciar que el efecto de la QUIP sobre el consumo de alimento fue ligeramente mayor que el efecto del INDO; pero el efecto del

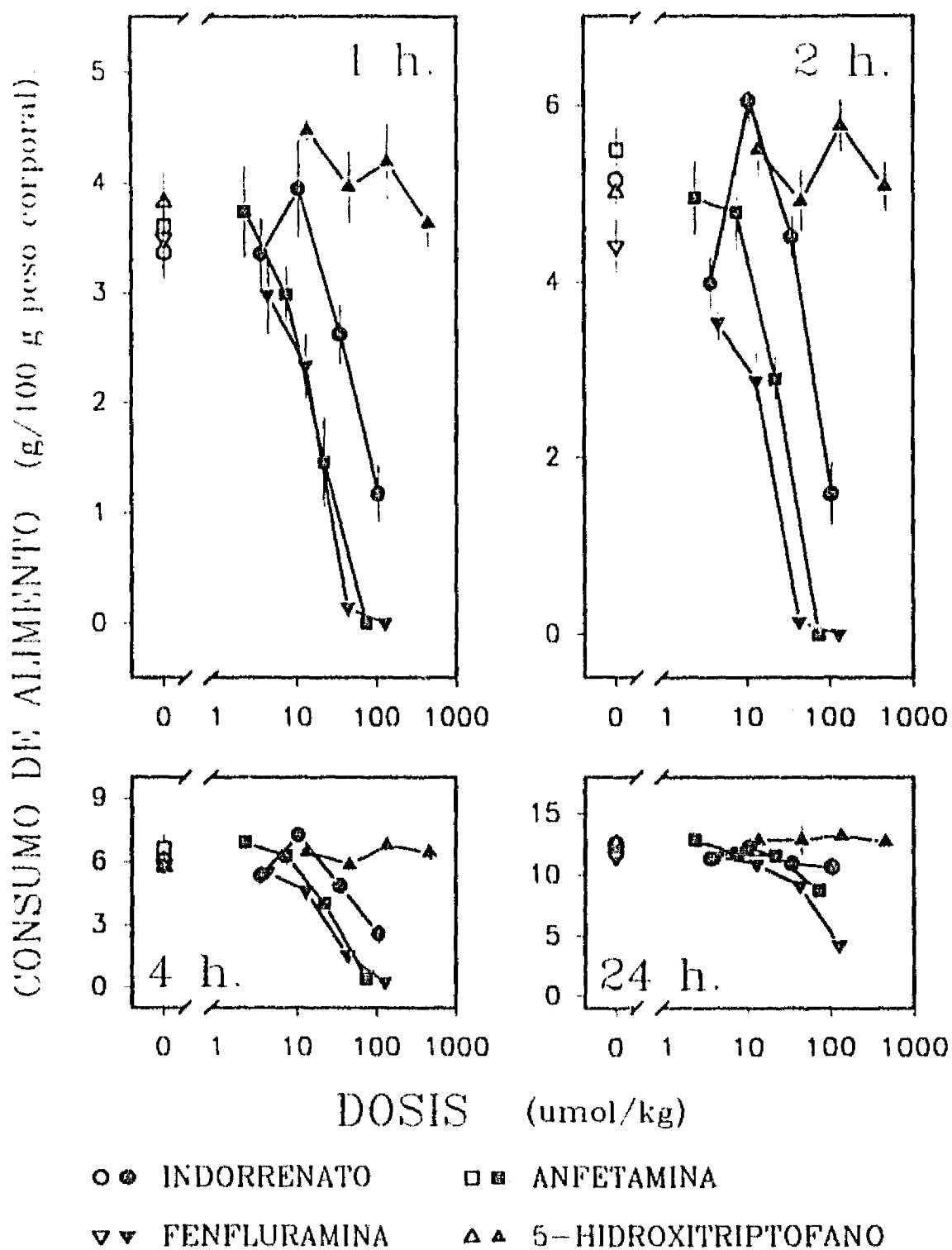


FIGURA 1. Comparación del efecto del Indorrenato con agentes anoréxicos sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis ($\mu\text{mol/kg}$) de los compuestos empleados. Se presenta el efecto del indorrenato (círculos); la fenfluramina (triángulos invertidos), la anfetamina (cuadros) y el del di-5-HTP (triángulos). En el interior de los cuadros se indica el período en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; note la diferencia en las escalas.

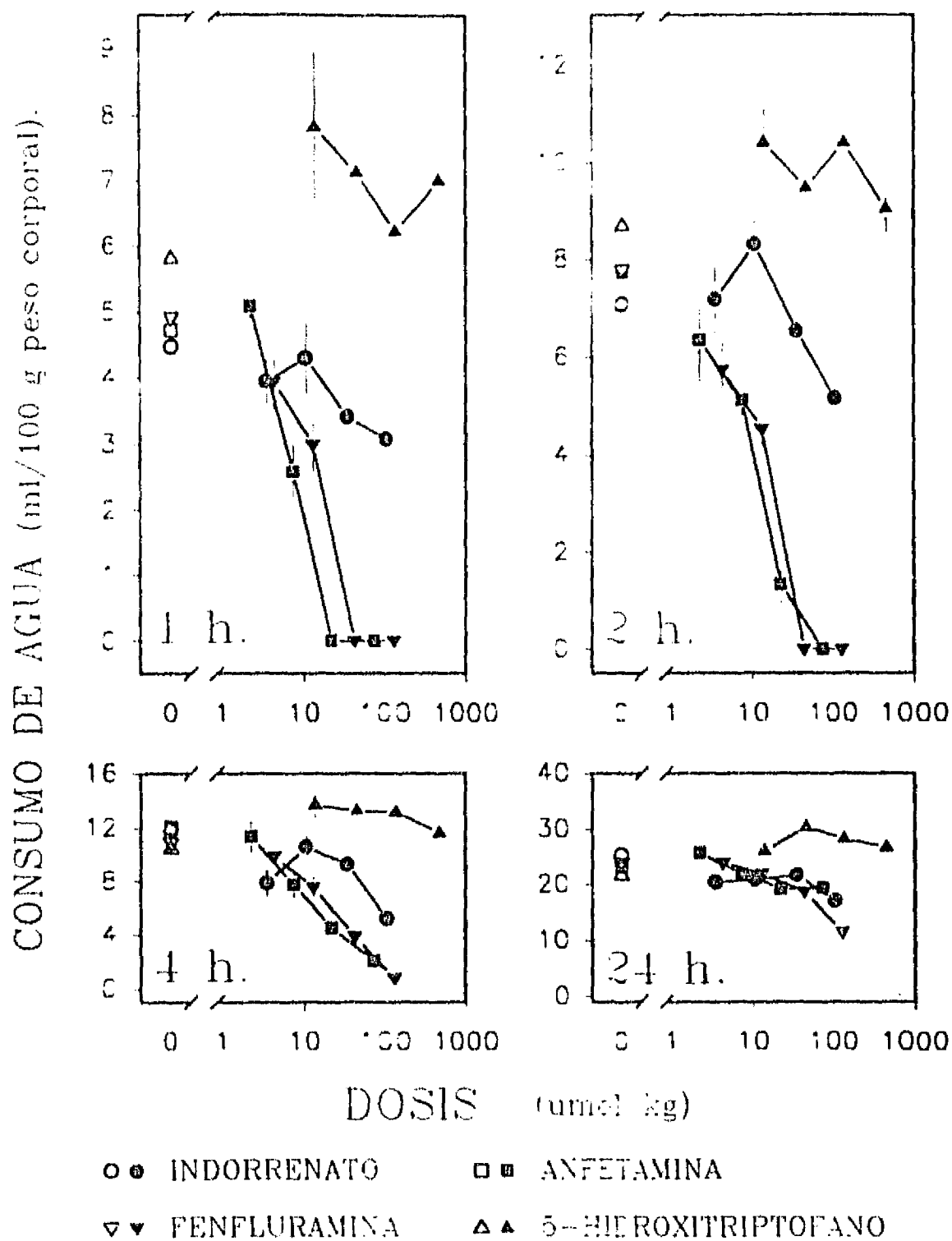


FIGURA 2. Comparación del efecto del indorrenato con agentes anoréxicos sobre el consumo de agua. En las ordenadas se presenta el agua ingerida por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis ($\mu\text{mol/kg}$) de los compuestos empleados. Se presenta el efecto del indorrenato (círculos); la fenfluramina (triángulos invertidos), la anfetamina (cuadros) y el de: dl-5-HTP (triángulos). En el interior de los cuadros se indica el período en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

TABLA 1a EFECTO DE FARMACOS ANOREXICOS SOBRE LA INGESTA DE ALIMENTO.				
	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
INDORRENATO:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	26.107	36.205 [#]	44.523 [#]	@
+/- 95% (2)	2.146	3.066	2.81	@
M.C./g.l.	0.62/23	0.548/23	0.905/23	2.864/23
F	10.97**	30.09**	19.35**	1.22
FENFLURAMINA:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	3.683	2.805	5.627	25.213
+/- 95% (2)	-0.300	-0.422	-0.089	-0.808
M.C./g.l.	0.384/23	0.278/23	1.202/53	2.12/53
F	37.23**	77.69**	60.89**	52.92**
5-HDROXITRIPTOFANO:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	@	@	@	@
M.C./g.l.	0.417/23	0.745/23	0.499/23	3.137/23
F	1.47	0.99	1.96	0.10
ANFETAMINA:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	3.394	4.340	6.066	@
+/- 95% (2)	0.001	0.009	0.018	@
M.C./g.l.	0.579/23	0.654/23	1.033/23	1.952/23
F	25.25**	43.69**	41.59**	7.15*
QUIPAZINA:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	5.105	8.113	25.351	@
M.C./g.l.	1.290/112	1.934/112	3.860/112	7.083/112
F	31.81**	21.74**	9.34**	3.95*
MK212:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	0.805		6.142	@
M.C./g.l.	11.88/25		2.43/25	4.86/25
F	9.35**		1.56	2.02
FLUOXETINA:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	11.220	25.119	21.380	@
M.C./g.l.	0.336/23	0.797/23	2.064/23	2.622/23
F	11.86**	10.30**	3.48*	3.10*

De cada fármaco se aplicó 4 dosis espaciadas 0.5 log a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en mik/kg, calculada por interpolación, excepto en (#) estimada por extrapolación. (2) Log. Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). @ No fué posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001.

MK212 ó el efecto de la FLUO fue igual o menor al del INDO. En la Figura 4 se puede observar que todas las sustancias empleadas redujeron el consumo de agua, sin embargo la reducción en el consumo de agua generada por el indorrenato fue menor que la generada por el resto de los fármacos.

En la Tabla 1 se presenta un resumen de los efectos de éstos fármacos sobre el consumo de alimento (Sección A) y agua (Sección B). Se presenta la DE₅₀ para cada registro del consumo de alimento o agua (entre 1 y 24 h) cuando el efecto del fármaco permitió tal cálculo; en la mayoría de las

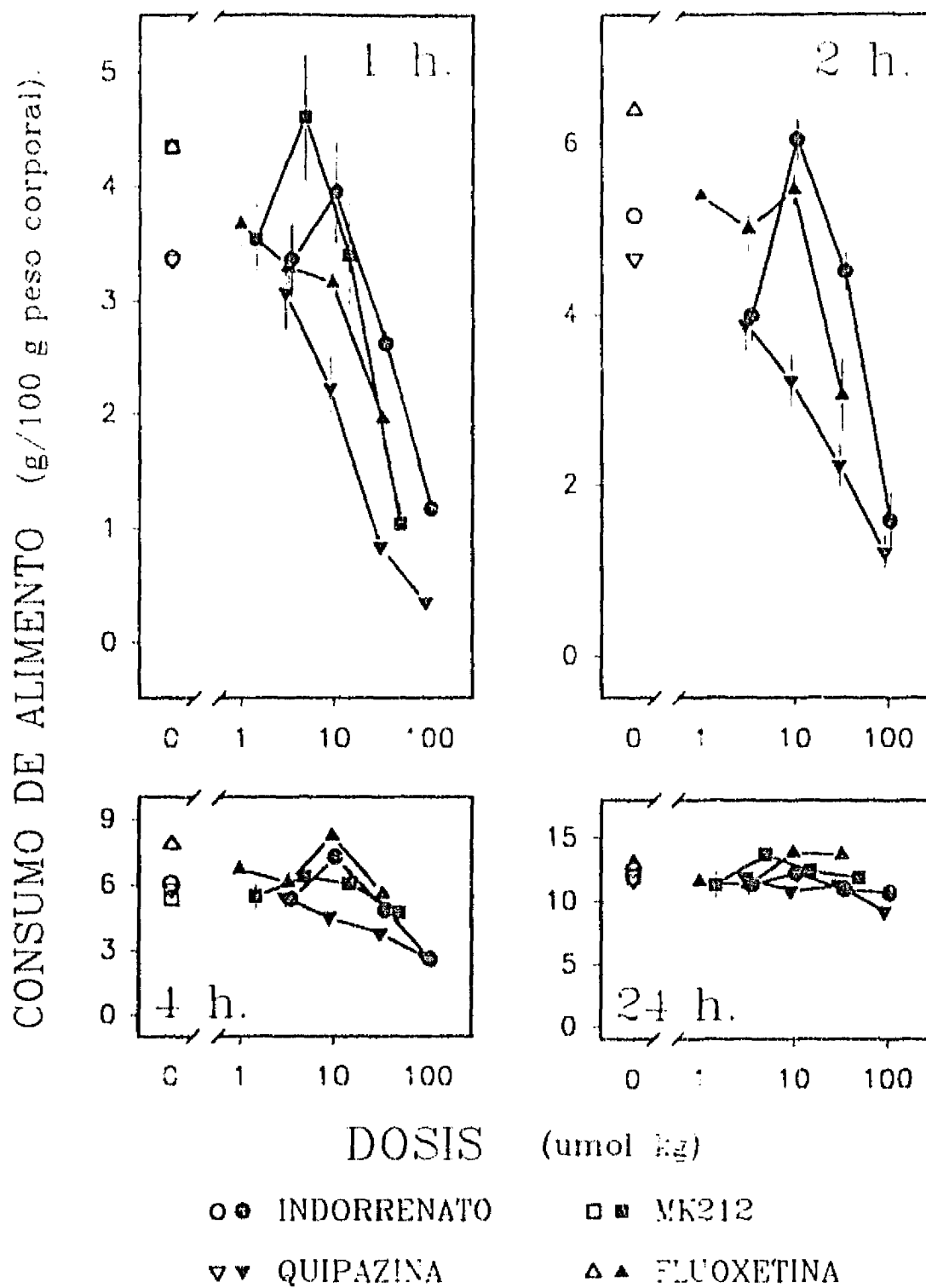


FIGURA 3. Comparación del efecto del indorrenato con agentes serotoninérgicos sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis ($\mu\text{mol/kg}$) de los compuestos empleados. Se presenta el efecto del indorrenato (círculos), quipazina (triángulos invertidos), MK212 (cuadros) y fluoxetina (triángulos). En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

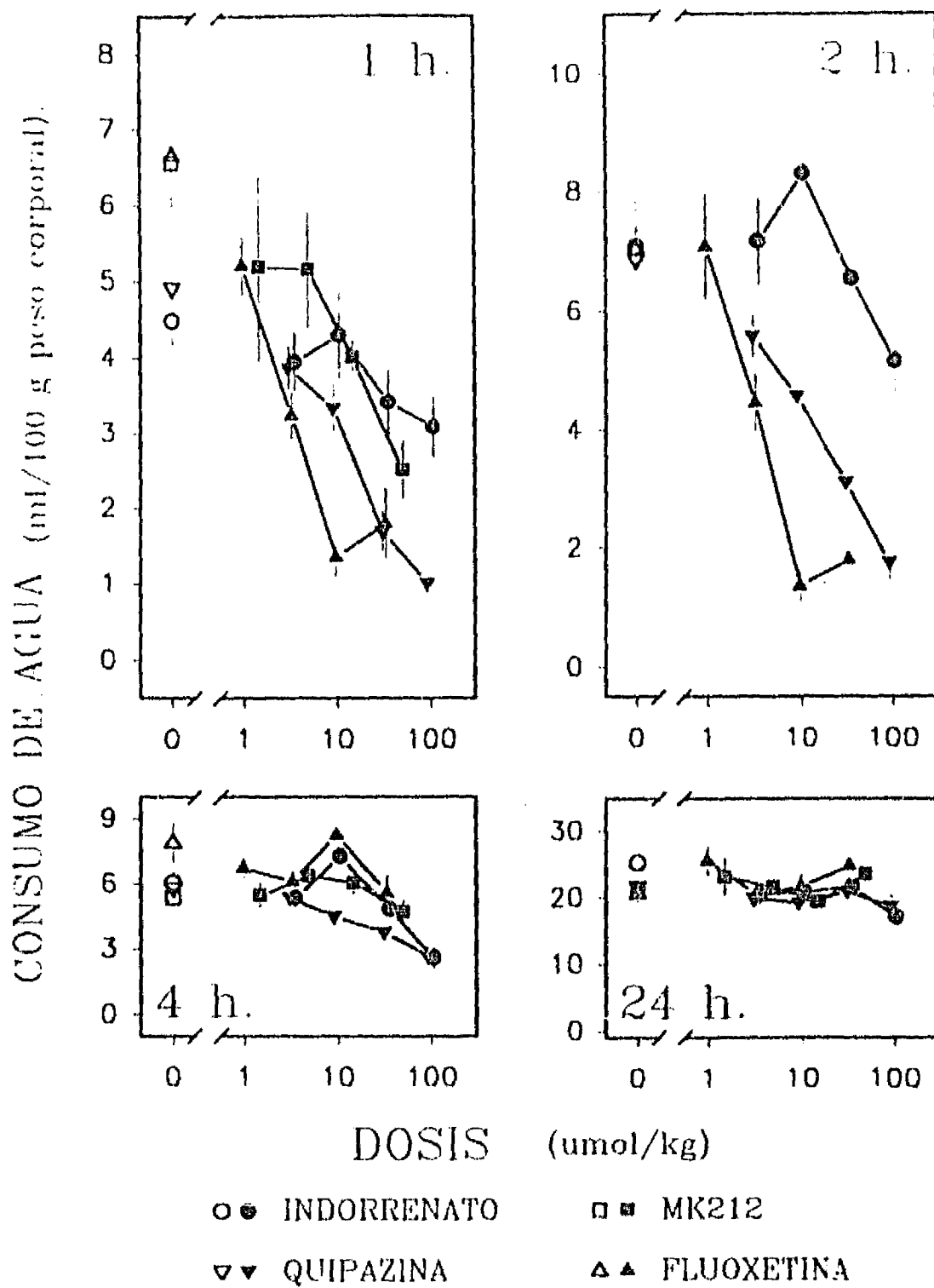


FIGURA 4. Comparación del efecto del indorrenato con agentes serotoninérgicos sobre el consumo de agua. En las ordenadas se presenta el agua ingerida por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis ($\mu\text{mol/kg}$) de los compuestos empleados. Se presenta el efecto del indorrenato (círculos), quipazina (triángulos invertidos), MK212 (cuadros) y fluoxetina (triángulos). En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

TABLA 1b. EFECTO DE FARMACOS ANOREXICOS SOBRE LA INGESTA DE AGUA.

	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
INDORRENATO:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	589.77 [#]	630.72 [#]	90.530 [#]	@
+/- 95% (2)	9.62	8.36	5.27	@
M.C./g.l.	1.167/23	2.718/23	4.233/23	11.429/23
F	1.61	2.86	8.22	3.68
FENFLURAMINA:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	3.136	2.764	5.614	39.489 [#]
+/- 95% (2)	-0.426	-0.557	-0.089	-1.252
M.C./g.l.	0.532/23	1.595/23	3.498/53	12.600/53
F	51.64**	40.07**	58.01**	25.04**
5-HIDROXITRIPTOFANO:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	@	@	@	@
M.C./g.l.	5.797/23	7.889/23	8.536/23	40.163/23
F	0.56	0.42	1.07	1.22
ANFETAMINA:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	1.295	1.231	2.014	@
+/- 95% (2)	-0.195	-0.283	-0.076	@
M.C./g.l.	0.457/23	2.971/23	3.870/23	10.048/23
F	73.68**	19.77**	25.58**	4.39
QUIPAZINA:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	5.636	7.311	34.110 [#]	@
M.C./g.l.	1.642/112	2.925/112	9.066/112	45.34/112
F	35.44**	31.53**	8.20**	0.74
MK212:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	0.757		3.850	88.909 [#]
M.C./g.l.	13.78/25		5.26/25	16.88/25
F	3.95		1.00	1.30
FLUOXETINA:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	1.15	1.91	7.24	@
M.C./g.l.	1.115/23	2.100/23	9.450/23	18.384/23
F	22.95**	19.68**	3.42*	1.75

De cada fármaco se aplicó 4 dosis espaciadas 0.5 log a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en ml/kg, calculada por interpolación, excepto en (#) estimada por extrapolación. (2) Log. Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). @ No fué posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001. Notar las dosis extraordinariamente altas (cerca de la dosis letal) estimadas para el Indorrenato.

ocasiones no se elaboró la estimación de la DE₅₀ para el registro de 24 h, periodo en el cual el consumo regreso a los valores control. También se presenta un resumen del análisis de varianza que incluye la media de cuadrados, los grados de libertad y el valor del parámetro F (se señala con asteriscos cuando tal parámetro fue significativo). Para cada dosis evaluada se presenta el promedio y el error estándar, finalmente, cuando el análisis de varianza resultó significativo se procedió a buscar las diferencias entre los diferentes grupos con la prueba de Duncan; se indica, por tanto, en los casos pertinentes el valor de la prueba de Duncan y, con un asterisco, si tal valor

señala una diferencia estadísticamente significativa. En la tabla correspondientes se puede observar que durante la primera hora de acceso el valor de la DE_{50} fue de 26.1 mg/kg para el INDO, de 3.7 mg/kg para la FENF, de 5.1 mg/kg para la QUIP, de 0.8 mg/kg para el MK212, de 11.22 mg/kg para la FLUO y de 3.4 mg/kg para la ANFE. También se puede observar que los decrementos inducidos por las dosis de 10.0 a 30.0 mg/kg de INDO, de 3.0 a 30.0 mg/kg de FENF, de 3.0 a 30.0 mg/kg de QUIP, de 3.0 a 10.0 mg/kg de MK212, de 1.0 a 10.0 mg/kg FLUO y de 3.0 a 10.0 mg/kg de ANFE fueron significativamente diferentes (a $p < 0.05$ ó $p < 0.01$) de sus correspondientes grupos controles.

DISCUSIÓN.

En el presente experimento se pudo observar que cuando se permite el acceso al alimento 30 minutos después de la administración de INDO es posible observar un decremento en el consumo durante las primeras cuatro horas de acceso; tal reducción en el consumo de alimento fue en forma dosis-dependiente y se obtuvo una DE_{50} de 91.65 μ M/kg (26.1 mg/kg). El INDO también provocó una ligera reducción en el consumo de agua durante las primeras 4 horas de acceso, sin embargo, tal reducción no alcanzó significancia estadística. La ANFE y los agonistas serotoninérgicos FENF y QUIP produjeron una reducción en el consumo de alimento de mayor magnitud que la inducida por la administración del indorrenato. El INDO generó una reducción en el consumo de alimento igual o mayor a la producida por el MK212 ó la FLUO; sin embargo, de los compuestos evaluados el INDO fue el que generó una menor reducción en el consumo de agua, mostrando por tanto una mayor selectividad por el efecto anoréxico.

No se observó decremento en el consumo de alimento inducido por la administración de dl-5-HTP. Previamente se reportaron datos ambiguos a este respecto; mientras algunos estudios mostraron que el precursor de la serotonina redujo la ingesta de alimento, en otros no se observó este efecto; los datos más consistentes son los obtenidos con la administración del 5-HTP (Joyce y Mrosovsky, 1964), con dl-5-HTP (Blundell y Leshem, 1975) y con l-5-HTP (Blundell y Latham, 1979) quienes observaron la reducción en la ingesta inducida por el 5-HTP. La observación contradictoria puede ser explicada porque el rango de dosis en los estudios que reportan un efecto anoréxico del dl-5-HTP es mayor (hasta 300.0 mg/kg) que en el presente estudio (100.0 mg/kg); además, en el presente estudio se administró el dl-5-HTP sin un inhibidor de la descarboxilasa periférica, lo cual pudo contribuir a una baja concentración del dl-5-HTP en el SNC de los sujetos.

Tradicionalmente se ha considerado que la ANFE es un agente anoréxico más potente que la FENF, ya que se ha descrito que la DE_{50} de la ANFE es de 2.7 mg/kg cuando se administra por vía intraperitoneal (i.p.) (Alphin y Ward, 1969) o de 7.3 mg/kg cuando la administración es oral (p.o.) (Yelnowsky y

Lawlor, 1970), en tanto que la DE₅₀ de la FENF es de 6.9 mg/kg p.o. (Alphin y Ward, 1969), de 3.8 mg/kg p.o. (Abdallah y White, 1970), de 2.95 mg/kg i.p. (Duhault y col., 1975) o de 3.0 mg/kg i.p. (Yelnowsky y Lawlor, 1970). Los datos obtenidos en el presente estudio están acordes con los reportados en la literatura ya que se estimó que la DE₅₀ para la ANFE fue de 3.4 mg/kg y para la FENF de 3.7 mg/kg. Sin embargo, si la comparación se realiza en unidades molares (con objeto de conservar la proporción de moléculas de los fármacos con los sitios receptores) se observa que la FENF es más potente que la ANFE ya que la DE₅₀ para el consumo durante la primera hora de acceso fue para la ANFE de 25.15 y para la FENF de 16.29; además el efecto de la FENF fue mayor duración que el efecto de la ANFE (ver gráficas del consumo durante la segunda y cuarta hora de acceso).

En cuanto a la especificidad del efecto anoréxico del INDO se puede proponer que tal efecto está mediado por sus efectos sobre la presión arterial, específicamente, que debido al decremento en la presión arterial producido por el indorrenato los sujetos no están en condiciones de ingerir su alimento. Sin embargo, existen algunos datos que hacen remota la posibilidad de explicar los decrementos en el consumo de alimento como consecuencia de un decremento en la presión arterial. Los primeros datos corresponden a las observaciones de Hong (Hong, 1981; Hong y col., 1983) de que el indorrenato produce el efecto hipotensor en los sujetos hipertensos renales o con desoxicorticosterona (DOCA), pero en los sujetos normales sólo produce decrementos marginales en la presión arterial; en virtud de que los experimentos aquí reportados se realizaron con sujetos normales es poco probable que el efecto hipotensor genere un decremento de la magnitud observada en el consumo de alimento.

La segunda observación que se contrapone con la proposición de que el efecto anoréxico del INDO está mediado por sus efectos antihipertensivos corresponde a Fuller y col. (1981) quienes reportaron que si bien la quipazina y la fenfluramina también producen decrementos en la presión arterial, el rango de dosis y el curso temporal de los efectos anoréxico e hipotensor son diferentes. Se observó que la QUIP produce el decremento en la presión arterial entre 0.1 y 2.0 mg/kg s.c.; el máximo decremento observado fue de 26% con la dosis menor y de 40% con la dosis mayor 3 h después de la administración. En el caso de la FENF se produjo el efecto hipotensor entre 2.0 y 10.0 mg/kg s.c. (un 25% de decremento con la dosis menor y 40% de decremento con la dosis mayor). También se reportó que el l-triptofano (225.0 mg/kg i.p.) y el 5-HTP (10.0 mg/kg en combinación con fluoxetina) disminuyó la presión arterial (citado en Fuller y col., 1981). En el caso de la QUIP se observó el efecto hipotensor con dosis menores de las necesarias para producir el efecto anoréxico (DE₅₀ de 5.1 mg/kg para el efecto anoréxico); en el caso de la FENF el efecto hipotensor apareció a dosis mayores que las requeridas para observar el efecto anoréxico. Es de notar que en el caso de la FENF la dosis de 10.0 mg/kg produce un prominente efecto anoréxico y el máximo efecto hipotensor observable, mientras que con la QUIP se observa que el máximo efecto

hipotensor aparece a dosis con las cuales apenas empieza a ser visible el efecto anoréxico. Adicionalmente, se debe considerar que otros compuestos con actividad como hipotensores, como la prazocina y la clonidina, cuando se administran en dosis farmacológicamente activas no modifican la ingesta de alimento (Dourish y col., 1989). Si los rangos de dosis para la magnitud del efecto hipotensor no están correlacionados con los rangos de las dosis y la magnitud del efecto anoréxico, es difícil mantener la propuesta de que el efecto anoréxico se debe al efecto hipotensor.

Otra explicación alternativa del decremento del consumo de alimento inducido por el INDO es que genere severos decrementos en la actividad locomotriz incompatibles con las conductas necesarias para consumir el alimento. Aunque en estos experimentos la conducta motora no fue registrada en forma sistemática y exhaustiva, no parece ser que el indorrenato produzca déficits motores de tal magnitud que interfieran con las conductas consumatorias. Recientemente hemos registrado la actividad locomotora después de la administración intracerebroventricular de INDO y FENF; en dicho experimento se segmentó la conducta general de los roedores en 16 categorías conductuales mutuamente excluyentes y se registró la secuencia y duración de las mismas sin observar diferencias significativas entre los efectos inducidos por la FENF y aquellos inducidos por el INDO; cuando se comparó la actividad bajo el efecto de estas drogas con la actividad de las ratas cuando se les administró el vehículo de los fármacos se observó decrementos marginales de la actividad locomotriz con dosis equianoréxicas (López y col., 1991). Fernández-Guasti y col. (1990) han encontrado que el INDO sólo a dosis de 31.6 mg/kg (90 min antes de las observaciones) produce el síndrome serotoninérgico que incluye postura del cuerpo plana (flat body posture), abducción de las extremidades (hind limb abduction), arrastrado con las extremidades delanteras (forepaw treading) y cola de Straub (Straub tail); a los autores no les fue posible observar tremor y las sacudidas del cuerpo y/o cabeza que usualmente se observan como parte del síndrome; con dosis menores (10.0 y 17.8 mg/kg) de INDO se observó una ligera inducción de la posición corporal y oscilaciones de cabeza (head weaving). En otro estudio Fernández-Guasti y López-Rubalcava (1990) observaron que el INDO a dosis entre 2.5 a 10.0 mg/kg estimuló el cruzamiento entre zonas iluminadas y oscuras de una caja (interpretado como una reducción en la ansiedad) y no alteró la actividad locomotriz (caja Stoelling de ultrasonido para monitorear actividad locomotriz). Con base en estas consideraciones es difícil explicar el decremento en el consumo de alimento como consecuencia de la inducción de efectos motores incompatibles con las conductas necesarias para el consumo de alimento, aunque a las dosis mayores estudiadas, sobre todo la de 30.0 mg/kg es posible que la producción del síndrome serotoninérgico sí interfiera con las conductas consumatorias.

Se ha observado que en ratas, la administración de FENF (1.0, 2.5 ó 5.0 mg/kg i.p. 30 min antes del acceso; Blundell y col., 1976; Blundell y Latham, 1980), I-5-HTP (30.0, 60.0 ó 90.0 mg/kg i.p. 30 min antes del acceso; Blundell y

Latham, 1979) o quipazina (2.0 mg/kg i.p. 2 h antes del acceso: Shor-Posner y col., 1986) redujeron la tasa de ingestión de alimento, el tamaño de los bocados y la duración del episodio de la comida. En contraste la anfetamina incrementó el tiempo entre los episodios de alimentación y los bocados, aunque decrementó el tiempo para consumir los bocados (incrementando en la tasa de masticación) (Blundell y col., 1976; Blundell y Latham, 1979, 1980). Con base en éstas observaciones se ha propuesto que la reducción en el consumo de alimento inducida por los agonistas serotoninérgicos se ejerce a través de promover la saciedad y no por una reducción en el hambre. Así, aunque no se exploró directamente en el presente estudio, es conveniente mencionar la posibilidad de que la reducción en el consumo de alimento inducida por la administración del INDO se genere por un mecanismo conductual similar al resto de los agonistas serotoninérgicos explorados; tal sugerencia deberá comprobarse experimentalmente para tomarse en consideración.

También se ha descrito que, al menos, la FENF, la QUIP y la ANFE pueden producir aversión condicionada cuando se administran como consecuencia de un episodio de alimentación (Goudie y Thornton, 1975). Sin embargo, se ha cuestionado si la aversión condicionada puede explicar el efecto anoréxico de varios fármacos ya que es posible observar que para el efecto anoréxico se desarrolla tolerancia, pero que el desarrollo de tolerancia para el efecto de aversión condicionada es mínimo o, al menos, no es paralelo al desarrollo de tolerancia del efecto anoréxico (Goudie y col., 1974; Taylor y col., 1973). También se debe considerar que existen discrepancias metodológicas entre los experimentos en los que normalmente se evalúa el efecto anoréxico de los fármacos y aquéllos en los que se establece la aversión condicionada. Entre las condiciones metodológicas para el establecimiento de la aversión se encuentran: a) que la administración de los fármacos sea posterior a las conductas consumatorias y, b) que el efecto del fármaco se pueda correlacionar con un estímulo sobresaliente o distintivo de la comida (su sabor u olor por ejemplo) (García y col., 1972). Sin embargo, en la presente serie de experimentos no se reunieron tales condiciones ya que siempre se administró los compuestos previamente al acceso al alimento y en todos los experimentos se utilizó una dieta familiar a los animales. Las diferencias en el desarrollo de la tolerancia, así como las diferencias metodológicas entre las preparaciones presentan dificultades para la explicación en la reducción de la ingesta de alimento por un efecto de aversión condicionada; sin embargo, se deberá descartar experimentalmente tal posibilidad para el caso del indorrenato.

Se puede concluir que el indorrenato, como algunos otros agonistas serotoninérgicos, es capaz de reducir el consumo de alimento sin que tal decremento se relacione con su efecto hipotensor o con la inducción de efectos motores incompatibles con las conductas consumatorias. Sin embargo, también se debe notar que el efecto anoréxico del indorrenato es de menor magnitud que el producido por la fenfluramina o la quipazina, aunque de magnitud similar o mayor que el MK212 ó la fluoxetina.

VIII. ESPECIFICIDAD DEL EFECTO ANORÉXICO DEL INDORRENATO: INTERACCIÓN CON ANTAGONISTAS SEROTONÉRGICOS CLÁSICOS.

Se ha demostrado previamente que la estimulación directa o indirecta de los receptores serotonérgicos produce un decremento en el consumo de alimento. Sin embargo, la demostración de que el indorrenato (INDO) produce un decremento en el consumo de alimento similar al producido por otros agonistas de la serotonina no es prueba suficiente de que tal reducción en el consumo se debe a la estimulación de receptores serotonérgicos.

Para aceptar la proposición de que la reducción del consumo de alimento inducida por algún fármaco se debe a la estimulación de receptores serotonérgicos se debe presentar evidencia de que los antagonistas serotonérgicos son capaces de prevenir o revertir tal efecto. Previamente se ha mostrado que los antagonistas clásicos de la serotonina son capaces de prevenir el efecto anoréxico de la fenfluramina (FENF), quipazina (QUIP), MK212 y mCPP; así, se presentó evidencia de que la metergolina bloqueó el efecto anoréxico de la FENF (Funderburk y col., 1971; Jespersen y Scheel-Kruger, 1973; Clineschmidt y col., 1974; Kruk y col., 1976); también se ha reportado que la metisergida previno el efecto hipotérmico, gran parte de los efectos conductuales y el efecto anoréxico de la FENF (Jespersen y Scheel-Kruger, 1970; Southgate y col., 1971; Clineschmidt y col., 1974; Barrett y McSharry, 1975) y, que la ciproheptadina (Kruk, 1973; Clineschmidt y col., 1974; Garattini y col., 1975b, en Clineschmidt y Bunting, 1980)) y la cinanserina (Clineschmidt y col., 1974) previenen el efecto anoréxico de la FENF.

La presente serie de experimentos intentó demostrar que los antagonistas clásicos de la serotonina previenen el efecto anoréxico inducido por el INDO de manera semejante al caso de la FENF; por tanto, se presenta el efecto que tiene la interacción de la cinanserina (CINAN), ciproheptadina (CIPRO), y metisergida (METIS) con el INDO y la FENF sobre el consumo de alimento. Para demostrar que tales interacciones son farmacológicamente específicas se incluyó el estudio de las interacciones de los antagonistas clásicos de la serotonina con la anfetamina, suponiendo que en tales casos los antagonistas serotonérgicos no serían capaces de prevenir el efecto anoréxico de la ANFE.

MÉTODO.

Sujetos: Se utilizaron ratas machos albinas de la cepa Wistar con un peso corporal de 200-350 g. Los animales se obtuvieron del bioterio del Instituto Miles de Terapéutica Experimental de los Laboratorios Miles de México S.A. de C.V. o del bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional

Autónoma de México. Las condiciones de alojamiento y alimentación fueron como las descritas en la sección de MÉTODO GENERAL.

Procedimiento: Se siguió el procedimiento descrito en el MÉTODO GENERAL para asignar a los sujetos (N=6) a los grupos controles y experimentales. En todos los casos se realizó una evaluación preliminar del efecto sobre el consumo de alimento y agua que por sí solos tenían los antagonistas. Algunas de las dosis evaluadas se eligieron para administrarse en combinación con los agonistas. Las combinaciones entre las dosis elegidas de cada uno de los antagonistas con los compuestos agonistas se asignaron aleatoriamente a cada día experimental; la dosis de los compuestos agonistas se asignó aleatoriamente entre cinco diferentes grupos dejando en cada ocasión un grupo control. La evaluación del consumo de alimento se realizó de acuerdo al procedimiento descrito en MÉTODO GENERAL.

Fármacos: Los compuestos evaluados como agonistas fueron: racemato de clorhidrato de indorrenato (5-metoxitriptamina β -metilcarboxilato HCl, TR3369) (Miles Laboratories, Elkhart, IN), clorhidrato de fenfluramina (A.H. Robbins, Richmond, VA) y clorhidrato de d-anfetamina (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO). Todos los compuestos fueron disueltos en solución salina para administrar un volumen total de 1.0 ml/kg de peso corporal por vía subcutánea (s.c.) 30 min antes de proporcionar el alimento y agua a los sujetos en el día experimental. Las dosis de indorrenato (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg), fenfluramina (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg) y anfetamina (0.3, 1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg) se calcularon con base en el peso de la sal. Los compuestos utilizados como antagonistas fueron clorhidrato de cinanserina (Squibb, Princeton, NJ), el clorhidrato de ciproheptadina (Merk, Sharp & Dohme, West Point) y el maleato de metisergida (Sandoz, Basilea, Suiza) los compuestos fueron disueltos en propilenglicol al 20% para administrar la dosis en un volumen total de 1.0 ml/kg s.c. Inicialmente se evaluó el efecto que tienen los antagonistas sobre el consumo de alimento y agua; en todos los casos se estudió un rango de dosis entre 1.0 y 30.0 mg/kg. Cuando se evaluaron las interacciones de los antagonistas con la FENF y el INDO se emplearon las siguientes dosis de los antagonistas: CINAN (3.0 a 30.0 mg/kg), CIPRO (3.0 y 10.0 mg/kg) y METIS (3.0 a 30.0 mg/kg). Los antagonistas se administraron 30 min antes de la administración del agonista.

Análisis de resultados: El consumo de alimento (g) o agua (ml) por cada 100 g de peso corporal del sujeto de los grupos experimentales se comparó con el consumo que tuvo el grupo control correspondiente al día experimental. En el caso de la evaluación de los efectos de la administración única de las cuatro dosis del antagonista se realizó un Análisis de varianza de una sola vía para determinar si hubo cambios significativos en el consumo generados por las diferentes dosis empleadas. En los casos de las interacciones se realizó un análisis de varianza de dos vías (dosis del agonista vs. dosis del antagonista) seguido, en los casos apropiados, por la prueba de Duncan para determinar los grupos que difirieron significativamente entre sí. Se determinó la Dosis Efectiva

50 (DE₅₀) para las evaluaciones del consumo de alimento y agua a la 1, 2 y 4 horas de acceso después de la administración de cada compuesto.

RESULTADOS.

En las Figuras 5 y 6 se presenta el efecto que tienen sobre el consumo de alimento y agua los antagonistas clásicos de la serotonina CINAN, CIPRO y METIS. En la Tabla 2 se presenta un resumen de la administración de la CINAN, CIPRO y METIS sobre el consumo de alimento (Sección A) y agua (Sección B). En el caso de la CIPRO se presenta la DE₅₀ cuando el efecto del fármaco permitió tal cálculo. En todos los casos se presenta un resumen del análisis de varianza que incluye la media de cuadrados, los grados de libertad y el valor del parámetro F (se señala con asteriscos cuando tal parámetro fue significativo). Para cada dosis evaluada se presenta el promedio y el error estándar; finalmente, cuando el análisis de varianza resultó significativo se procedió a buscar las diferencias entre los diferentes grupos con la prueba de Duncan; se indica, por tanto, en los casos pertinentes el valor de la prueba de Duncan y si tal valor señala una diferencia estadísticamente significativa.

Como se puede observar (Figura 5 y Tabla 2a) la dosis de 1.0 mg/kg de CINAN tendió a incrementar el consumo de alimento durante la primera y segunda hora de acceso; sin embargo, sólo fue significativo el incremento en el consumo durante la segunda hora de acceso. También se puede observar que las dosis mayores tendieron a decrementar el consumo de alimento, este efecto fue notorio en la gráfica correspondiente al registro de la cuarta hora de acceso; la reducción en el consumo de alimento inducida por las dosis mayores resultó significativamente diferente del consumo del grupo control. Con las dosis de CIPRO estudiadas se notó (Figura 5 y Tabla 2a) una clara tendencia a decrementar el consumo de alimento; el efecto fue estadísticamente diferente respecto al consumo del grupo control a las dosis de 10.0 a 30.0 mg/kg durante la primera y segunda horas de acceso. En el caso de la METIS se puede observar (Figura 5 y Tabla 2a) que las dosis pequeñas (1.0 y 3.0 mg/kg) incrementaron ligeramente el consumo durante la primera hora de acceso, sin embargo, dosis mayores tendieron a decrementar el consumo de alimento, aunque ninguna de tales diferencias alcanzó significancia estadística.

Respecto al consumo de agua (Figura 6 y Tabla 2b) se puede observar que la CINAN presenta una ligera tendencia a incrementar dicho consumo, sin embargo, tal efecto no alcanzó significancia estadística y no fue observable en los registros posteriores. Con la CIPRO se observó (Figura 6 y Tabla 2b) una tendencia a decrementar el consumo de agua; esta tendencia alcanzó significancia estadística con las dosis mayores en el registro del consumo durante la segunda hora después de la administración. En el caso de la METIS no se observaron (Figura 6 y Tabla 2b) alteraciones en el consumo de agua.

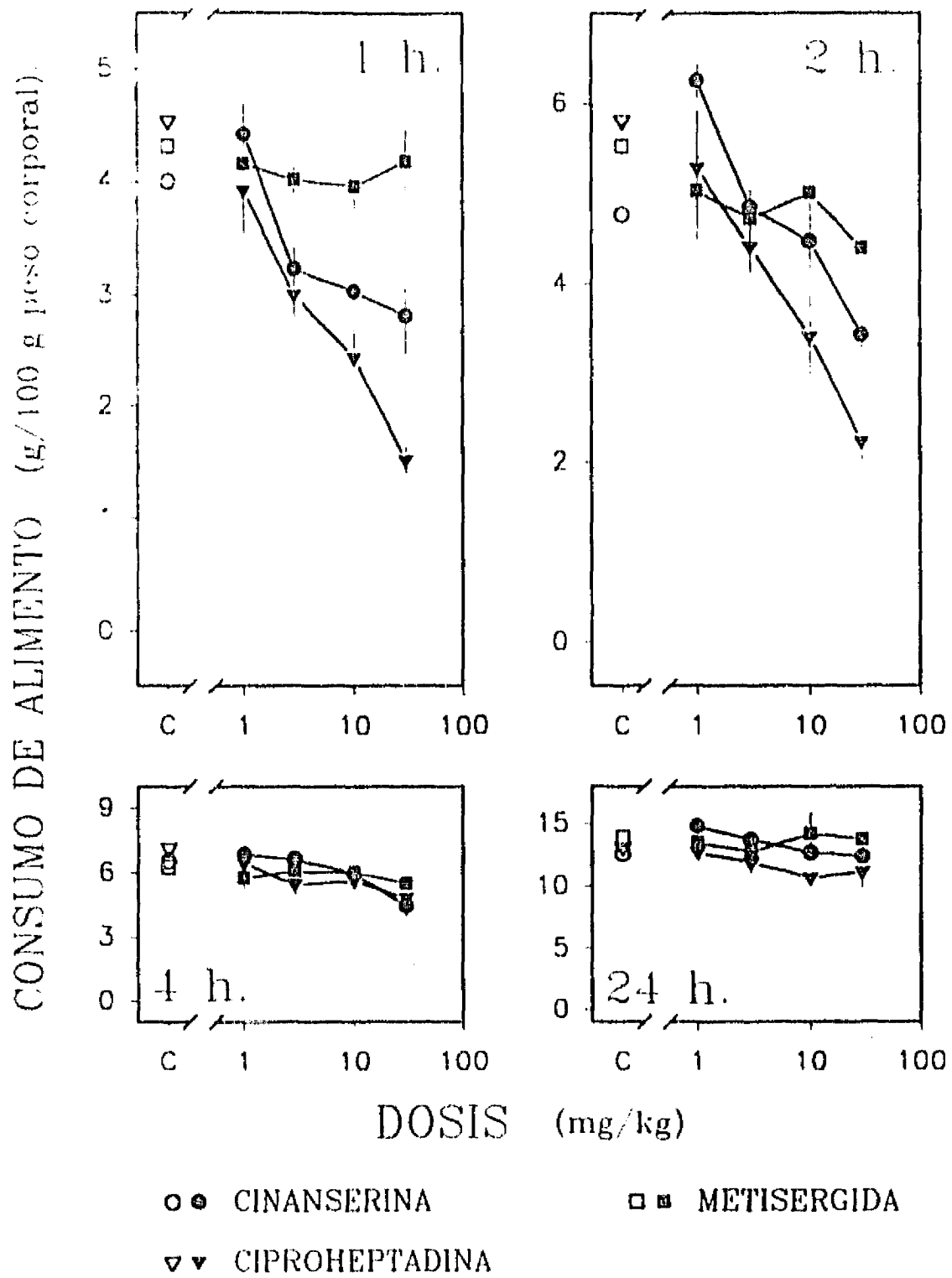


FIGURA 5. Efecto de los antagonistas serotoninérgicos sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis (mg/kg) de los compuestos empleados. Se presenta el efecto de la cinanserina (círculos); ciproheptadina (triángulos invertidos) y metisergida (cuadros). En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

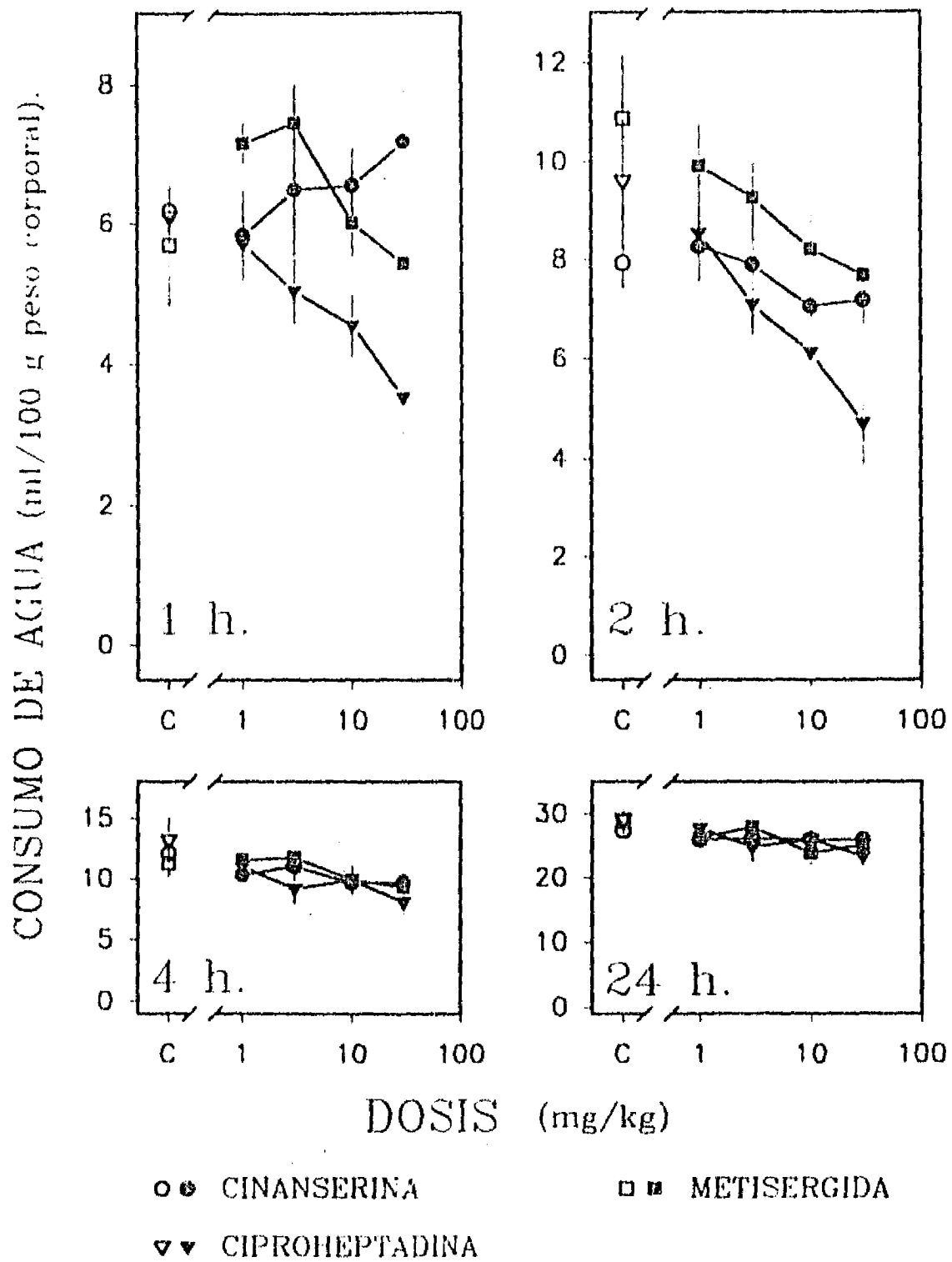


FIGURA 6. Efecto de los antagonistas serotoninérgicos sobre el consumo de agua. En las ordenadas se presenta el agua ingerida por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis (mg/kg) de los compuestos empleados. Se presenta el efecto de la cinanserina (círculos); ciproheptadina (triángulos invertidos) y metisergida (cuadros). En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

TABLA 2. EFECTO DE LOS ANTAGONISTAS CLASICOS DE LA SEROTONINA SOBRE LA INGESTA.

<u>A. ALIMENTO</u>	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
CINANSERINA:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	@	@	@	@
M.C. g/l	0.381/23	0.559/23	0.684/23	2.185/23
F	6.98**	11.01**	7.97**	2.74**
CIPROHEPTADINA:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	10.530	15.489	@	@
M.C. g/l	0.407/23	1.209/23	2.290/23	4.869/23
F	18.30**	9.22**	1.75**	1.14**
METISERGIDA:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	@	@	@	@
M.C. g/l	0.602/23	0.715/23	0.830/23	6.235/23
F	0.16	1.19*	0.830	0.29
B. AGUA.				
CINANSERINA:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	@	@	@	@
M.C. g/l	3.225/23	4.476/23	5.198/23	9.294/23
F	0.45	0.38	0.95	0.18
CIPROHEPTADINA:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	81.398#	29.012	@	@
M.C. g/l	1.490/23	3.264/23	8.630/23	15.632/23
F	3.66**	5.92**	2.14**	1.77**
METISERGIDA:				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	@	@	@	@
M.C. g/l	1.481/23	4.352/23	4.865/23	13.354/23
F	3.16*	1.94*	1.45*	1.57*

De cada fármaco se aplicó 4 dosis espaciadas 0.5 log a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en mg/kg, calculada por interpolación, excepto en (#) estimada por extrapolación. Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). @ No fue posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001.

En las Figuras 7 a 10 se presenta el efecto de la interacción entre varias dosis de la CINAN con la curva dosis-efecto de la FENF y el INDO. Se presenta un resumen de la interacción de la administración de la CINAN con la FENF (Tabla 3) y el INDO (Tabla 4) sobre el consumo de alimento (Sección A) y agua (Sección B). Se presenta la DE₅₀ cuando el efecto del agonista (administrado después del antagonista) permitió tal cálculo. En todos los casos se presenta un resumen del análisis de varianza de dos factores que incluye la media de cuadrados, los grados de libertad y el valor del parámetro F (se señala con asteriscos cuando tal parámetro fue significativo). Para cada dosis evaluada se presenta el promedio y el error estándar. Finalmente, cuando el análisis de varianza resultó significativo se procedió a buscar las diferencias entre los diferentes grupos con la prueba de Duncan; se indica, con un asterisco los casos en que se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

Como se puede observar (Figura 7 y tabla 3a), la CINAN previno el

TABLA 3. EFECTO DE LA INTERACCION DE LOS ANTAGONISTAS CLASICOS DE LA SEROTONINA CON LA FENFLURAMINA SOBRE LA INGESTA.

A. ALIMENTO	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
CINANSERINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.683	2.805	5.627	25.213
Dosis 3.0	3.687	4.260	8.848	27.089
Dosis 10.0	6.125	6.385	6.862	402.020 [#]
Dosis 30.0	10.847	5.180	20.231	⊗
M.C./g.l.	0.655/09	0.807/09	1.543/118	3.035/118
F(A)/F(AxB)	3.96*/2.05*	7.11**/1.77	11.82**/3.19**	37.43**/2.71*
CIPROHEPTADINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.683	2.805	5.627	25.213
Dosis 3.0	3.468	2.639	5.933	42.446 [#]
Dosis 10.0	6.548	8.820	8.428	30.872 [#]
M.C./g.l.	0.495/90	0.692/90	1.320/122	3.390/121
F(A)/F(AxB)	2.37/2.72*	10.04**/2.23*	6.48*/0.61	10.96**/1.92*
METISERGIDA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.683	2.805	5.627	25.213
Dosis 3.0	6.337	6.406	6.162	16.997
Dosis 10.0	16.342	9.660	10.618	27.273
Dosis 30.0	13.211	11.657	12.044	16.226
M.C./g.l.	0.444/91	0.651/91	1.298/121	2.783/121
F(A)/F(AxB)	27.30**/2.83*	29.91**/1.82	14.91**/2.22*	11.20**/1.69*
B. AGUA.				
CINANSERINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.136	2.764	5.614	39.489 [#]
Dosis 3.0	1.078	3.643	5.018	30.466
Dosis 10.0	2.379	3.919	7.343	⊗
Dosis 30.0	3.251	4.649	4.925	⊗
M.C./g.l.	1.765/90	4.682/90	5.957/119	16.533/117
F(A)/F(AxB)	2.09/1.28	3.84**/1.15	12.43**/1.77	7.86**/1.68*
CIPROHEPTADINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.136	2.764	5.614	39.489 [#]
Dosis 3.0	11.226	11.011	8.517	⊗
Dosis 10.0	9.598	8.001	7.730	49.123 [#]
M.C./g.l.	1.500/91	3.750/91	5.968/122	13.867/120
F(A)/F(AxB)	5.38*/1.19	4.02*/1.22	2.62/1.16	2.13/0.43
METISERGIDA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.136	2.764	5.614	39.489 [#]
Dosis 3.0	9.629	7.770	10.603	61.703 [#]
Dosis 10.0	8.375	5.484	7.288	57.102 [#]
Dosis 30.0	9.264	10.173	16.492	41.136 [#]
M.C./g.l.	1.611/91	2.761/91	4.360/121	14.371/119
F(A)/F(AxB)	7.87**/0.79	10.45**/1.26	13.83**/1.30	12.80**/0.50

Cada combinación se aplicó a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en ml/kg, calculada por interpolación, excepto en (#) estimada por extrapolación. Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). ⊗ No fué posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001.

efecto anoréxico de la FENF. La curva dosis-efecto de la FENF se recorrió hacia la derecha conforme incrementó la dosis del antagonista; el antagonismo ejercido por la CINAN fue dosis-dependiente para las dosis mayores de FENF

TABLA 4 EFECTO DE LA INTERACCION DE LOS ANTAGONISTAS CLASICOS DE LA SEROTONINA CON EL INDORRENATO SOBRE LA INGESTA

A. ALIMENTO	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
CINANSERINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	26.11	36.20 [#]	44.52 [#]	@
Dosis 3.0	31.075 [#]	31.231 [#]	30.271 [#]	@
Dosis 10.0	21.407	39.572 [#]	37.334 [#]	@
Dosis 30.0	765.724 [#]	154.135 [#]	242.822 [#]	@
M.C./g.l.	0.672/92	1.004/92	1.414/92	1.958/92
F(A)/F(AxB)	3.41*/1.48	0.49/1.62	0.24/1.38	3.19*/1.40
CIPROHEPTADINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	26.11	36.20 [#]	44.52 [#]	@
Dosis 3.0	167.80 [#]	60.16 [#]	433.01 [#]	@
Dosis 10.0	54.339 [#]	100.802 [#]	110.803 [#]	@
M.C./g.l.	0.679/96	0.875/96	0.974/96	2.516/96
F(A)/F(AxB)	25.89**/2.08	32.21**/3.90**	25.05**/7.05**	36.98**/5.95**
METISERGIDA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	26.11	36.20 [#]	44.52 [#]	@
Dosis 3.0	153.877 [#]	690.019 [#]	@	@
Dosis 10.0	435.186 [#]	137.121 [#]	264.540 [#]	@
M.C./g.l.	0.622/71	0.673/71	1.497/71	3.032/71
F(A)/F(AxB)	7.29*/0.87	2.86/3.53*	3.82*/2.09*	4.67*/0.86
B. AGUA.				
CINANSERINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	589.77 [#]	630.72 [#]	90.530 [#]	@
Dosis 3.0	6.995	16.306	15.480	@
Dosis 10.0	8.576	15.965	12.997	@
Dosis 30.0	46.775 [#]	40.546 [#]	58.469 [#]	@
M.C./g.l.	1.282/91	3.222/91	4.473/92	10.707/91
F(A)/F(AxB)	7.93**/3.03*	6.33**/1.21	3.68*/2.04*	3.61*/1.76
CIPROHEPTADINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	589.77 [#]	630.72 [#]	90.530 [#]	@
Dosis 3.0	6.127	7.015	14.068	@
Dosis 10.0	6.560	11.799	20.128	@
M.C./g.l.	0.769/96	1.275/96	2.632/96	10.775/94
F(A)/F(AxB)	28.64**/1.92*	40.86**/2.38*	11.64**/2.19*	18.47**/1.94*
METISERGIDA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	589.77 [#]	630.72 [#]	90.530 [#]	@
Dosis 3.0	0.852	4.681	133.090 [#]	@
Dosis 10.0	2.281	5.822	47.348 [#]	@
M.C./g.l.	0.735/71	2.374/71	3.881/71	11.568/70
F(A)/F(AxB)	67.42**/5.81**	33.44**/2.30*	1.33/1.35	1.05/1.20

Cada combinación se aplicó a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en mg/kg, calculada por interpolación, excepto en (#) estimada por extrapolación. Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). @ No fué posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001.

(10.0 y 30.0 mg/kg) y fue observable desde la primera hasta las 24 horas de acceso; en la tabla también se puede notar el incremento en la DE₅₀ de la FENF conforme incrementó la dosis del antagonista. Las diferencias entre el

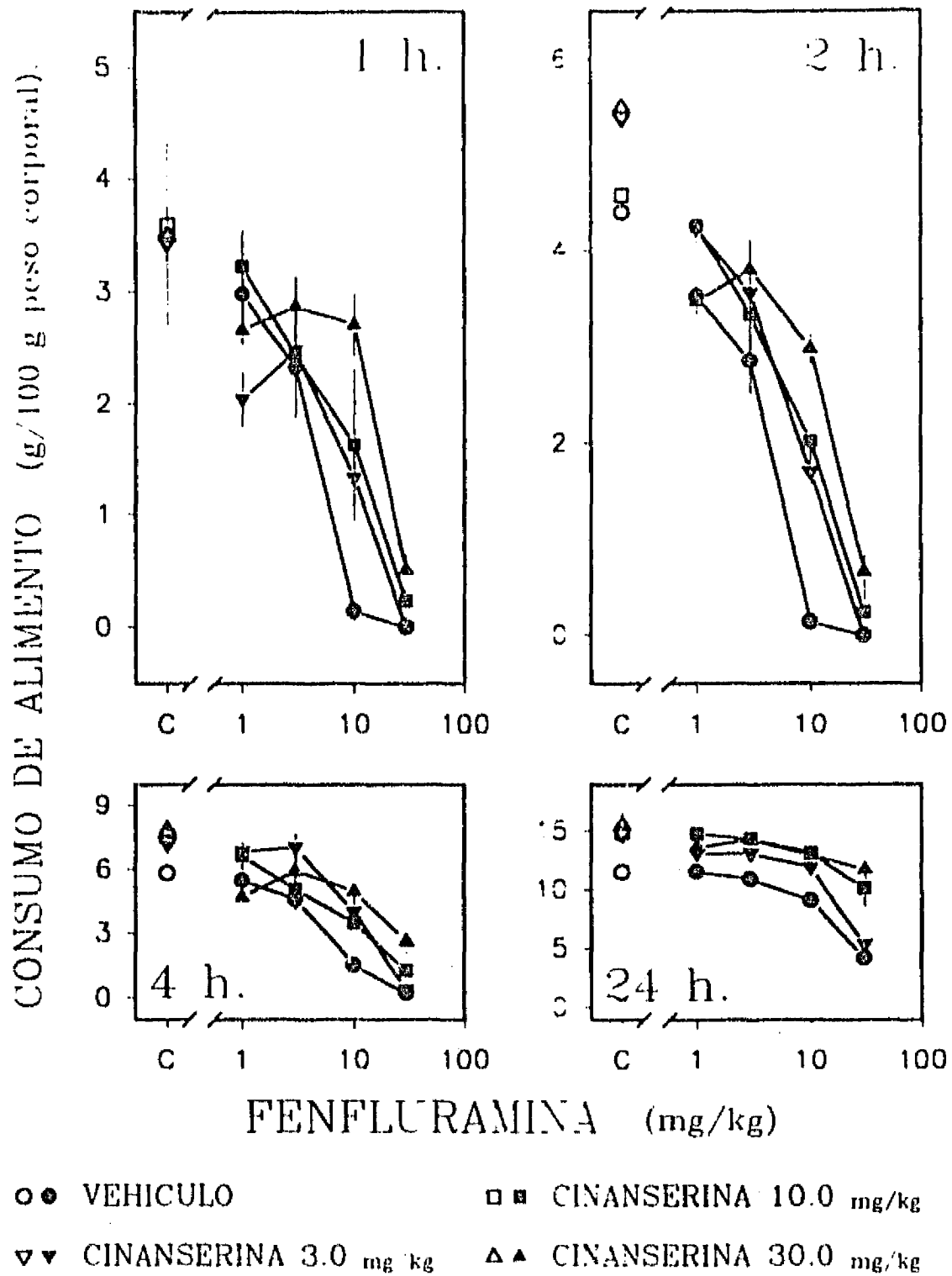
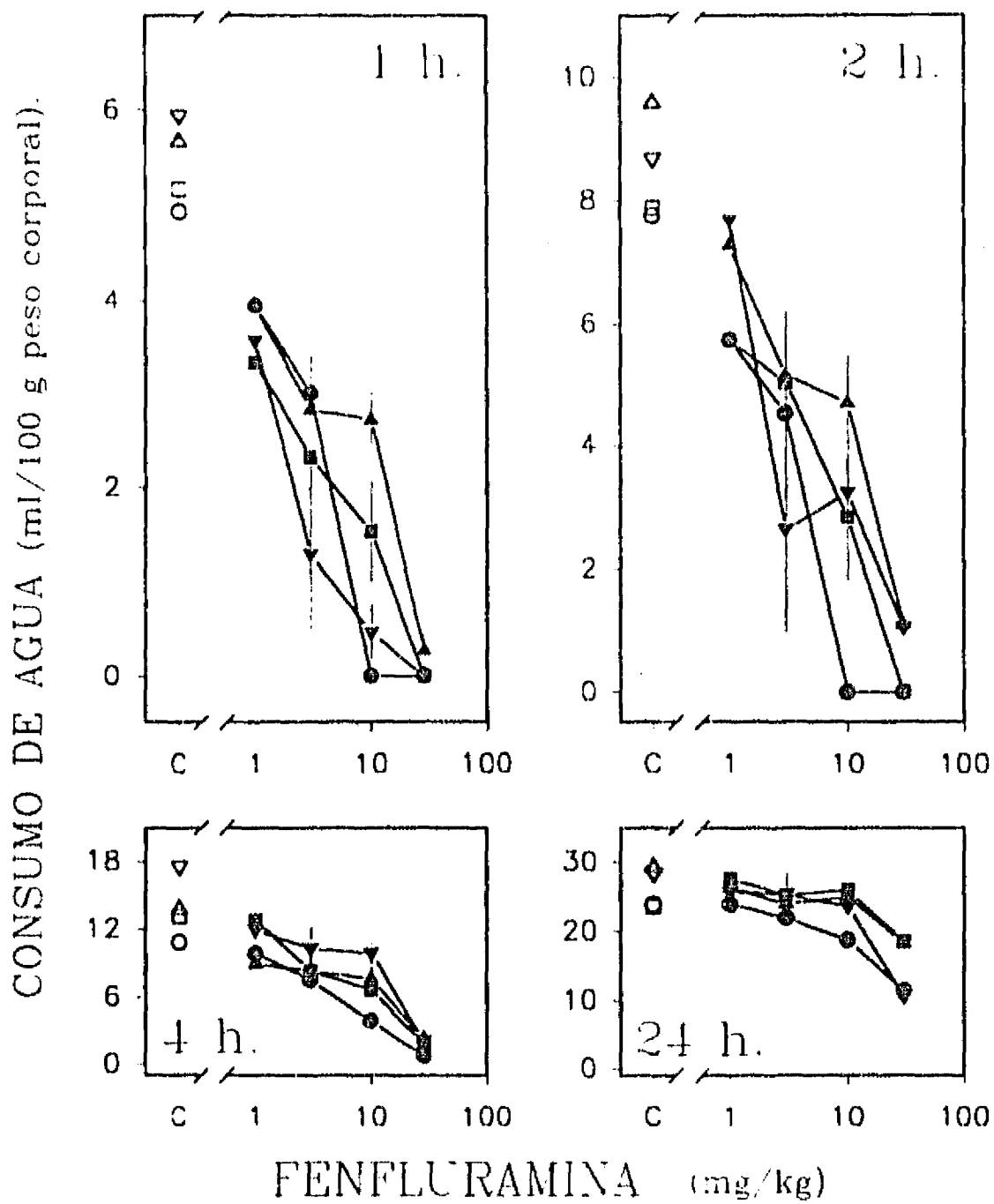


FIGURA 7. Efecto de la interacción de la cinanserina con la fenfluramina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de fenfluramina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) o 30.0 (triángulos) mg/kg de cinanserina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.



○● VEHICULO □■ CINANSERINA 10.0 mg/kg
 ▼▼ CINANSERINA 3.0 mg/kg ▲▲ CINANSERINA 30.0 mg/kg

FIGURA 8. Efecto de la interacción de la cinanserina con la fenfluramina sobre el consumo de agua. En las ordenadas se presenta el agua ingerida por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de fenfluramina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) o 30.0 (triángulos) mg/kg de cinanserina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; note la diferencia en las escalas.

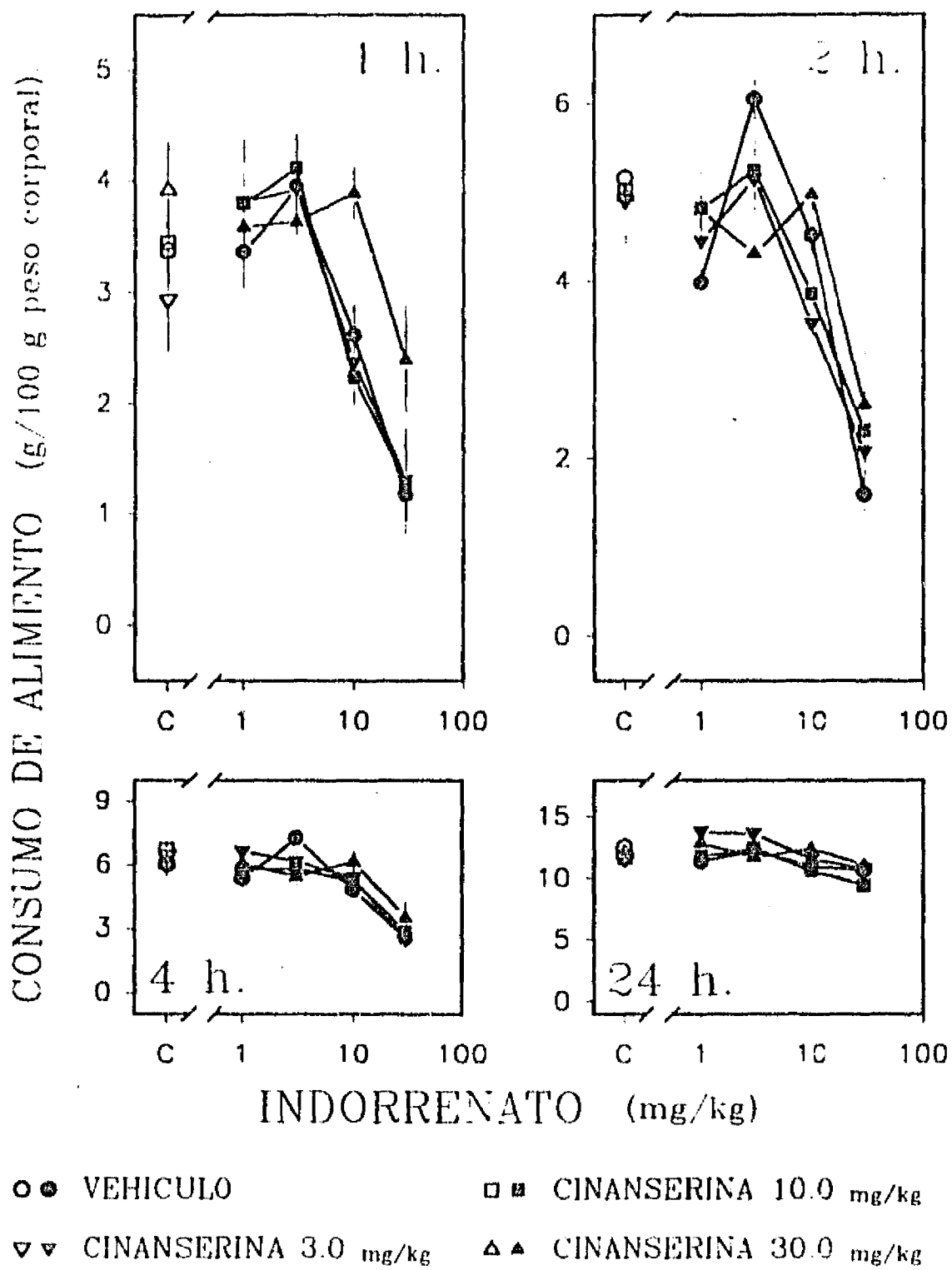


FIGURA 9. Efecto de la interacción de la cinanserina con el indorrenato sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de indorrenato. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) o 30.0 (triángulos) mg/kg de cinanserina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

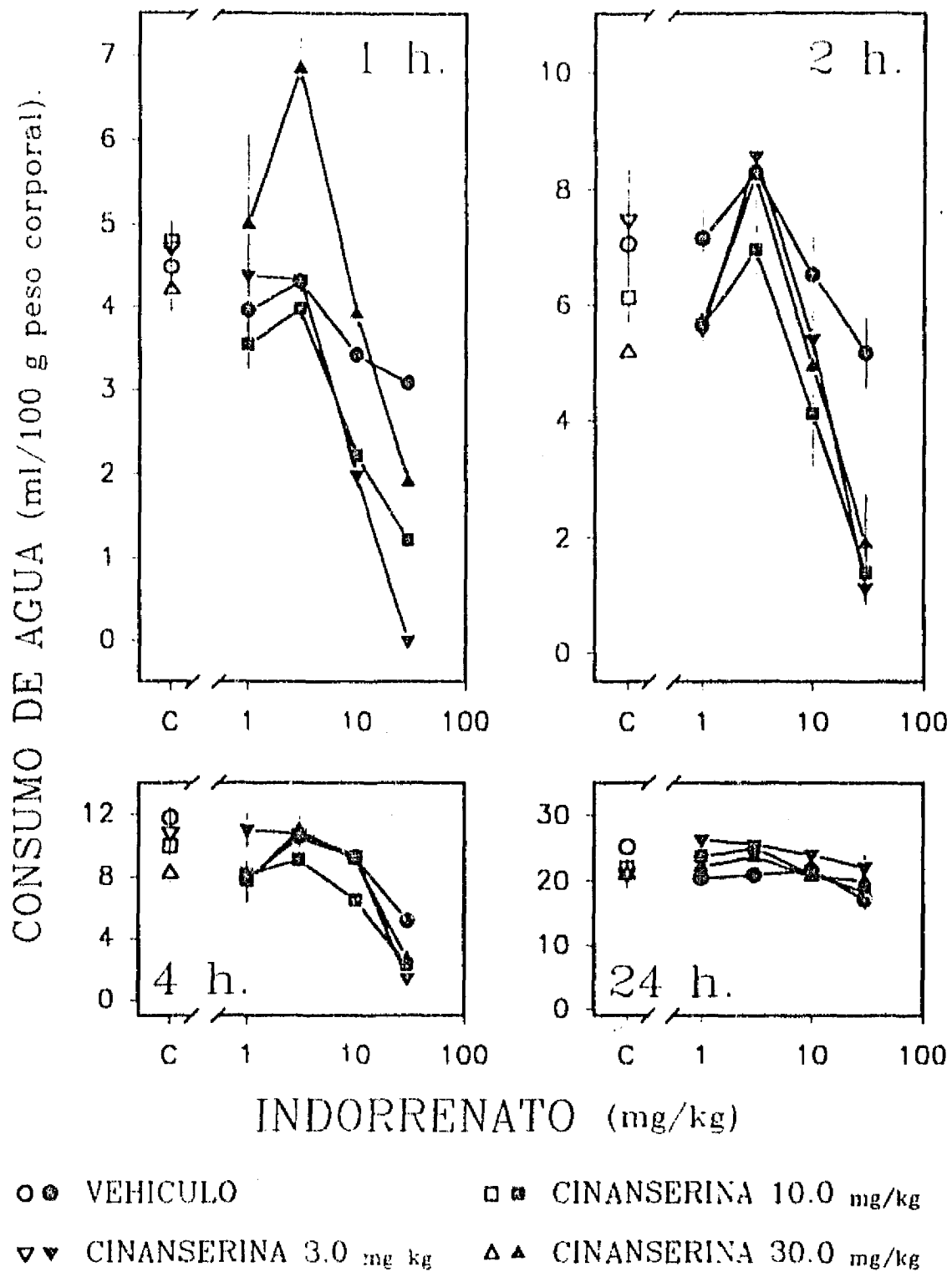


FIGURA 10. Efecto de la interacción de la cinanserina con el indorrenato sobre el consumo de agua. En las ordenadas se presenta el agua ingerida por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de indorrenato. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) o 30.0 (triángulos) mg/kg de cinanserina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

consumo del grupo control y los distintos grupos experimentales fueron estadísticamente significativas en los registros de 1, 4 y 24 horas. Se hace notar que las diferencias alcanzaron significancia estadística cuando el corrimiento de las curvas dosis-efecto tiende a ser paralelo, hay un buen desplazamiento entre las curvas correspondientes a las diferentes dosis del antagonista y, además, las curvas no se traslapan; en tales casos, además, se observó un incremento progresivo en la DE₅₀. En los casos en los que las curvas se traslaparon, o los desplazamientos fueron pequeños, no se encontraron diferencias estadísticas aunque fue visible en las gráficas el desplazamiento de la curva dosis-efecto (v.gr. Gráfica 8, consumo durante la segunda hora).

En el caso del consumo de agua (Figura 8, Tabla 3b) se observó un efecto bifásico: la CINAN incrementó el efecto de la dosis de 3.0 mg/kg de FENF, pero revirtió el efecto de las dosis de 10.0 y 30.0 mg/kg de FENF. El antagonismo ejercido por la CINAN sobre el efecto de la FENF sólo fue significativo en el registro del consumo a las 24 horas (Tabla 3b); las DE₅₀s de la FENF después del pretratamiento con la CINAN reflejaron el efecto bifásico observado en la gráfica correspondiente.

Cuando se estudió el caso de la interacción de la CINAN con el INDO (Figura 9) sobre el consumo de alimento, se pudo observar que la dosis mayor de CINAN (30.0 mg/kg) revirtió claramente las dosis mayores de INDO. Las dosis menores de CINAN se traslaparon o no desplazaron lo suficiente la curva dosis-efecto del INDO, razón por la cual no se encontraron diferencias significativas a pesar de que se observaron incrementos en la DE₅₀ del INDO cuando se aplicó el pretratamiento con las diferentes dosis de CINAN (Tabla 4b). Respecto al consumo de agua se pudo observar que la CINAN tendió a incrementar el efecto del INDO, aunque tal efecto aparentemente no guardó relación con la dosis de CINAN empleada.

En las Figuras 11 a 14 se presenta el efecto de la interacción entre varias dosis de la CIPRO con la curva dosis-efecto de la FENF (Figuras 11 y 12) e INDO (Figuras 13 y 14); a semejanza con las figuras previas, se presenta el alimento (Figuras 11 y 13) o agua (Figuras 12 y 14) consumidos por cada 100 g de peso corporal de los sujetos en función de las dosis de los fármacos. Las dosis de CIPRO empleadas fueron 3.0 y 10.0 mg/kg. Se presenta un resumen de la interacción de la administración de la CIPRO con FENF (Tabla 3) e INDO (Tabla 4) sobre el consumo de alimento (Sección A) y agua (Sección B). Las características de estas tablas son similares a las presentadas previamente.

Se puede observar (Figura 11) que el pretratamiento con la CIPRO recorrió a la derecha la curva dosis-efecto de la FENF, es decir, la CIPRO previno el efecto anoréxico de la FENF; tal antagonismo fue notorio con las dosis altas de FENF. En algunos casos, el efecto de la interacción de la CIPRO con las dosis bajas de INDO no fue claro pues las curvas se entrecruzaron; en la Tabla correspondiente (3a) se puede observar que la DE₅₀ de la

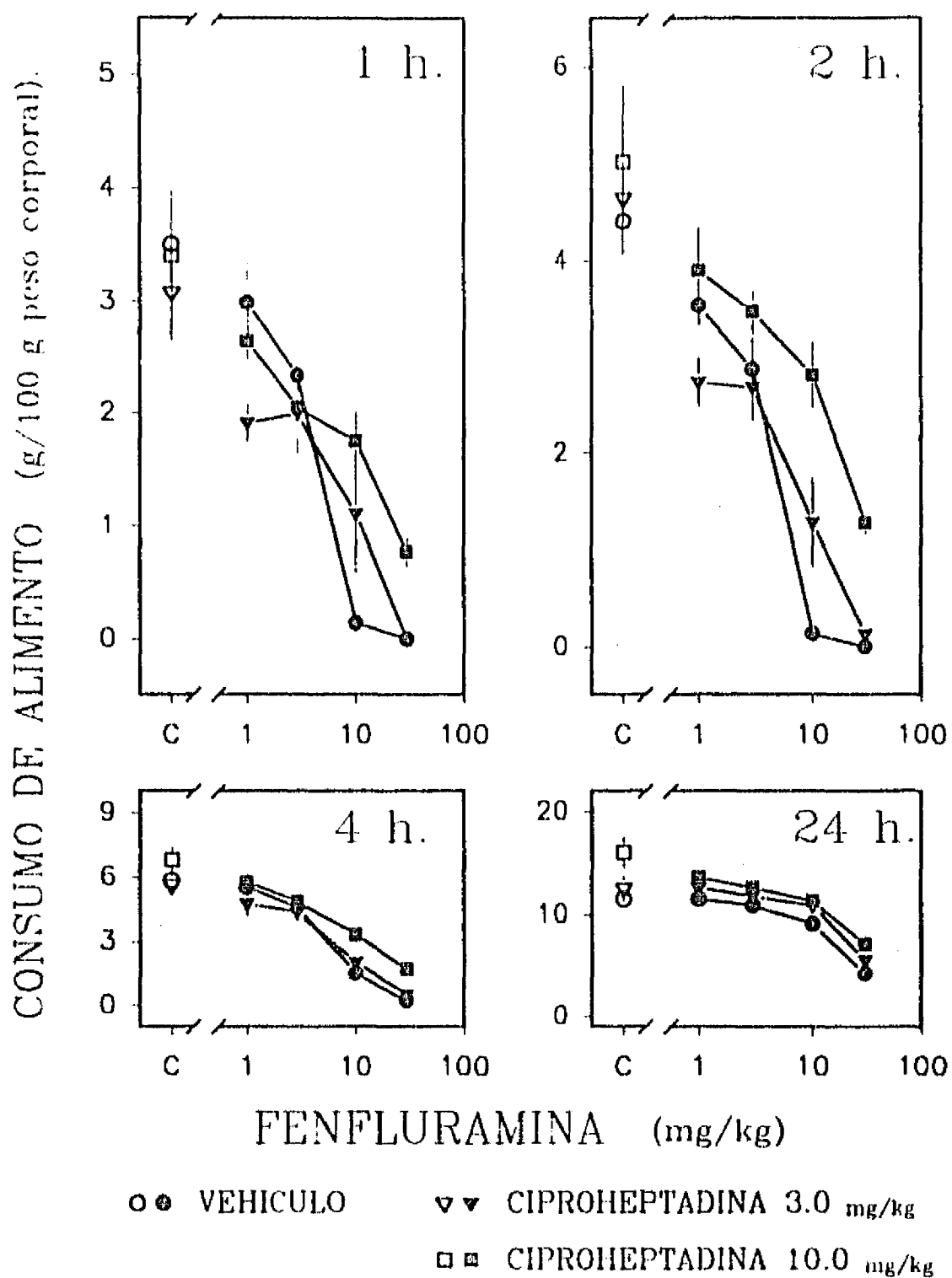


FIGURA 11. Efecto de la interacción de la ciproheptadina con la fenfluramina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de fenfluramina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) o 30.0 (triángulos) mg/kg de ciproheptadina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

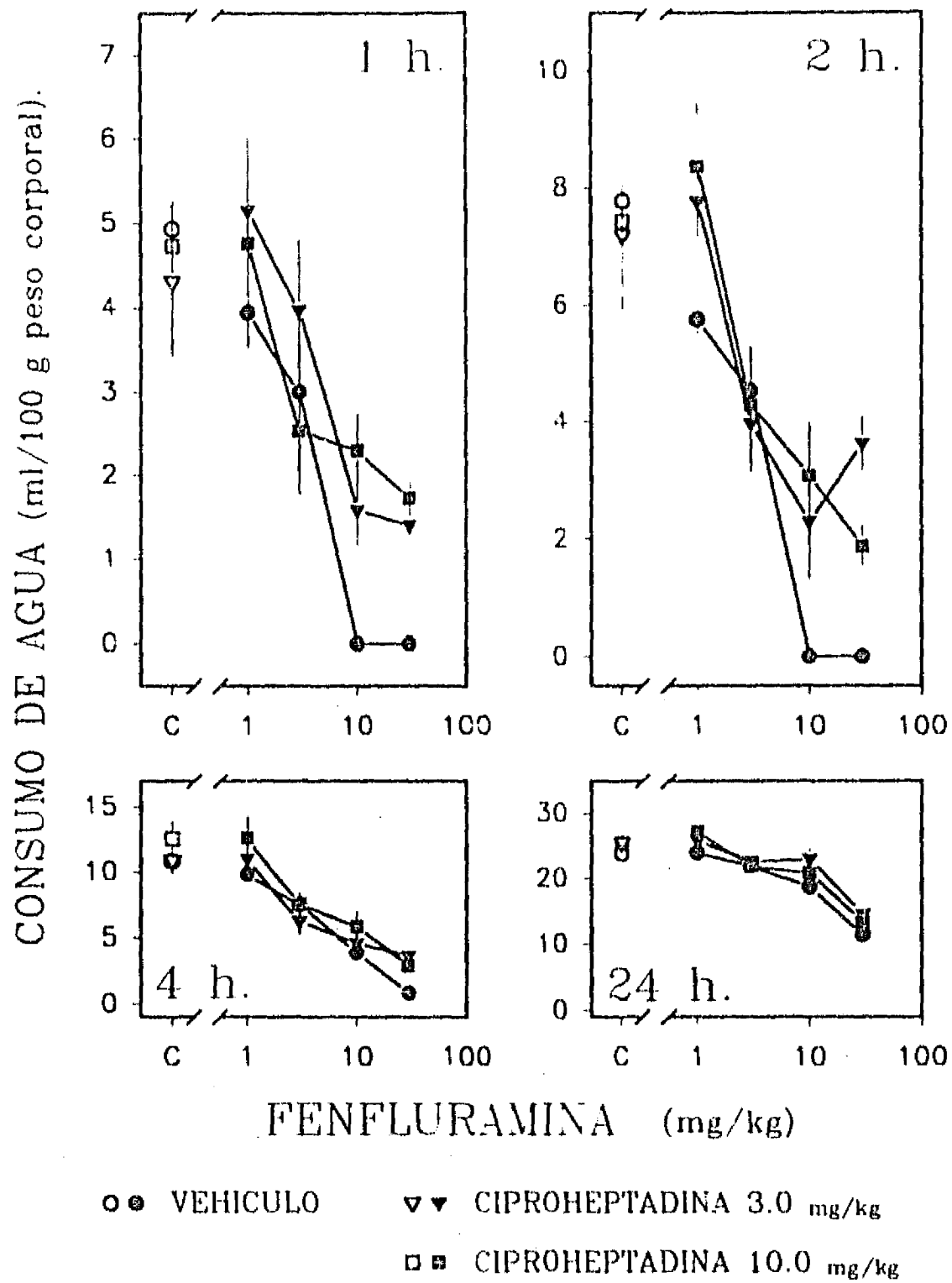


FIGURA 12. Efecto de la interacción de la ciproheptadina con la fenfluramina sobre el consumo de agua. En las ordenadas se presenta el agua ingerida por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de fenfluramina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) o 30.0 (triángulos) mg/kg de ciproheptadina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

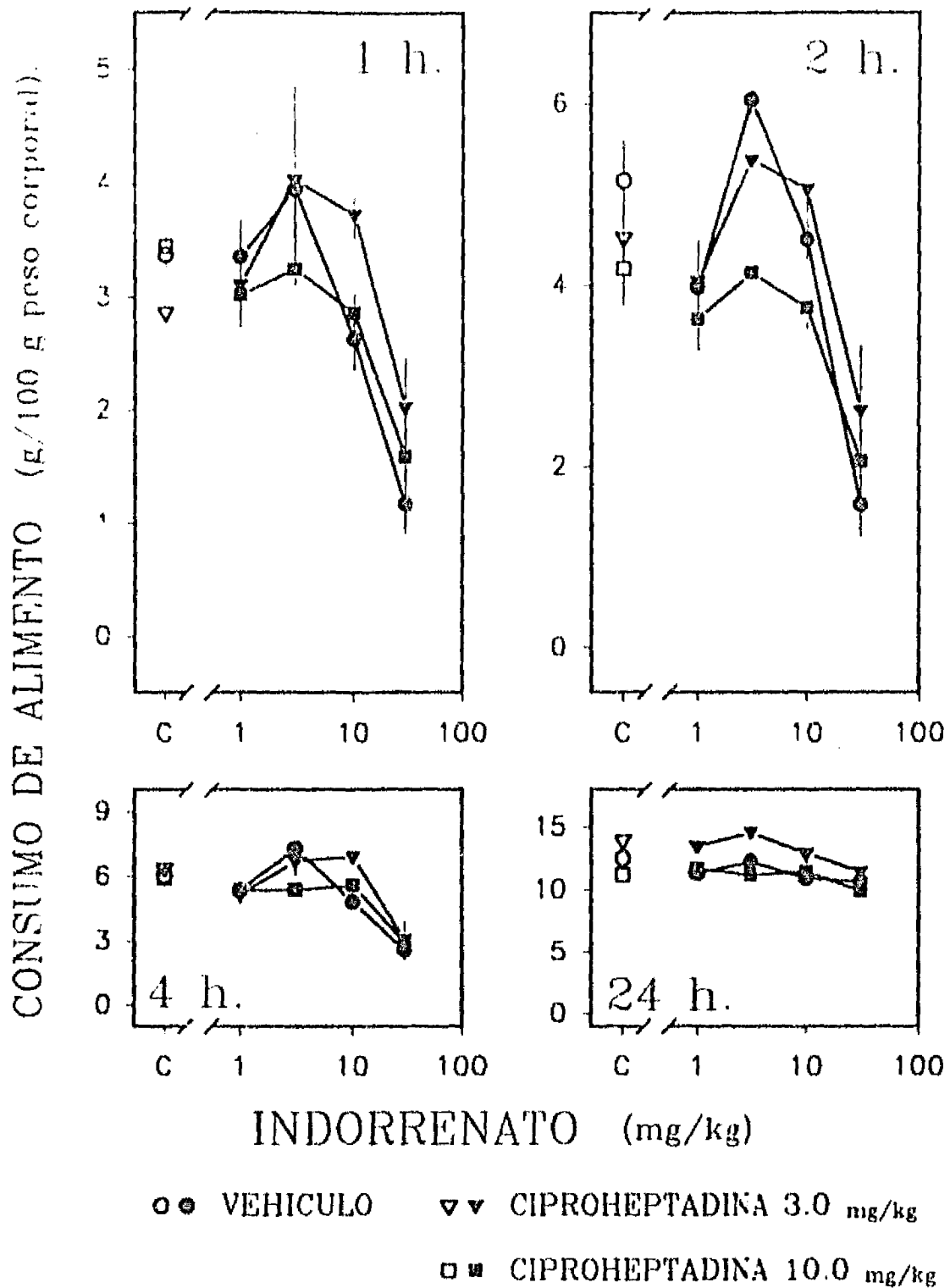


FIGURA 13. Efecto de la interacción de la ciproheptadina con el indorrenato sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de indorrenato. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) o 30.0 (triángulos) mg/kg de ciproheptadina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

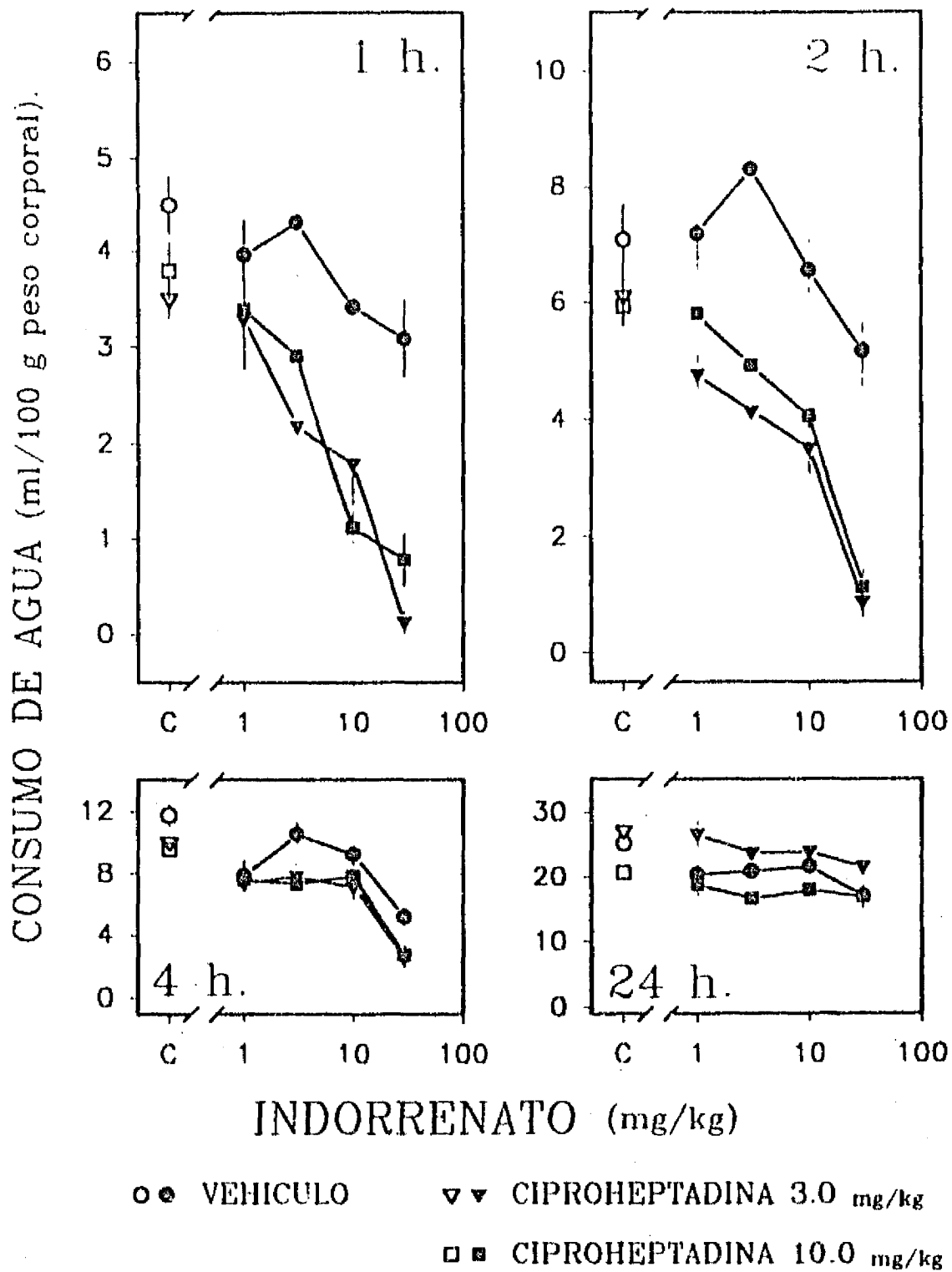


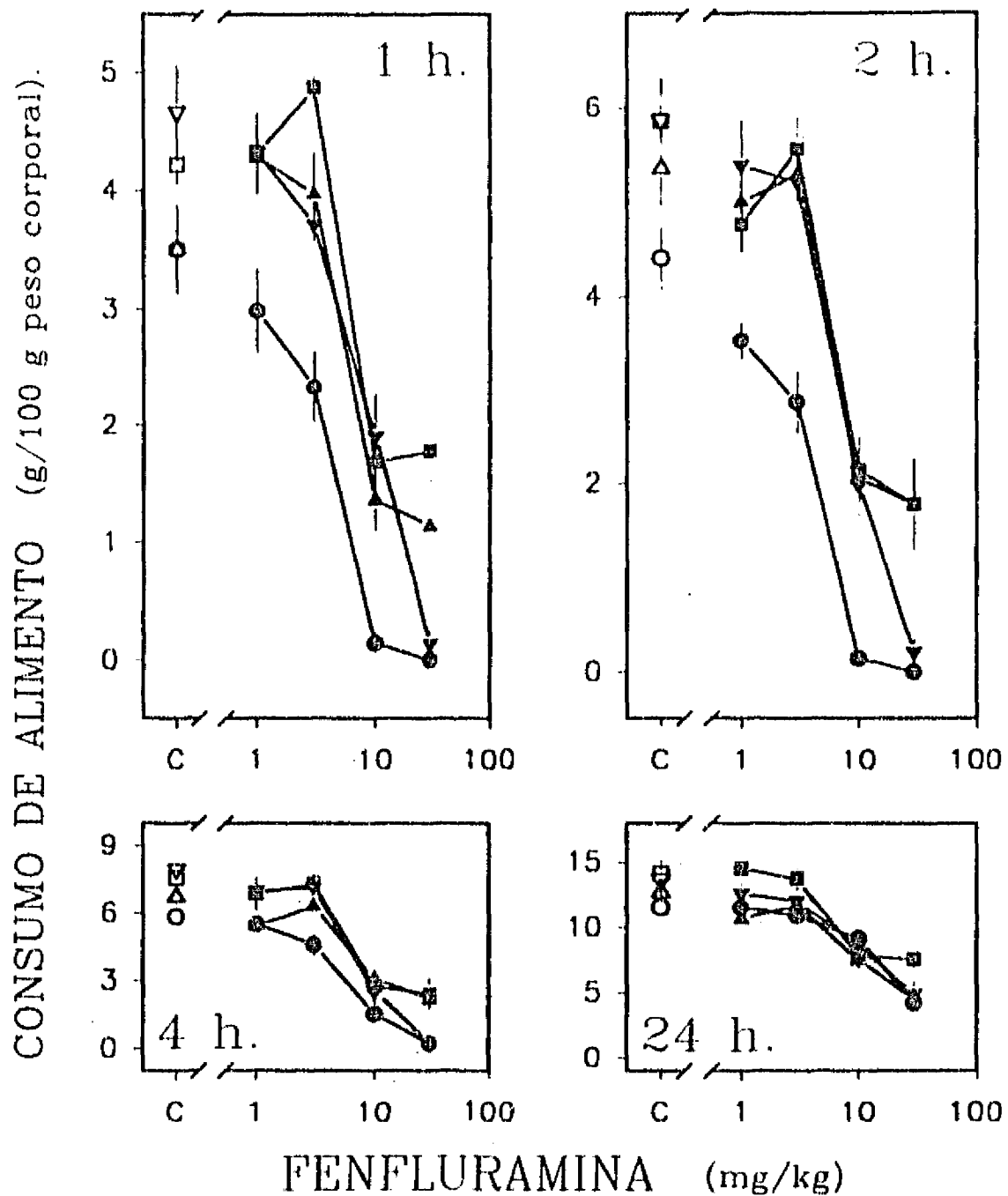
FIGURA 14. Efecto de la Interacción de la ciproheptadina con el indorrenato sobre el consumo de agua. En las ordenadas se presenta el agua ingerida por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de indorrenato. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) o 30.0 (triángulos) mg/kg de ciproheptadina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

FENF incrementó conforme incrementó la dosis de CIPRO y que se produjeron diferencias significativas en el factor pretratamiento con antagonista. Se evaluó la interacción de la curva dosis-efecto de la FENF con una dosis mayor de CIPRO (30.0 mg/kg), aunque no se incluyó en las gráficas tal interacción en virtud de que tal dosis de CIPRO disminuyó por sí sola el consumo de alimento y, por tanto, da la impresión de una potenciación del efecto anoréxico de la FENF; sin embargo, en todos los registros del consumo se observó que la dosis de 30.0 mg/kg de CIPRO fue capaz de prevenir el efecto de la dosis de 30.0 mg/kg de FENF (Tabla 3a). En el caso del consumo de agua, a semejanza con el consumo de alimento, se observó (Figura 12) que la CIPRO previno el efecto de la FENF, aunque en algunos casos se entrecruzaron las curvas dosis-efecto en la zona de las dosis menores; también se observó, aunque no se incluyó en la gráfica, que la dosis de 30.0 mg/kg de CIPRO incrementó el efecto de la FENF, posiblemente por un efecto tóxico de la CIPRO o por la adición del propio efecto de la CIPRO sobre el consumo de agua. Las diferencias significativas encontradas se reportan en la Tabla 3b.

En el caso de la interacción de la CIPRO con el INDO se observó que el antagonista previno el efecto anoréxico del INDO (Figura 13), el efecto fue claro con la dosis de 3.0 mg/kg de CIPRO (Cuadros); con la dosis mayor de CIPRO (10.0 mg/kg) prácticamente no se observó antagonismo pues se sumó el efecto del INDO con el efecto que la CIPRO tiene sobre el consumo de alimento. También se estudió la interacción del INDO con 30.0 mg/kg de CIPRO aunque no se incluyó en la gráfica pues se observó un incremento en el efecto del INDO, posiblemente debido a los efectos tóxicos que la CIPRO tiene a tales dosis. En la Tabla 4a se puede observar que las interacciones (Factor Antagonismo) resultaron significativas durante las 24 horas que duró el registro del consumo de alimento; también se puede observar el incremento en la DE_{50} del INDO con la dosis de 3.0 mg/kg de CIPRO; en cambio el efecto que ejerció la dosis de 30.0 mg/kg se manifestó como un incremento en la DE_{50} del INDO.

En la Figura 14 se puede observar que la CIPRO no previno el efecto del INDO; por el contrario, todas las dosis evaluadas de la CIPRO incrementaron el efecto que el INDO tuvo sobre el consumo de agua, es decir, se produjo una mayor reducción en el consumo de agua con la administración conjunta del INDO y de la CIPRO que cuando se administró únicamente el INDO. En la Tabla correspondiente (4b) se puede observar que se redujeron las DE_{50} s del INDO con cualquier dosis del pretratamiento con CIPRO; todas las interacciones fueron significativas durante las 24 horas que duró el registro.

En las Figuras 15 a 18 se presenta el efecto de la interacción entre varias dosis de la METIS con la curva dosis-efecto de la FENF (Figuras 15 y 16) e INDO (Figuras 17 y 18); los ejes y características de las gráficas son similares a los de las gráficas previas. El resumen de la interacción de la administración de la METIS con la FENF e INDO se presenta en las Tablas 3 y 4. Las características de las tablas son similares a las tablas previas.



○ ● VEHICULO ◻ ◻ METISERGIDA 10.0 mg/kg
 ▼ ▼ METISERGIDA 3.0 mg/kg ▲ ▲ METISERGIDA 30.0 mg/kg

FIGURA 15. Efecto de la interacción de la metisergida con la fenfluramina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de fenfluramina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) o 30.0 (triángulos) mg/kg de metisergida. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

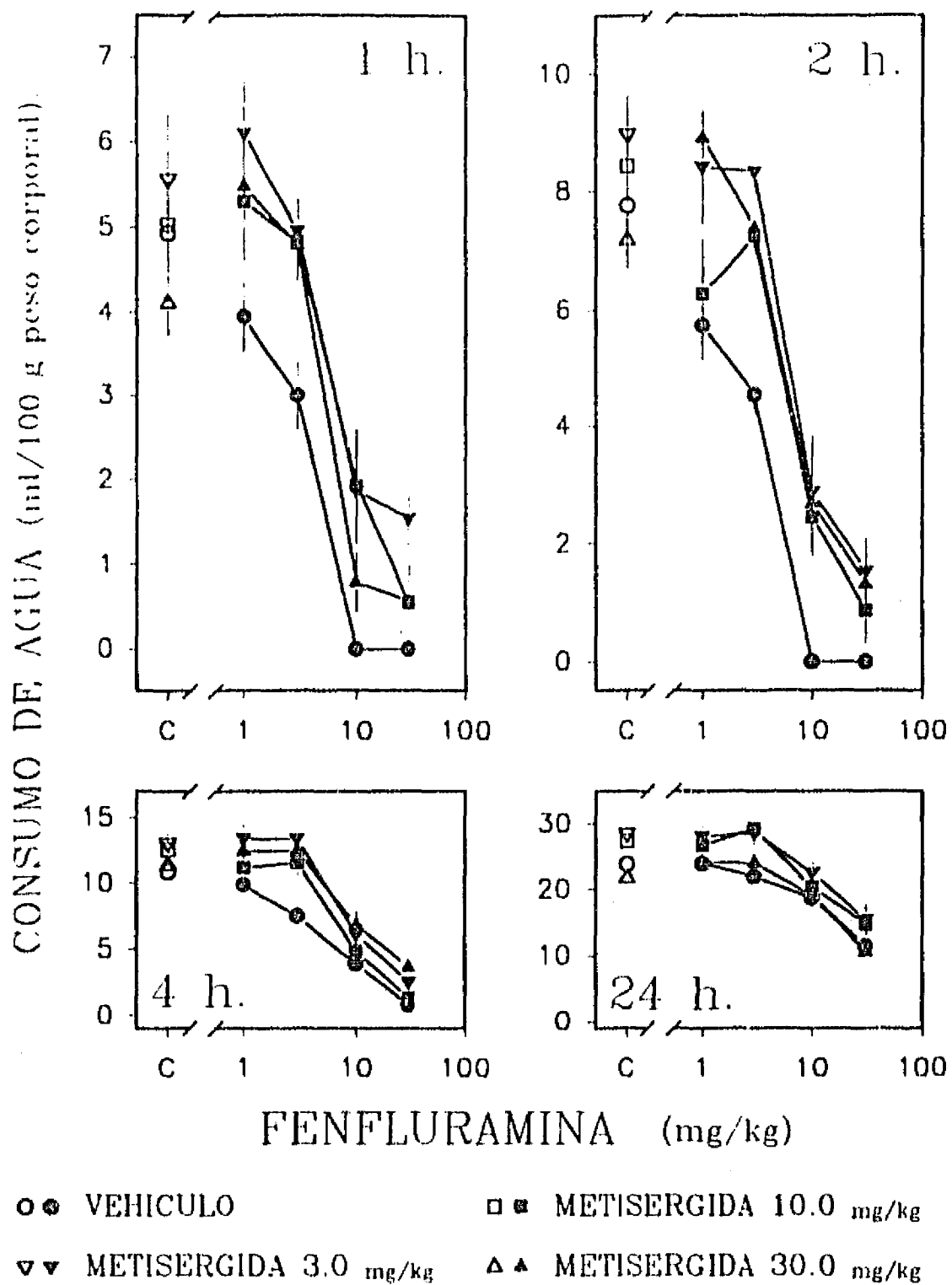


FIGURA 16. Efecto de la interacción de la metisergida con la fenfluramina sobre el consumo de agua. En las ordenadas se presenta el agua ingerida por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de fenfluramina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) o 30.0 (triángulos) mg/kg de metisergida. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

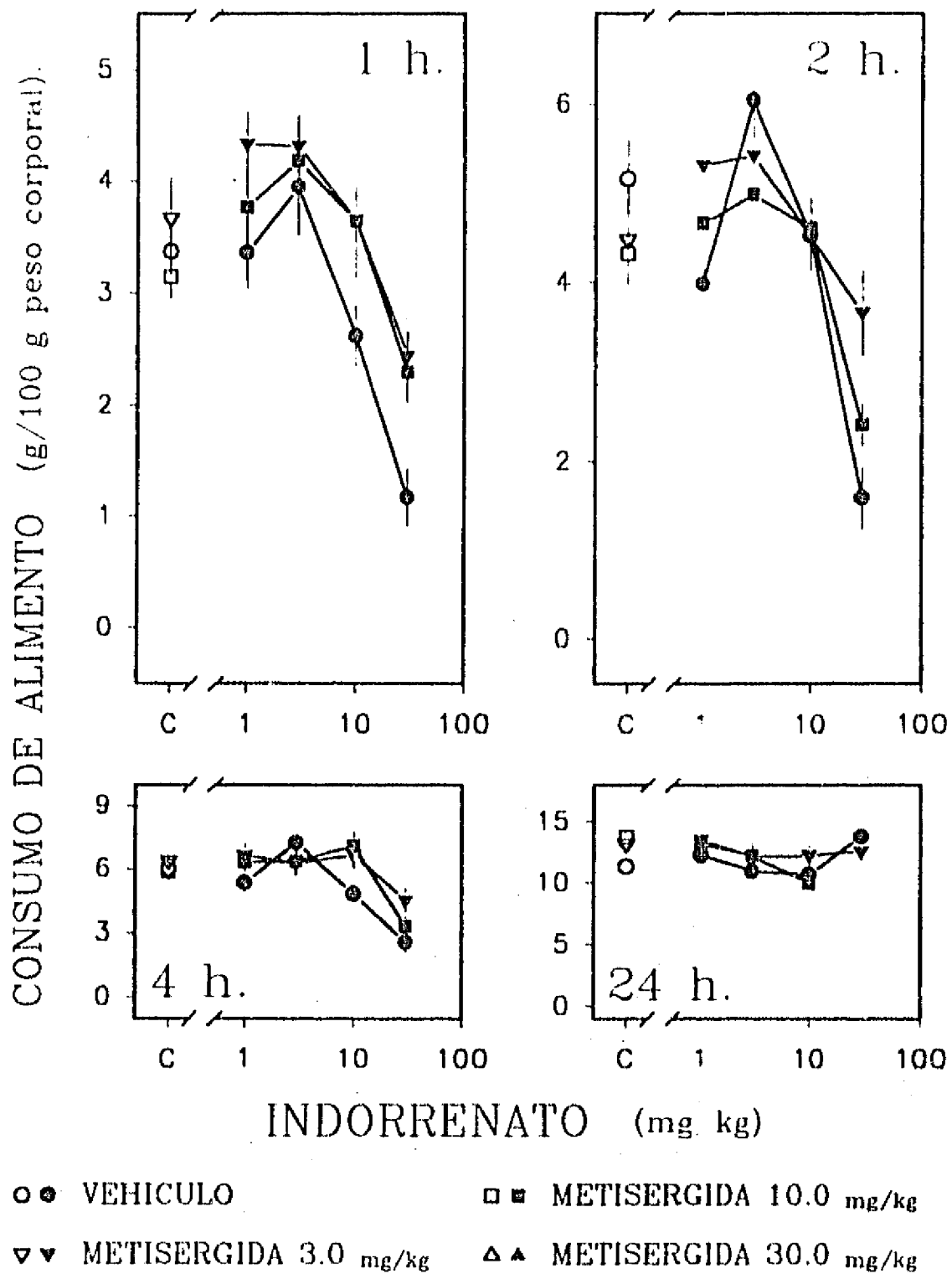


FIGURA 17. Efecto de la interacción de la metiserghida con el indorrenato sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de indorrenato. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) o 30.0 (triángulos) mg/kg de metiserghida. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

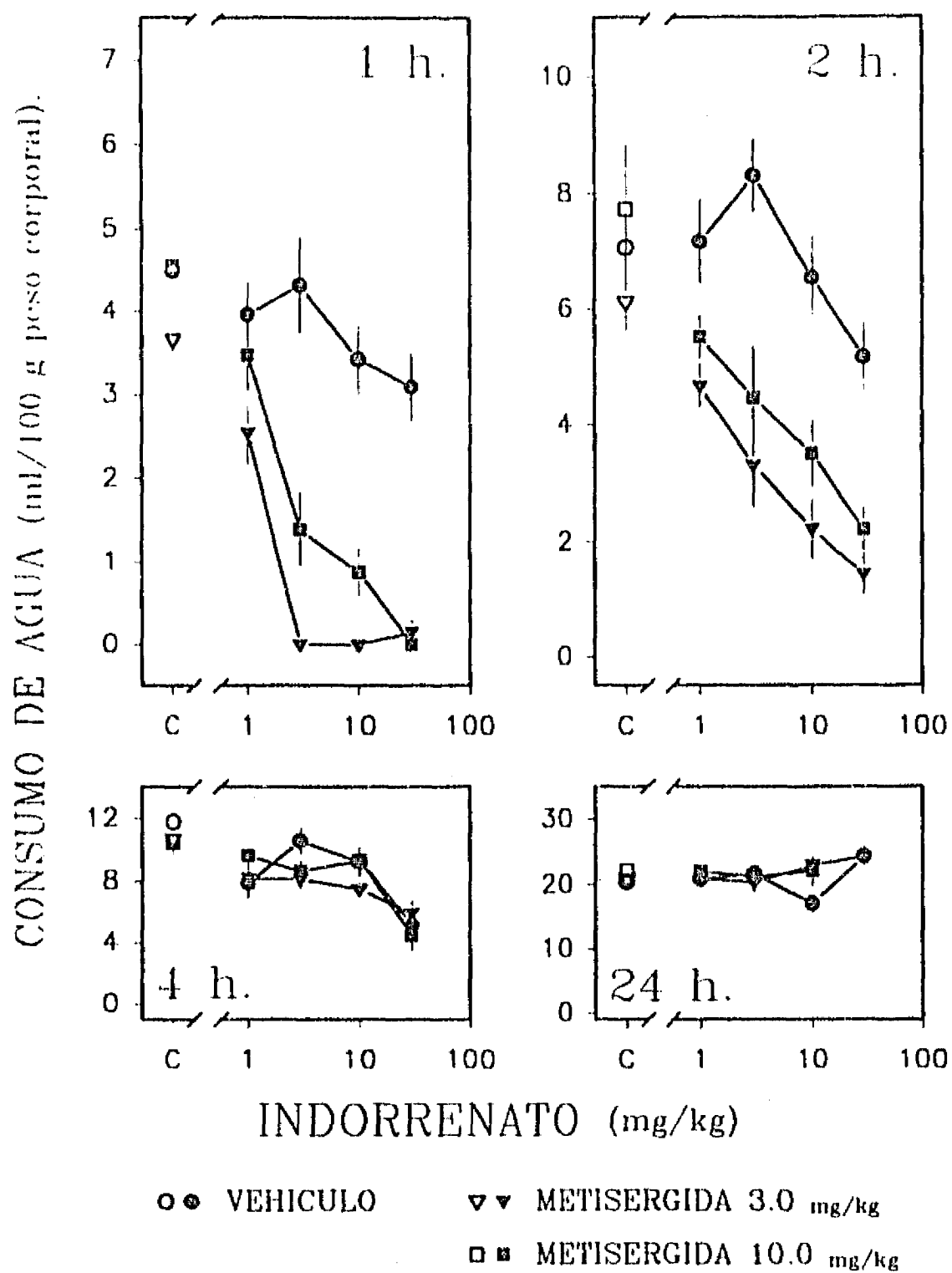


FIGURA 18. Efecto de la interacción de la metisergida con el indorrenato sobre el consumo de agua. En las ordenadas se presenta el agua ingerida por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de indorrenato. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) o 30.0 (triángulos) mg/kg de metisergida. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

La METIS desplazó a la derecha la curva dosis-efecto de la FENF, es decir, previno el efecto anoréxico de la FENF (Figura 15); sin embargo, el antagonismo ejercido por las dosis mayores de METIS (10.0 y 30.0 mg/kg) produjeron esencialmente el mismo antagonismo que la dosis de 3.0 mg/kg. En la Tabla 3 se puede observar que, a pesar de no ser tan evidente en las gráficas, las DE₅₀ de la FENF incrementaron en función de la dosis de METIS empleada; en la Tabla también se puede observar que hubo diferencias significativas en los registros de 1 y 4 horas entre los grupos con las diferentes dosis de la METIS.

El pretratamiento con METIS también revirtió el efecto de la FENF sobre el consumo de agua, aunque las curvas dosis-efecto de la FENF después de las diferentes dosis de METIS se entrecruzaron y no se observó que tales curvas se diferenciaron respecto a la dosis del antagonista o que el efecto de las dosis mayores (10.0 y 30.0 mg/kg) fuese superior al de la dosis de 3.0 mg/kg de METIS. En la Tabla 3b se puede observar que la DE₅₀ de FENF incrementó, pero este incremento no guardó relación con la dosis de METIS empleada.

En la Figura 17 se observa el efecto del pretratamiento con METIS sobre las curvas dosis-efecto del INDO. Se observa que el efecto del INDO se revirtió por el pretratamiento con METIS, sin embargo se logró el mismo grado de antagonismo con una dosis de 3.0 mg/kg de METIS que con una dosis de 10.0 mg/kg, así, cuando se estudiaron estas interacciones se omitió el estudio de la dosis mayor de METIS (30.0 mg/kg) por considerar que el estudio de tal interacción no añadía conocimiento alguno. En la tabla 4a. se puede observar que la administración de METIS produjo incrementos en la DE₅₀ del INDO; en algunos casos (registro después de 2 y 4 horas) se observaron diferencias significativas entre los grupos que tuvieron diferentes niveles de dosis de la METIS.

A semejanza con la CIPRO, la METIS no previno, sino que por el contrario, aumentó el efecto que el INDO tuvo sobre el consumo de agua (Figura 18). El efecto fue claramente visible en los registros correspondientes al acceso durante 1 y 2 horas y desapareció en los registros de 4 y 24 horas de acceso. En la Tabla 4b se pueden apreciar las reducciones que en la DE₅₀ del INDO generó el pretratamiento con METIS; aunque hubo diferencias significativas en los registros después de 1 y 4 horas de acceso, los decrementos en las DE₅₀s no estuvieron en función de la dosis de METIS empleada.

DISCUSIÓN.

Los resultados previamente descritos, a saber, que la CINAN, CIPRO y METIS previenen, en mayor o menor medida, el efecto anoréxico del INDO, a semejanza como previenen el efecto anoréxico de la FENF, sugieren que el

efecto anoréxico del INDO es mediado por mecanismos serotoninérgicos.

Diversos autores han reportado que la cinanserina (Clineschmidt y col., 1974) y la ciproheptadina (Kruk, 1973; Clineschmidt y col., 1974; Garattini y col., 1975b en Clineschmidt y Bunting, 1980) previenen el efecto anoréxico de la FENF. El efecto hipotérmico, gran parte de los efectos conductuales y el efecto anoréxico de la FENF fueron prevenidos por la administración de METIS (Jespersen y Scheel-Kruger, 1970; Southgate y col., 1971; Clineschmidt y col., 1974; Barrett y McSharry, 1975). La CINAN, la CIPRO y la METIS (Hong y Pardo, 1966; Trulson y col., 1982) también previenen los efectos conductuales y anoréxicos de la QUIP. Asimismo se ha presentado evidencia de que la metergolina bloqueó el efecto anoréxico de la FENF (Funderburk y col., 1971; Jespersen y Scheel-Kruger, 1973; Clineschmidt y col., 1974; Kruk y col., 1976). El efecto antagonista de la metergolina o metisergida es específico a los agonistas serotoninérgicos ya que se ha demostrado que las dosis capaces de revertir el efecto de la FENF, sólo producen un antagonismo marginal del efecto de la ANFE (Clineschmidt y col., 1974; Jespersen y Scheel-Kruger, 1973).

El rango de dosis estudiado aquí incluye gran parte de las dosis empleadas por otros autores; así, la CINAN fue estudiada en un rango de 10.8 a 24.3 mg/kg (Clineschmidt y col., 1974) y la CIPRO entre 0.4 y 1.6 mg/kg (Clineschmidt y col., 1974; Kruk, 1973; Garattini y col., 1975b, en Clineschmidt y Bunting, 1980). La METIS se ha estudiado en un rango más amplio que incluyó la administración intravenosa de 0.5 mg/kg (Jespersen y Scheel-Kruger, 1970), de 20.0 mg/kg s.c. (Southgate y col., 1971) y de 0.1 a 5.0 i.p. (Barrett y McSharry, 1975; Clineschmidt y col., 1974; Jespersen y Scheel-Kruger, 1973; Schmitt, 1973)

Con los resultados obtenidos se demostró que el pretratamiento con CINAN y CIPRO puede dissociar el efecto que tiene el INDO sobre el consumo de alimento del efecto que tiene sobre el consumo de agua, ya que la CINAN y la CIPRO son capaces de prevenir el efecto anoréxico en tanto que aumentan el efecto que tiene el INDO sobre el consumo de agua. En el caso de la FENF también se observa que la CINAN aumenta el decremento sobre el consumo de agua inducido por las dosis bajas de FENF. En el caso de la CINAN tales resultados indicaron que la reducción en el consumo de alimento producida por los agonistas serotoninérgicos es independiente del efecto que estos tienen sobre el consumo de agua; sin embargo, la reducción en el consumo de agua inducida por la CIPRO probablemente explique su efecto.

En algunos casos, como en el de la interacción de la CINAN con la FENF, probablemente no se observó un antagonismo mayor sobre el consumo de alimento (Figura 7) porque por sí sola la CINAN produjo un decremento en el consumo de alimento (Figura 5); por tanto, la convergencia y el traslapamiento entre las curvas dosis-efecto de la FENF con las de CINAN-FENF explican la ausencia de resultados significativos con el análisis de varianza, aunque

claramente sea visible el antagonismo de las dosis altas de CINAN sobre el efecto anoréxico del INDO. Fenómenos como éste sugieren que si bien es importante el análisis estadístico, la ausencia de diferencias significativas no quiere decir que el antagonista fue incapaz de prevenir el efecto del agonista.

Como se mencionó en la introducción de la tesis, en el caso de la metisergida existen reportes contradictorios porque en algunos casos se ha reportado que la METIS es incapaz de antagonizar el efecto anoréxico de la FENF (Jespersen y Scheel-Kruger, 1973; Schmitt, 1973) o que tiene un efecto bifásico (Blundell y col., 1973) pues produjo un antagonismo completo del efecto de la FENF en la primera hora, no se observó antagonismo alguno durante las siguientes 4 horas y se observó una potenciación progresiva del efecto anoréxico de la FENF durante las siguientes 7 horas. En nuestro caso, la observación correspondió con un efecto antagonista de la METIS sobre el efecto de la FENF e INDO, aunque la desaparición del efecto antagonista en el registro del consumo a las cuatro horas posiblemente correspondió con el efecto bifásico que tiene la METIS; sin embargo, como no se registro el consumo entre las 4 y 24 horas de acceso es imposible contestar si en nuestro caso también se manifestó el efecto bifásico de la METIS.

Se puede concluir que el efecto anoréxico del indorrenato corresponde a la participación de mecanismos serotoninérgicos ya que los antagonistas clásicos de la serotonina (cinanserina, ciproheptadina y metisergida) son capaces de prevenir tal efecto, a semejanza con la fenfluramina. También se debe mencionar que el análisis farmacológico de los efectos del indorrenato permite concluir que su efecto anoréxico es independiente del efecto que tiene el indorrenato sobre el consumo de agua.

IX. INTERACCIÓN DEL INDORRENATO CON EL ANTAGONISTA DOPAMINÉRGICO HALOPERIDOL: COMPARACIÓN CON LA FENFLURAMINA Y LA ANFETAMINA.

De los mecanismos neuroquímicos involucrados en la regulación de la ingesta de alimento, los mecanismos dopaminérgicos son de los que ha recibido mayor atención a raíz del estudio del efecto anoréxico de la anfetamina (ANFE). Se ha demostrado que la ANFE incrementa la síntesis y liberación de dopamina (DA) (Costa y Groppetti, 1970) y que los antagonistas dopaminérgicos haloperidol (Abdallah y col., 1976; Clineschmidt y col., 1974; Frey y Shulz, 1973; Heffner y col., 1977; Zigmond y col., 1980), pimozida (Kruk, 1973; Kruk y col., 1976), penfluridol (Samanin y col., 1977c) y espiroperidol (Heffner y col., 1977; Zigmond y col., 1980) reducen el efecto anoréxico de la ANFE.

En virtud de la importancia que tienen los mecanismos dopaminérgicos en la regulación de la ingesta de alimento fue necesario determinar si en el efecto anoréxico del indorrenato también participan mecanismos dopaminérgicos. Es importante evaluar tal posibilidad en vista de que se ha descrito (Benítez King y col., 1991a) que las concentraciones de ácido homovanílico (HVA) y 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) decrecieron a consecuencia de la administración del INDO, aunque éstas se restablecen en el transcurso de 24 h. La modificación en el metabolismo de la DA se puede explicar por una estimulación de los receptores a la DA o bien, por las interacciones entre el sistema serotoninérgico y dopaminérgico descritas previamente en el estriado (v.gr. efectos de la QUIP, Grabowska y col., 1974a). Si el INDO ejerce su efecto anoréxico a través de la estimulación de los receptores dopaminérgicos deberíamos observar que el antagonista dopaminérgico haloperidol (HALOP) es capaz de prevenir el efecto anoréxico del indorrenato. Para efectos de comparación, también se exploró la interacción del haloperidol con el agonista serotoninérgico fenfluramina y con el agonista catecolaminérgico anfetamina.

MÉTODO.

Sujetos: Se utilizaron 150 ratas machos albinas de la cepa Wistar con un peso corporal de 200-350 g. Los animales se obtuvieron del bioterio del Instituto Miles de Terapéutica Experimental de los Laboratorios Miles de México S.A. de C.V. o del bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Las condiciones de alojamiento y alimentación fueron como las descritas en la sección de MÉTODO GENERAL.

Procedimiento: Se siguió el procedimiento descrito en el MÉTODO GENERAL para asignar a los sujetos (N=6) a los grupos controles y experimentales. Inicialmente, se determinó el efecto de cuatro dosis del HALOP sobre el

consumo de alimento y agua; algunas de las dosis evaluadas se eligieron para administrarse en combinación con los agonistas. Las combinaciones de los compuestos agonistas con la dosis elegida del antagonista se asignaron aleatoriamente a cada día experimental; la dosis de los compuestos agonistas se asignó aleatoriamente entre los cuatro diferentes grupos experimentales teniendo en cada ocasión un grupo control al cual sólo se administró el vehículo de los fármacos. La evaluación del consumo de alimento se realizó de acuerdo al procedimiento descrito en MÉTODO GENERAL.

Fármacos: Los compuestos evaluados como agonistas fueron: racemato de indorrenato (5-metoxitriptamina β -metilcarboxilato HCl, TR3369) (Miles Laboratories, Elkhart, IN), clorhidrato de fenfluramina (A.H. Robbins, Richmond, VA) y clorhidrato de d-anfetamina (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO). Todos los compuestos fueron disueltos en solución salina para administrar las dosis en un volumen total de 1.0 ml/kg de peso corporal por vía subcutánea (s.c.) 30 min antes de proporcionar el alimento y agua a los sujetos en el día experimental. Las dosis de indorrenato (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg), fenfluramina (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg) y anfetamina (0.3, 1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg) se calcularon con base en el peso de la sal. El compuesto evaluado como antagonista fue el haloperidol (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO), que fue disuelto en propilenglicol al 20% para administrar un volumen total de 1.0 ml/kg s.c. 2 horas antes del antagonista; inicialmente se evaluó el efecto que tenía el HALOP en un rango de dosis entre 0.003 a 0.1 mg/kg. Para estudiar su posible efecto antagonista se eligieron las dosis de 0.01 y 0.03 mg/kg.

Análisis de resultados: El consumo de alimento (g) o agua (ml) por cada 100 g de peso corporal de los sujetos de los grupos experimentales se comparó con el consumo que tuvo el grupo control correspondiente al día experimental. En el caso de la evaluación de los efectos de la administración única de las cuatro dosis del HALOP se realizó un Análisis de varianza de una sola vía para determinar si hubo cambios significativos en el consumo generados por las diferentes dosis empleadas. En los casos de las interacciones se realizó (para cada determinación del consumo) un Análisis de varianza de dos vías (dosis del agonista vs. dosis del antagonista) seguido, en los casos apropiados, por la prueba de Duncan para determinar los grupos que difirieron significativamente entre sí. Se determinó la Dosis Efectiva 50 (DE₅₀) para las evaluaciones del consumo de alimento y agua a la 1, 2 y 4 horas de acceso después de la administración de cada compuesto.

RESULTADOS.

La Figura 19 presenta el efecto que tiene el HALOP sobre el consumo de alimento (círculos) y agua (triángulos invertidos); se muestra que la administración del HALOP no modificó la ingesta de alimento o agua a lo largo de la duración del registro. En la Tabla 5 se presenta un resumen de la

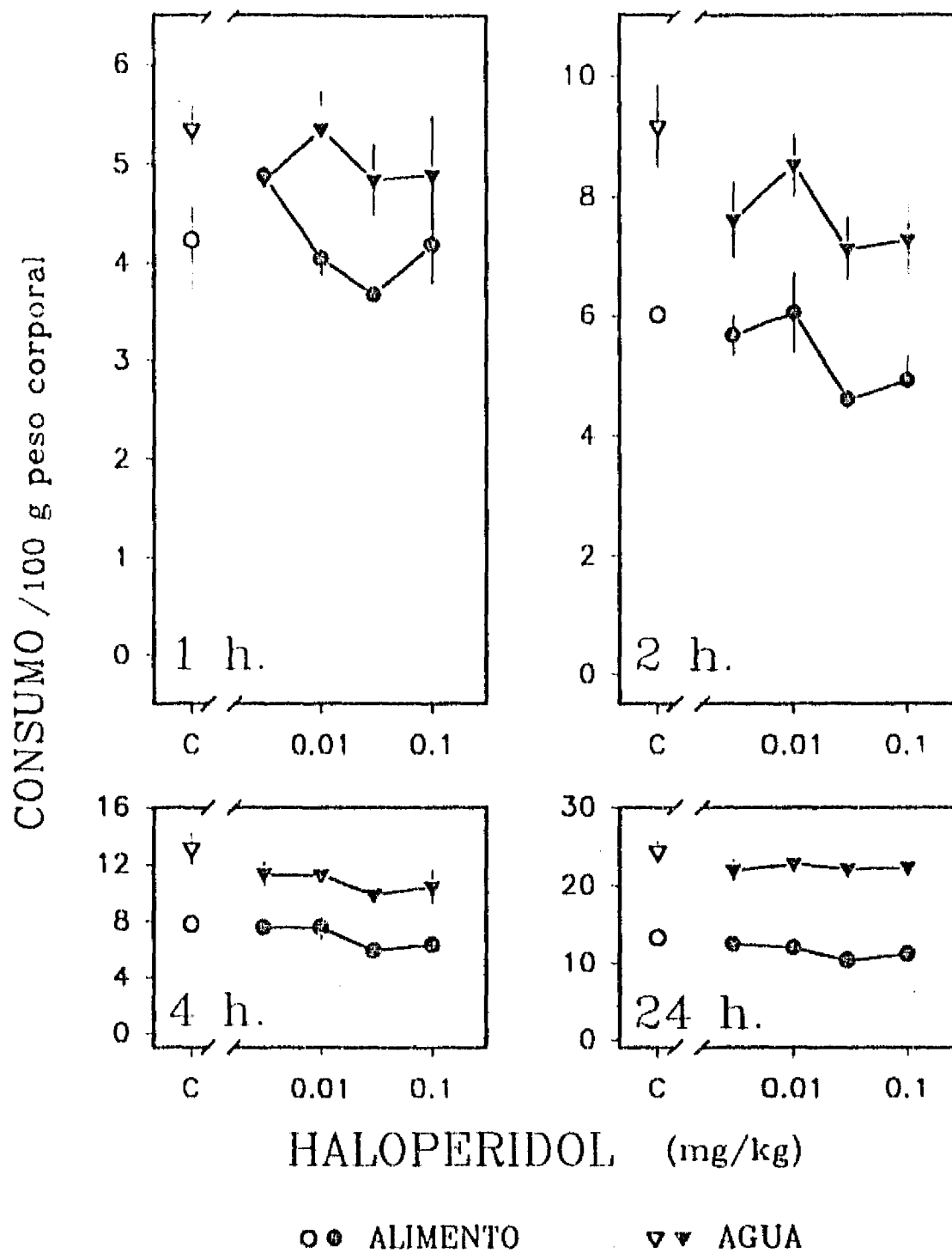


FIGURA 19. Efecto del haloperidol sobre el consumo de alimento y agua. En las ordenadas se presenta la ingesta por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis del haloperidol. Con círculos se presenta el efecto sobre el alimento; con triángulos invertidos el efecto sobre el agua. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

TABLA 5. EFECTO DEL HALOPERIDOL SOBRE LA INGESTA.				
<u>A. ALIMENTO</u>	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
DE ₅₀ ⁽¹⁾	⊙	⊙	⊙	⊙
M.C./g.l.	0.485/21	1.169/21	1.606/22	2.315/22
F	2.24	1.86	2.26	2.59
<u>B. AGUA.</u>				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	⊙	⊙	⊙	⊙
M.C./g.l.	1.091/22	2.809/22	4.101/22	6.769/22
F	0.34	1.23	1.46	0.48

Se aplicaron 4 dosis espaciadas 0.5 log a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en mg/kg, calculada por interpolación, excepto en (#) estimada por extrapolación. Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). ⊙ No fue posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001.

administración del HALOP sobre el consumo de alimento (Sección A) y agua (Sección B). Como prácticamente el HALOP no modificó el consumo fue imposible determinar un valor de DE₅₀.

En las Figuras 20 a 23 se presenta el efecto de la interacción entre varias dosis del HALOP con la curva dosis-efecto de la ANFE (Figuras 20 y 21) FENF (Figuras 22) e INDO (Figuras 23). Las dosis de HALOP empleadas fueron de 0.01 (triángulos invertidos) y de 0.03 (cuadros) y con círculos se presenta el efecto de la ANFE, FENF o INDO con un pretratamiento de solución salina.

Se presenta un resumen de la interacción de la administración del HALOP con la ANFE, FENF e INDO (Tabla 6) sobre el consumo de alimento (Sección A) y agua (Sección B). Se presenta la DE₅₀ cuando el efecto del agonista (administrado después del antagonista) permitió tal estimación. En todos los casos se presenta un resumen del análisis de varianza con dos factores que incluye la media de cuadrados, los grados de libertad y el valor del parámetro F (se señala con asteriscos cuando tal parámetro fue significativo). Para cada dosis evaluada se presenta el promedio y el error estándar; finalmente, cuando el análisis de varianza resultó significativo se procedió a buscar las diferencias entre los diferentes grupos con la prueba de Duncan.

Como se puede observar, el HALOP recorrió a la derecha la curva dosis-efecto de la ANFE en el caso del alimento (Figura 20) y del agua (aunque en lo sucesivo no se presentaran las gráficas de agua). El desplazamiento de las curvas fue un fenómeno dosis-dependiente y fue claro durante la cuarta hora de acceso, aún cuando se manifestó desde la primera hora hasta el final del periodo de acceso (24 h). Tanto en el caso del consumo del alimento como del agua, algunas dosis de las curvas obtenidas después de la administración del antagonista se traslaparon entre sí; además, aunque en algunas gráficas hubo una clara separación entre éstas y las correspondientes curvas de la administración única de ANFE, se debe considerar las diferencias entre los

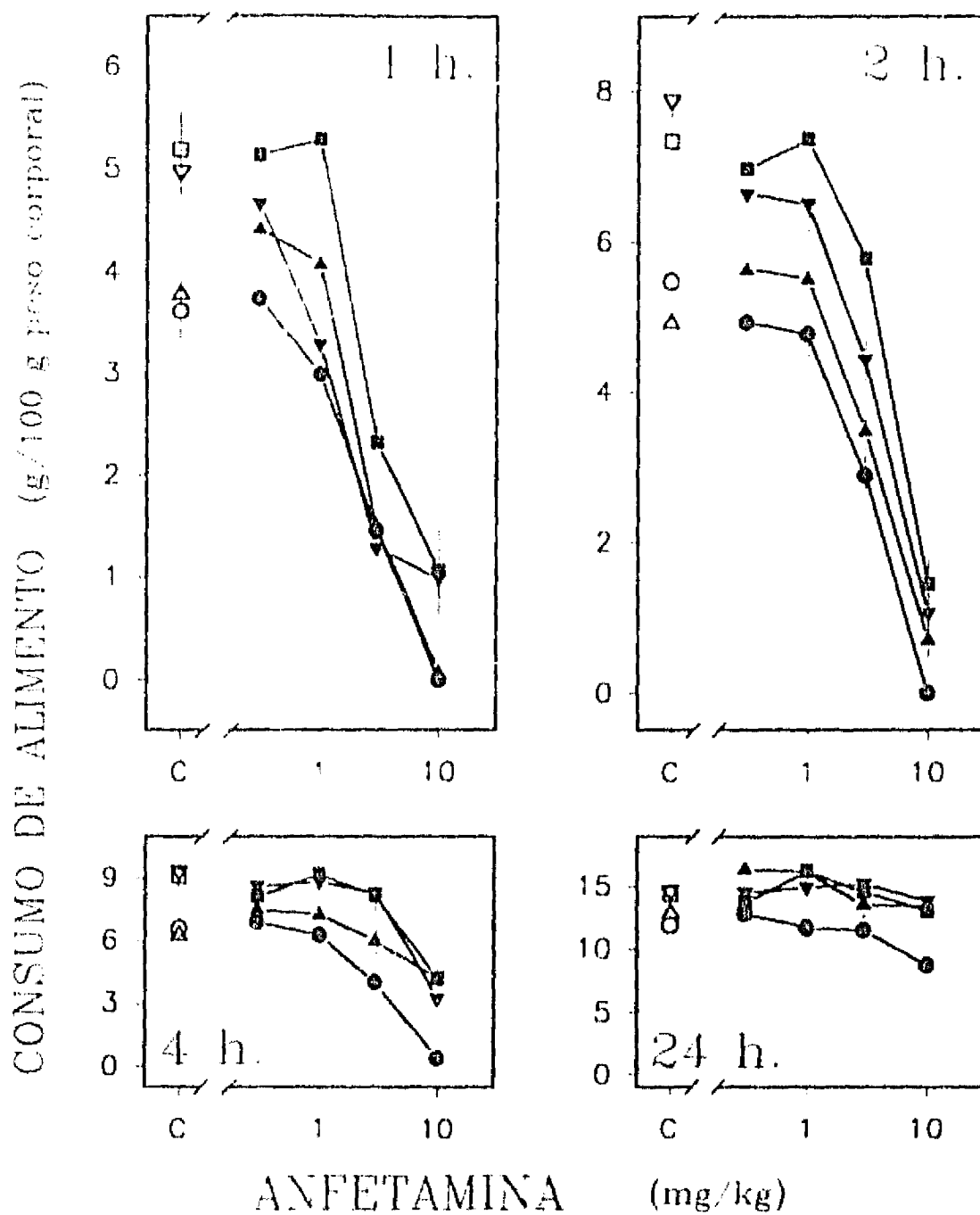


FIGURA 20. Efecto de la interacción del haloperidol con la anfetamina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de anfetamina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 0.01 (triángulos invertidos) y 0.03 (cuadros) mg/kg de haloperidol. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

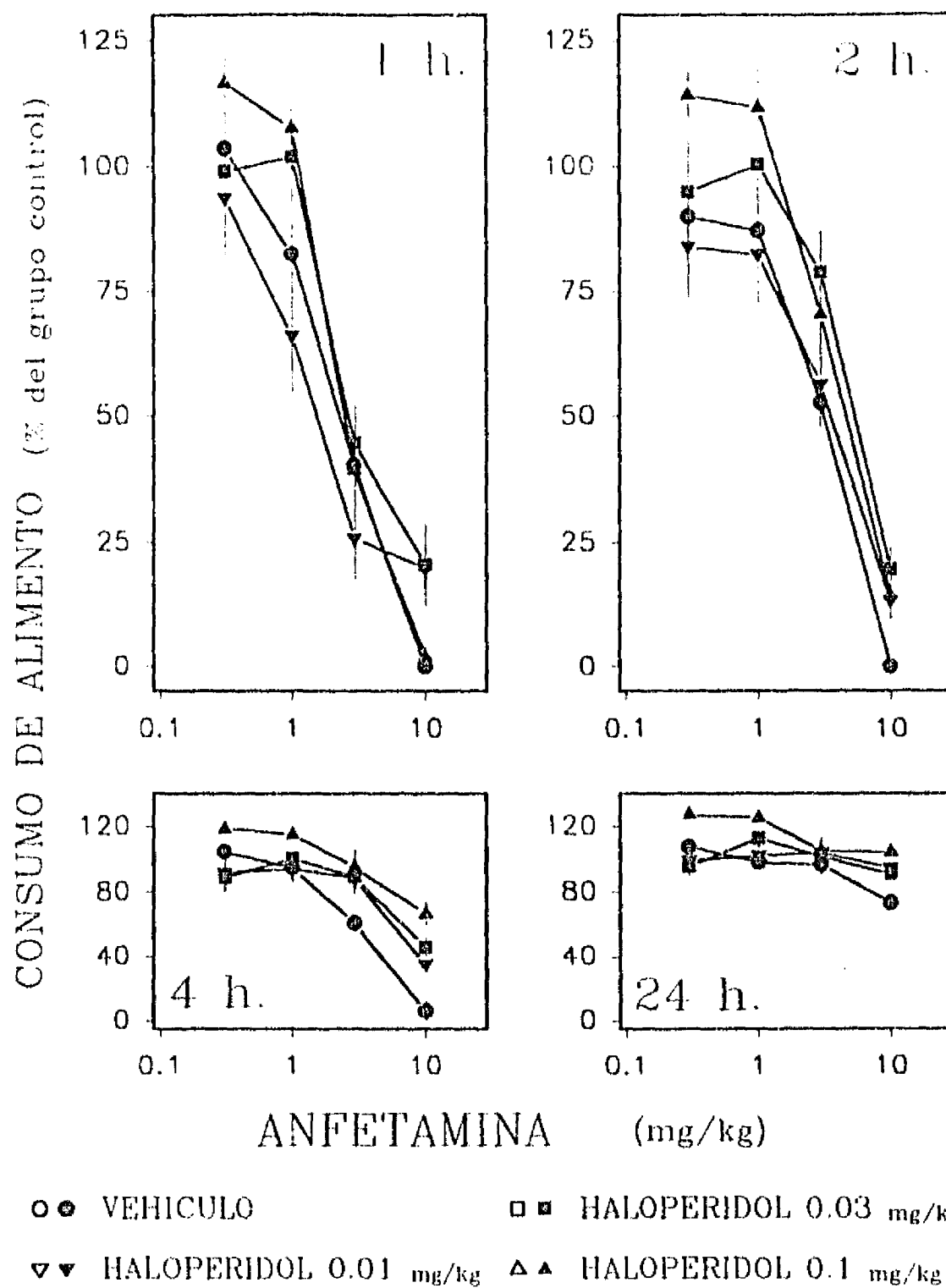


FIGURA 21. Efecto de la interacción del haloperidol con la anfetamina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido como fracción del grupo control; en las abscisas la dosis de anfetamina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 0.01 (triángulos invertidos) y 0.03 (cuadros) mg/kg de haloperidol. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

TABLA 6. EFECTO DE FARMACOS ANOREXICOS CON UN PRETRATAMIENTO DE HALOPERIDOL SOBRE LA INGESTA.

A. ALIMENTO	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
ANFETAMINA DE₅₀⁽¹⁾				
Dosis 0.0	3.394	4.340	6.066	@
Dosis 0.01	1.841	2.697	10.453	@
Dosis 0.03	3.352	5.211	23.136	@
Dosis 0.1	2.755	4.459	43.722	
M.C./g.l.	0.402/69	0.652/69	0.832/69	1.574/69
F(A)/F(AxB)	5.16*/0.83	10.34**/1.53	0.94/4.06**	0.46/1.68
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾				
Dosis 0.0	3.683	2.805	5.627	25.213
Dosis 0.01	2.957	6.385	10.669	@
Dosis 0.03	5.098	5.475	8.011	@
Dosis 0.1	2.838	2.946	2.981	57.129
M.C./g.l.	0.420/69	0.475/69	1.293/99	2.231/99
F(A)/F(AxB)	10.54**/0.80	12.97**/1.52	3.82*/1.94	25.08**/3.10*
INDORRENATO DE₅₀⁽¹⁾				
Dosis 0.0	26.11	36.20#	44.52#	@
Dosis 0.01	17.971	15.313	22.006	@
Dosis 0.03	9.919	10.211	10.017	@
Dosis 0.1	6.431	7.161	24.588	@
M.C./g.l.	0.369/69	0.587/69	0.811/69	1.778/69
F(A)/F(AxB)	0.31/1.96	6.80*/3.44*	4.43*/3.11*	0.64/1.04
B. AGUA.				
ANFETAMINA DE₅₀⁽¹⁾				
Dosis 0.0	1.295	1.231	2.014	@
Dosis 0.01	1.102	2.601	17.551	@
Dosis 0.03	2.865	2.820	22.159	@
Dosis 0.1	11.944	61.679		
M.C./g.l.	0.752/69	2.546/69	3.700/69	7.207/69
F(A)/F(AxB)	5.76*/4.29**	4.11*/1.39	14.06**/3.32*	8.21**/2.49*
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾				
Dosis 0.0	3.136	2.764	5.614	39.409
Dosis 0.01	5.819	6.436	16.016	@
Dosis 0.03	6.928	5.757	11.632	@
Dosis 0.1	2.528	2.417	3.875	58.542
M.C./g.l.	1.029/69	2.118/69	3.460/99	10.266/98
F(A)/F(AxB)	7.02*/0.90	6.78*/0.75	1.91/2.54*	6.89*/1.69
INDORRENATO DE₅₀⁽¹⁾				
Dosis 0.0	589.77#	630.72#	80.530#	@
Dosis 0.01	363.609#	79.498#	@	@
Dosis 0.03	78.785#	91.188#	42.992#	@
Dosis 0.1	7.640	20.105	@	@
M.C./g.l.	1.307/69	2.046/69	3.657/69	9.159/69
F(A)/F(AxB)	10.24**/0.85	3.07*/0.59	0.02/1.98	11.91**/1.77

Cada combinación se aplicó a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en mg/kg, calculada por interpolación, excepto en (#) estimada por extrapolación. Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). @ No fue posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001.

grupos control para interpretar tal separación, sobre todo en el caso del alimento; así, si graficamos el por ciento del decremento en el consumo

respecto al consumo del grupo control (Figura 21), la separación entre las gráficas no es de gran magnitud. Pese a esto, en la tabla 6 se puede observar que en el caso del alimento y del agua la DE_{50} de la ANFE incrementó a consecuencia de la administración del HALOP y que tales interacciones resultaron significativamente diferentes de la ocasión en que se administró únicamente la ANFE.

Debido a que uno de los grupos control tuvo un consumo un poco superior (aunque no significativo) al resto, en el caso de la interacción entre el HALOP y la FENF sólo se presenta la gráfica del consumo expresado como una fracción del consumo del grupo control. Así, en la Figura 22 se pudo observar que el HALOP fue incapaz de revertir el efecto anoréxico de la FENF; a las 2 y 4 horas de acceso se observó una tendencia a que el HALOP previniera el efecto de las dosis mayores de FENF, sin embargo tal efecto no pareció ser dosis-dependiente. En el caso de los efectos sobre el consumo de agua el HALOP revirtió (sin ser dosis-dependiente) el decremento en el consumo de agua que produjeron las dosis mayores de FENF. En la Tabla 6a se pueden observar los cambios en la DE_{50} de la FENF con el pretratamiento de HALOP, sin embargo se puede notar que los cambios no fueron sistemáticos, aunque en algunos casos tendieron a incrementar ligeramente la DE_{50} de la FENF. En la sección que presenta el consumo de agua (Tabla 6b) se pueden observar los incrementos en las DE_{50} de la FENF; aunque tales incrementos fueron mayores que en el caso del agua, no se relacionaron directamente con la dosis de HALOP empleada.

En el caso del INDO (Figura 23), fue claro que el HALOP no previno el efecto que tuvo el INDO sobre el consumo de alimento. En este caso se incluyó en la gráfica (pero no en el análisis estadístico) el efecto que una dosis mayor de HALOP (0.3 mg/kg) tiene sobre la curva dosis-efecto del INDO; se puede observar que ni aún incrementando la dosis de HALOP se consiguió que éste previniera el efecto anoréxico del INDO. En la Tabla 6a se confirmó lo que se observó en la gráfica del consumo de alimento; el HALOP no antagonizó el efecto del INDO; se puede observar que inclusive el pretratamiento con HALOP tuvo como consecuencia un decremento en la DE_{50} del INDO. En el caso del agua, a semejanza que con la FENF, que el HALOP, en algunos momentos (al inicio y al final del periodo de acceso) previno, aunque no en forma dosis-dependiente, el efecto de algunas dosis del INDO; sin embargo, el efecto de conjunto sobre toda la curva dosis-respuesta se manifestó como un decremento en la DE_{50} del INDO (Tabla 6b).

DISCUSIÓN.

En el presente experimento se observó que el haloperidol, por sí solo, no tiene efectos significativos sobre el consumo de alimento o agua, pero es capaz de revertir el decremento en el consumo de alimento y agua producido por la

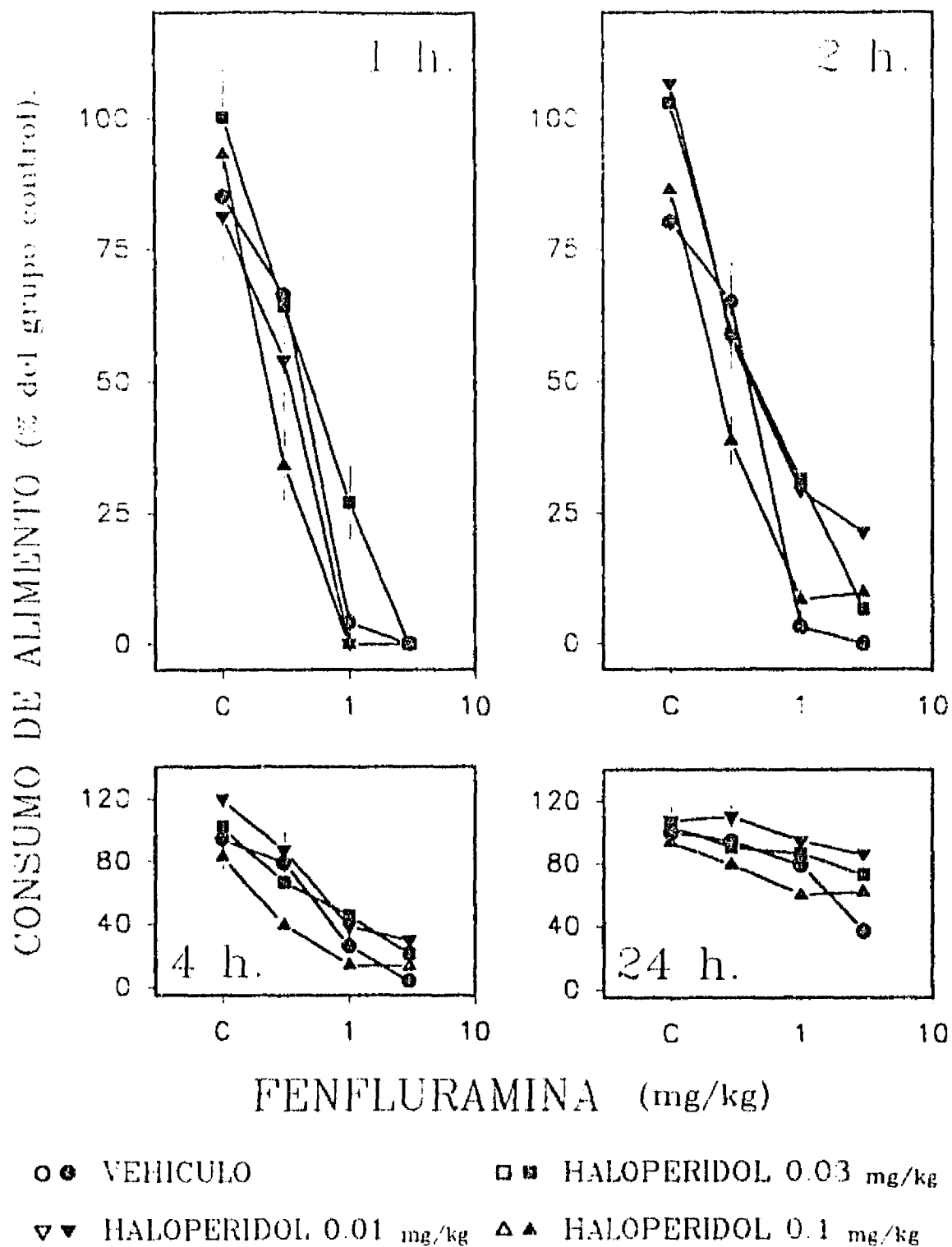


FIGURA 22. Efecto de la interacción del haloperidol con la fenfluramina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido como fracción del grupo control; en las abscisas la dosis de fenfluramina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 0.01 (triángulos invertidos) y 0.03 (cuadros) mg/kg de haloperidol. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

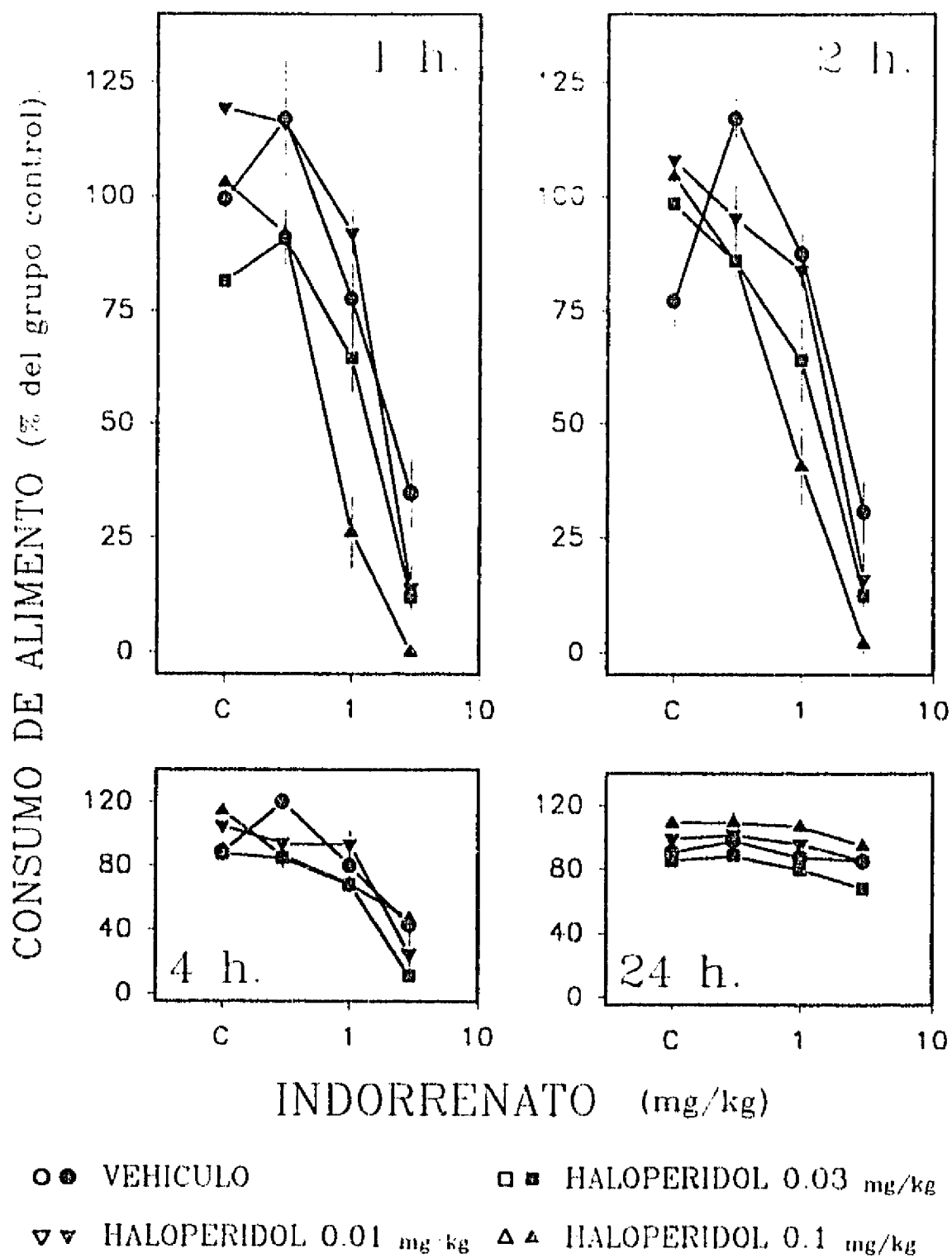


FIGURA 23. Efecto de la interacción del haloperidol con el indorrenato sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido como fracción del grupo control; en las abscisas la dosis de indorrenato. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 0.01 (triángulos invertidos) y 0.03 (cuadros) mg/kg de haloperidol. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

anfetamina. Sin embargo, el HALOP fue incapaz de prevenir el efecto que el agonista serotoninérgico indorrenato tiene sobre el consumo de alimento; de aquí se sigue que los mecanismos dopaminérgicos no participan, al menos importantemente, en el efecto anoréxico del INDO.

Se ha establecido que la mayoría de los agonistas dopaminérgicos o aquellas manipulaciones que estimulan indirectamente los receptores dopaminérgicos, reducen o modulan el consumo de alimento (revisión: Morley y Levine, 1985; Sugrue, 1987). Cuando en los sujetos experimentales se realiza una depleción selectiva de DA con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) pretratando a los animales con pargilina (Samanin y col., 1975; Hollister y col., 1975; Zigmond y col., 1980), tranilcipromina (Fibiger y col., 1973) o desmetilimipramina (Hollister y col., 1975; Zigmond y col., 1980) se observa una reducción importante del efecto anoréxico de la ANFE; sin embargo, cuando se realiza una depleción selectiva de NE (Zigmond y col., 1980) no se observa modificación alguna del efecto anoréxico de la ANFE. El antagonista serotoninérgico mesulergina, que también muestra afinidad por los receptores dopaminérgicos, muestra un efecto bifásico: un incremento y luego un decremento en el consumo de alimento (Dourish y col., 1989). Así, todo esto sugiere que los mecanismos dopaminérgicos participan importantemente en el efecto anoréxico de la ANFE y, en el presente estudio, confirmamos el antagonismo que ejerce el HALOP sobre el efecto anoréxico de la ANFE.

En el caso de la FENF se observó que el efecto de las dosis mayores puede ser evitado por la administración de HALOP. Se recordará que Duhault y Verdavainne (1967) han observado que además de los decrementos en los niveles de 5-HT, la FENF produce ligeros decrementos (no mayores del 20%) en los niveles de catecolaminas en diversos tejidos de la rata a dosis entre 10.0 y 30.0 mg/kg p.o.; Costa, Groppetti y Revuelta (1971) también observaron que la FENF producía un decremento de aproximadamente el 20% en las concentraciones de norepinefrina (NE) y dopamina (DA) en las ratas con dosis entre 30.0 y 90.0 μ M/kg i.p. (6.938 a 20.814 mg/kg) entre 2 y 5 h después de la administración. Ziance y col. (1972) confirmaron que la FENF (30.0 mg/kg i.p.) produce un decremento máximo de 36% de NE y de 28% de DA en ratones cuando es administrada entre 1 y 2 h previas al sacrificio; en ratas el decremento máximo fue de 52% de NE en el hipotálamo con dosis entre 5.0 y 30.0 mg/kg i.p. de FENF. Así, cuando se administra la FENF, también produce una estimulación indirecta de los receptores a la NE y DA a través de estimular la liberación de estas aminas de las terminales presinápticas; entonces, el efecto antagonista que ejerce el HALOP sobre el efecto de las dosis mayores de FENF puede estar relacionado con la depleción que produce la FENF, que a las dosis mayores, incluye a las catecolaminas.

A semejanza con la FENF (aunque no por el mismo mecanismo), y como se comentó en la introducción, se ha descrito (Benítez King y col., 1991a) que las concentraciones de HVA y DOPAC decremента a consecuencia de la

administración del INDO. Sin embargo, se puede concluir que en el caso del indorrenato, la ausencia de antagonismo por parte del haloperidol (que aún con una dosis mayor fue incapaz de prevenir el efecto del indorrenato) sugiere que la posible estimulación de los receptores dopaminérgicos no es determinante en el efecto anoréxico del indorrenato. Queda por determinar experimentalmente la posible interacción entre el sistema serotoninérgico y dopaminérgico para explicar la modificación en el metabolismo de la DA inducido por la administración del INDO.

X. INTERACCIÓN DEL INDORRENATO CON ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS: COMPARACIÓN CON LA FENFLURAMINA Y LA ANFETAMINA.

Se ha descrito que la administración central de noradrenalina (NE) en la vecindad del hipotálamo decremanta el consumo de alimento (Grossman, 1962), específicamente en el núcleo paraventricular (Leibowitz, 1986) y que los antagonistas α_2 (como la yohimbina) pero no los β_1 (como la prazocina) previenen el efecto de la administración de NE. Se ha propuesto que en esta región la NE ejerce una inhibición a nivel celular sobre la función de saciedad (Hoebel, 1977). Sin embargo, la administración de NE en la región lateral del hipotálamo perifornical decremanta el consumo de alimento a través de la estimulación de receptores dopaminérgicos y β -adrenérgicos, específicamente receptores β_2 (Leibowitz, 1970a, 1970b). Así, es claro que un fármaco cuyo mecanismo de acción involucra a los mecanismos catecolaminérgicos y, específicamente los adrenérgicos, puede modular la ingesta de alimento dependiendo de la concentración que alcance en las diferentes estructuras del SNC o dependiendo de que su sitio específico de acción coincida con los sitios involucrados en la regulación de la ingesta. Esto es claro en el caso de la anfetamina (ANFE), cuyo efecto anoréxico está determinado por la afinidad que el compuesto tiene por las diferentes fracciones de los almacenes presinápticos.

La presente serie de estudios tuvo por objetivo confirmar si el efecto anoréxico del indorrenato (INDO) es específico para mecanismos serotoninérgicos, o bien, describir si en la producción del efecto anoréxico del INDO participa algún otro tipo de mecanismo neuroquímico, en este caso mecanismos noradrenérgicos.

La participación de mecanismos noradrenérgicos en la determinación del efecto anoréxico del INDO bien puede ser a dos niveles: a) Que el efecto anoréxico del indorrenato en lugar de ser mediado principalmente por receptores serotoninérgicos sea mediado por la estimulación de receptores adrenérgicos. b) Que el efecto del indorrenato (así como el de otros agonistas serotoninérgicos) sea modulado por mecanismos adrenérgicos; esta opción puede ser plausible ya que se han demostrado diversas interacciones o modulaciones entre los mecanismos serotoninérgicos y los mecanismos adrenérgicos. a saber: se ha mostrado que *in vitro* la quipazina (1.0 μM) disminuye la liberación en fragmentos de hipotálamo basal de NE y DA inducida por potasio (la QUIP por sí sola no modifica la liberación de NE de la preparación) (Lynch y col., 1984). También se ha observado que la descarga de algunas neuronas serotoninérgicas es suprimida por los antagonistas α -adrenérgicos (Baraban y Aghajanian, 1980).

También se ha observado que algunos tratamientos farmacológicos en un sistema modifican los efectos mediados por el otro sistema aminérgico. El

pretratamiento en ratas con para-clorofenilalanina (PCPA) o la lesión en el raphé mesencefálico potencia el incremento en la actividad motora inducida por la ANFE; y que los cambios generados en la transmisión sináptica serotoninérgica después de 21 días de la administración (2 veces al día) de los antagonistas 5-HT₂ ketanserina (10.0 mg/kg) o mianserina (5.0 mg/kg), atenúan la acumulación de adenosin monofosfato cíclico (cAMP) inducida por NE (100.0 μM) (Gandolfi y col., 1985).

Así, de la interacción entre los antagonistas adrenérgicos y los agonistas serotoninérgicos, en particular el indorrenato, es posible que además de confirmar o eliminar la posibilidad de que el efecto anoréxico del INDO sea mediado por receptores adrenérgicos, es posible encontrar que la NE modula, al menos en parte, los efectos de los agonistas serotoninérgicos. Para tal fin se estudió las posibles modificaciones en el efecto anoréxico del INDO (y se incluyó la FENF y ANFE como compuestos de referencia) cuando la administración de éste fue precedida por los antagonistas adrenérgicos prazocina (PRAZO), tolazolina (TOLAZ) y yohimbina (YOHIM); se trató de incluir a la fentolamina (FENTO), aunque sólo se completó la interacción de ésta con la FENF y la ANFE. Los antagonistas evaluados muestran afinidad preferencial por los subtipos α_1 y α_2 adrenérgicos; tal selección estuvo determinada por: a) la descripción de que los compuestos con actividad anoréxica (observable con la administración sistémica) tienen mayor afinidad por los sitios α - que por los sitios β - adrenérgicos (Hoffman y Lefkowitz, 1990a) y, b) la disponibilidad inmediata de estos antagonistas.

MÉTODO.

Sujetos: Se utilizaron ratas machos albinas de la cepa Wistar con un peso corporal de 200-300 g. Los animales se obtuvieron del bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Las condiciones de alojamiento y alimentación fueron como las descritas en la sección de MÉTODO GENERAL.

Procedimiento: Se siguió el procedimiento descrito en el MÉTODO GENERAL para asignar a los sujetos (N=6) a los grupos controles y experimentales. En todos los casos se realizó una evaluación preliminar del efecto que sobre el consumo de alimento y agua por sí solos tenían los antagonistas; algunas de las dosis evaluadas se eligieron para administrarse en combinación con los agonistas. Las combinaciones entre las dosis elegidas de cada uno de los antagonistas con los compuestos agonistas se asignaron aleatoriamente a cada día experimental; la dosis de los compuestos agonistas se asignó aleatoriamente entre cinco diferentes grupos dejando en cada ocasión un grupo control. La evaluación del consumo de alimento se realizó de acuerdo al procedimiento descrito en MÉTODO GENERAL.

Fármacos: Los compuestos evaluados como agonistas fueron: racemato de clorhidrato de indorrenato (5-metoxitriptamina β -metilcarboxilato HCl, TR3369) (Miles Laboratories, Elkhart, IN), clorhidrato de fenfluramina (A.H. Robbins, Richmond, VA) y clorhidrato de d-anfetamina (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO). Todos los compuestos fueron disueltos en solución salina para administrar la dosis en un volumen total de 1.0 ml/kg de peso corporal por vía subcutánea (s.c.) 30 min antes de proporcionar el alimento y agua a los sujetos en el día experimental. Las dosis de indorrenato (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg), fenfluramina (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg) y anfetamina (0.3, 1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg) se calcularon con base en el peso de la sal.

Los compuestos utilizados como antagonistas fueron el clorhidrato de fentolamina, el clorhidrato de prazocina, el clorhidrato de tolazolina y el clorhidrato de yohimbina (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO). Todos los compuestos fueron disueltos en solución salina para administrar un volumen total de 1.0 ml/kg s.c. En todos los casos se realizó una evaluación preliminar del efecto que por sí solos tenían los antagonistas sobre el consumo de alimento y agua; los compuestos se evaluaron entre un rango de 1.0 a 30.0 mg/kg. Algunas de las dosis evaluadas se eligieron para administrarse en combinación con los agonistas. Las dosis de los antagonistas evaluadas fueron: fentolamina (10.0 y 30.0 mg/kg), prazocina, tolazolina y yohimbina (3.0 a 30.0 mg/kg); los compuestos se administraron 30 min antes de la administración del agonista.

Análisis de resultados: El consumo de alimento (g) o agua (ml) por cada 100 g de peso corporal de cada sujeto de los grupos experimentales se comparó con el consumo que tuvo el grupo control correspondiente al día experimental. Para cada compuesto se realizó un análisis de varianza de una sola vía para determinar si hubo cambios significativos en el consumo generados por las diferentes dosis empleadas; en los casos apropiados se determinó con la prueba de Duncan las dosis en las que hubo cambios significativos respecto al grupo control. En los casos de las interacciones se realizó un análisis de varianza de dos vías (dosis del agonista vs. dosis del antagonista) seguido, en los casos apropiados, por la prueba de Duncan para determinar los grupos que difirieron significativamente entre sí. La Dosis Efectiva 50 (DE₅₀) se determinó para las evaluaciones del consumo de alimento y agua a la 1, 2 y 4 horas de acceso después de la administración de cada compuesto.

RESULTADOS.

En la Figura 24 se presenta el efecto que tienen sobre el consumo de alimento y agua los antagonistas adrenérgicos FENTO (círculos), PRAZO (triángulos invertidos), TOLAZ (cuadros) y YOHIM (triángulos). En la Tabla 7 se presenta un resumen de la administración de la FENTO, PRAZO, TOLAZ y YOHIM sobre el consumo de alimento (Sección A) y agua (Sección B). Se

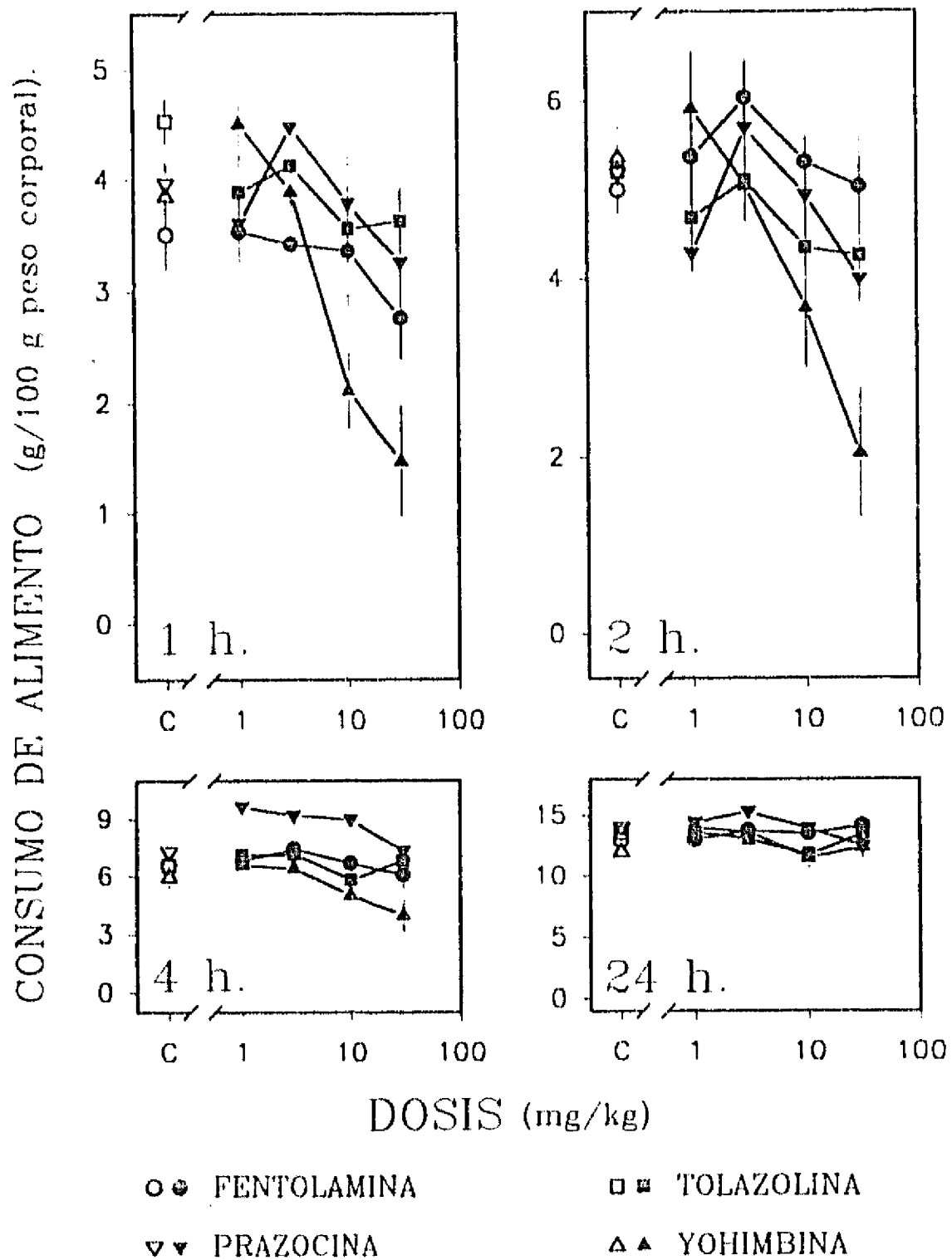


FIGURA 24. Efecto de los antagonistas adrenérgicos sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta la ingesta por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de los compuestos. Se presenta el efecto de la fentolamina (círculos), prazocina (triángulos invertidos), tolazolina (cuadros) y yohimbina (triángulos). En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

TABLA 7. EFECTO DE LOS ANTAGONISTAS ADRENERGICOS SOBRE LA INGESTA.				
A. ALIMENTO	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
FENTOLAMINA				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ
M.C./g.l.	0.492/21	1.118/21	1.312/21	1.920/21
F	1.18	0.75	0.96	0.63
PRAZOCINA				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ
M.C./g.l.	0.469/23	0.708/23	1.312/23	2.685/23
F	2.54	3.85*	4.95*	2.44
TOLAZOLINA				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ
M.C./g.l.	1.672/22	1.400/22	2.132/22	2.060/22
F	0.39	0.65	0.82	1.67
YOHIMBINA				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	16.564	20.250	128.804 [#]	Ⓢ
M.C./g.l.	0.690/21	2.005/21	2.111/21	3.765/21
F	13.13**	5.99*	2.96*	1.74
B. AGUA.				
FENTOLAMINA				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ
M.C./g.l.	0.841/21	2.141/21	4.073/21	10.793/21
F	2.60	0.93	0.70	1.48
PRAZOCINA				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ
M.C./g.l.	1.424/23	2.303/23	2.835/23	11.096/23
F	1.14	1.41	3.70*	2.43
TOLAZOLINA				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ
M.C./g.l.	0.903/21	2.758/22	3.643/22	133.450/22
F	1.40	0.78	0.81	0.94
YOHIMBINA				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ
M.C./g.l.	3.096/21	4.033/21	9.263/21	17.020/21
F	0.71	1.59	1.42	0.79

De cada fármaco se aplicó 4 dosis espaciadas 0.5 log a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en ml/kg, calculada por interpolación, excepto en (#) estimada por extrapolación. Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). Ⓢ No fué posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001.

presenta la DE₅₀ cuando el efecto del fármaco permitió tal cálculo. En todos los casos se presenta un resumen del análisis de varianza que incluye la media de cuadrados, los grados de libertad y el valor del parámetro F (se señala con asteriscos cuando tal parámetro fue significativo). Para cada dosis evaluada se presenta el promedio y el error estándar; finalmente, cuando el análisis de varianza resultó significativo se procedió a buscar las diferencias entre los

diferentes grupos con la prueba de Duncan.

Como se puede observar (Figura 24) la FENTO, PRAZO y TOLAZ produjeron efectos menores sobre el consumo de alimento. En algunos registros se pudo observar una ligera tendencia de las dosis menores (entre 1.0 y 3.0 mg/kg) de FENTO, PRAZO y YOHIM a incrementar el consumo de alimento; sin embargo tales resultados no difirieron significativamente del consumo de los respectivos grupos control a los cuales sólo se les inyectó el vehículo de los fármacos. También se pudo observar que las dosis mayores de YOHIM (10.0 y 30.0 mg/kg) tiende a decrementar, significativamente, el consumo de alimento y se pudo estimar su DE_{50} que para la primera hora fue de 16.5 mg/kg (Tabla 7a). Respecto al consumo de agua (Tabla 7b) se pudo observar que prácticamente durante todo el periodo de registro la FENTO, PRAZO, TOLAZ y YOHIM presentó una ligera tendencia a incrementar dicho consumo; sin embargo, el efecto de los diferentes fármacos no alcanzó significancia estadística y no fue posible estimar la DE_{50} . Se debe resaltar que el efecto mayor se observó con la YOHIM durante el registro de la primera hora de acceso.

En las Figuras 25 a 27 se presenta el efecto de la interacción entre varias dosis de la TOLAZ con la curva dosis-efecto de la FENF, el INDO y la ANFE. Las dosis del antagonista empleado fueron 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) y 30.0 (triángulos) mg/kg; con círculos se presenta el efecto de la FENF, del INDO, o de la ANFE con un pretratamiento de solución salina.

Se presenta un resumen de la interacción de la administración de la TOLAZ con la FENF, INDO y ANFE (Tabla 8) sobre el consumo de alimento (Sección A) y agua (Sección B). Se presenta la DE_{50} cuando el efecto del agonista (administrado después del antagonista) permitió tal cálculo. En todos los casos se presenta un resumen del análisis de varianza con dos factores que incluye la media de cuadrados, los grados de libertad y el valor del parámetro F (se señala con asteriscos cuando tal parámetro fue significativo). Para cada dosis evaluada se presenta el promedio y el error estándar; finalmente, cuando el análisis de varianza resultó significativo se procedió a buscar las diferencias entre los diferentes grupos con la prueba de Duncan.

Se pudo observar (Figura 25 y tabla 8a) que la TOLAZ no previno el efecto anoréxico de la FENF; si acaso se observó un ligero incremento en el efecto anoréxico de la FENF con el pretratamiento de la TOLAZ, sobre todo cuando se administran dosis altas de esta última. Las diferencias entre el consumo del grupo control y los distintos grupos experimentales no fueron estadísticamente significativas. En el caso del consumo de agua (Tabla 8b) tampoco se observó antagonismo de la TOLAZ sobre el efecto de la FENF; apenas se notó un ligero incremento del efecto de las dosis de 1.0 y 3.0 mg/kg de FENF. Con las dosis altas de FENF se pudo notar una ligera tendencia de la TOLAZ a revertir el efecto de la FENF; este ligero antagonismo no fue

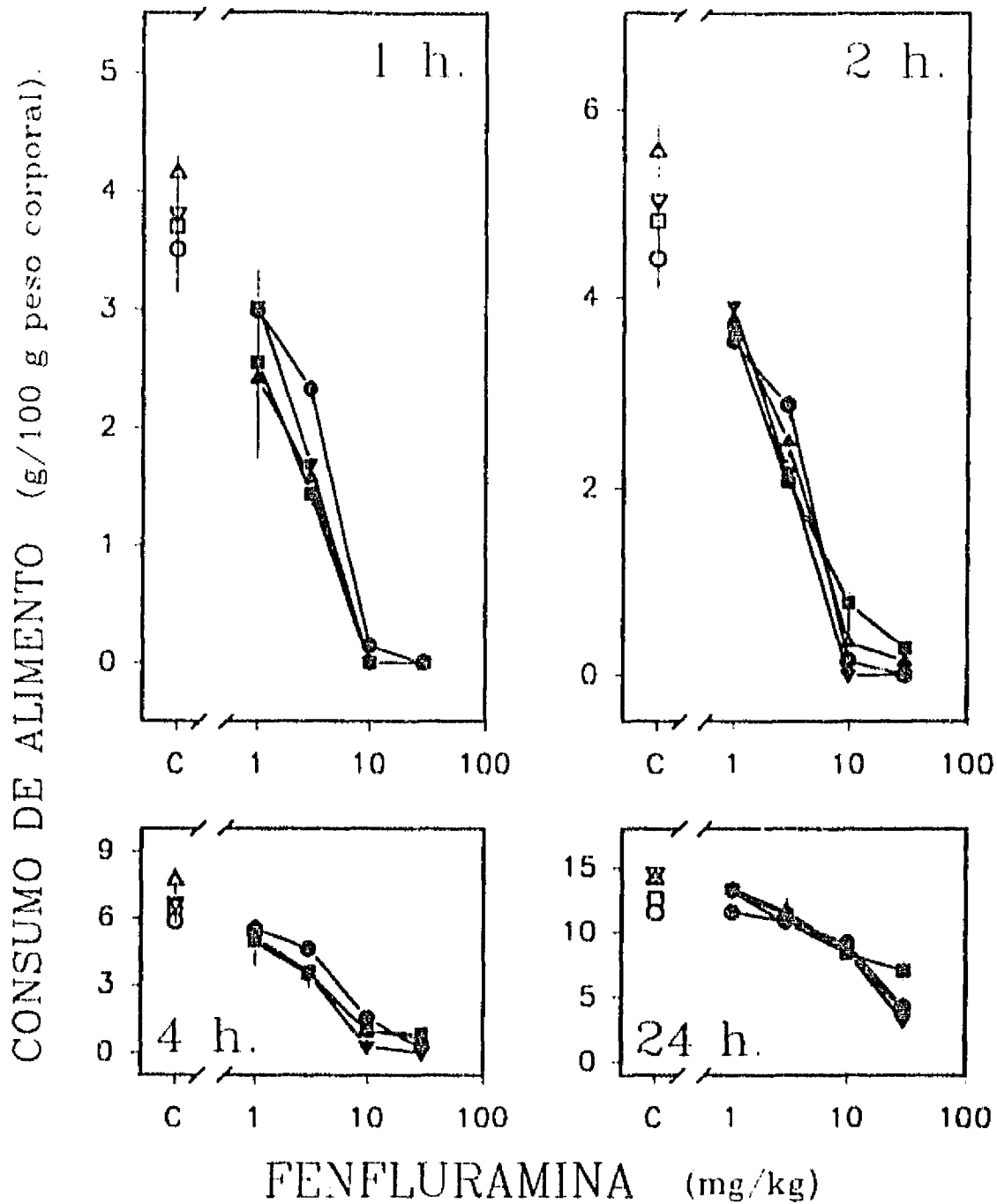


FIGURA 25. Efecto de la interacción de la tolazolina con la fenfluramina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de fenfluramina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) y 30.0 (triángulos) mg/kg de tolazolina. En el interior de los cuadros se indica el período en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; note la diferencia en las escalas.

TABLA 8. EFECTO DE FARMACOS ANOREXICOS CON UN PRETRATAMIENTO DE TOLAZOLINA SOBRE LA INGESTA.

<u>A. ALIMENTO</u>	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.683	2.605	5.627	25.213
Dosis 3.0	2.543	2.405	2.736	9.649
Dosis 10.0	1.881	2.656	3.472	38.006 [#]
Dosis 30.0	1.365	2.113	1.994	12.826
M.C./g.l.	0.448/92	0.709/92	1.326/122	2.262/121
F _(A) /F _(AxB)	0.71/0.82	0.57/0.85	1.03/1.37	33.01*/3.21*
INDORRENATO DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	26.11	36.20 [#]	44.52 [#]	⊙
Dosis 3.0	67.592 [#]	36.974 [#]	24.332	⊙
Dosis 10.0	61.236 [#]	53.841 [#]	38.689 [#]	⊙
Dosis 30.0	0.012	⊙	⊙	⊙
M.C./g.l.	0.485/97	1.373/98	1.798/98	4.880/98
F _(A) /F _(AxB)	10.39**/1.28	10.633**/2.59*	11.96**/2.35*	26.56**/5.38**
ANFETAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.394	4.340	6.066	⊙
Dosis 3.0	0.776	0.979	2.269	⊙
Dosis 10.0	0.594	0.658	1.605	⊙
Dosis 30.0	0.408	0.671	1.400	⊙
M.C./g.l.	0.387/91	0.677/91	0.844/91	3.169/91
F _(A) /F _(AxB)	13.42**/3.86**	15.45**/4.65**	15.25**/3.42**	5.39*/3.12**
B. AGUA.				
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.136	2.784	5.614	39.489 [#]
Dosis 3.0	4.337	2.760	4.104	⊙
Dosis 10.0	4.630	3.365	4.552	66.030 [#]
Dosis 30.0	0.909	4.202	5.685	27.51
M.C./g.l.	1.615/92	2.681/92	3.457/122	11.980/118
F _(A) /F _(AxB)	0.69/1.03	0.84/0.76	1.74/0.92	3.75*/1.69
INDORRENATO DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	589.77 [#]	630.72 [#]	90.530 [#]	⊙
Dosis 3.0	779.025 [#]	⊙	⊙	⊙
Dosis 10.0	736.557 [#]	⊙	⊙	⊙
Dosis 30.0	⊙	⊙	⊙	⊙
M.C./g.l.	2.575/94	5.796/97	8.752/98	24.911/97
F _(A) /F _(AxB)	32.22**/2.29*	16.76**/1.10	16.16**/1.47	26.61**/2.21*
ANFETAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	1.295	1.231	2.014	⊙
Dosis 3.0	1.065	1.097	2.045	⊙
Dosis 10.0	1.422	0.736	1.368	303.02 [#]
Dosis 30.0	1.040	0.643	0.994	103.4 [#]
M.C./g.l.	0.673/91	2.053/91	2.973/91	2.14/0.69
F _(A) /F _(AxB)	2.12/1.68	0.25/1.16	4.68*/1.25	9.78/91

Cada combinación se aplicó a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en mg/kg, calculada por interpolación, excepto en (#) estimada por extrapolación. Medias de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). ⊙ No fué posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001.

significativo, aunque fue dosis-dependiente durante las segunda hora del registro.

Cuando se estudió el efecto de la interacción de la TOLAZ con el INDO (Figura 26, Tabla 8) sobre el consumo de alimento, se observó que la TOLAZ revirtió claramente el efecto del INDO. Aunque las dosis menores de TOLAZ se traslaparon o no desplazaron lo suficiente la curva dosis-efecto del INDO, con la dosis mayor de TOLAZ (30.0 mg/kg) se observó claramente que previene el efecto del INDO y, aún más, permitió que se manifestara el efecto como un incremento en el consumo de alimento. El efecto fue de tal magnitud que no se pudo estimar la DE₅₀ con el pretratamiento de TOLAZ a 30.0 mg/kg, aunque con las dosis menores fue posible observar el incremento en la DE₅₀ inducido por tal pretratamiento. La TOLAZ también previno, en forma dosis-dependiente, el efecto que el INDO tuvo sobre el consumo de agua. Se pudo observar una clara separación entre las diferentes curvas dosis-efecto del INDO después del pretratamiento con TOLAZ. El efecto de la TOLAZ fue visible durante todo el periodo de registro del consumo de agua. Con la dosis de 30.0 mg/kg de TOLAZ se observó que el consumo no sólo regresó a los niveles control, sino que inclusive hubo un incremento en el consumo de agua con la administración conjunta de TOLAZ e INDO. En todos los casos el efecto fue de tal magnitud que no permitió el cálculo de la DE₅₀; además, se observaron diferencias significativas entre las curvas de consumo después de las diferentes dosis de la TOLAZ (Tabla 8b).

En el caso del efecto de la interacción de la TOLAZ con la ANFE (Figura 27, Tabla 8) sobre el consumo de alimento, se pudo observar que la TOLAZ no previno el efecto de la ANFE, por el contrario, tendió a incrementar el efecto anoréxico de la ANFE. Aunque no se observó en las gráficas una clara separación entre las diferentes curvas dosis-efecto de la ANFE, en la tabla fue posible observar una clara tendencia a un incremento en el efecto de la ANFE, el cual fue dependiente de la dosis. La administración de TOLAZ previo a la administración de ANFE no modificó el efecto de esta última sobre el consumo de agua; así, se pudo ver que las distintas curvas de ANFE se entrecruzaron independientemente del pretratamiento (con alguna dosis o sin dosis) de TOLAZ; en la Tabla 8 se puede observar que sólo durante el registro a las cuatro horas de acceso el pretratamiento con TOLAZ tendió a incrementar, en forma dependiente de la dosis, el efecto de la ANFE.

En las Figuras 28 a 30 se presenta el efecto de la interacción entre varias dosis de la YOHIM con la curva dosis-efecto de la FENF (Figura 28), INDO (Figura 29) y ANFE (FIGURA 30). Las dosis de YOHIM empleadas fueron 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) y 30.0 (triángulos) mg/kg; con círculos se presenta el efecto de la FENF, del INDO o de la ANFE con un pretratamiento con solución salina. También se presenta un resumen de la interacción de la administración de la YOHIM con la FENF, el INDO y la ANFE (Tabla 9) sobre el consumo de alimento (Sección A) y agua (Sección B). Las características de la tabla son similares a las tablas previas.

Se puede observar (Figura 28) que el pretratamiento con la YOHIM no

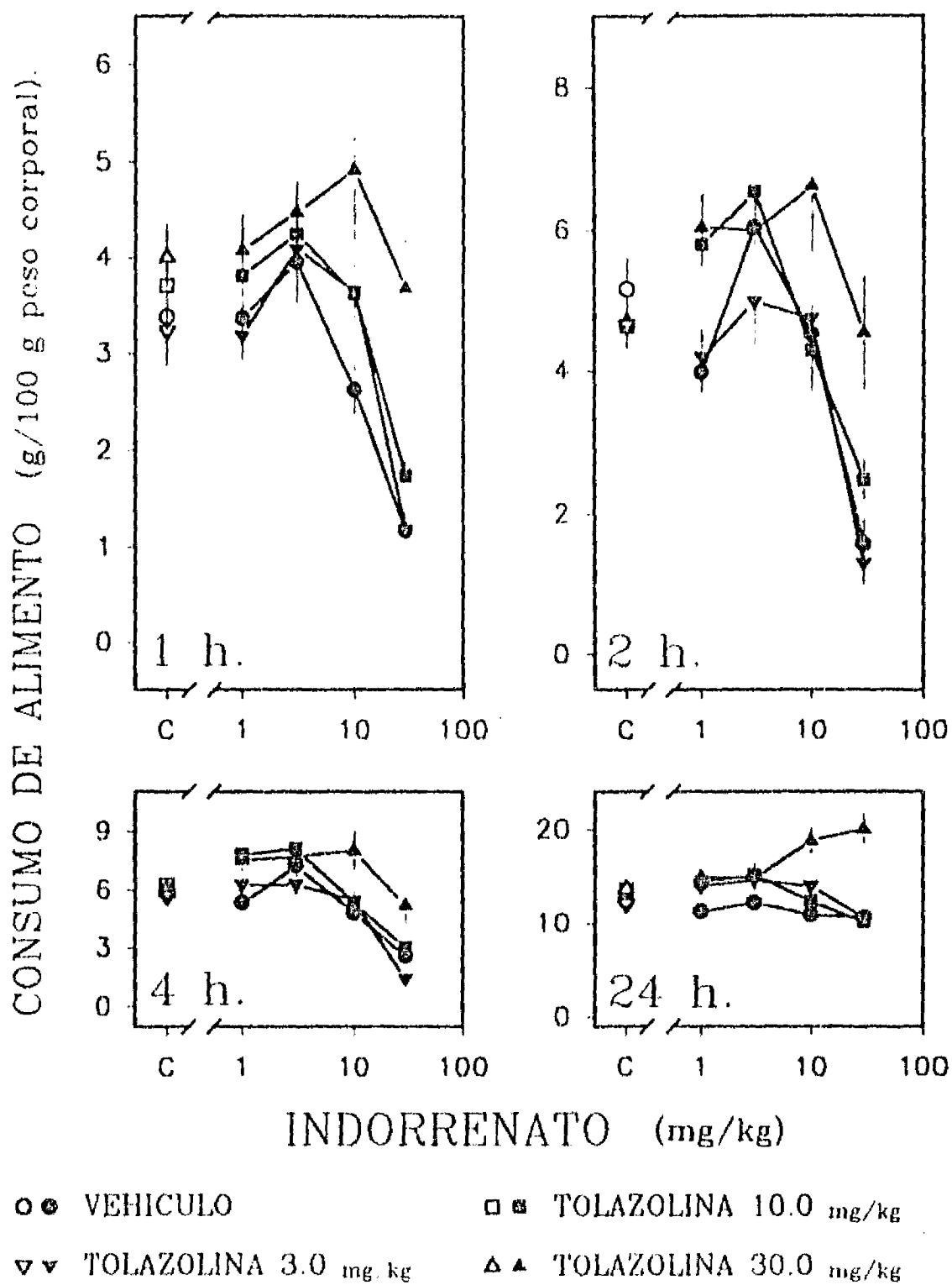


FIGURA 26. Efecto de la interacción de la tolazolina con el indorrenato sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de indorrenato. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos Invertidos), 10.0 (cuadros) y 30.0 (triángulos) mg/kg de tolazolina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

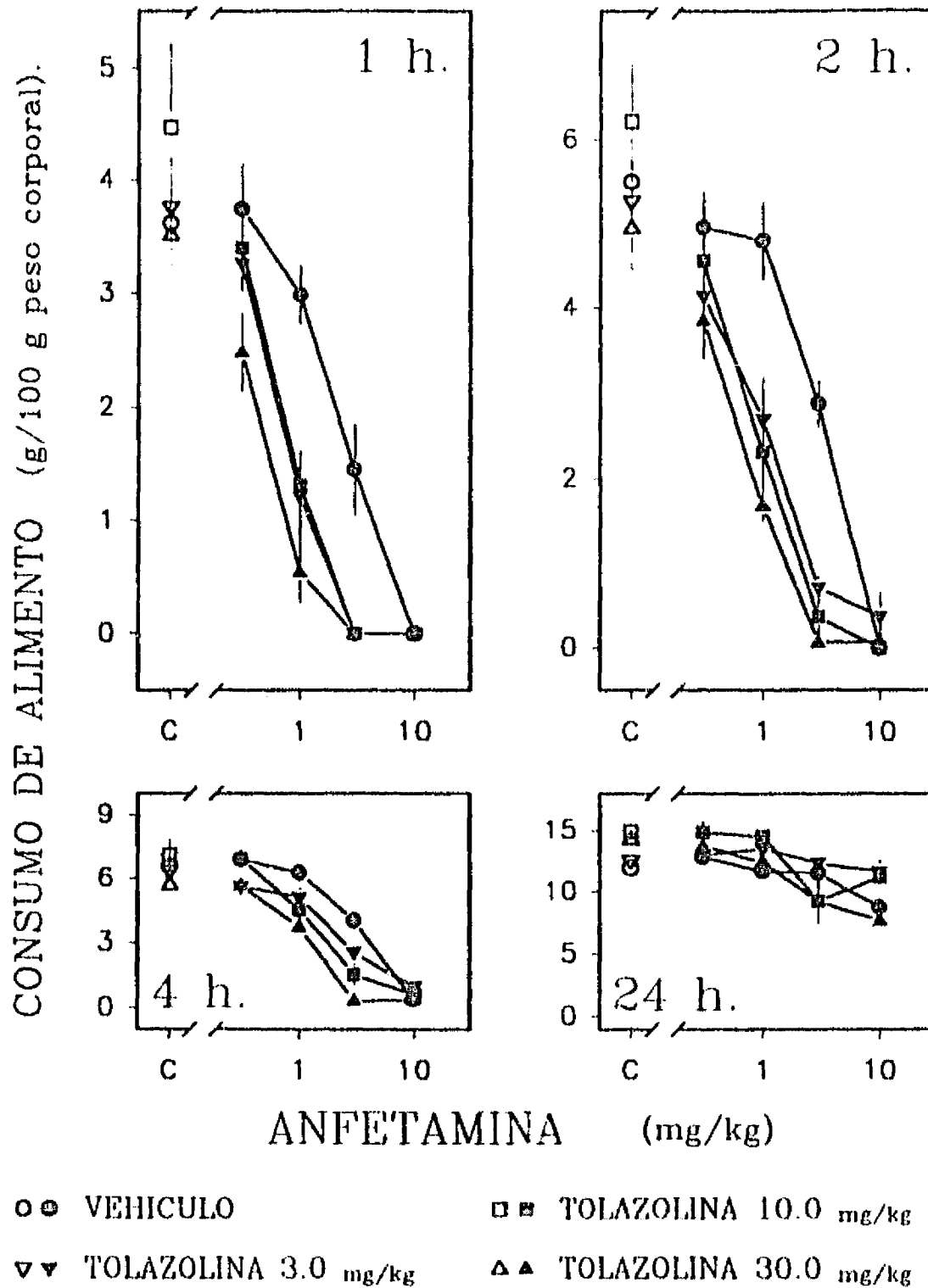


FIGURA 27. Efecto de la interacción de la tolazolina con la anfetamina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de anfetamina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) y 30.0 (triángulos) mg/kg de tolazolina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

previno el efecto anoréxico de la FENF; las dosis altas de YOHIM incrementaron el efecto anoréxico de la FENF; el efecto sólo fue visible durante las primeras cuatro horas de acceso al alimento. En la Tabla 9 se puede observar que el decremento en la DE_{50} de la FENF estuvo en función de la dosis de YOHIM empleada. Sobre el consumo de agua se pudo observar que el efecto de la interacción entre la YOHIM y la FENF tiende a ser de naturaleza bifásica: mientras que el pretratamiento con YOHIM incrementa el efecto de las dosis bajas de FENF, tendió a prevenir el efecto de las dosis altas de FENF (Tabla 9b); sin embargo, no hubo una correspondencia entre la magnitud de las DE_{50} s de la FENF con la magnitud de la dosis de YOHIM empleada.

En la Figura 29 se puede observar que la YOHIM no previno el efecto del INDO, por el contrario, todas las dosis evaluadas de la YOHIM incrementaron el efecto que el INDO tuvo sobre el consumo de alimento, es decir, se produjo una mayor reducción en el consumo de alimento con la administración conjunta del INDO y la YOHIM que cuando se administró únicamente el INDO. En la Tabla 9a se puede observar que se redujeron las DE_{50} s del INDO con cualquier dosis del pretratamiento con YOHIM; todas las interacciones fueron significativas durante las primeras 4 horas del registro. En el caso del agua (Tabla 9b), el incremento en el efecto del INDO por el pretratamiento con YOHIM apareció sólo durante el registro realizado entre 2 y 4 horas de acceso; durante los registros a 1 y 24 horas de acceso se pudo notar una tendencia de la YOHIM a prevenir el efecto del INDO sobre el consumo de agua.

En el caso de la interacción entre la YOHIM con la ANFE se puede observar que la administración previa de YOHIM incrementó considerablemente el efecto anoréxico de la ANFE (Figura 30); en la Tabla 9a se puede observar que la DE_{50} de la ANFE decrementó en función de la magnitud de la dosis de YOHIM empleada durante el pretratamiento. Sin embargo, en el caso de los efectos de la interacción de estos dos fármacos sobre el consumo de agua, se pudo observar que la administración de dosis altas de YOHIM (10.0 y 30.0 mg/kg) previas a la administración de ANFE revirtieron el efecto que esta última tuvo sobre el consumo de agua (Tabla 9b); así, en la tabla correspondiente se puede encontrar que, sobre todo con la dosis de 30.0 mg/kg de YOHIM, se incrementó considerablemente la DE_{50} de la ANFE.

En las Figuras 31 a 33 se presenta el efecto de la interacción entre varias dosis de la PRAZO con la curva dosis-efecto de la FENF (Figura 31), INDO (Figura 32) y ANFE (Figura 33). El resumen de la interacción de la administración de la PRAZO con la FENF, INDO y ANFE se presenta en la Tabla 10. Las características de la tabla son similares a las tablas presentadas previamente.

La PRAZO no previno el efecto anoréxico de la FENF (Figura 31); por el contrario, incrementó su efecto anoréxico. Como se puede observar en la Tabla 10a el incremento en el efecto anoréxico de la FENF dependió de la dosis de

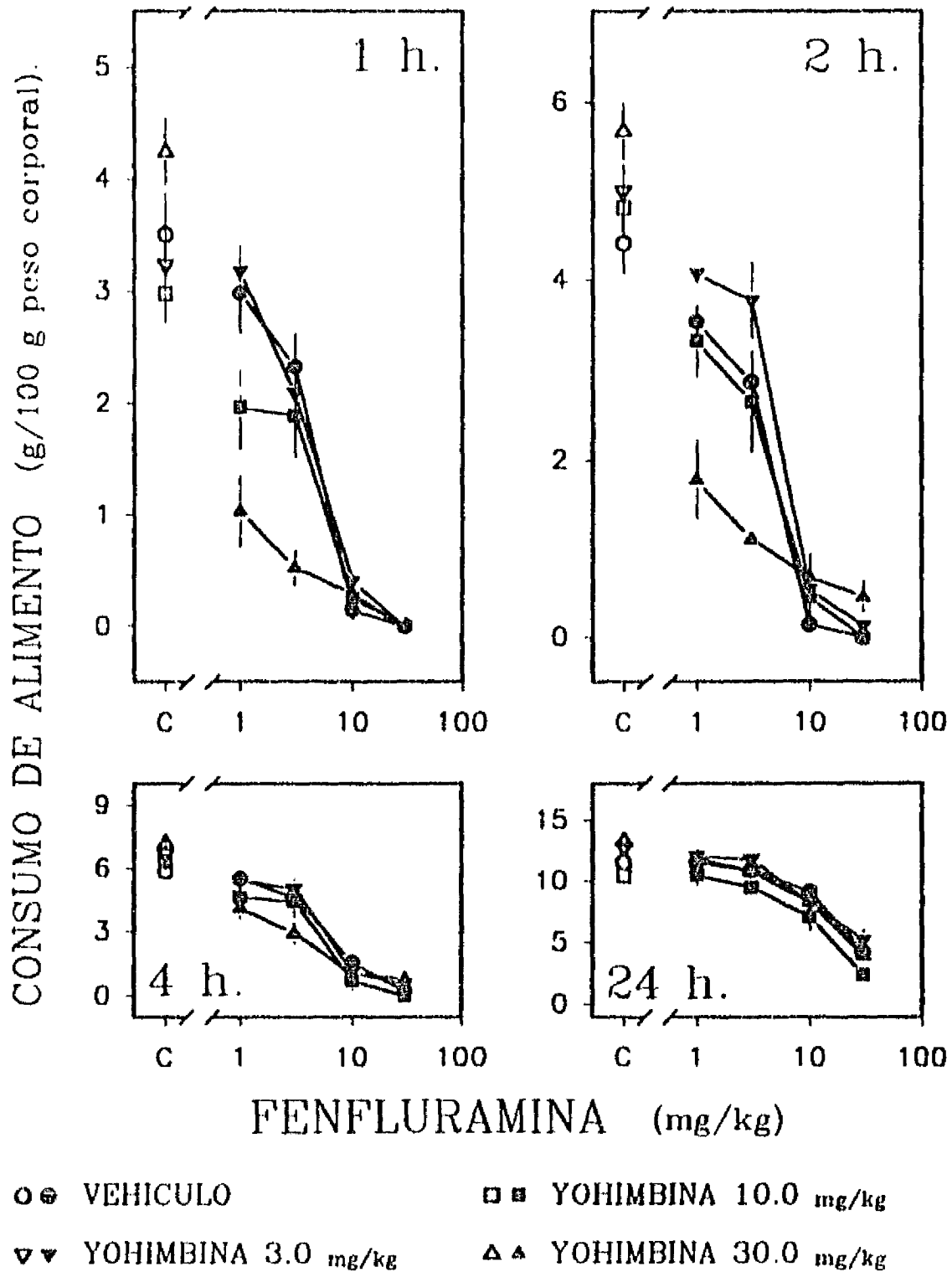


FIGURA 28. Efecto de la interacción de la yohimbina con la fenfluramina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de fenfluramina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) y 30.0 (triángulos) mg/kg de yohimbina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

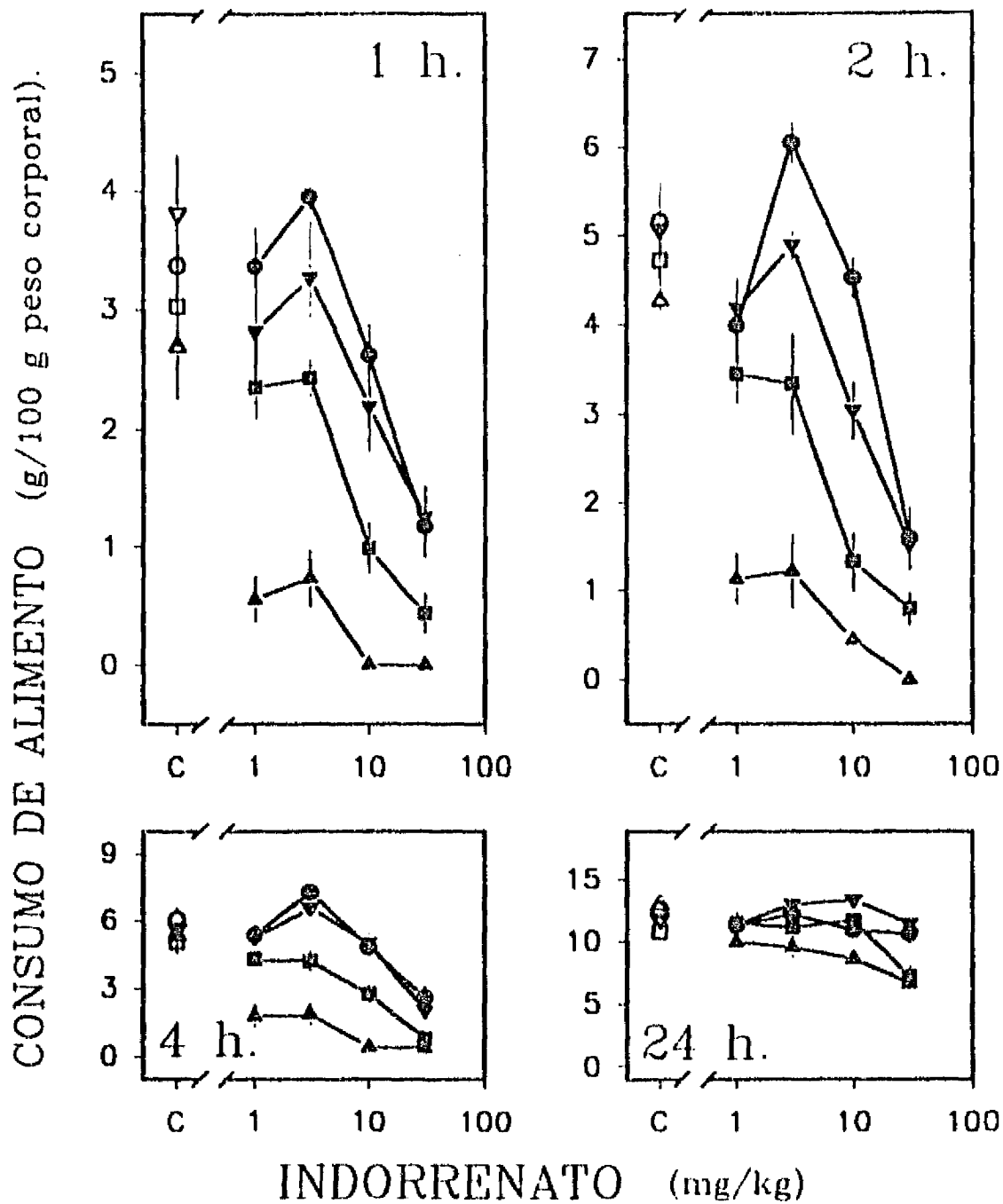


FIGURA 29. Efecto de la interacción de la yohimbina con el indorrenato sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de Indorrenato. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) y 30.0 (triángulos mg/kg de yohimbina). En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

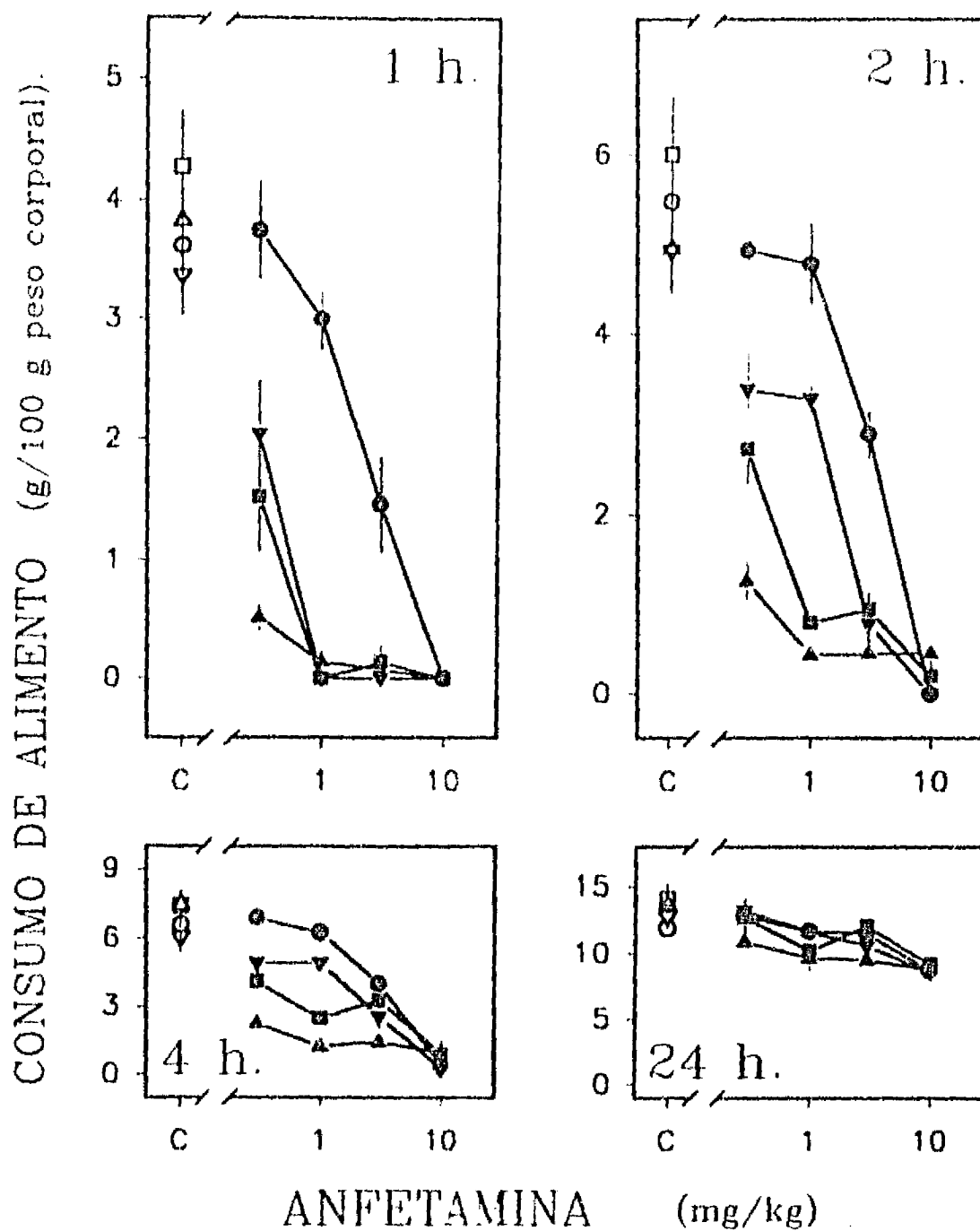


FIGURA 30. Efecto de la interacción de la yohimbina con la anfetamina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de anfetamina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) y 30.0 (triángulos) mg/kg de yohimbina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; note la diferencia en las escalas.

TABLA 9. EFECTO DE FARMACOS ANOREXICOS CON UN PRETRATAMIENTO DE YOHIMBINA SOBRE LA INGESTA.

A. ALIMENTO	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.683	2.805	5.627	25.213
Dosis 3.0	4.481	4.142	4.525	21.462
Dosis 10.0	2.743	2.592	3.412	13.607
Dosis 30.0	2.306	0.100	2.925	32.052 [#]
M.C./g.l.	0.391/91	0.480/91	1.167/121	2.263/121
F(A) [#] /F(AxB)	5.47*/5.38**	5.70*/5.82**	1.84/2.02*	10.84**/0.76
INDORRENATO DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0	26.11	36.20 [#]	44.52 [#]	⊙
Dosis 3.0	13.948	14.926	37.038 [#]	⊙
Dosis 10.0	5.778	4.683	8.688	⊙
Dosis 30.0	0.045	0.118	0.230	55.060
M.C./g.l.	0.466/92	0.569/92	0.776/92	2.413/92
F(A) [#] /F(AxB)	52.90**/2.61*	75.29**/5.91**	78.36**/8.04**	15.05**/3.77**
ANFETAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.394	4.340	6.056	⊙
Dosis 3.0	0.189	0.985	1.099	⊙
Dosis 10.0	0.019	0.102	0.467	⊙
Dosis 30.0	0.002	⊙	⊙	⊙
M.C./g.l.	0.341/92	0.474/92	0.900/92	2.820/92
F(A) [#] /F(AxB)	35.00**/9.70**	44.90**/12.12**	23.44**/10.24**	2.35/1.50
B. AGUA:				
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.138	2.764	5.614	39.489 [#]
Dosis 1.0	0.776	2.060	4.791	112.906 [#]
Dosis 3.0	4.498	3.997	5.063	31.662 [#]
Dosis 30.0	0.019	0.049	1.440	13.834
M.C./g.l.	0.713/91	1.788/91	3.061/121	11.468/120
F(A) [#] /F(AxB)	3.44*/4.10**	4.02*/3.47**	4.12*/0.84	8.07**/2.37*
INDORRENATO DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0	589.77 [#]	630.72 [#]	90.530 [#]	⊙
Dosis 3.0	⊙	172.813 [#]	87.404 [#]	⊙
Dosis 10.0	⊙	87.290 [#]	18.451	⊙
Dosis 30.0	4.052	5.918	4.136	⊙
M.C./g.l.	2.026/92	3.598/92	5.836/92	11.565/92
F(A) [#] /F(AxB)	9.36**/2.65*	11.93**/1.93*	12.21**/2.20*	4.47*/1.01
ANFETAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	1.295	1.231	2.014	⊙
Dosis 3.0	0.966	1.384	2.652	⊙
Dosis 10.0	2.735	2.091	5.017	⊙
Dosis 30.0	83.173 [#]	43.805 [#]	7.673	⊙
M.C./g.l.	0.794/92	2.000/92	3.193/92	11.780/92
F(A) [#] /F(AxB)	22.12**/9.61**	0.46**/8.23**	0.27/8.78**	3.48*/1.11

Cada combinación se aplicó a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en mg/kg, calculada por interpolación, excepto en (⊙) estimada por extrapolación. Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). ⊙ No fué posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001.

PRAZO empleada en el pretratamiento. El pretratamiento con PRAZO tampoco revirtió el efecto que la FENF tuvo sobre el consumo de agua, aunque las

curvas dosis-efecto de la FENF después de las diferentes dosis de PRAZO se entrecruzaron y no se ordenaron respecto a la dosis del antagonista empleado, fue posible observar que algunas dosis de la PRAZO incrementaron ligeramente el efecto de la FENF. Así, en la Tabla 10b se observa que el las DE₅₀s no dependió de las dosis del antagonista; también se observó que no se obtuvieron diferencias significativas respecto a las dosis del pretratamiento empleado.

En el caso de la interacción entre la PRAZO y el INDO (Figura 32) sólo se estudió el efecto del pretratamiento con una dosis de 3.0 mg/kg de PRAZO; se pudo observar que el efecto del INDO no se revirtió por el pretratamiento con PRAZO, por el contrario, se observó que dicho pretratamiento incrementó el efecto anoréxico del INDO. En la tabla 10a se pudo observar que con el pretratamiento de PRAZO disminuyó el valor de la DE₅₀ del INDO. La PRAZO no previno, sino que por el contrario, aumentó el efecto que el INDO tuvo sobre el consumo de agua. El efecto fue claramente visible en los registros correspondientes al acceso durante 1 y 2 horas. Sin embargo, en el registros del consumo después de 24 horas de acceso, se observó que tal efecto desapareció por completo. En la Tabla 10b se puede observar los decrementos en el valor de la DE₅₀ del INDO con el pretratamiento con la PRAZO.

Se pudo observar un efecto bifásico cuando se estudió la interacción entre la PRAZO y la ANFE sobre el consumo de alimento (Figura 33 y Tabla 10a). La PRAZO mostró una tendencia a incrementar el efecto anoréxico de las dosis bajas de ANFE, aunque también mostró una tendencia a prevenir el efecto anoréxico de la dosis mayor de la ANFE. Sin embargo, las diferentes curvas dosis-efecto de la ANFE sin y con pretratamiento se entrecruzaron y no hubo un orden estricto dependiente de la dosis; ésto se manifestó en los valores de las DE₅₀s los cuales no se relacionaron con la dosis del antagonista empleado. En el caso de los efectos de la interacción entre la PRAZO y la ANFE sobre el consumo de agua (Tabla 10b) también se pudo observar el efecto bifásico del pretratamiento con la PRAZO; sin embargo, en este caso el entrecruzamiento entre las diferentes curvas dosis-efecto fue mayor, de tal manera que el efecto fue menos visible y no se observó una relación entre las DE₅₀ de las curvas dosis-efecto de la ANFE respecto a la dosis del antagonista.

En la presente serie de experimentos se trató de incluir otro antagonista adrenérgico, la fentolamina; sin embargo, sólo se completó parcialmente el estudio de la interacción de la FENTO con la FENF y la ANFE, cuyos resultados se presentan en las Figuras 34 y 35, respectivamente. El resumen de la interacción de la administración de la FENTO con la FENF y ANFE se presenta en la Tabla 11. Las características de la tabla son similares a las tablas presentadas previamente.

Se puede observar que la FENTO previno el efecto anoréxico de la FENF (Figura 34) pero aumentó su efecto sobre el consumo de agua. El efecto de la FENTO sobre la anorexia inducida por la FENF se manifestó principalmente

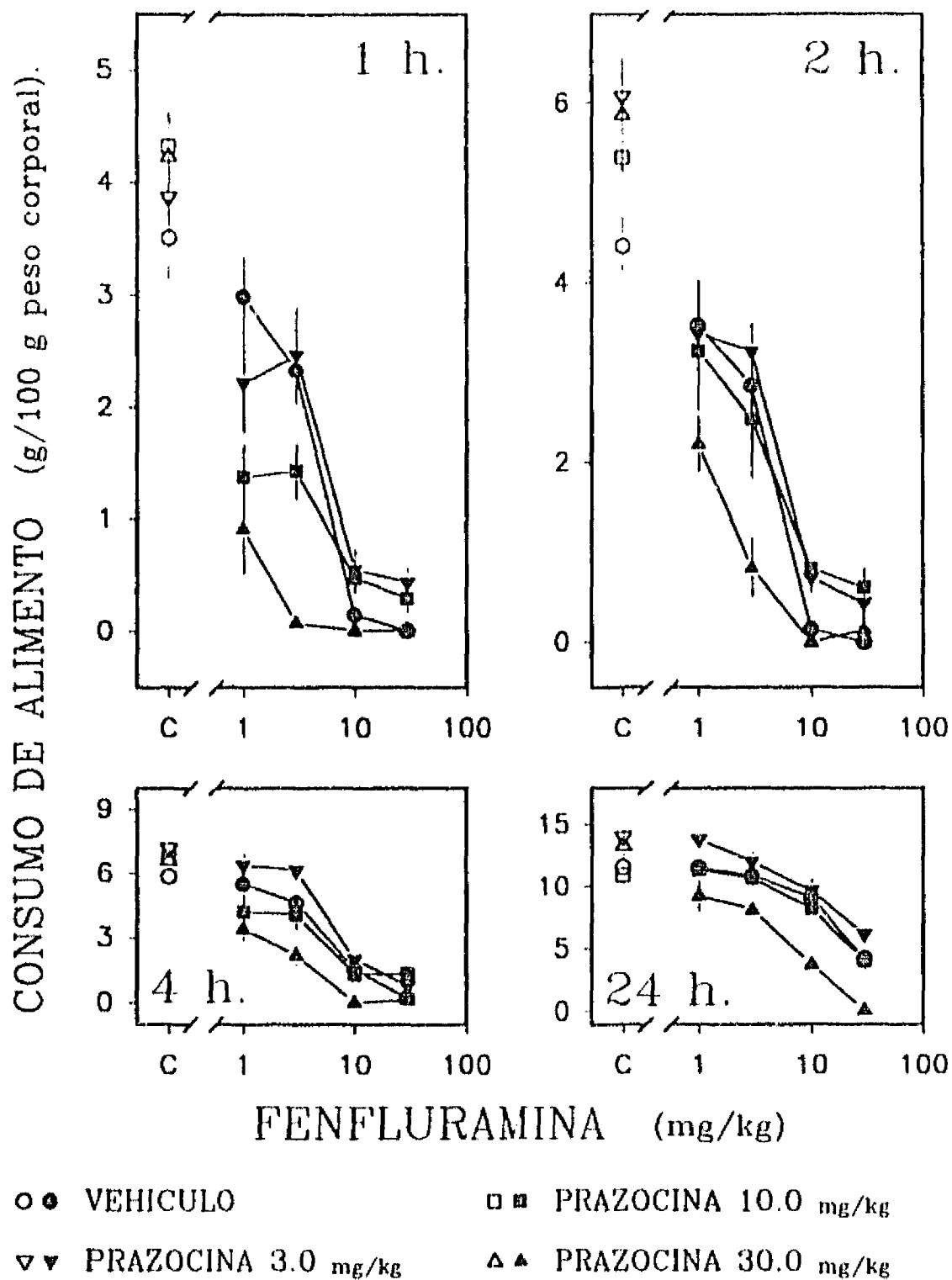


FIGURA 31. Efecto de la interacción de la prazosina con la fenfluramina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de fenfluramina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) y 30.0 (triángulos) mg/kg de prazosina. En el interior de los cuadros se indica el período en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; note la diferencia en las escalas.

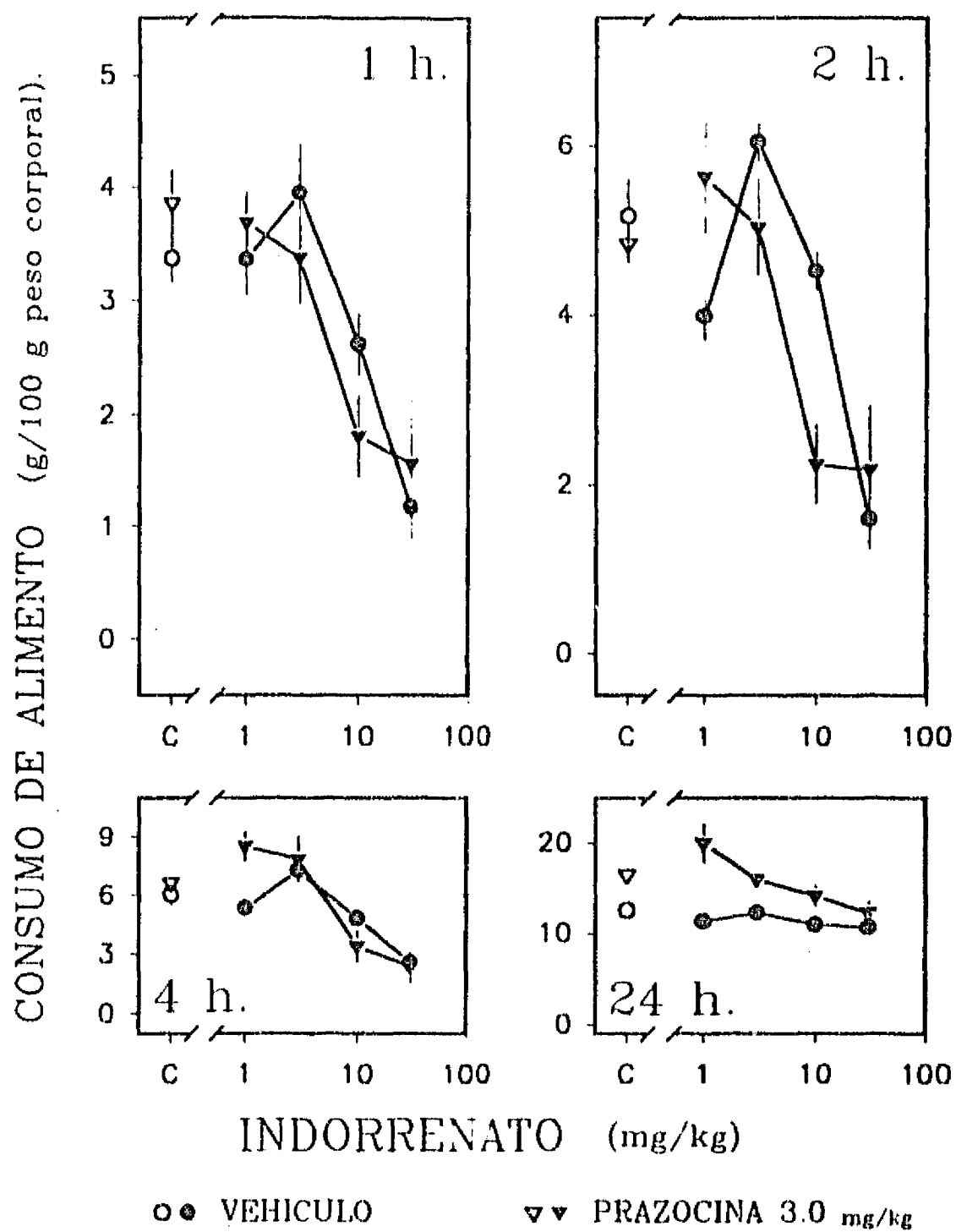


FIGURA 32. Efecto de la interacción de la prazocina con el indorrenato sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de indorrenato. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos) mg/kg de prazocina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

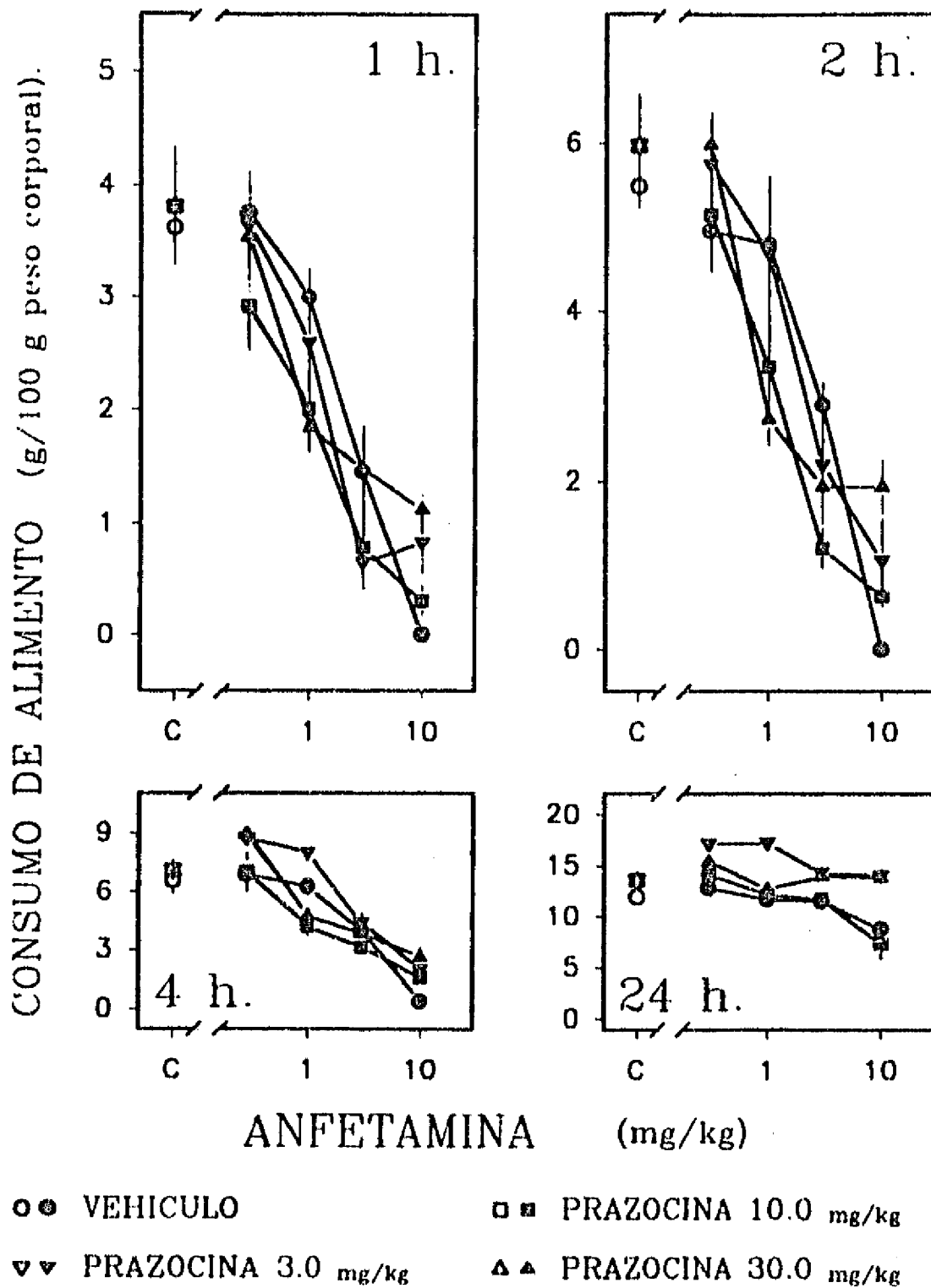


FIGURA 33. Efecto de la interacción de la prazosina con la anfetamina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de anfetamina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos), 10.0 (cuadros) y 30.0 (triángulos) mg/kg de prazosina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

TABLA 10. EFECTO DE FARMACOS ANOREXICOS CON UN PRETRATAMIENTO DE PRAZOCINA SOBRE LA INGESTA.

A. ALIMENTO	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.033	2.605	5.627	25.213
Dosis 3.0	2.448	1.907	6.316	25.717
Dosis 10.0	0.164	1.853	2.648	23.177
Dosis 30.0	0.003	0.160	0.020	3.338
M.C./g.l.	0.434/97	0.758/97	1.057/128	2.097/125
F(A)/F(AxB)	9.78**/5.27**	6.73**/2.73*	21.35**/3.65**	34.13**/3.91**
INDORRENATO DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	26.11	36.20 [#]	44.52 [#]	⊖
Dosis 3.0	14.380	17.500	16.533	⊖
M.C./g.l.	0.887/47	0.911/47	2.720/47	6.611/47
F(A)/F(AxB)	0.03/1.16	5.25*/12.33**	1.50/2.89*	37.09**/2.96*
ANFETAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.304	4.340	6.006	⊖
Dosis 3.0	1.784	2.361	5.127	⊖
Dosis 10.0	1.048	1.306	2.333	20.304
Dosis 30.0	1.997	2.002	4.191	⊖
M.C./g.l.	1.361/115	2.205/115	2.330/114	3.245/114
F(A)/F(AxB)	0.84/0.00	1.12/1.47	5.61*/2.12*	32.37**/3.70**
B. AGUA.				
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.136	2.764	5.614	30.480 [#]
Dosis 3.0	1.541	3.470	4.551	17.228
Dosis 10.0	2.291	5.668	3.570	⊖
Dosis 30.0	3.232	4.698	4.080	10.468
M.C./g.l.	0.864/97	1.665/97	3.780/128	12.901/123
F(A)/F(AxB)	6.34**/0.96	2.30/1.03	4.43*/1.25	10.20**/3.62**
INDORRENATO DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	509.77 [#]	630.72 [#]	90.530 [#]	⊖
Dosis 3.0	6.393	13.263	10.555	⊖
M.C./g.l.	1.550/47	3.482/47	4.961/37	17.356/47
F(A)/F(AxB)	0.25/3.02*	0.85/2.64*	0.33/12.45**	10.91*/1.21
ANFETAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	1.205	1.231	2.014	⊖
Dosis 3.0	1.236	1.603	1.790	⊖
Dosis 10.0	0.965	0.763	1.331	⊖
Dosis 30.0	0.601	2.784	2.038	⊖
M.C./g.l.	1.270/114	2.417/114	4.919/114	14.423/114
F(A)/F(AxB)	0.20/1.57	7.50**/1.68	1.64/0.94	3.69*/1.14

Cada combinación se aplicó a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en mg/kg, calculada por interpolación, excepto en (#) estimada por extrapolación. Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). ⊖ No fue posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001.

sobre las dosis altas de FENF; si se consideran los valores correspondientes a los grupos controles se puede observar que las curvas que incluyeron las dosis bajas de FENF se traslaparon entre sí. Sin embargo, en la Tabla 11a se puede observar el incremento en la DE₅₀ de la FENF, sobre todo con la dosis mayor

de FENTO. El incremento en el efecto de la FENF sobre el consumo de agua sólo fue observable durante las primeras 4 horas del registro; y, aunque no hubo una gran separación entre las curvas precedidas por la administración de la FENTO, se pudo observar que el incremento en el efecto de la FENF dependió de la dosis de FENTO empleada, como se puede corroborar en la tabla 11b. En el caso del consumo de agua, el efecto de la FENTO sobre la FENF fue de menor duración que en el caso del consumo de alimento.

En el caso de la interacción entre la FENTO y la ANFE cuando se realizó el estudio se omitió el grupo correspondiente a la combinación de 10.0 mg/kg de FENTO y 10.0 mg/kg de ANFE y el registro a las 4 y 24 horas de la combinación de 30.0 mg/kg de FENTO con 10.0 mg/kg de ANFE. Sin embargo, se puede observar (Figura 35 y Tabla 11a) que la interacción entre los dos fármacos tuvo una tendencia a un efecto bifásico sobre el consumo de alimento; es decir, mientras que con el pretratamiento con FENTO las dosis bajas de ANFE incrementaron su efecto anoréxico, se presentó una tendencia a que se revirtiera el efecto anoréxico de las dosis altas de ANFE. En el consumo de agua también se manifestó un efecto bifásico cuando se estudió la interacción de la ANFE con la FENTO, pero sólo en los registros realizados después de 4 ó 24 horas de acceso. Sólo con la dosis de FENTO de 30.0 mg/kg apareció el efecto antagonista sobre la ANFE en los registros posteriores a 1 y 2 horas de acceso; en la Tabla correspondiente se puede observar los incrementos en la DE₅₀ de la ANFE después del pretratamiento con FENTO.

DISCUSIÓN.

Los resultados presentados indican que de los antagonistas empleados, FENTO, PRAZO, TOLAZ y YOHIM, sólo la YOHIM decrementó el consumo de alimento; el resto tuvo efectos menores. También se observó que los antagonistas adrenérgicos tuvieron efectos menores sobre el consumo de agua.

En cuanto a las interacciones de los agonistas serotoninérgicos con los antagonistas adrenérgicos se observó que: a) las dosis altas de TOLAZ previnieron el efecto que el INDO tuvo sobre el consumo de alimento (inclusive se notó un aumento en el consumo con las dosis bajas de INDO) pero no revirtieron el efecto anoréxico de la FENF. Sin embargo, en el caso del consumo de agua la TOLAZ previno el efecto del INDO y de la FENF, aunque en este último caso el ligero antagonismo no fue significativo; b) la YOHIM aumentó el efecto anoréxico del INDO y de la FENF; en el caso del consumo de agua, la YOHIM tuvo un efecto bifásico: tendió a revertir el efecto de las dosis mayores de INDO y FENF, pero incrementó el efecto de dosis menores (sobre todo en el caso de la FENF); c) a semejanza con la YOHIM, aunque en menor medida, la PRAZO, aumentó el efecto anoréxico del INDO y de la FENF; la PRAZO también incrementó el efecto del INDO pero no modificó (o incrementó ligeramente) el efecto de la FENF sobre el consumo de agua; d) la FENTO no

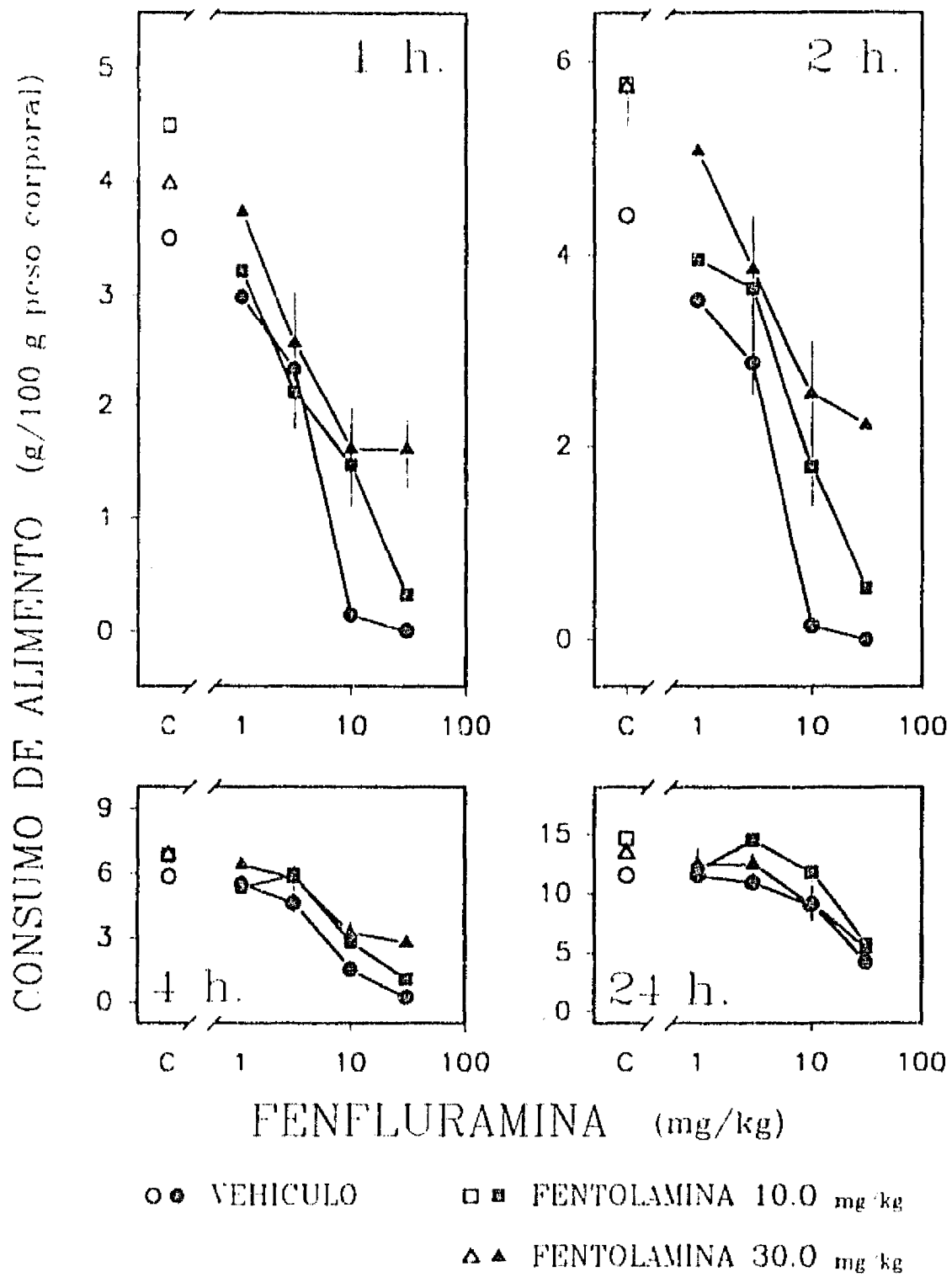


FIGURA 34. Efecto de la interacción de la fentolamina con la fenfluramina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de fenfluramina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o 10.0 (cuadros) y 30.0 (triángulos). En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

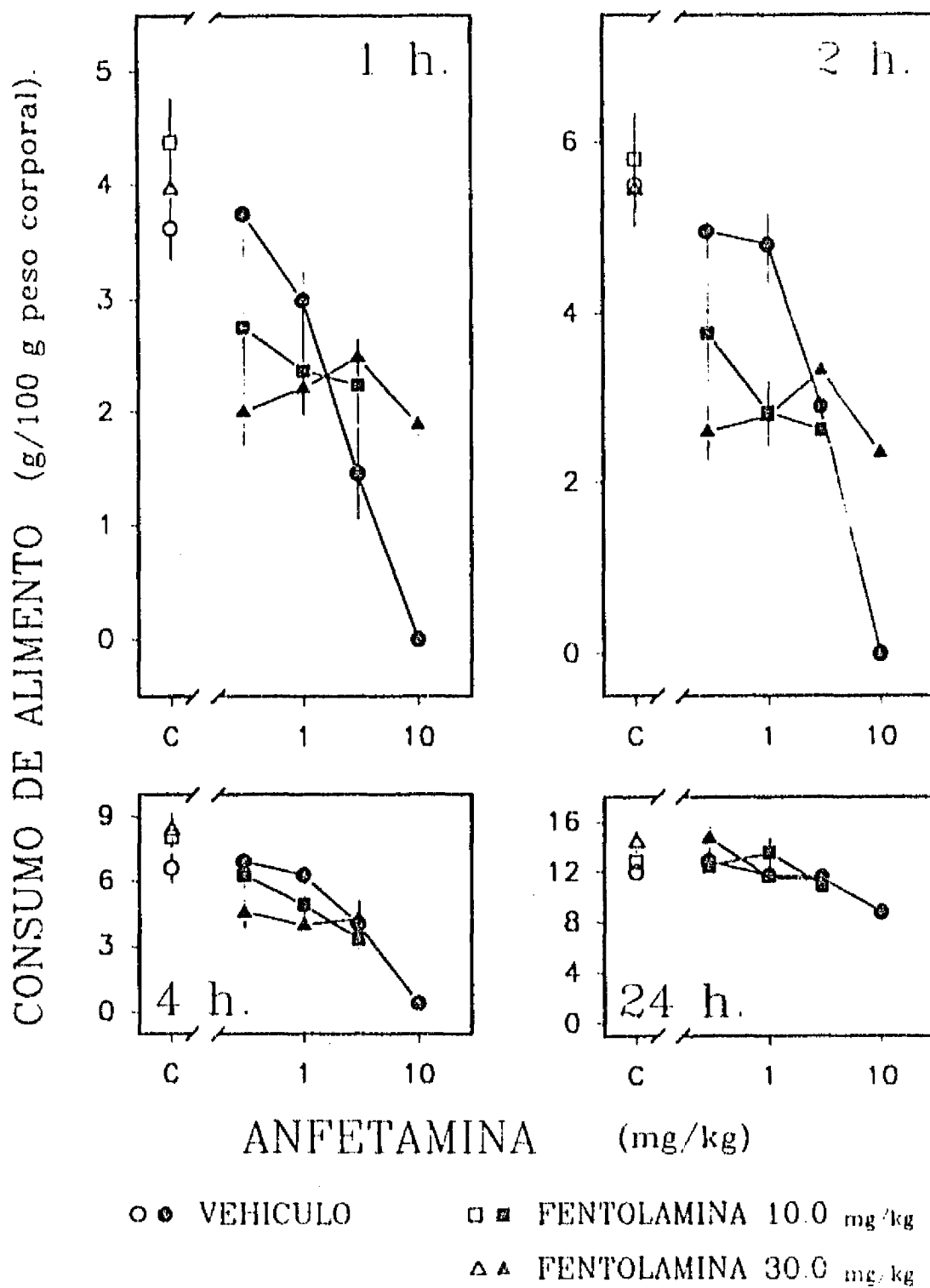


FIGURA 36. Efecto de la interacción de la fentolamina con la anfetamina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de anfetamina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o 10.0 (cuadros) y 30.0 (triángulos). En el interior de los cuadros se indica el período en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

TABLA 11. EFECTO DE FARMACOS ANOREXICOS CON UN PRETRATAMIENTO DE FENTOLAMINA SOBRE LA INGESTA.

A. ALIMENTO	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0 C	3.683	2.805	5.627	25.213
Dosis 10 C	3.071	3.849	7.284	33.878 [#]
Dosis 30 C	10.047	10.437	13.966	23.436
M.C./g.l	0.710/72	0.981/72	1.433/102	4.169/101
F _(A) /F _(AxB)	0.46**/1.58	21.05**/1.09	14.25**/1.20	10.82**/1.04
ANFETAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0 C	3.394	4.340	6.068	⊙
Dosis 10 C	3.296	1.379	1.821	⊙
Dosis 30 C	12.971	1.579	⊙	⊙
M.C./g.l	0.664/57	1.064/57	2.033/57	4.475/57
F _(A) /F _(AxB)	0.87/3.61*	5.86*/3.17*	1.25/3.21*	1.23/1.41
B. AGUA.				
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0 C	3.136	2.764	5.614	39.489 [#]
Dosis 10 C	0.608	3.411	4.864	37.184 [#]
Dosis 30 C	0.097	2.349	8.000	54.177 [#]
M.C./g.l	0.527/72	1.372/72	3.357/102	12.022/99
F _(A) /F _(AxB)	13.84**/5.26**	4.45*/3.62*	10.49**/1.94	7.30**/0.14
ANFETAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0 C	1.295	1.231	2.014	⊙
Dosis 10 C	0.842	2.281	5.722	⊙
Dosis 30 C	1.325	2.092	⊙	⊙
M.C./g.l	0.761/57	2.939/57	6.317/57	13.104/57
F _(A) /F _(AxB)	11.05**/2.33*	0.81/0.49	4.04*/2.75*	14.31**/0.45

Cada combinación se aplicó a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en ml/kg, calculada por interpolación, excepto en (#) estimada por extrapolación. Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). ⊙ No fué posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001.

modificó (antagonizó ligeramente) el efecto anoréxico de la FENF, pero incrementó el efecto de la FENF sobre el consumo de agua.

También se observó que en el caso de la ANFE la YOHIM incrementó ligeramente su efecto anoréxico; sin embargo, se notó que previno marginalmente el efecto de la ANFE sobre el consumo de agua. La TOLAZ (en menor medida que la YOHIM) incrementó el efecto de la ANFE sobre el consumo de alimento y agua. La PRAZO y FENTO tuvieron un efecto bifásico sobre la ANFE: incrementaron el efecto de las dosis menores pero previnieron el efecto de las dosis mayores de ANFE. El efecto no fue dependiente de las dosis empleadas y fue de menor magnitud sobre el consumo de agua que sobre el consumo de alimento.

Algunos autores han reportado datos similares respecto al efecto que tienen los antagonistas utilizados sobre el consumo de alimento, como en el caso del antagonista α_1 , prazocina, el cual no modificó el consumo de alimento

(Dourish y col., 1989), lo cual además, es una evidencia adicional que descarta la posibilidad de que el efecto anoréxico del INDO sea mediado por el efecto hipotensor, ya que en este caso, otro fármaco con efecto antihipertensivo es incapaz de modificar la ingesta de alimento.

En cuanto a las interacciones entre los agonistas serotoninérgicos y los antagonistas adrenérgicos las observaciones aquí reportadas concuerdan con algunas presentadas por otros autores; así, se reportó que la yohimbina y el piperoxan (Schmitt, 1973) y la fenoxibenzamina y el (-)-propranolol (Kruk y col., 1976) son incapaces de prevenir el efecto anoréxico de la FENF.

En el caso del INDO, Fernández-Guasti y col. (1992a) han observado que el antagonista practolol, que muestra afinidad sólo por los sitios β -adrenérgicos es incapaz de prevenir la reducción en la ansiedad en el modelo de conducta de enterramiento de un estímulo nociceptivo en ratas y ratones; lo cual indica que en dicho efecto no participan los receptores β -adrenérgicos. En el caso del efecto anoréxico queda por confirmar si también se pueden excluir los receptores β -adrenérgicos. El incremento en el efecto anoréxico de los agonistas serotoninérgicos por la YOHIM no se había reportado previamente. Para explicar este hallazgo, la primera opción que se consideró fue que tal efecto se debía a la toxicidad de la YOHIM: a 25.0 mg/kg s.c. la YOHIM produce la muerte de 1/10 ratones y se ha utilizado para el tratamiento de antidepresivos ya que este efecto incrementa por la administración de los presuntos antidepresivos (atípicos y similares a la imipramina) (Malick, 1983; Quinton, 1963). Sin embargo, la observación de que en las ratas la YOHIM tiende a prevenir el efecto que tienen los fármacos estudiados sobre el consumo de agua no es compatible con la interpretación de un incremento en el efecto por la toxicidad.

En el artículo en que se reportó la interacción entre la YOHIM y la FENF (Schmitt, 1973) se hizo hincapié en la falta de antagonismo; sin embargo en dicho artículo se reportó que el consumo después de la administración de piperoxan, yohimbina (4.0 mg/kg), fentolamina (10.0 mg/kg), fenoxibenzamina, dicloroisoproterenol y propranolol produjeron ligeros (en algunos casos fueron significativos) incrementos en el efecto anoréxico de la ANFE (Schmitt, 1973) y, posteriormente se reportó que el (-)-propranolol potenció ligeramente el efecto anoréxico de la FENF (Kruk y col., 1976).

La diferente capacidad entre los diversos antagonistas para modificar el efecto anoréxico de los compuestos puede estar relacionada con su afinidad diferencial por los subtipos α_1 - y/o α_2 -adrenérgicos, o bien, por la afinidad que tenga cada una de estos compuestos por los tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos. Así, se ha descrito que la prazocina tiene mayor afinidad por los sitios α_1 , mientras que la yohimbina muestra mayor preferencia por los sitios α_2 y la fentolamina y la tolazolina muestran afinidad equivalente por los dos sitios; estos dos últimos fármacos también muestran afinidad por los sitios 5-HT que

probablemente pueda explicar su antagonismo sobre el efecto anoréxico de la FENF y del INDO. De hecho, se había descrito que la quipazina (parcialmente) y la tolazolina (completamente) revirtieron el efecto hipotensor del INDO y que el antagonismo fue de naturaleza competitiva ya que una dosis mayor de INDO fue capaz de generar el efecto hipotensor a pesar de la presencia de la tolazolina (Hong, 1981; Hong y col., 1983); previamente se había observado que la serotonina tenía interacciones semejantes con los antagonistas descritos (Nava-Felix y Hong, 1979).

Se han descrito algunas manipulaciones que incrementan el efecto de algunos agonistas indirectos o directos de la serotonina. Así, se ha reportado que la administración de 6-hidroxidopamina (6-OHDA), que reduce los niveles de NE y DA pero no modifica los niveles de 5-HT cerebral (cuando la depleción es selectiva de NE, la neurotoxina produce hiperfagia), no sólo es incapaz de prevenir el efecto anoréxico de la FENF sino que dicho efecto se encuentra potenciado cuando la 6-OHDA se administra en la sustancia nigra después de un pretratamiento con pargilina (Fibiger y col., 1973), cuando es administrada i.cist. (Hollister y col., 1975) o, cuando se administra en el haz ventral noradrenérgico (Alshkog y col., 1984); sin embargo, se ha descrito que el mismo procedimiento previene el efecto de la ANFE (Alshkog y col., 1984). Otro caso en que se reportó incrementos en el efecto anoréxico de la FENF fue con la depleción aguda de CA con α -metil-para-tirosina (Clineschmidt y col., 1974). Alshkog y col. (1984) han comentado que el incremento en la efectividad de la FENF para producir el efecto anoréxico es difícil de explicar; las pérdidas de CA después de la administración intracisternal de 6-OHDA generan un incremento en la síntesis de 5-HT (Blondaux y col., 1973) debido a que la FENF genera un incremento en el recambio de 5-HT (Costa y col., 1971) de tal manera que la potenciación observada puede estar relacionada con incrementos en la tasa de recambio de la 5-HT.

Otros ejemplos en los que se ha observado un incremento en la actividad de los agonistas serotoninérgicos después de alteraciones en los niveles de catecolaminas incluyen las observaciones de Blundell y Leshem (1974) quienes han descrito incrementos en el efecto de la FENF en ratas con una recuperación (durante 6 semanas con dieta forzada) de la lesión bilateral del hipotálamo lateral; en estas ratas se observó que disminuyó y desapreció el efecto de la ANFE después de 14 ó 20 semanas aunque permanece la potenciación del efecto anoréxico de la FENF.

De mayor relevancia es la observación de Cowen y col. (1982) de que el clenbuterol (agonista β -adrenérgico) produce una facilitación de la hiperactividad, las abducciones y el arrastrado de las patas y las oscilaciones de cabeza inducida por la QUIP; la potenciación se observó también con los agonistas β -adrenérgicos salbutamol y terbutalina. El clenbuterol también potenció el efecto de la 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina y del l-triptofano. El antagonista β_1 -adrenérgico con actividad central, metoprolol, fue capaz de

revertir el efecto del clenbuterol, pero el antagonista β_2 , butoxamina, o el antagonista β_1 periférico, atenolol, fueron incapaces de prevenir el efecto de la QUIP. Previamente se había mostrado que el salbutamol (Delini-Stula y col., 1979) y la terbutalina (Ortmann y col., 1981) potenciaban las sacudidas de cabeza inducidos por la administración de 5-HTP.

Se ha descrito que el choque electroconvulsivo (ECS) y los antidepresivos tricíclicos, cuyo mecanismo de acción, entre otros, involucra el bloqueo del mecanismo de recaptura-1 neuronal de las catecolaminas (Lefkowitz y col., 1990) y, por tanto, afectan las funciones del sistema noradrenérgico (ya que la noradrenalina tiene mayor afinidad por el sistema acarreador de recaptura-1), facilitan algunos efectos de la 5-HT (Anderson, 1983; Friedman y Dallob, 1979; De Montigny, 1981); además, se ha observado que el tratamiento crónico con los antidepresivos genera un decremento reversible en el número de sitios de conjugación 5-HT₁ (Peroutka y Snyder, 1980; Maggi y col., 1980; Savage y col., 1980a, 1980b; Segawa y col., 1979) y en los sitios 5-HT₂ (Blackshear y Sanders-Bush, 1982; Kellar y col., 1981; Peroutka y Snyder, 1980; Taylor y col., 1981). También se ha mostrado que los antidepresivos incrementan los efectos de la aplicación iontoforética de 5-HT (De Montigny y Aghajanian, 1978).

En conclusión, en el presente experimento se mostró que los antagonistas adrenérgicos fentolamina, prazocina y yohimbina no previnieron, aunque en algunos casos aumentaron el efecto anoréxico de las drogas serotoninérgicas. Aunque existe evidencia en la literatura de que algunos autores han obtenido resultados similares, en un principio no hay una explicación clara o única para tal efecto que puede estar relacionado con una modulación de los mecanismos serotoninérgicos. Se observó que los efectos de los compuestos sobre el consumo de agua fueron diferentes de los efectos sobre el consumo de alimento, confirmando la independencia entre los mecanismos que regulan el consumo de agua y aquéllos que regulan la ingesta de alimento. Finalmente, se observó que la tolazolina, previno el efecto anoréxico del indorrenato, observación semejante a la reportada previamente en la literatura para el efecto hipotensor y que puede estar relacionada con la afinidad de la tolazolina por los sitios 5-HT₁.

XI. INTERACCIÓN DEL INDORRENATO CON UN ANTAGONISTA COLINÉRGICO: COMPARACIÓN CON LA FENFLURAMINA Y LA ANFETAMINA.

Se ha descrito que los mecanismos colinérgicos participan en la regulación de la ingesta de alimento y agua (ver revisiones de Soulairac, 1969; recientes de: Blundell, 1992; Morley y Levine, 1985). Soulairac (1958) describió que el antagonista colinérgico atropina (ATROP) es capaz de reducir el consumo de alimento: dosis de 5.0 mg/100 g peso corporal/día (50.0 mg/kg/día) producen una reducción del 12% del consumo durante la línea base. Posteriormente describió que en un paradigma en el cual proporcionaba dos dietas, normal y otra con alto contenido calórico, la ATROP reducía el consumo de la dieta normal pero incrementaba ligeramente el consumo de la dieta de alto contenido de calorías (Soulairac, 1969). Previamente se había descrito que la administración de ATROP (40.0 mg/kg) produjo un incremento en el consumo de agua (de aproximadamente un 67%) y un efecto diurético (de aproximadamente 134%) (Soulairac, 1958).

En una primera instancia se determinó el efecto que la ATROP y la escopolamina (ESCOP; otro antagonista colinérgico) tenían sobre el consumo de alimento para poder elegir el antagonista y las dosis apropiadas. En segundo lugar, y en virtud de lo presentado previamente, se consideró interesante determinar si un antagonista colinérgico como la atropina era capaz de prevenir el efecto anoréxico de los agonistas serotoninérgicos indorrenato y fenfluramina o el efecto del agonista catecolaminérgico anfetamina.

MÉTODO

Sujetos: Se utilizaron ratas machos albinas de la cepa Wistar con un peso corporal de 200-300 g. Los animales se obtuvieron del bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Las condiciones de alojamiento y alimentación fueron como las descritas en la sección de MÉTODO GENERAL.

Procedimiento: Se siguió el procedimiento descrito en el MÉTODO GENERAL para asignar a los sujetos (N=6) a los grupos controles y experimentales. En todos los casos se realizó una evaluación preliminar del efecto sobre el consumo de alimento y agua que por sí solo tenía el antagonista; algunas de las dosis evaluadas se eligieron para administrarse en combinación con los agonistas; en esta evaluación se incluyó a otro antagonista colinérgico, la escopolamina. Las combinaciones entre las dosis elegida de la ATROP con los compuestos agonistas se asignaron aleatoriamente a cada día experimental; la dosis de los compuestos agonistas se asignó aleatoriamente entre cinco diferentes grupos dejando en cada ocasión un grupo como control. La

evaluación del consumo de alimento se realizó de acuerdo al procedimiento descrito en MÉTODO GENERAL.

Fármacos: Los compuestos evaluados como agonistas fueron: racemato de Clorhidrato de indorrenato (5-metoxitriptamina β -metilcarboxilato HCl, TR3369) (Miles Laboratories, Elkhart, IN), clorhidrato de fenfluramina (A.H. Robbins, Richmond, VA) y clorhidrato de d-anfetamina (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO). Todos los compuestos fueron disueltos en solución salina para administrar un volumen total de 1.0 ml/kg de peso corporal por vía subcutánea (s.c.) 30 min antes de proporcionar el alimento y agua a los sujetos en el día experimental. Las dosis de indorrenato (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg), fenfluramina (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg) y anfetamina (0.3, 1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg) se calcularon con base en el peso de la sal. Los antagonistas colinérgicos evaluados fueron el sulfato de atropina (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO) y el bromuro de escopolamina (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO); ambos fueron disueltos en solución salina para administrar las dosis en un volumen total de 1.0 ml/kg s.c. Las dosis de ATROP y ESCOP evaluadas estuvieron en un rango de 1.0 a 30.0 mg/kg; los compuestos se administraron 30 min antes del acceso al alimento. Para los estudios de las interacciones se eligieron las dosis de 3.0 y 10.0 mg/kg de ATROP; los compuestos se administraron 30 min antes del agonista.

Análisis de resultados: El consumo de alimento (g) o agua (ml) por cada 100 g de peso corporal del sujeto de los grupos experimentales se comparó con el consumo que tuvo el grupo control correspondiente al día experimental. Para cada compuesto se realizó un análisis de varianza de una sola vía para determinar si hubo cambios significativos en el consumo generados por las diferentes dosis empleadas; en los casos apropiados se determinó las dosis en las que hubo cambios significativos respecto al grupo control con la prueba de Duncan. En los casos de las interacciones se realizó un análisis de varianza de dos vías (dosis del agonista vs. dosis de la ATROP) seguido, en los casos apropiados, por la prueba de Duncan para determinar los grupos que difirieron significativamente entre sí. La Dosis Efectiva 50 (DE₅₀) se determinó para las evaluaciones del consumo de alimento y agua a la 1, 2 y 4 horas de acceso después de la administración de cada compuesto.

RESULTADOS.

La Figura 36 se presenta el efecto que tiene la ATROP y la ESCOP sobre el consumo de alimento. Con círculos se presenta el efecto que tuvo la ATROP y con triángulos invertidos se presenta el efecto de la ESCOP. En la figura se muestra que la administración del ATROP y ESCOP reduce la ingesta de alimento a lo largo de la duración del registro, pero principalmente durante las primeras cuatro horas de acceso; también se observó que decreció el consumo de agua. En la Tabla 12 se presenta un resumen de la administración de la ATROP y ESCOP, respectivamente, sobre el consumo de alimento

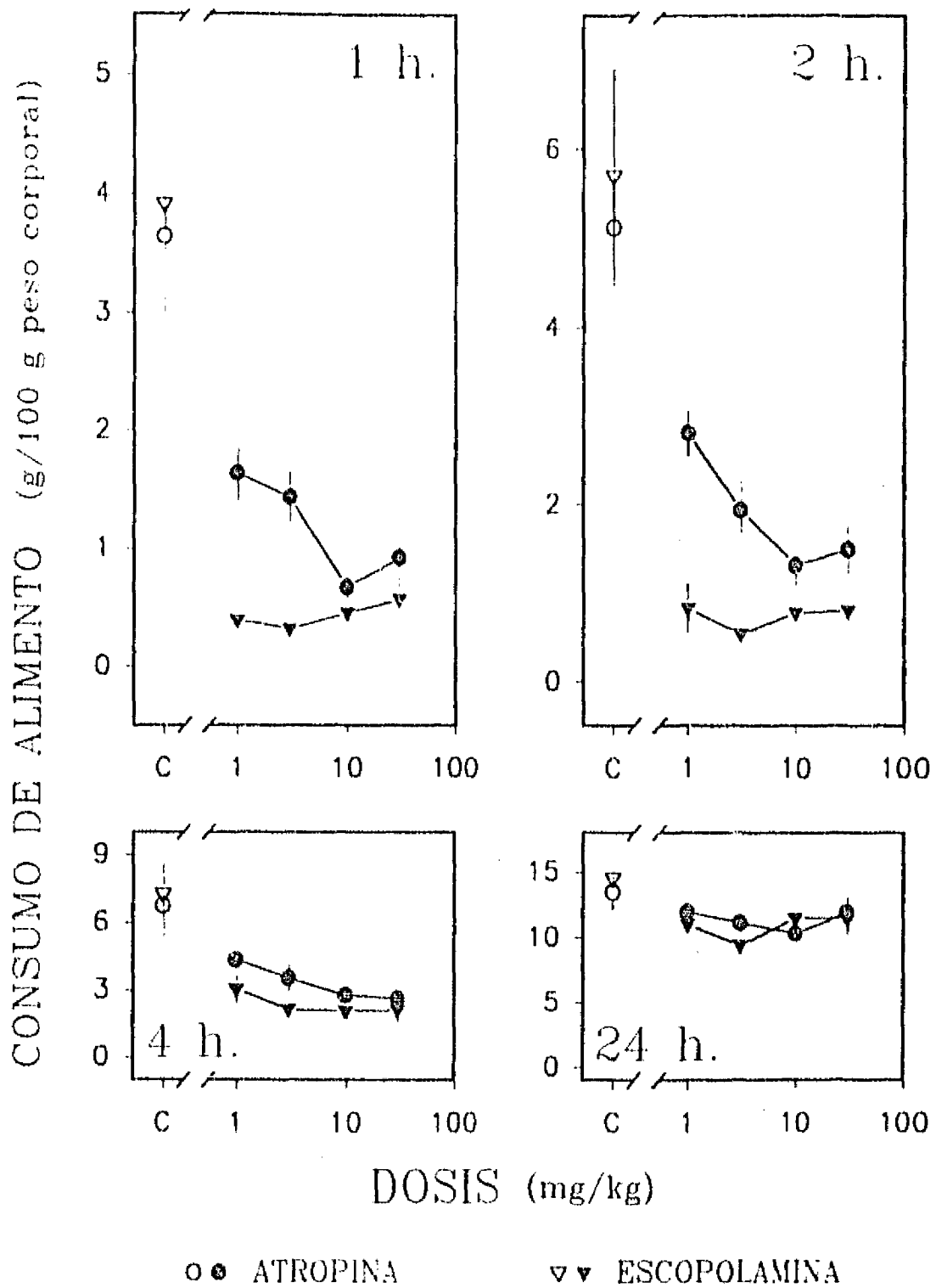


FIGURA 36. Efecto de los antagonistas colinérgicos sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta la ingesta por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de los compuestos. Se presenta el efecto de la atropina (círculos) y escopolamina (triángulos invertidos). En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

TABLA 12. EFECTO DE LOS ANTAGONISTAS COLINERGICOS LA SOBRE LA INGESTA.				
<u>A. ALIMENTO</u>	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
ATROPINA				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	0.420	1.016	4.970	@
M.C./g.l.	0.518/23	0.673/23	1.229/23	4.416/23
F	11.89**	16.29**	10.54**	1.46
ESCOPOLAMINA				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	0.034	@	@	@
M.C./g.l.	0.062/21	0.309/21	1.723/21	5.322/21
F	90.39**	37.02**	7.05**	1.98
B. AGUA.				
ATROPINA				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	2.010	1.334	13.114	@
M.C./g.l.	1.796/23	1.584/21	5.364/22	18.328/23
F	4.13*	12.07**	6.50*	1.18
ESCOPOLAMINA				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	@	@	@	@
M.C./g.l.	0.000/21	0.092/21	2.634/21	10.091/21
F	142.12**	21.63**	6.36*	2.01

De cada fármaco se aplicó 4 dosis espaciadas 0.5 log a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en mk/kg, calculada por interpolación, exeplo en (#) estimada por extrapolación Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). @ No fué posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001.

(Sección A) y agua (Sección B). Como se puede observar sólo para la primera hora del registro se pudo estimar la DE₅₀ en el caso de la ESCOP ya que el decremento en el consumo de alimento generado por la ESCOP fue mayor que el generado por la ATROP. Al comparar a los diferentes grupos entre sí, se obtuvieron diferencias significativas durante las primeras 4 horas del registro. El efecto de la ATROP fue menor sobre el consumo de agua que sobre el consumo del alimento ya que las DE₅₀ estimadas fueron mayores para el caso del agua. La ESCOP redujo en tal magnitud el consumo de agua que no fue posible estimar las DE₅₀s.

En las Figuras 37 a 39 se presenta el efecto de la interacción entre varias dosis del ATROP con la curva dosis-efecto de la FENF (Figura 37), INDO (Figura 38) y ANFE (Figura 39). Las dosis de ATROP empleadas fueron de 3.0 (triángulos invertidos) y de 10.0 (cuadros); con círculos se presenta el efecto de la FENF, INDO o ANFE con un pretratamiento de solución salina.

Se presenta un resumen de la interacción de la administración del ATROP con la FENF, INDO y con la ANFE (Tabla 13) sobre el consumo de alimento (Sección A) y agua (Sección B). Se presenta la DE₅₀ cuando el efecto del agonista (administrado después del antagonista) permitió tal cálculo. En todos los casos se presenta un resumen del análisis de varianza con dos

TABLA 13. EFECTO DE FARMACOS ANOREXICOS CON UN PRETRATAMIENTO DE ATROPINA SOBRE LA INGESTA.

A. ALIMENTO	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.683	2.805	5.627	25.213
Dosis 3.0	0.217	13.123	⊙	⊙
Dosis 10.0	19.184	⊙	⊙	⊙
M.C./g.l.	0.165/69	0.197/69	0.728/99	2.632/98
F _{(A)F_(AxB)}	62.54**/18.38**	48.82**/25.80**	48.04**/14.33**	5.49*/2.8
INDORRENATO DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	26.11	36.20 [#]	44.52 [#]	⊙
Dosis 3.0	0.048	0.314	3.887	⊙
Dosis 10.0	0.015	1.023	⊙	⊙
M.C./g.l.	0.339/69	0.739/69	1.513/69	4.429/69
F _{(A)F_(AxB)}	56.02**/13.48**	56.11**/10.88**	22.19**/5.55**	3.67*/0.9
ANFETAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.394	4.340	6.066	⊙
Dosis 3.0	0.148	0.169	0.781	⊙
Dosis 10.0	0.002	0.026	29.412	⊙
M.C./g.l.	0.347/67	0.528/67	1.024/67	4.433/67
F _{(A)F_(AxB)}	61.84**/10.05**	75.64**/11.81**	37.35**/9.53**	2.73/2.31
B. AGUA.				
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.136	2.764	5.614	39.489 [#]
Dosis 3.0	2.916	1.509	2.994	42.675 [#]
Dosis 10.0	1.336	0.196	1.569	68.067 [#]
M.C./g.l.	1.211/69	2.365/69	5.069/99	13.090/98
F _{(A)F_(AxB)}	3.49*/0.98	6.79*/2.71*	5.35*/3.36*	1.42/1.69
INDORRENATO DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	509.77 [#]	630.72 [#]	90.530 [#]	⊙
Dosis 3.0	0.624	0.913	2.896	⊙
Dosis 10.0	0.229	0.643	0.262	177.681 [#]
M.C./g.l.	1.925/69	2.919/69	4.784/69	20.260/69
F _{(A)F_(AxB)}	0.77**/2.13*	37.47**/3.93**	23.47**/3.86**	6.66*/0.5
ANFETAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	1.295	1.231	2.014	⊙
Dosis 3.0	0.274	0.264	0.810	⊙
Dosis 10.0	0.008	0.043	0.272	32.974 [#]
M.C./g.l.	0.627/67	1.545/67	3.975/67	14.094/66
F _{(A)F_(AxB)}	22.42**/7.96**	23.58**/3.52*	17.61**/1.74	3.41*/2.4

Cada combinación se aplicó a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en mg/kg, calculada por interpolación, excepto en (#) estimada por extrapolación. Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). ⊙ No fué posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001.

factores que incluye la media de cuadrados, los grados de libertad y el valor del parámetro F (se señala con asteriscos cuando tal parámetro fue significativo). Para cada dosis evaluada se presenta el promedio y el error estándar; finalmente, cuando el análisis de varianza resultó significativo se procedió a buscar las diferencias entre los diferentes grupos con la prueba de Duncan.

En la Figura 37 se puede observar que con la administración de ATROP

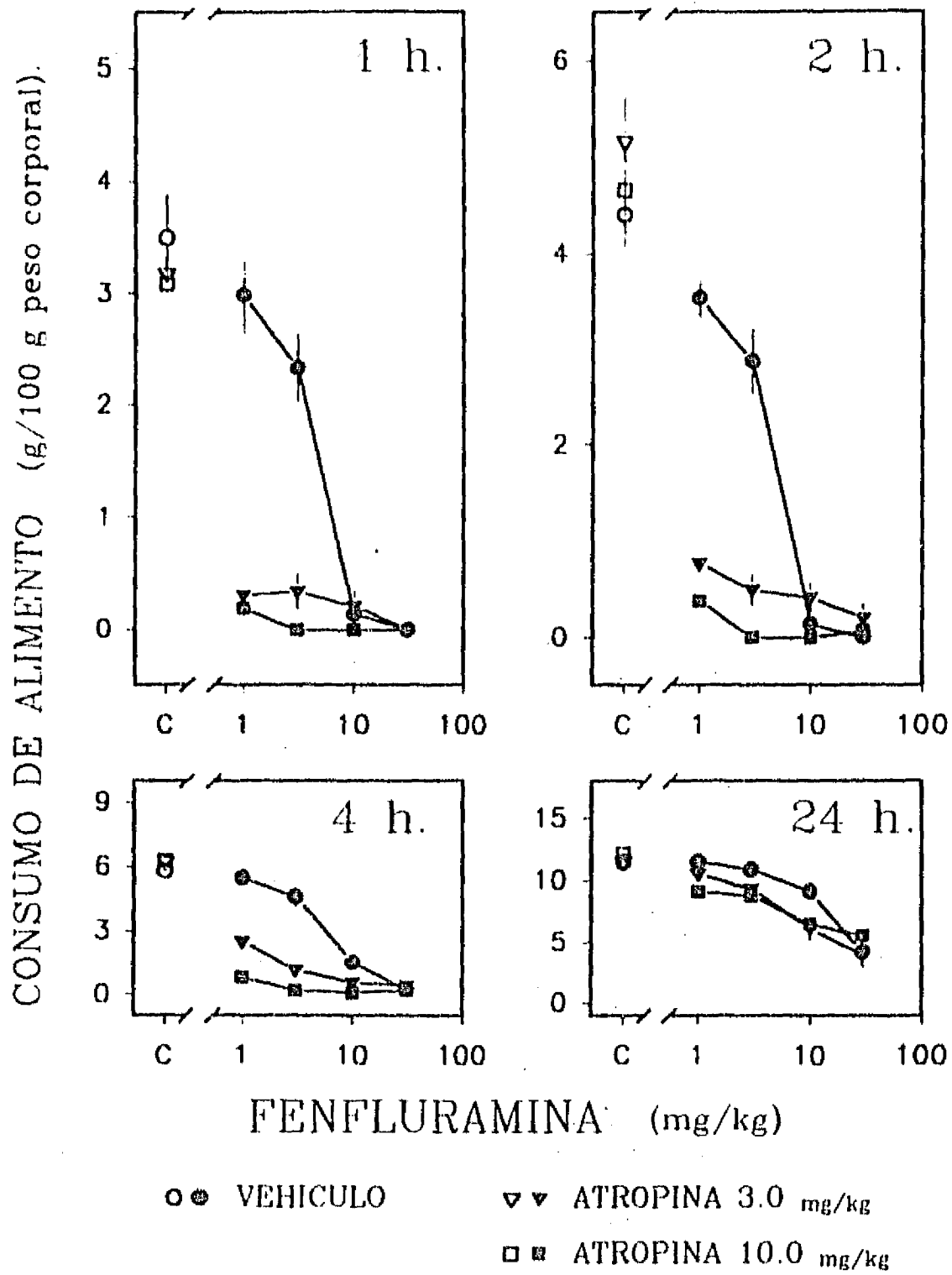


FIGURA 37. Efecto de la Interacción de la atropina con la fenfluramina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de fenfluramina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos Invertidos) y 10.0 (cuadros) mg/kg de atropina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

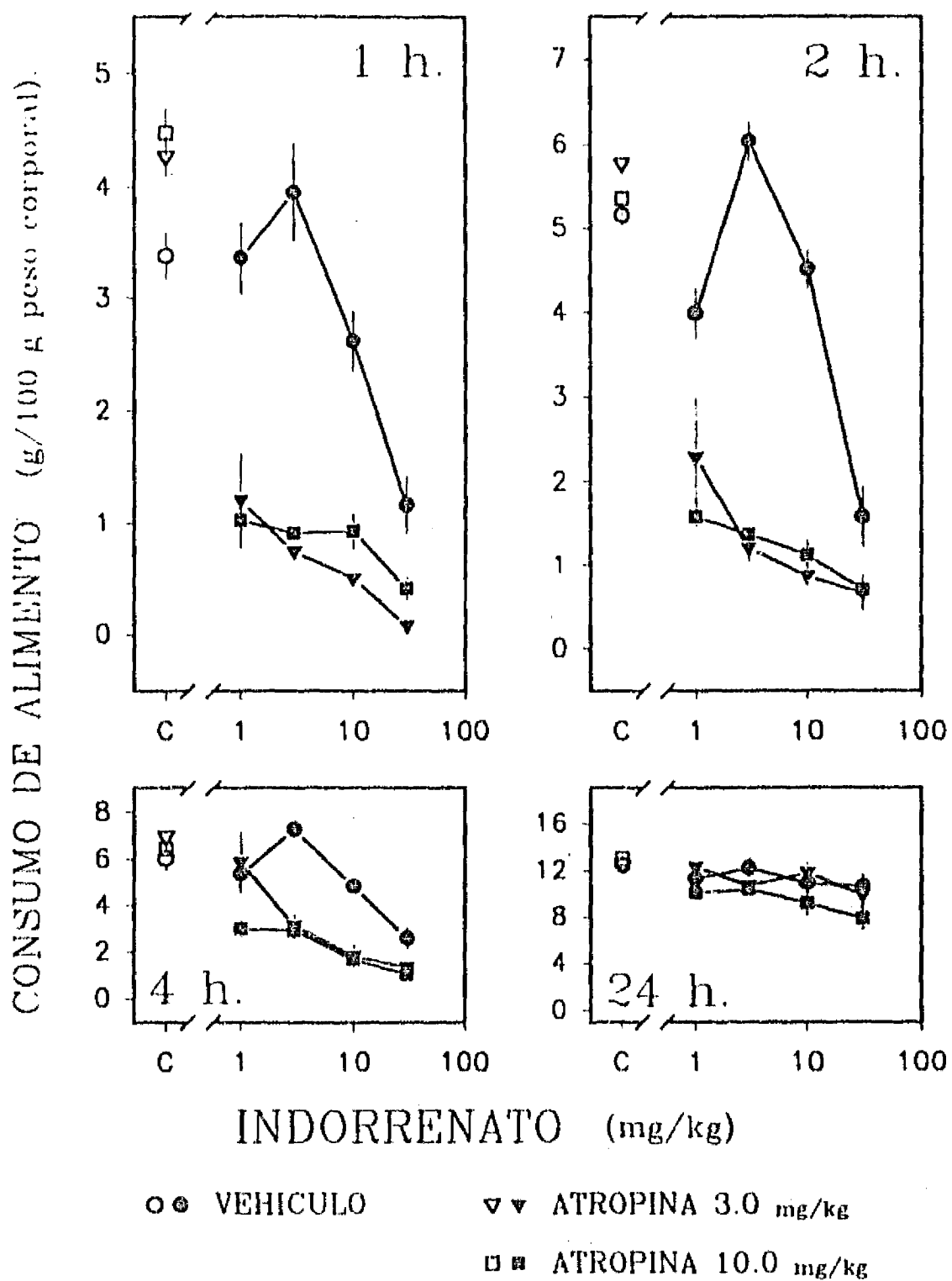


FIGURA 38. Efecto de la interacción de la atropina con el indorrenato sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de indorrenato. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos) y 10.0 (cuadros) mg/kg de atropina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

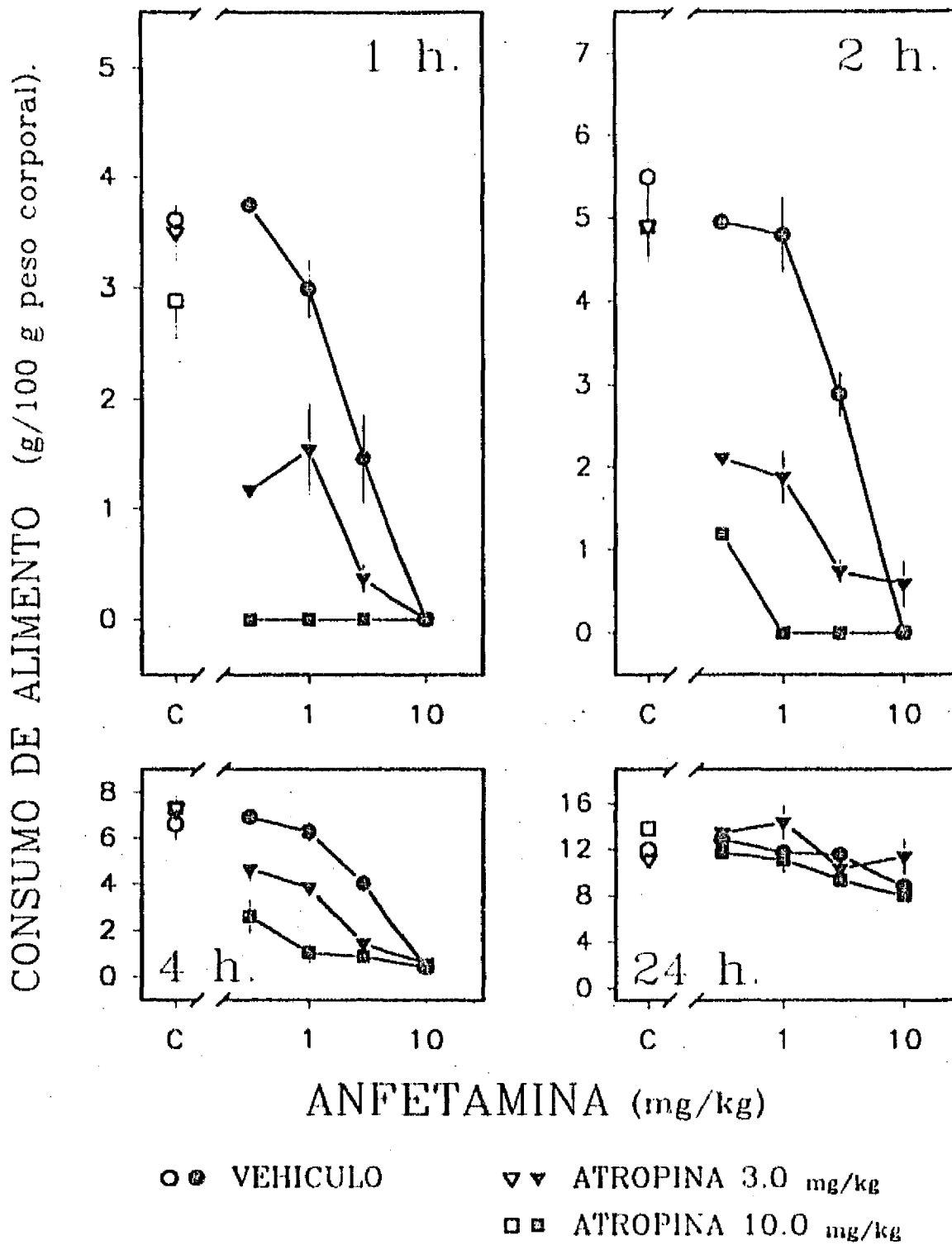


FIGURA 39. Efecto de la interacción de la atropina con la anfetamina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de anfetamina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos) y 10.0 (cuadros) mg/kg de atropina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

antes de la FENF prácticamente desapareció el consumo de alimento durante las primeras horas de acceso; fue tal la reducción en el consumo que no se pudo calcular la DE₅₀ para el consumo durante las primeras 4 horas de acceso. Obviamente tal reducción en el consumo fue significativamente diferente, durante todo el periodo de registro, del consumo de los grupos a los cuales se les administró únicamente la FENF (Tabla 13a); en varios casos el efecto fue de tal magnitud que no se pudo estimar la DE₅₀. Respecto al consumo de agua, se pudo observar en la que el pretratamiento con ATROP aumentó ligeramente el efecto que tiene la FENF sobre dicho consumo; el incremento en el efecto de la FENF sobre el agua no fue de magnitud similar al efecto sobre el consumo de alimento, de tal manera que siempre fue posible determinar la DE₅₀ con todas las dosis de ATROP empleadas y a lo largo de todo el periodo de registro. Se pudo observar que durante las primeras cuatro horas de acceso se redujo el consumo de agua en función de la dosis de ATROP utilizada; en el registro a las 24 horas, a diferencia con el registro correspondiente del consumo de alimento, no se observaron incrementos en el efecto de la FENF.

En el caso del INDO se observa (Figura 38) que el pretratamiento con ATROP también incrementó su efecto de reducir el consumo de alimento. Sin embargo, el incremento en el efecto anoréxico del INDO no fue tan espectacular como en el caso de la FENF ya que sólo durante la primera hora fue imposible calcular la DE₅₀ con la dosis mayor de ATROP (10.0 mg/kg); con la dosis menor y en los otros momentos del registro del consumo de alimento se pudo calcular la DE₅₀ y, como se puede observar en la Tabla 13a el incremento en el consumo de alimento estuvo en función de la dosis de ATROP empleada. Las reducciones en el consumo difirieron en forma significativa del consumo de los grupos a los cuales sólo se les administró el INDO. Con el pretratamiento de ATROP también se incrementó el efecto que tiene el INDO sobre el consumo de agua. A semejanza con la FENF, el incremento en el efecto del INDO sobre el consumo de agua fue de menor magnitud que el incremento en el efecto que tuvo el INDO sobre el consumo de alimento; en el registro del consumo de agua después de 24 horas de acceso ya no fue posible observar incremento alguno en el efecto del INDO. En la Tabla 13b se puede encontrar la reducción en la DE₅₀ del INDO inducida por el pretratamiento con ATROP, mostrando que durante las dos primeras horas de acceso se redujo la DE₅₀ en función de la dosis de ATROP empleada.

En la presente serie de experimentos también se exploró el efecto que tiene el pretratamiento con ATROP sobre los efectos de la ANFE sobre el consumo de alimento y agua. En la Figura 39 se puede observar que, a semejanza con los casos de la FENF e INDO, la ATROP también incrementó el efecto anoréxico de la ANFE; con la dosis mayor de ATROP utilizada (10.0 mg/kg) desapareció el consumo durante la prácticamente las dos primeras horas de acceso. El efecto fue dependiente de la dosis de ATROP utilizada y los decrementos en el consumo difirieron significativamente del consumo de los grupos a los cuales sólo se les administró ANFE (Tabla 13a). El pretratamiento

de ATROP también produjo un incremento en el efecto que la ANFE tiene sobre el consumo de agua, sin embargo, sólo con la dosis mayor de ATROP fue significativo el incremento en el efecto de la ANFE (Tabla 13b); en el registro realizado después de 24 horas de acceso aún se observa el efecto del pretratamiento con la ATROP.

DISCUSIÓN.

En el presente estudio se observó que la atropina (ATROP) y la escopolamina decremantan el consumo de alimento y, en menor medida, también decremantan el consumo de agua. De los dos fármacos, la ATROP es la que produce las menores alteraciones en el consumo, razón por la cual se decidió utilizarla en los estudios posteriores.

Se debe hacer notar que los decrementos en el consumo de alimento observados por nosotros con al ATROP son de mayor magnitud que los reportados por otros autores; así, como se mencionó en la introducción, Soulairac (1958) observó un decremento del 12% con 40.0 mg/kg, mientras que el decremento observado por nosotros con 1.0 mg/kg fue de 54%. Una posible explicación a este hecho puede ser la magnitud del régimen de privación; en nuestro la privación fue menor ya que los sujetos tuvieron acceso al alimento durante 4 horas diarias y en los otros estudios se utilizó un periodo menor (1 h) de acceso, por lo tanto en los otros estudios los sujetos tenían más motivación para consumir el alimento. A pesar de la magnitud de los efectos observados por la administración de ATROP, se decidió estudiar el efecto que tenía el pretratamiento con las dos dosis intermedias sobre la reducción de la ingesta de alimento inducida por la fenfluramina y el indorrenato.

Se observó que el efecto de los agonistas serotoninérgicos es aumentado por el pretratamiento con el antagonista colinérgico atropina; así, la fenfluramina (cuyo mecanismo implica la estimulación de la liberación, bloqueo del mecanismo de recaptura y estimulación directa de receptores serotoninérgicos) y el indorrenato (cuyo mecanismo propuesto es la estimulación directa de receptores serotoninérgicos) incrementaron su efecto anoréxico con el pretratamiento con atropina.

Se decidió incluir a la ANFE (cuyo mecanismo de acción involucra principalmente la estimulación de la liberación de catecolaminas y bloqueo del mecanismo de recaptura) en el estudio sobre las interacciones con ATROP con objeto de determinar si la potenciación del efecto anoréxico ocurría con otros compuesto anoréxicos o era específica para los agonistas serotoninérgicos. Como se describió la ATROP también incrementó el efecto anoréxico de la ANFE, por lo cual suponemos que el efecto de potenciación observado no es específico de los agonistas serotoninérgicos sino que probablemente sea la expresión de la influencia de dos mecanismos diferentes sobre la regulación de la ingesta de

alimento, de tal manera que la suma de la reducción en el consumo que produce la ATROP más la reducción que producen los anoréxicos probablemente explique el mayor decremento en el consumo de alimento después de la administración de los agentes anoréxicos cuando son precedidos por la administración de ATROP.

Sin embargo, se debe resaltar que aunque las reducciones que produce la ATROP sobre el consumo de alimento y agua son similares, su administración previa a la FENF, INDO y ANFE produce efectos de magnitudes diferentes sobre las reducciones en el consumo de alimento y agua inducidas por éstos; es decir, se produce una disociación entre el efecto sobre el consumo de alimento y el efecto sobre el consumo de agua, revelando la independencia entre los mecanismos que regulan uno y otro consumo. Además, esta disociación entre el alimento y el agua nos permite concluir que las observaciones de los decrementos en el consumo de alimento son independientes de un efecto generalizado inhibitorio sobre las conductas consumatorias.

XII. PARTICIPACIÓN DIFERENCIAL DE LOS SUBTIPOS DE RECEPTORES SEROTONÉRGICOS EN EL EFECTO ANORÉXICO DEL INDORRENATO Y LA FENFLURAMINA.

Se ha propuesto que agente hipotensor, indorrenato (INDO), es un agonista serotoninérgico que muestra afinidad particular por los sitios del subtipo 5-HT_{1a}, ya que inhibe la conjugación de la [³H]-5-HT y la [³H]-ipsapirona con membranas de hipocampo (Dompert y col., 1985; Benítez King y col., 1991b). El efecto hipotensor del INDO no es modificado por la yohimbina, fentolamina o metisergida; sin embargo, la quipazina (parcialmente) y la tolazolina (completamente) revirtieron su efecto hipotensor; este último antagonismo fue de naturaleza competitiva ya que una dosis mayor de INDO fue capaz de generar el efecto hipotensor a pesar de la presencia de la tolazolina (Hong, 1981; Hong y col., 1983). Previamente se había observado que la serotonina tenía interacciones semejantes con los antagonistas descritos (Nava-Felix y Hong, 1979). Los hallazgos mencionados, particularmente la ausencia de antagonismo por la metisergida y que el INDO no produce efectos conductuales semejantes al 5-HTP, quipazina o LSD han conducido a la sugerencia (Safdi y col., 1982) de que probablemente el efecto hipotensor del INDO esté mediado por los receptores del tipo 5-HT₁. Hemos descrito que el INDO produce un efecto anoréxico moderado, el cual es evitado parcialmente por los antagonistas clásicos de la serotonina y por el antagonista adrenérgico tolazolina; estas observaciones son similares a las descritas previamente para apoyar la participación preferencial del subtipo 5-HT₁ en el efecto hipotensor del INDO (Hong, 1981; Hong y col., 1983). Tales características farmacológicas hacen del INDO una herramienta interesante en el estudio de la participación diferencial de los receptores serotoninérgicos en la regulación de la ingesta de alimento.

Se ha descrito que los receptores serotoninérgicos no son una población homogénea de receptores. La primera distinción de los receptores correspondió a Gaddum y Picarelli (1957) quienes describieron los tipos M y los D; a dicha distinción siguió la clasificación de Peroutka y Snyder (1979, 1981) quienes propusieron la existencia de los tipos 5-HT₁ (identificados con [³H]-5-HT) y 5-HT₂ (identificados con [³H]-espiperona). Actualmente se ha añadido un tercer tipo de receptor y, además, el tipo 5-HT₁ se ha dividido en por lo menos 5 subtipos. Se ha propuesto que los subtipos de receptores serotoninérgicos participan en la regulación de diferentes funciones fisiológicas. Esta heterogeneidad de los receptores 5-HT genera la necesidad de realizar estudios para dilucidar si alguno de tales subtipos está correlacionado preferentemente con el efecto anoréxico. En el caso de la regulación de la ingesta de alimento la afinidad diferencial de los anoréxicos serotoninérgicos por los subtipos es una alternativa que potencialmente puede explicar la observación de que los antagonistas clásicos de la serotonina no corren las curvas dosis-efecto en forma paralela.

La caracterización del posible papel diferencial de los subtipos de receptores serotoninérgicos requiere de la existencia de agonistas y antagonistas específicos para cada subtipo. Sin embargo, los anoréxicos serotoninérgicos descritos no reúnen los requisitos para discriminar entre los subtipos de receptores: la fenfluramina tiene un mecanismo de acción complejo como agonista indirecto, la quipazina ha sido descrita como un agonista no-selectivo que además posee propiedades antagonistas (Lansdown y col., 1980) y otros (mCPP y MK212) muestran afinidad por más de uno de los subtipos de receptores. Así, la selectividad del INDO se aprovechó para estudiar la participación diferencial de los subtipos de receptores serotoninérgicos en la regulación de la ingesta de alimento.

La ausencia de antagonistas selectivos para el subtipo 5-HT₁ se subsanó parcialmente con los antagonistas serotoninérgicos específicos 5-HT₂: ketanserina (KETAN) (Leysen y col., 1981) y pelanserina (PELAN) (Hong y Schut, 1985), ya que la ausencia de antagonismo de estos compuestos y la evidencia adicional de que los antagonistas clásicos ejercen un antagonismo parcial, puede sugerir la participación selectiva de los receptores 5-HT₁ en la regulación de la ingesta.

Así, el objetivo de la presente serie de experimentos fue estudiar la capacidad que tienen los antagonistas serotoninérgicos 5-HT₂ específicos, KETAN y PELAN para prevenir el efecto anoréxico del INDO y, con el propósito de referencia, se incluyó también a la fenfluramina (FENF) y a la anfetamina (ANFE).

MÉTODO.

Sujetos: Se utilizaron ratas machos albinas de la cepa Wistar con un peso corporal de 200-300 g. Los animales se obtuvieron del bioterio de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M. o del bioterio de la Facultad de Psicología de la U.N.A.M. Las condiciones de alojamiento y alimentación fueron como las descritas en la sección de MÉTODO GENERAL.

Procedimiento: Se siguió el procedimiento descrito en el MÉTODO GENERAL para asignar a los sujetos (N=6) a los grupos controles y experimentales. En todos los casos se realizó una evaluación preliminar del efecto que por sí solos tenían los antagonistas sobre el consumo de alimento y agua; algunas de las dosis evaluadas se eligieron para administrarse en combinación con los agonistas. Las combinaciones entre las dosis elegidas de cada uno de los antagonistas con los compuestos agonistas se asignaron aleatoriamente a cada día experimental; la dosis de los compuestos agonistas se asignó aleatoriamente entre cinco diferentes grupos dejando en cada ocasión un grupo como control. La evaluación del consumo de alimento se realizó de acuerdo al procedimiento descrito en MÉTODO GENERAL.

Fármacos: Los compuestos evaluados como agonistas fueron: racemato de clorhidrato de indorrenato (5-metoxitriptamina β -metilcarboxilato HCl, TR3369) (Miles Laboratories, Elkhart, IN), clorhidrato de fenfluramina (A.H. Robbins, Richmond, VA) y clorhidrato de d-anfetamina (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO). Todos los compuestos fueron disueltos en solución salina para administrar las dosis en un volumen total de 1.0 ml/kg de peso corporal por vía subcutánea (s.c.) 30 min antes de proporcionar el alimento y agua a los sujetos en el día experimental. Las dosis de indorrenato (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg), fenfluramina (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg) y anfetamina (0.3, 1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg) se calcularon con base en el peso de la sal.

Los compuestos utilizados como antagonistas fueron el tartrato de ketanserina (Janssen Pharmaceutica, Beerse) y la pelanserina (TR2515, Miles Laboratories, Elkhart). Todos los compuestos fueron disueltos en salina con ácido ascórbico al 1% para administrar las dosis en un volumen total de 1.0 ml/kg s.c. En todos los casos se realizó una evaluación preliminar del efecto que por sí solos tenían los antagonistas sobre el consumo de alimento y agua; algunas de las dosis evaluadas se eligieron para administrarse en combinación con los agonistas. Las dosis de la ketanserina y pelanserina evaluadas fueron 3.0 y 10.0 mg/kg; los compuestos se administraron 30 min antes de la administración del agonista.

Análisis de resultados: El consumo de alimento (g) o agua (ml) por cada 100 g de peso corporal del sujeto de los grupos experimentales se comparó con el consumo que tuvo el grupo control correspondiente al día experimental. Para cada compuesto se realizó un análisis de varianza de una sola vía para determinar si hubo cambios significativos en el consumo generados por las diferentes dosis empleadas; en los casos apropiados se determinó con la prueba de Duncan las dosis en las que hubo cambios significativos respecto al grupo control. En los casos de las interacciones se realizó un análisis de varianza de dos vías (dosis del agonista vs. dosis del antagonista) seguido, en los casos apropiados, por la prueba de Duncan para determinar los grupos que difirieron significativamente entre sí. Se determinó la Dosis Efectiva 50 (DE₅₀) para las evaluaciones del consumo de alimento y agua a la 1, 2 y 4 horas de acceso después de la administración de cada compuesto.

RESULTADOS.

En la Figura 40 se presenta el efecto que tienen sobre el consumo de alimento la KETAN (círculos) y la PELAN (triángulos invertidos). En la Tabla 14 se presenta un resumen de la administración de la KETAN y PELAN sobre el consumo de alimento (Sección A) y agua (Sección B). Se presenta la DE₅₀ cuando el efecto del fármaco permitió tal cálculo. En ambos casos se presenta un resumen del análisis de varianza que incluye la media de cuadrados, los grados de libertad y el valor del parámetro F (se señala con asteriscos cuando tal parámetro fue significativo). Para cada dosis evaluada se presenta el

promedio y el error estándar; finalmente, cuando el análisis de varianza resultó significativo se procedió a buscar las diferencias entre los diferentes grupos con la prueba de Duncan; se indica, por tanto, en los casos pertinentes el valor de la prueba de Duncan y si tal valor señala una diferencia estadísticamente significativa.

La administración de KETAN y PELAN produjo un decremento en el consumo de alimento (Figura 40), aunque tal decremento fue mayor en el caso de la PELAN que en el caso de la KETAN. El efecto de la KETAN tendió a disminuir en el registro del consumo de alimento durante la segunda hora de acceso y desapareció por completo para el registro después de 24 h de acceso. En el caso de la PELAN el efecto persistió hasta la cuarta hora del periodo de acceso y desapareció en el registro después de 24 horas de acceso. En la tabla correspondiente (14a) se puede observar las DE_{50} s para cada fármaco y que la reducción en el consumo de alimento inducido por las dosis mayores de los compuestos fue significativamente diferente del consumo de los grupos control. Se pudo observar que durante las dos primeras horas del registro tanto la KETAN como la PELAN decrementaron el consumo de agua de tal manera que fue posible estimar sus DE_{50} s (Tabla 14b); aunque en ambos casos tal decremento fue significativo para las dosis mayores de los fármacos, la DE_{50} estimada fue menor para la PELAN, indicando por tanto que produjo una mayor reducción en el consumo de agua. En los registros después de 4 y 24 horas de acceso desapareció el decremento en el consumo de agua inducido por los fármacos.

En las Figuras 41 y 42 se presenta el efecto de la interacción entre varias dosis de la KETAN con la curva dosis-efecto de la FENF y del INDO. Las dosis de KETAN empleadas fueron 3.0 (triángulos invertidos), y 10.0 (cuadros) mg/kg; con círculos se presenta el efecto de la FENF o del INDO con un pretratamiento de solución salina. Se presenta un resumen de la interacción de la administración de la KETAN con la FENF y el INDO (Tabla 15) sobre el consumo de alimento (Sección A) y agua (Sección B). Se presenta la DE_{50} cuando el efecto del agonista (administrado después del antagonista) permitió tal cálculo. En todos los casos se presenta un resumen del análisis de varianza con dos factores que incluye la media de cuadrados, los grados de libertad y el valor del parámetro F (se señala con asteriscos cuando tal parámetro fue significativo). Para cada dosis evaluada se presenta el promedio y el error estándar; finalmente, cuando el análisis de varianza resultó significativo se procedió a buscar las diferencias entre los diferentes grupos con la prueba de Duncan; se indica, con un asterisco, los casos en que se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

Como se puede observar (Figura 41 y Tabla 15a), la KETAN a dosis de 3.0 mg/kg no previno el efecto anoréxico de la FENF. En este caso se incluyó una dosis de 30.0 mg/kg (triángulos); así con las dosis de KETAN evaluadas se pudo observar un incremento en el efecto anoréxico de las dosis menores de

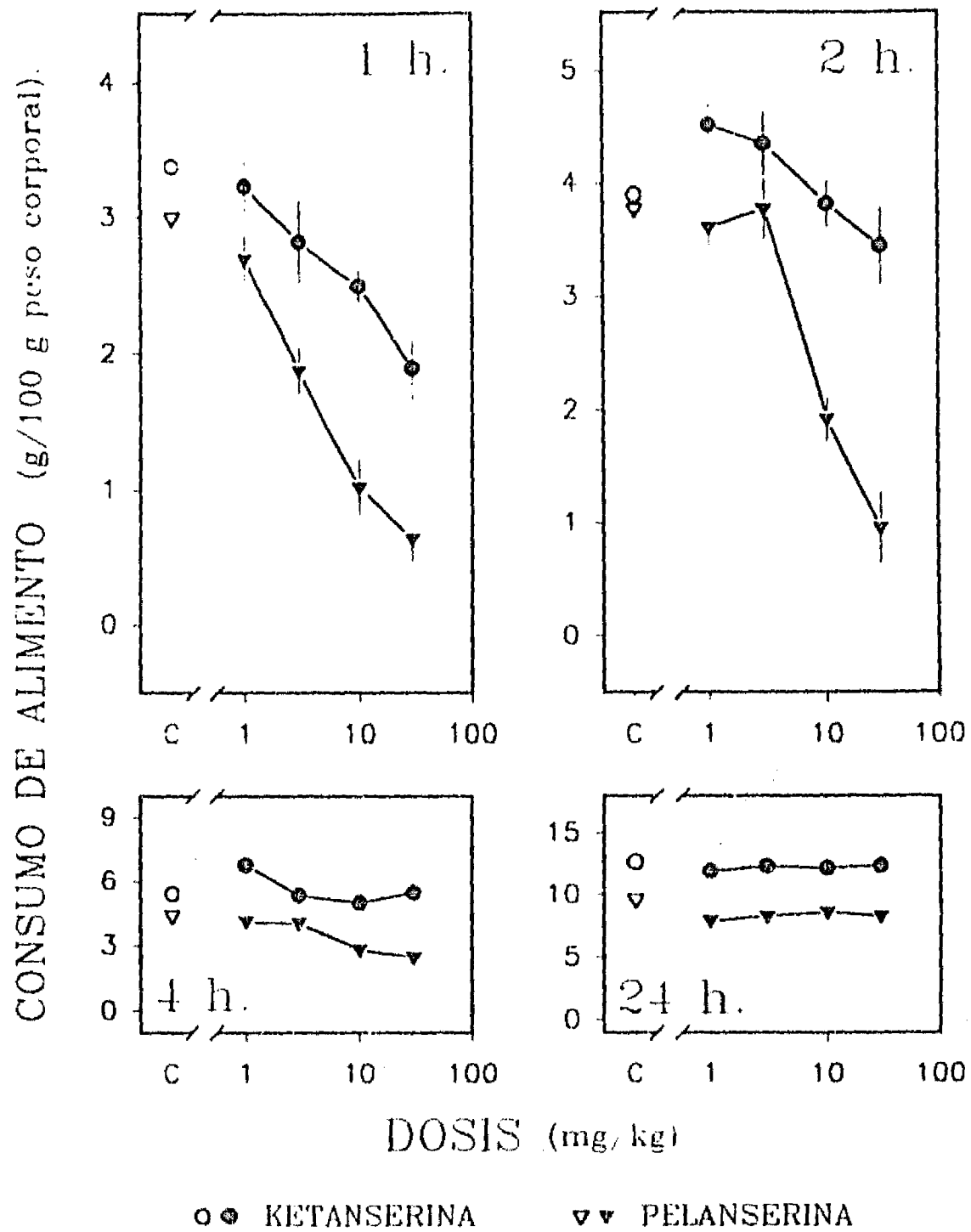


FIGURA 40. Efecto de los antagonistas serotoninérgicos 5-HT₂ sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta la ingesta por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de los compuestos. Se presenta el efecto de la ketanserina (círculos) y la pelanserina (triángulos invertidos). En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; note la diferencia en las escalas.

TABLA 14. EFECTOS DE LOS ANTAGONISTAS 5-HT ₂ SOBRE LA INGESTA.				
<u>A. ALIMENTO</u>	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
KETANSERINA				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	62.209 [#]	@	@	@
M.C./g.l.	0.372/25	0.540/25	0.973/25	1.932/25
F	5.75**	2.07**	2.80**	0.25
PELANSERINA				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	5.998	12.026	47.485 [#]	@
M.C./g.l.	0.225/23	0.404/23	0.487/23	1.394/23
F	24.79**	23.58**	8.31**	1.394**
<u>B. AGUA.</u>				
KETANSERINA				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	24.938	63.122 [#]	@	@
M.C./g.l.	1.027/25	2.263/25	3.794/25	4.827/25
F	10.99**	4.42**	0.11	1.88**
PELANSERINA				
DE ₅₀ ⁽¹⁾	16.581	40.771 [#]	@	@
M.C./g.l.	0.736/23	1.084/23	2.420/23	4.563/22
F	8.76**	9.97**	9.91*	1.80**

De cada fármaco se aplicó 4 dosis espaciadas 0.5 log a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en ml/kg, calculada por interpolación, excepto en (#) estimada por extrapolación. Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). @ No fue posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001.

FENF, de tal manera que cuando se estimó la DE₅₀ de la FENF, en todos los casos se observó que la DE₅₀ decrementó, en función de la dosis, después del pretratamiento con KETAN; en todos los casos se observaron diferencias significativas entre los grupos a raíz de la administración de KETAN. En el caso del consumo de agua (Tabla 15b) se observó que la dosis menor de KETAN evaluada (3.0 mg/kg) no modificó o incrementó ligeramente el efecto de las dosis menores de FENF; sin embargo, la dosis de 30.0 mg/kg revirtió parcialmente el efecto de las dosis mayores de FENF. El efecto de la interacción entre la KETAN y la FENF sobre el consumo de agua fue observado durante las primeras 4 horas de acceso, aunque cuando se estimó la DE₅₀ de la FENF sólo en el registro durante la segunda hora se observó que la DE₅₀ incrementó en función de la dosis.

En el caso del efecto de la interacción de la KETAN con el INDO (Figura 42) sobre el consumo de alimento, se puede observar que la KETAN no previno el efecto anoréxico del INDO; por el contrario, incrementó (en forma dosis-dependiente) el efecto que el INDO tuvo sobre el consumo de alimento. En la Tabla 15a se observa que la DE₅₀ del INDO decrementó en función de la dosis de KETAN empleada como pretratamiento; durante las dos primeras horas se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos a raíz de la administración de la KETAN. En el caso del consumo de agua también se observó que la KETAN incrementó el efecto que tuvo el INDO sobre el consumo de agua,

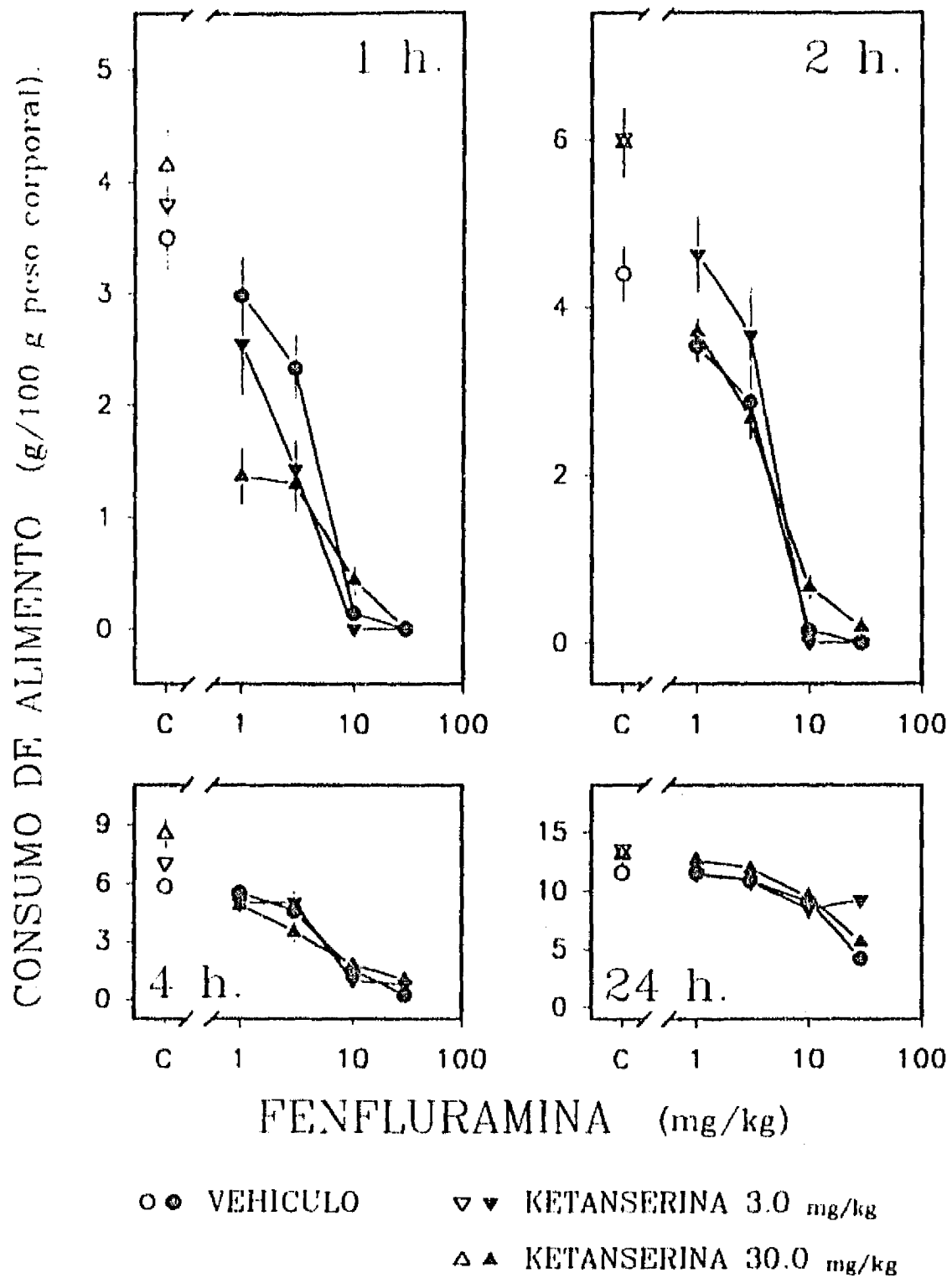


FIGURA 41. Efecto de la interacción de la ketanserina con la fenfluramina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de fenfluramina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos) y 30.0 (triángulos mg/kg de ketanserina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

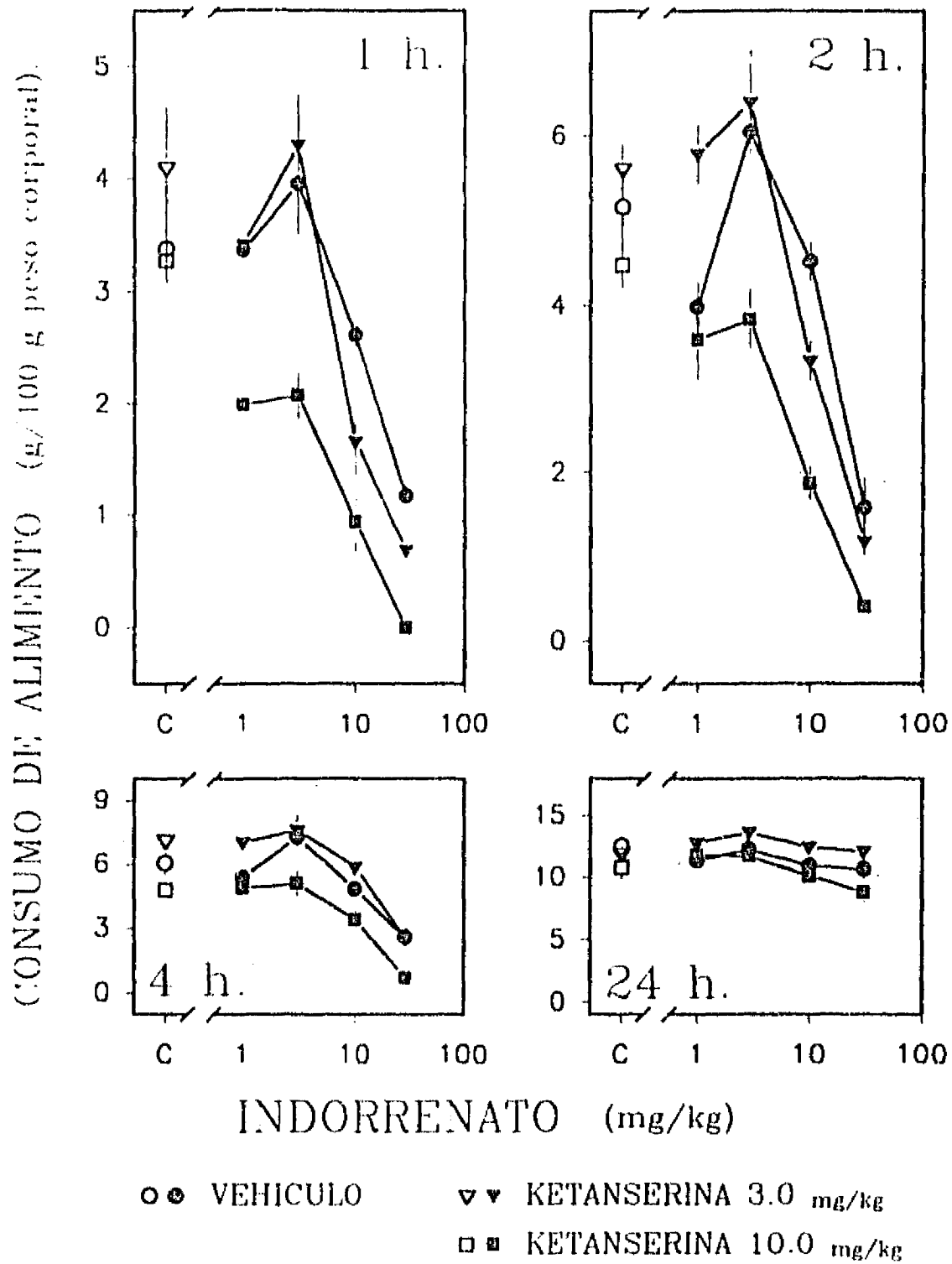


FIGURA 42. Efecto de la interacción de la ketanserina con el indorrenato sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de indorrenato. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos) y 10.0 (cuadros) mg/kg de ketanserina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

TABLA 15. EFECTO DE FARMACOS ANOREXICOS CON UN PRETRATAMIENTO DE KETANSERINA SOBRE LA INGESTA.

A. ALIMENTO	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.603	2.805	5.627	25.213
Dosis 3.0	1.756	3.012	3.700	Ⓢ
Dosis 30.0	0.281	1.884	1.571	29.745
M.C./g.l.	0.366/69	0.447/69	1.202/98	2.426/98
F(A)/F(AxB)	2.25/3.78**	7.15/3.11*	1.15/3.63**	6.32/4.42**
INDORRENATO DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	26.11	36.20#	44.52#	Ⓢ
Dosis 3.0	8.893	13.828	26.330	Ⓢ
Dosis 10.0	2.963	8.609	13.568	Ⓢ
M.C./g.l.	0.522/91	0.863/91	1.481/91	2.312/91
F(A)/F(AxB)	19.46**/2.65*	26.05**/3.99**	16.07**/1.57	12.77**/0.87
ANFETAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.394	4.340	6.066	Ⓢ
Dosis 3.0	2.540	4.292	43.939	Ⓢ
Dosis 10.0	0.217	0.933	2.526	Ⓢ
M.C./g.l.	0.420/69	0.850/69	1.566/69	2.064/69
F(A)/F(AxB)	13.45**/5.67**	10.74**/3.41*	0.61/3.41*	11.14**/5.41**
B. AGUA.				
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.136	2.764	5.614	39.409#
Dosis 3.0	1.589	3.352	4.762	Ⓢ
Dosis 30.0	2.793	4.170	5.400	64.920#
M.C./g.l.	0.742/69	1.205/69	3.273/99	10.884/96
F(A)/F(AxB)	0.56/4.24**	4.45/3.46*	6.26/2.08*	3.78/2.49*
INDORRENATO DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	509.77#	630.72#	90.530#	Ⓢ
Dosis 3.0	5.433	7.498	12.340	Ⓢ
Dosis 10.0	8.837	7.877	5.423	Ⓢ
M.C./g.l.	0.716/91	2.198/91	4.844/91	11.430/91
F(A)/F(AxB)	36.13**/4.86**	21.21**/4.07**	7.88**/2.20*	2.48/1.18
ANFETAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	1.295	1.231	2.014	Ⓢ
Dosis 3.0	3.182	12.536	Ⓢ	Ⓢ
Dosis 10.0	0.675	0.950	3.054	Ⓢ
M.C./g.l.	0.350/69	1.657/68	3.400/69	7.039/69
F(A)/F(AxB)	22.94**/18.66**	4.31/6.09**	0.26/6.51**	3.91/4.61**

Cada combinación se aplicó a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en mg/kg, calculada por interpolación, excepto en p<0.05; ** p<0.001.

aunque en este caso las curvas dosis-efecto del INDO precedidas por la KETAN (#) estimada por extrapolación. Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). Ⓢ No fué posible la determinación. * SE entrecruzaron unas con otras, es decir no guardaron correspondencia con la dosis de KETAN empleada. En la Tabla 15b se pueden encontrar las comparaciones que difirieron significativamente de los grupos controles, aunque las DE₅₀s no sean proporcionales a las dosis de KETAN empleadas.

En las Figuras 43 y 44 se presenta el efecto de la interacción entre varias dosis de la PELAN con la curva dosis-efecto de la FENF e INDO, respectivamente. Las dosis de PELAN empleadas fueron 3.0 (triángulos invertidos) y 10.0 (cuadros) mg/kg en el caso de la interacción con el INDO y de sólo 10.0 mg/kg en el caso de la interacción con la FENF; con círculos se presenta el efecto de la FENF o del INDO con un pretratamiento de solución salina. También se presenta un resumen de la interacción de la administración de la PELAN con la FENF y el INDO (Tabla 16) sobre el consumo de alimento (Sección A) y agua (Sección B). Las características de la tabla son similares a las tablas previas.

Se puede observar (Figura 43) que el pretratamiento con la PELAN incrementó el efecto anoréxico de la FENF. En la Tabla 16a se puede observar la disminución en la DE₅₀ de la FENF después del pretratamiento con PELAN; además, también se puede observar que al comparar la ocasión en que se administró la FENF precedida por la PELAN respecto a aquélla en que se administró únicamente la FENF fueron significativas las diferencias observadas. Se pudo observar una acción similar de la PELAN sobre el efecto de la FENF respecto al consumo de agua; sin embargo, en este caso el incremento en el efecto de la FENF se observó, sobre todo, en los registros realizados después de 4 y 24 horas de acceso al agua. En la Tabla correspondiente se puede notar las reducciones en la DE₅₀ de la FENF y, que además, que fueron significativas las diferencias entre la ocasión en que se administró el pretratamiento en relación a la ocasión en que sólo se administró la FENF (Tabla 16b).

En el caso de la interacción de la PELAN con el INDO se observa claramente que el antagonista no previno el efecto anoréxico del INDO (Figura 44 y Tabla 16a). A semejanza con el caso de la FENF, la PELAN incrementó el efecto anoréxico del INDO, sobre todo el de las dosis menores; el efecto de la PELAN se pudo notar en todos los registros a lo largo del periodo de acceso. En la Tabla correspondiente se presentan las DE₅₀ y, además, se indica que fue significativamente diferente la comparación de las ocasiones en las que se administró la PELAN con aquélla en cual sólo se administró el INDO. Cuando se examinó el consumo de agua (Tabla 16b) también se observó que el pretratamiento con PELAN incrementó el efecto que el INDO tuvo sobre el consumo de agua; el incremento en el efecto del INDO se observó en todos los registros durante el acceso al agua. En la Tabla correspondiente se nota claramente que la DE₅₀ del INDO disminuyó en función de la dosis de PELAN empleada; las curvas fueron significativamente diferentes con pretratamiento de PELAN de aquella ocasión en que se obtuvo con la administración única de INDO (Tabla 16b).

También se estudió la interacción entre la KETAN y la ANFE ya que se intentó determinar si el incremento en el efecto anoréxico inducido por la KETAN fue específico para la FENF y el INDO, o si también se extendía a la ANFE. En la Figura 45 se presentan los efectos de la interacción entre la

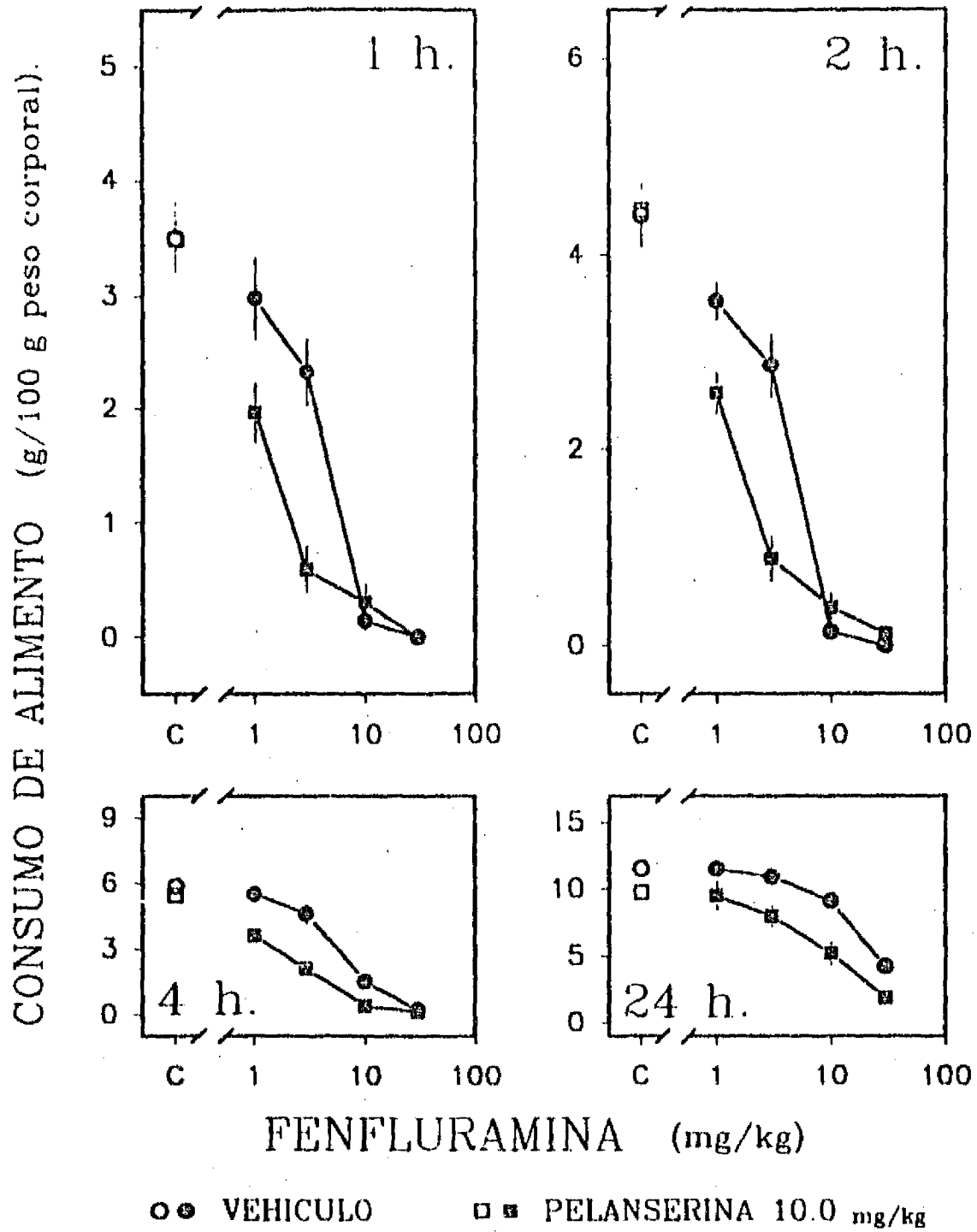


FIGURA 43. Efecto de la interacción de la pelanserina con la fenfluramina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de fenfluramina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 10.0 (cuadros) mg/kg de pelanserina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

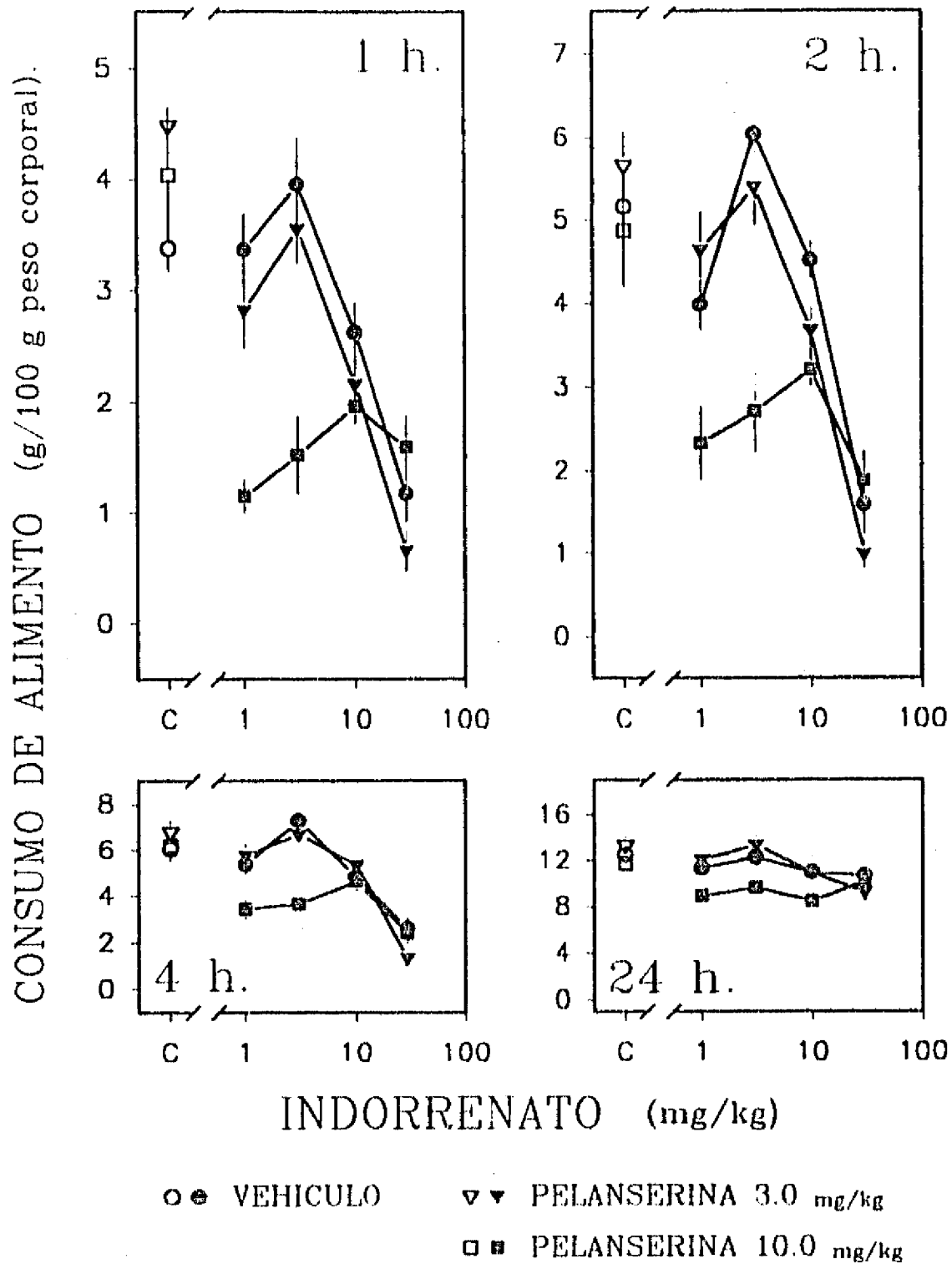


FIGURA 44. Efecto de la interacción de la pelanserina con el indorrenato sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de Indorrenato. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos) y 10.0 (cuadros) mg/kg de pelanserina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

TABLA 16. EFECTO DE FARMACOS ANOREXICOS CON UN PRETRATAMIENTO DE PELANSERINA SOBRE LA INGESTA.				
A. ALIMENTO	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.683	2.805	5.827	25.213
Dosis 10.0	0.739	0.813	1.782	9.748
M.C./g.l.	0.309/42	0.242/42	0.978/72	2.339/72
F(A)/F(AxB)	10.34*/5.79**	13.35**/9.61**	24.84**/3.53*	48.28**/1.01
INDORRENATO DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	26.11	36.20 [#]	44.52 [#]	⊙
Dosis 3.0	5.885	11.692	16.253	⊙
Dosis 10.0	101.651 [#]	22.470	54.975 [#]	⊙
M.C./g.l.	0.513/69	0.812/69	0.849/69	2.760/69
F(A)/F(AxB)	10.56**/7.11**	15.45**/5.10**	14.04**/8.26**	11.66**/1.81
B. AGUA.				
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.136	2.764	5.614	39.489 [#]
Dosis 10.0	0.497	1.335	2.006	8.557
M.C./g.l.	0.380/42	1.210/42	2.807/72	10.294/71
F(A)/F(AxB)	6.27*/7.45**	1.45/4.64*	28.93**/3.85*	81.86**/1.58
INDORRENATO DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	589.77 [#]	630.72 [#]	90.530 [#]	⊙
Dosis 3.0	9.773	20.279	20.442	⊙
Dosis 10.0	2.397	7.078	3.188	⊙
M.C./g.l.	0.827/69	1.714/69	2.406/69	8.597/69
F(A)/F(AxB)	20.60**/2.01	38.69**/2.34*	20.42**/2.58*	15.26**/1.90

Cada combinación se aplicó a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en mg/kg, calculada por interpolación, excepto en (#) estimada por extrapolación. Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). ⊙ No fué posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001.

KETAN y la ANFE y la Tabla 15 resume los efectos de esta interacción; los ejes y las características de la gráfica y de la tabla son similares a las mostradas previamente. Se observó que las dosis de KETAN evaluadas (3.0 y 10.0 mg/kg) incrementaron en el efecto anoréxico de la ANFE; sin embargo, durante el registro de 4 y 24 horas se notó una ligera tendencia de la KETAN a revertir el efecto de las dosis mayores de ANFE. En las secciones de la tabla correspondiente se puede notar que el efecto no fue sistemático, aunque en la mayoría de los casos se observaron incrementos en la DE₅₀ de la ANFE. En el

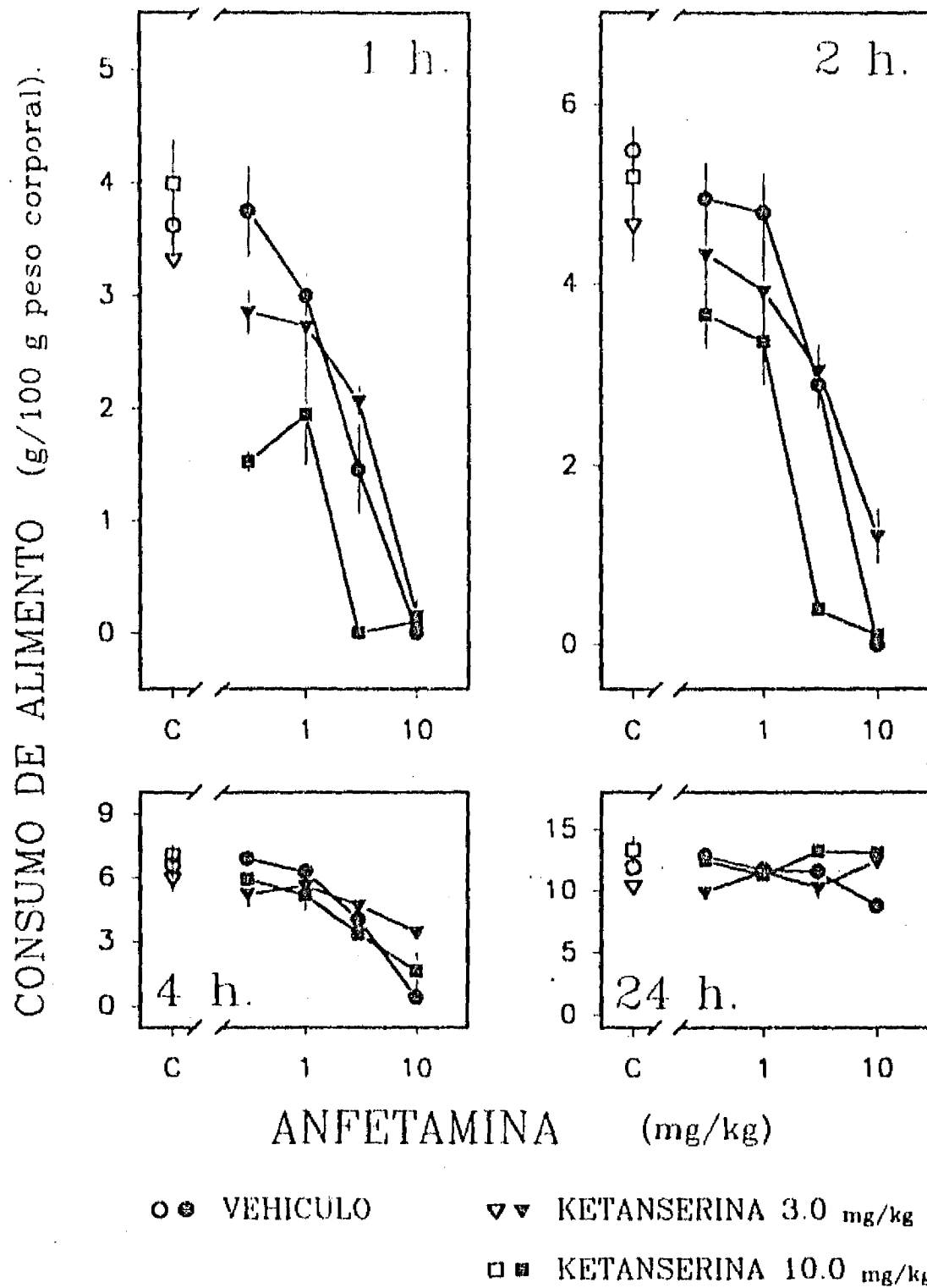


FIGURA 45. Efecto de la interacción de la ketanserina con la anfetamina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de anfetamina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 3.0 (triángulos invertidos) y 10.0 (cuadros) mg/kg de ketanserina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del accaso; notese la diferencia en las escalas.

caso del efecto de la interacción de los fármacos sobre el consumo de agua se pudo observar que la dosis de 3.0 mg/kg revirtió parcialmente el efecto de la ANFE; en la tabla 15b se nota el incremento en la DE₅₀ de la ANFE a consecuencia de la administración de la KETAN.

DISCUSIÓN.

En el presente estudio se observó que tanto la KETAN como la PELAN a dosis altas decrementan el consumo de alimento y agua, aunque el decremento fue de mayor magnitud y duración en el caso de la PELAN; con las dosis menores el efecto sobre el consumo fue mínimo. Cuando se estudió el efecto que tenía el pretratamiento con la KETAN o la PELAN sobre el efecto anoréxico del INDO y de la FENF se observó que los antagonistas 5-HT₂ específicos no previnieron, sino que incrementaron el efecto del INDO y la FENF sobre el consumo de alimento y agua. Con la ANFE se observó que la KETAN incrementó el efecto de la ANFE, pero decrementó ligeramente el efecto de las dosis mayores de ANFE; este último efecto fue más notorio sobre el consumo de agua.

Se ha descrito que la KETAN es un compuesto que tiene afinidad selectiva por los receptores 5-HT₂ ya que desplaza la [³H]-espiperona de las membranas de la corteza frontal de ratas (CI₅₀ 10^{-8.2} M) (Leysen y col., 1981); en cambio aún a concentraciones de 10.0 μM no interfiere con los receptores de las membranas de hipocampo marcados con [³H]-5-HT; de esta manera la KETAN es uno de los compuestos que tienen mayor selectividad por los receptores 5-HT₂ y los discrimina completamente de los receptores 5-HT₁. Algunos autores han mostrado que la KETAN, en un rango entre 0.002 a 2.5 mg/kg no afecta el consumo de alimento (Dourish y col., 1989: 0.001 a 10.0 mg/kg; Kennett y Curzon, 1988a: 0.2 mg/kg; Kennett y col., 1987: 2.5 mg/kg; Hewson y col., 1988a: 1.0 a 2.5 mg/kg; Hutson y col., 1988: 2.5 mg/kg); los hallazgos con las dosis entre 1.0 y 3.0 mg/kg reproducen tales resultados; sin embargo a dosis mayores la KETAN decrementa ligeramente el consumo de alimento. En apoyo a estas observaciones, otros autores han mostrado que la administración de antagonistas 5-HT₂ no modifica el consumo de alimento, así, se ha observado que con la ritanserina no se modificó sistemática y significativamente la ingesta de alimento en las ratas cuando a éstas: a) se les administró (0.01 y 1.0 mg/kg) inmediatamente antes del acceso al alimento estando saciadas de alimento y agua, b) se les administró 60 min previos al acceso estando privadas de alimento (y saciadas de agua) o, c) se les administró subcrónicamente (durante 15 días) estando saciadas o privadas del alimento por 15 h, en algunos de estos días se observó una ligera tendencia a un incremento en el consumo de alimento (Massi y Marini, 1987). También se ha descrito que los agonistas 5-HT_{1a} y 5-HT_{1b} mCPP (0.05-10.0 mg/kg i.p.), 5-metoxi 3(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)1H indol succinato ([RU24969], 0.05-10.0 mg/kg i.p.) y TFMPP (0.5-10.0 mg/kg i.p.) son potentes anoréxicos que

decrementan el consumo en ratas con acceso por 6 h diarias al alimento (Kennett y Curzon, 1988a); acorde con la ausencia de antagonismo por la KETAN sobre el efecto anoréxico del INDO y la FENF, se ha descrito que la KETAN es incapaz de prevenir el efecto anoréxico del agonista serotoninérgico RU24969 (Kennett y col., 1987) o del agonista serotoninérgico mCPP (Kennett y Curzon, 1988a), aunque el efecto de este último fármaco fue evitado por la metergolina (antagonista inespecífico 5-HT₁), el (-)-pindolol y el (+/-)-cianopindolol (presuntos antagonistas 5-HT_{1a} y 5-HT_{1b}) por lo cual se ha propuesto la posible participación preferencial de los sitios 5-HT_{1b}, (Kennett y Curzon, 1988a). También se ha descrito que la ritanserina (0.5 mg/kg i.p.) es incapaz de inhibir el efecto de la d-FENF (2.5 mg/kg i.p.) (Garattini y col., 1986, 1987) o del mCPP (Kennett y Curzon, 1988a); aunque la metergolina (1.0 mg/kg i.p.) o dosis más altas de ritanserina (1.0 y 2.0 mg/kg i.p. 30 min antes) son capaces de prevenir parcialmente el efecto de la d-FENF (Garattini y col., 1986, 1987). Otros autores han confirmado que la ritanserina (1.0 mg/kg i.p.) es incapaz de prevenir el efecto anoréxico producido por la administración de 25.0 nmoles/rata de 5-HT en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN). Con base en todas estas consideraciones suponemos que la participación del subtipo de receptores 5-HT₂ en la regulación de la ingesta es solo marginal.

Debe notarse que la ausencia de antagonismo del efecto anoréxico por parte de la ketanserina, no puede adjudicarse a que ésta no cruza la barrera hematoencefálica, pues se ha descrito previamente (Glennon y col., 1983) que en ratas entrenadas a discriminar 1.0 mg/kg i.p. de DOM (1,(2,5-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-aminopropano) de la administración de salina, la ketanserina (0.05 a 2.5 mg/kg i.p. DE₅₀ 0.18 mg/kg) es capaz de antagonizar en forma dosis-dependiente el control de estímulos ejercido por la administración del DOM. También se ha mostrado (Leysen y col., 1982a) que la ketanserina es capaz de antagonizar los "head twitches" inducidos por la administración de mezcalina. Así, la capacidad de la KETAN para revertir tales efectos indica que es capaz de penetrar la barrera hematoencefálica.

Sin embargo, respecto a la incapacidad de la KETAN para revertir el efecto anoréxico de la FENF se han reportado datos contradictorios: Hewson y col. (1988a) han descrito que la administración de dl-FENF (3.0 mg/kg i.p. 10 min antes del acceso) redujo el consumo de alimento (30 min de acceso a 50 ml leche condensada Nestlé + 150 ml agua + 200 g alimento para rata en polvo) en aproximadamente un 55%; en este caso la administración de KETAN (1.0 o 2.5 mg/kg i.p. 20 min antes de la FENF) previno el efecto anoréxico de la FENF; por sí sola la KETAN no produjo efectos sobre el consumo de alimento; un antagonista α_1 -adrenérgico (prazocina 1.0 mg/kg i.p. 20 min antes de la FENF o vehículo) no tuvo efecto sobre el consumo ni reprodujo el efecto sobre la FENF. También se ha descrito (Hewson y col., 1988b) que la KETAN (1.0 y 2.5 mg/kg), ritanserina (0.5 y 1.0 mg/kg) y metisergida (5.0 mg/kg), pero no los antagonistas 5-HT₁ (aunque no son 5-HT₁ específicos) (+) o (-)-pindolol (4.0 mg/kg), o el antagonista específico 5-HT₃ GR38032F (1.0 mg/kg) previenen el efecto

anoréxico de la QUIP (todos i.p. 20 min antes de 4.0 mg/kg i.p. de QUIP 10 min antes del acceso por 30 min a una dieta sabrosa: leche condensada al 25% + alimento). Asimismo, se ha reportado que cuando la ritanserina es administrada s.c. (entre 0.01 y 1.0 mg/kg) 40 min antes de la administración de 5-HT (6.0 mg/kg i.p. 30 min antes del acceso al alimento) es capaz de prevenir parcialmente el efecto anoréxico de la 5-HT (Massi y Marini, 1987). Como se mencionó previamente, se ha reportado que dosis altas de ritanserina y de ketanserina son capaces de revertir, aunque no completamente, el efecto anoréxico de la administración de algunos agonistas serotoninérgicos (Garattini y col., 1986, 1987; Massi y Marini, 1987). Al respecto de las inconsistencias, debe tomarse en consideración que: a) en el caso de Hewson y col. (1988a) el modelo experimental incluyó el uso de di-FENF, sin embargo previamente se había mostrado la afinidad diferencial de los isómeros d-, l-, y di- por los subtipos de receptores y la diferencia de estos isómeros en sus efectos bioquímicos y su potencia anoréxica (Garattini y col., 1987); b) en el caso de Hewson y col. (1988b) se mostró que el recorrimiento de la curva dosis-efecto no fue completo ni paralelo, además de que se ha mostrado diferencias considerables entre el efecto anoréxico de la QUIP (que también estimula los receptores 5-HT₂: Glennon y col., 1983, y los 5-HT₃: Peroutka, 1988b) y el del resto de los anoréxicos serotoninérgicos (Rowland y col., 1982, 1983) y, c) en el caso de Massi y Marini (1987) el efecto anoréxico producido por la administración de 6.0 mg/kg de 5-HT no fue un efecto central ya que cuando la 5-HT se administró periféricamente fue incapaz de penetrar la barrera hematoencefálica; por tanto, dicho efecto anoréxico debe estar mediado completamente por los receptores periféricos a la serotonina, probablemente por el subtipo de receptores 5-HT₂ periféricos (aquéllos localizados en, o relacionados con, el tracto gastrointestinal: ver Grijalva (1980) y Grijalva y Lindholm (1980)). En este último caso también debe tomarse en consideración que el efecto anoréxico periférico de la 5-HT no es de gran magnitud pues la 5-HT produce un decremento en el consumo de alimento de aproximadamente 3.5 a 1.0 g/100g de peso corporal y, que además, la ritanserina sólo produce un antagonismo parcial de este efecto. Así, en los reportes referidos queda la posibilidad de que el antagonismo parcial ejercido por la KETAN y la ritanserina sean mediados periféricamente. Por tanto, la evidencia experimental acumulada sugiere más la participación de los receptores 5-HT₁ que la de los 5-HT₂ en la regulación de la ingesta de alimento, aunque no se descarta completamente la posible participación de los receptores 5-HT₂ y, sobre todo de los receptores 5-HT₂ periféricos en la regulación de la ingesta de alimento.

Otro antagonista 5-HT₂ selectivo evaluado, la pelanserina o TR2515 (Hong y Schut, 1985) también fue incapaz de prevenir el efecto anoréxico del INDO o el de la FENF. Inicialmente se describió que la PELAN era un potente agente hipotensor con propiedades como agente antagonista α -adrenérgico (Hayao y col., 1965). Sin embargo recientemente fue re-evaluado su mecanismo de acción y se observó que fue capaz de prevenir la respuesta presora a la

administración de serotonina (56.0 µg/kg) o de NE (1.0 µg/kg) administrada en la vena femoral pero que para antagonizar el efecto de la NE se requirió de 50 veces la dosis de PELAN necesaria para antagonizar la respuesta a la 5-HT. La PELAN también decrementó la respuesta presora a la estimulación eléctrica simpática y afectó marginalmente la respuesta presora a la administración i.v. de NE, aunque sólo a muy altas dosis. Cuando fue administrada intra-arterialmente incrementó el flujo sanguíneo en la vena femoral y oralmente (0.15 mg/kg) produjo un decremento en la presión arterial. Se ha descrito que en perros, una dosis oral de 0.5 mg/kg, decrementa la presión arterial y la frecuencia cardíaca; se pueden detectar éstos efectos y su presencia en plasma desde los 15 minutos de su administración, aunque el efecto máximo se observa a las 3 horas (Flores Murrieta y col., 1992). De la observación de que fue más potente en antagonizar los efectos presores de la 5-HT, Hong y col. (1984) sugirieron que probablemente tenga mayor afinidad por los sitios 5-HT₂ en virtud de que se ha mostrado que el músculo liso se contrae por la estimulación de dicho tipo de receptores. Se ha observado que serotonina y la quipazina inducen un incremento en la incorporación de [³²P]Pi en fosfatidilinositol en aros de aorta de conejo y que la PELAN es capaz de prevenir tal efecto con una potencia similar (o mayor, en el caso de la QUIP) a la KETAN, sugiriendo que es un antagonista potente en los sitios 5-HT₂ (Villalobos-Molina y col., 1991). También se ha observado que la administración parenteral de PELAN fue capaz de antagonizar los efectos conductuales y eléctricos inducidos por la administración de quipazina y harmalina (Barragán y col., 1984), lo que llevó a sugerir que sus efectos pueden ser mediados por el bloqueo del receptor 5-HT₂ (Hong y Schut, 1985); además se observó que la aplicación iontoforética de PELAN en los núcleos del raphé fue capaz de antagonizar los efectos inhibitorios que sobre la actividad espontánea tuvo la serotonina y la harmalina sugiriendo que este efecto se debe a la interacción del PELAN con los autorreceptores serotoninérgicos (Galindo Morales y col., 1985). La estimulación indirecta de los receptores serotoninérgicos a través de promover este último efecto puede, asimismo, explicar el efecto anoréxico que se observó a dosis mayores. Previamente se ha mostrado que la PELAN es incapaz de prevenir el efecto de los agonistas serotoninérgicos en los sitios 5-HT₁. La administración intra-arterial de la serotonina o el indorrenato producen un incremento en el flujo sanguíneo (vasodilatación) en la carótida externa; tal efecto se puede prevenir con la administración de metiotepina (antagonista 5-HT) pero no con los antagonistas pelanserina, ketanserina o ritanserina (Hong y Villalon, 1988). Es importante subrayar que la PELAN es capaz de inhibir los efectos conductuales y electrofisiológicos de la harmalina, QUIP y serotonina ya que esto sugiere su acción en el SNC; esta última sugerencia encuentra apoyo en la observación de que su administración (1.7 ó 5.6 mg/kg i.p. en ratas) facilita la adquisición de una respuesta condicionada (automoldeamiento) (Meneses y Hong, 1991). Así, con la incapacidad de la PELAN para antagonizar el decremento en el consumo de alimento inducido por la administración del INDO o la FENF se puede descartar la participación de los receptores 5-HT₂ en la regulación del consumo

de alimento.

Como se mostró previamente, el efecto anoréxico de los compuestos fue específico de mecanismos serotoninérgicos ya que la administración del antagonista dopaminérgico, haloperidol, y la del antagonista colinérgico, atropina, no previnieron el efecto anoréxico del INDO y la FENF. Asimismo, los antagonistas adrenérgicos evaluados en lugar de prevenir, potenciaron, el efecto anoréxico de los compuestos serotoninérgicos. La KETAN también tiene afinidad por los receptores H_1 y α_{1a} marcados con [3H]-pirilamina y [3H]-WB4101 respectivamente, aunque en estos receptores la KETAN es 5 veces menos potente que en el caso de los receptores 5-HT₂ (Leysen y col., 1981). Kalkman y col. (1983) describieron que hay una correlación significativa ($r=0.963$) entre la dosis que causa un decremento (de 30%) en la presión arterial y las concentraciones requeridas para estimular los receptores α_1 -adrenérgicos marcados con [3H]-prazocina (la correlación se realizó con el $-\log CI_{50}$ para inhibir la [3H]-prazocina). En el mismo artículo se reportó que la mayor afinidad por los receptores adrenérgicos fue de la ketanserina seguida por la ciproheptadina, metergolina, metisergida y cinanserina; también se estudió la afinidad de estos compuestos por el sitio de conjugación 5-HT₂ marcado con [3H]-mianserina; en este caso el orden decreciente de las CI_{50} 's fue cinanserina, metisergida, ciproheptadina, metergolina y ketanserina; así, se obtuvo una correlación negativa entre la dosis requerida para producir un decremento del 30% de la presión arterial y la CI_{50} en los receptores 5-HT₂. Lo más relevante del trabajo de Kalkman y col. (1983) es que presentaron que la KETAN muestra actividad en los sitios adrenérgicos; en el caso de la PELAN se mencionó que se le había descrito inicialmente como un antagonista adrenérgico (Hayao y col., 1965). Esta afinidad por los receptores adrenérgicos, específicamente por los sitios α_1 , probablemente pueda explicar el incremento en el efecto anoréxico de los agonistas serotoninérgicos FENF e INDO, a semejanza con el efecto observado con la administración de los antagonistas adrenérgicos mencionados en el Experimento III.

En conclusión, se puede mencionar que las observaciones de que la ketanserina (antagonista específico 5-HT₂) y la pelanserina (la cual también posee características semejantes a la ketanserina y puede actuar como un antagonista selectivo en los sitios 5-HT₂) son incapaces de prevenir el efecto anoréxico de la fenfluramina y del indorrenato y que algunos otros antagonistas 5-HT₂ (ritanserina) también son incapaces de prevenir el efecto anoréxico de algunos agentes serotoninérgicos, sugieren que en la regulación de la ingesta de alimento no participa el subtipo de receptores 5-HT₂. En virtud de que el efecto anoréxico de la fenfluramina y del indorrenato fue evitado por los antagonistas serotoninérgicos metergolina, cinanserina, metisergida y ciproheptadina, se puede sugerir que el efecto anoréxico de los agonistas serotoninérgicos es un efecto probablemente mediado por alguno de los subtipos de receptores 5-HT₁.

XIII. PARTICIPACIÓN DE LOS AGONISTAS PARCIALES EN LA REGULACIÓN DE LA INGESTA DE ALIMENTO; EFECTOS DE LA INTERACCIÓN DEL INDORRENATO Y FENFLURAMINA CON LA QUIPAZINA.

Inicialmente se propuso que la quipazina (QUIP) es un agonista de la serotonina (Hong y Pardo, 1966); acorde con tal proposición se describió que la QUIP inhibe la conjugación de la [³H]-serotonina ([³H]-5-HT) con los sitios 5-HT₁ (Engel y col., 1986; Samanin y col., 1980a, 1980c); sin embargo, además de actuar en los sitios postsinápticos también actúa como antagonista en los sitios presinápticos aumentando la liberación de 5-HT (Engel y col., 1983; Schlicker y Gothert, 1981). También se ha descrito que tiene afinidad por los sitios 5-HT₂ (Leysen y col., 1981) y los sitios 5-HT₃ (Kilpatrick y col., 1987; Peroutka, 1988b) y, que la ketanserina, antagonista 5-HT₂, revierte algunos de sus efectos conductuales (Glennon y col., 1983; Hewson, 1988b). Aunque se ha demostrado que la QUIP reduce el consumo de alimento y tal efecto se ha relacionado con la estimulación directa de los sitios 5-HT (Samanin y col., 1977a, 1977b), también se ha mostrado diferencias con el efecto anoréxico de la FENF (Antelman y col., 1981; Rowland y col., 1982, 1983), por lo cual no se descarta la posibilidad de que tal efecto se deba a sus otras acciones sobre los mecanismos serotoninérgicos.

Existe evidencia de que la QUIP puede tener actividad como antagonista; esta sugerencia se apoya en las siguientes observaciones: Es capaz de antagonizar, al menos parcialmente, la respuesta presora (efecto antihipertensivo) a la administración i.vent. de serotonina del indorrenato (Hong, 1981; Hong y col., 1983). También se ha observado que en los receptores localizados en el ganglio cervical superior de conejos, la QUIP (2.0-5.0 μmol) tiene poca o nula actividad aunque fue capaz de deprimir total, o casi totalmente (aún a menores dosis 0.01 μM), las depolarizaciones provocadas con 5-HT pero no aquellas provocadas con trimetilamonia (TMA) o DMPP. En estas últimas ocasiones se observó, inclusive, una potenciación de la respuesta; después de lavar la preparación con Krebs se observó la respuesta normal al DMPP aunque no se recuperó la respuesta normal a la serotonina (Lansdown y col., 1980). En el mismo artículo se observó que en la medula espinal de ratas neonatas la 5-HT produjo un efecto depresor en los potenciales de las raíces dorsales, el cual fue evitado por la quipazina (0.01 μM); el efecto de la 5-HT se recuperó después de que se lavó la preparación y se eliminó la QUIP. También se observó el efecto antagonista de la QUIP en el fondo del estomago de rata *in vitro*, aunque en tal caso probablemente se trató de un antagonismo no-competitivo ya que el efecto de 1.0 μM de QUIP redujo la respuesta máxima y no fue revertido por concentraciones mayores de 5-HT (Lansdown y col., 1980). Así, si se considera que el efecto antagonista (en los receptores post- y presinápticos) se manifiesta a concentraciones pequeñas de QUIP, es factible

utilizarla para determinar si el INDO actúa a través de los receptores en los cuales la QUIP se comporta como antagonista.

MÉTODO.

Sujetos: Se utilizaron ratas machos albinas de la cepa Wistar con un peso corporal de 200-300 g. Los animales se obtuvieron del bioterio de la Facultad de Medicina o del bioterio de la Facultad de Psicología, ambas de la U.N.A.M. Las condiciones de alojamiento y alimentación fueron como las descritas en la sección de MÉTODO GENERAL.

Procedimiento: Se siguió el procedimiento descrito en el MÉTODO GENERAL para asignar a los sujetos (N=6) a los grupos controles y experimentales. Las combinaciones de los compuestos estudiados se asignaron aleatoriamente a cada día experimental; la dosis de los compuestos se asignó aleatoriamente entre los cuatro diferentes grupos experimentales teniendo en cada ocasión un grupo control. La evaluación del consumo de alimento se realizó de acuerdo al procedimiento descrito en MÉTODO GENERAL.

Fármacos: Los compuestos evaluados como agonistas fueron: racemato de clorhidrato de indorrenato (5-metoxitriptamina β -metilcarboxilato HCl, TR3369) (Miles Laboratories, Elkhart, IN) y clorhidrato de fenfluramina (A.H. Robbins, Richmond, VA). Los compuestos fueron disueltos en solución salina para administrar las dosis en un volumen total de 1.0 ml/kg de peso corporal por vía subcutánea (s.c.) 30 min antes de proporcionar el alimento y agua a los sujetos en el día experimental. Las dosis de indorrenato (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg), fenfluramina (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg) y anfetamina (0.3, 1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg) se calcularon con base en el peso de la sal.

El compuesto utilizado como antagonista fue el maleato de quipazina (Miles Laboratories, Elkhart, IN), que fue disuelto en solución salina para administrar las dosis en un volumen total de 1.0 ml/kg s.c. El efecto sobre el consumo de alimento y agua que por sí solo tenía este compuesto fue evaluado previamente; algunas de las dosis evaluadas (1.0 y 3.0 mg/kg) se eligieron para administrarse en combinación con los agonistas; el compuesto se administró 30 min antes de la administración del agonista.

Análisis de resultados: El consumo de alimento (g) o agua (ml) por cada 100 g de peso corporal del sujeto de los grupos experimentales se comparó con el consumo que tuvo el grupo control correspondiente al día experimental. Se realizó un análisis de varianza de dos vías (dosis del agonista vs. dosis del antagonista) seguido, en los casos apropiados, por la prueba de Duncan para determinar los grupos que difirieron significativamente entre sí. La Dosis Efectiva 50 (DE₅₀) se determinó para las evaluaciones del consumo de alimento y agua a la 1, 2 y 4 horas de acceso después de la administración de

cada compuesto.

RESULTADOS.

En las Figuras 46 y 47 se presenta el efecto de la interacción entre varias dosis de la QUIP con la curva dosis-efecto de la FENF y del INDO. Las dosis de QUIP empleadas fueron 1.0 (triángulos invertidos) y 3.0 (cuadros) mg/kg; con círculos se presenta el efecto de la FENF o del INDO con un pretratamiento de solución salina.

Se presenta un resumen de la interacción de la administración de la QUIP con la FENF y el INDO (Tabla 17) sobre el consumo de alimento (Sección A) y agua (Sección B). Se presenta la DE_{50} cuando el efecto del agonista (administrado después del antagonista) permitió tal cálculo. En todos los casos se presenta un resumen del análisis de varianza con dos factores que incluye la media de cuadrados, los grados de libertad y el valor del parámetro F (se señala con asteriscos cuando tal parámetro fue significativo). Para cada dosis evaluada se presenta el promedio y el error estándar; finalmente, cuando el análisis de varianza resultó significativo se procedió a buscar las diferencias entre los diferentes grupos con la prueba de Duncan; se indica, con un asterisco los casos en que se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

Se observó que el pretratamiento con QUIP tiene un efecto bifásico sobre el efecto anoréxico de la FENF (Figura 46). Claramente se observa que la QUIP incrementó el efecto anoréxico de las dosis menores de la FENF; también se pudo observar que el mismo tratamiento revirtió el efecto de las dosis mayores de FENF (aunque se trata de un efecto modesto que no alcanzó significancia estadística), sin embargo, el efecto neto sobre las DE_{50} s fue de una disminución a consecuencia de la administración de la QUIP. El efecto de la QUIP se observó, y fue significativo, desde el inicio del periodo de acceso y perduró inclusive en el registro realizado después de 24 horas de acceso. En el caso del consumo de agua, el efecto antagonista de la QUIP fue aún más claro; se observó que el pretratamiento con una dosis de 3.0 mg/kg de QUIP previno la reducción en el consumo de agua inducido por la administración de 30.0 mg/kg de FENF; en este caso, aunque algunos grupos difirieron significativamente del grupo control, las DE_{50} s estimadas prácticamente no sufrieron modificaciones.

En el caso del INDO se observa que el pretratamiento con QUIP incrementó su efecto anoréxico; el efecto bifásico observado en el caso de la FENF sólo se observó en el registro realizado después de 24 horas de acceso al alimento. En la Tabla correspondiente se presentan las comparaciones que resultaron significativas y los decrementos observados en las DE_{50} s después del pretratamiento con la QUIP. En el caso del consumo de agua se observó con la dosis menor de QUIP (1.0 mg/kg) una tendencia a revertir el efecto de las

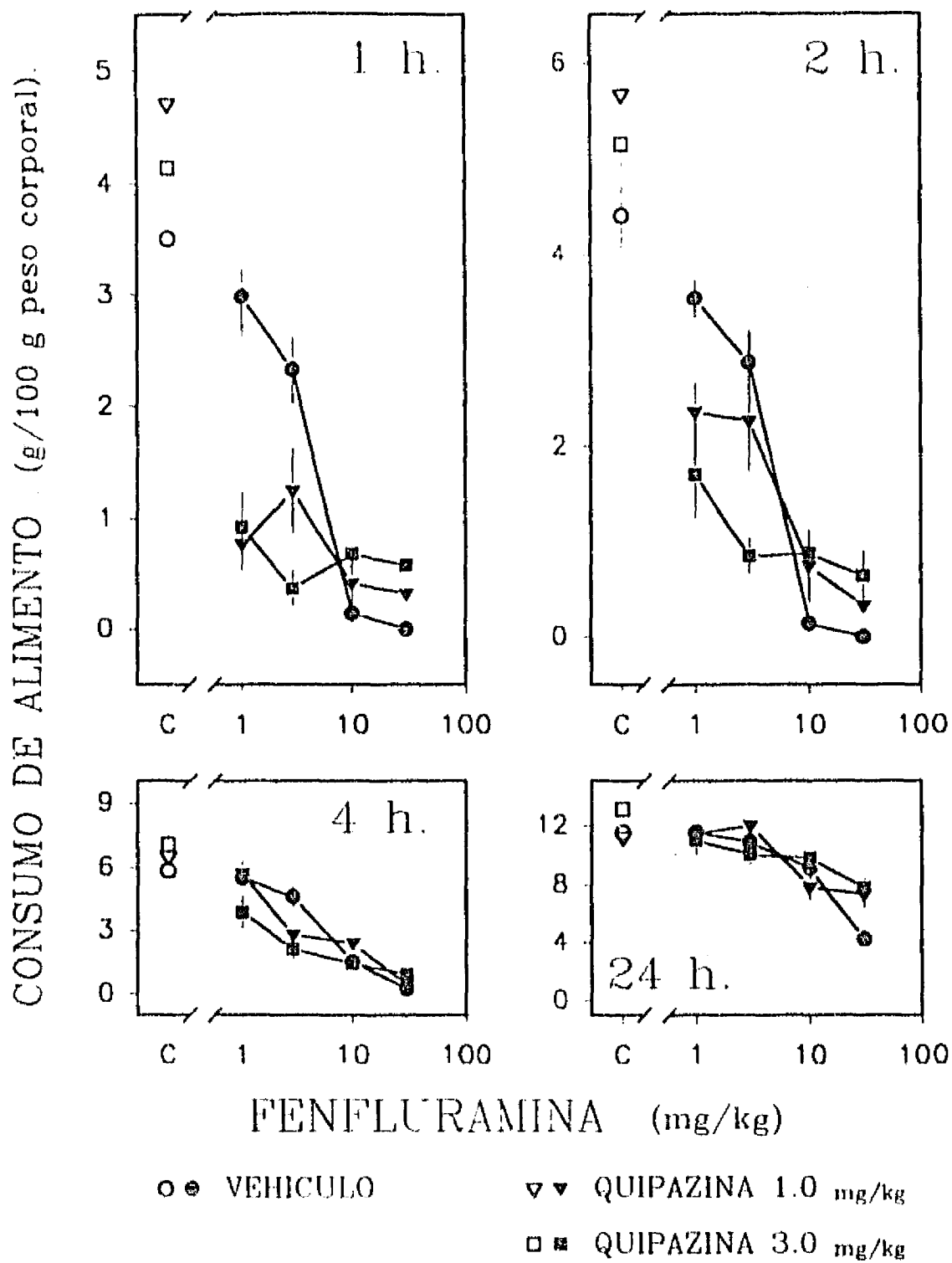


FIGURA 46. Efecto de la interacción de la quipazina con la fenfluramina sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de fenfluramina. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 1.0 (triángulos invertidos) y 3.0 (cuadros) mg/kg de quipazina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; notese la diferencia en las escalas.

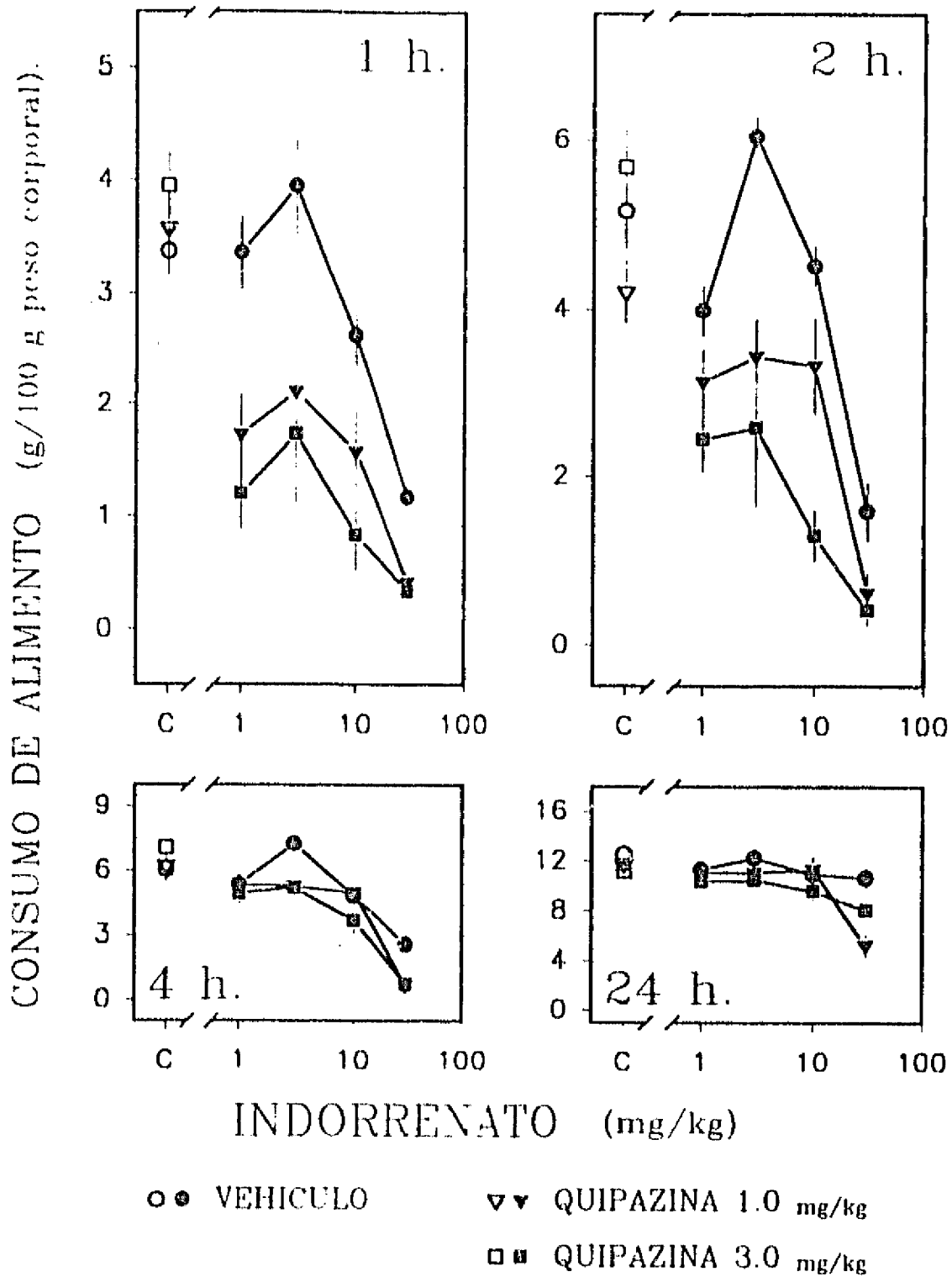


FIGURA 47. Efecto de la interacción de la quipazina con el indorrenato sobre el consumo de alimento. En las ordenadas se presenta el alimento ingerido por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de indorrenato. Se presenta el efecto de un pretratamiento de solución salina (círculos) o con 1.0 (triángulos invertidos) y 3.0 (cuadros) mg/kg de quipazina. En el interior de los cuadros se indica el periodo en el que se realizó la medición del consumo después del acceso; note la diferencia en las escalas.

TABLA 17 EFECTO DE FARMACOS ANOREXICOS CON UN PRETRATAMIENTO DE QUIPAZINA SOBRE LA INGESTA.

A. ALIMENTO	1 Hr	2 Hr	4 Hr	24 Hr
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.683	2.805	5.627	25.213
Dosis 1.0	0.001	0.603	4.073	84.455 [#]
Dosis 3.0	0.018	0.957	Ⓢ	Ⓢ
M.C./g.l.	0.386/72	0.532/72	1.231/102	2.443/102
F _{(A)F_(AxB)}	3.93*/10.17**	2.72/6.29**	2.18/4.40**	2.93/4.16**
INDORRENATO DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	26.11	36.20 [#]	44.52 [#]	Ⓢ
Dosis 1.0	2.316	10.910	11.101	60.666 [#]
Dosis 3.0	0.317	0.992	6.193	Ⓢ
M.C./g.l.	0.714/70	1.082/70	1.202/70	2.471/70
F _{(A)F_(AxB)}	17.90**/2.90*	21.89**/4.14**	5.09*/2.63*	6.82**/3.20*
B. AGUA.				
FENFLURAMINA DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	3.136	2.764	5.614	39.489 [#]
Dosis 1.0	2.521	3.162	7.280	74.201 [#]
Dosis 3.0	2.237	3.879	5.536	Ⓢ
M.C./g.l.	1.506/72	2.304/72	4.455/102	15.085/101
F _{(A)F_(AxB)}	3.87*/3.06*	5.76*/2.87*	5.79*/1.75	17.30**/1.53
INDORRENATO DE₅₀⁽¹⁾:				
Dosis 0.0	589.77 [#]	630.72 [#]	90.530 [#]	Ⓢ
Dosis 1.0	76.070 [#]	73.603 [#]	34.414 [#]	Ⓢ
Dosis 3.0	7.764	6.669	21.949	Ⓢ
M.C./g.l.	1.239/70	2.384/70	3.527/70	5.49/70
F _{(A)F_(AxB)}	3.70*/1.56	5.41*/4.03**	4.65*/2.73*	5.49*/2.55*

Cada combinación se aplicó a grupos (N=6) independientes. (1) se expresa en ml/kg, calculada por interpolación, excepto en (Ⓢ) estimada por extrapolación. Media de cuadrados (M.C.) y grados de libertad (g.l.). Ⓢ No fué posible la determinación. * p<0.05; ** p<0.001.

dosis menores de INDO (que no alcanzó significancia estadística); el efecto se notó en los registros después de 4 y 24 horas de acceso al agua. Sin embargo, el efecto de la dosis mayor de QUIP se sumó al efecto que tuvo el INDO y, entonces, se observó un incremento en el efecto que el INDO tiene durante las dos primeras horas de acceso sobre el consumo de agua; en conjunto, predominó este último efecto y se observó una disminución en las DE₅₀ en función de las dosis de QUIP empleadas.

DISCUSIÓN.

El efecto que tuvo por sí sola la QUIP sobre el consumo de alimento y agua fue presentado previamente en el EXPERIMENTO I, cuando se comparó su efecto con el producido por la administración del INDO (Figuras 3 y 4 y Tabla 2). En el presente estudio se observó que la QUIP tiene un efecto bifásico sobre el efecto de la FENF; incrementó el efecto de las dosis menores de FENF pero

antagonizó (ligeramente en el caso del alimento y consistentemente en el caso del agua) el efecto de la FENF. En el caso del INDO, la QUIP aumentó el efecto (principalmente el de las dosis altas) que éste tiene sobre el consumo de alimento.

Los diferentes mecanismos a través de los cuales actúan los agonistas pueden explicar las diferencias entre las interacciones de los agonistas serotoninérgicos y la QUIP. Así, el efecto antagonista de la QUIP en los receptores presinápticos (aumentando la liberación de serotonina) puede explicar el aumento en el efecto anoréxico de los compuestos; es decir, la estimulación indirecta de los receptores puede sumarse a la estimulación directa de los mismos. En apoyo a esta sugerencia, se ha descrito que la fluoxetina (que bloquea el mecanismo de recaptura y, por tanto, aumenta la permanencia de la 5-HT en el espacio sináptico) y, en menor grado la QUIP, potencian el efecto anoréxico del 5-HTP.

Así, se puede concluir que el efecto anoréxico del INDO no se realiza a través de los receptores en los cuales es antagonista la quipazina y, que además, su efecto anoréxico puede aumentarse por la estimulación indirecta de receptores serotoninérgicos.

XIV. PARTICIPACIÓN DIFERENCIAL DE LOS RECEPTORES 5-HT₁ EN EL EFECTO ANOREXICO DEL INDORRENATO.

Los trabajos reportados hasta el momento sugieren la participación de mecanismos serotoninérgicos en la regulación del consumo de alimento. Varios agentes (fenfluramina [FENF], fluoxetina, indorrenato [INDO], mCPP, MK212, norfenfluramina [NORF], quipazina [QUIP], etc.) que estimulan directa o indirectamente los receptores a la serotonina (5-HT) decrementan el consumo de alimento y tal decremento se produce en forma dosis-dependiente. Los efectos de algunas manipulaciones (v.gr. lesiones en el raphé, tratamientos con neurotoxinas, precursores y bloqueadores de síntesis) también han apoyado la sugerencia de que la estimulación de los receptores postsinápticos produce anorexia.

Se ha presentado evidencia experimental que sugiere que los receptores serotoninérgicos no son una población homogénea. Esta heterogeneidad de los receptores 5-HT genera la necesidad de realizar estudios para dilucidar si alguno de los subtipos está correlacionado preferentemente con el efecto anoréxico. La primera clasificación de los receptores serotoninérgicos fue propuesta por Gaddum y Picarelli (1957). Las clasificaciones posteriores surgieron a partir de la identificación de sitios de conjugación con radioligandos; la clasificación de Peroutka y Snyder (1979, 1981) propone la existencia de los subtipos 5-HT₁ y 5-HT₂; actualmente se acepta la existencia de varios tipos de receptores serotoninérgicos (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃) y de los sitios 5-HT₁ y 5-HT₃ se han identificado otros subtipos (Fozard, 1987; Bradley y col., 1986) asignándoles funciones diferentes.

Se ha presentado evidencia de la participación diferencial de los subtipos de receptores serotoninérgicos en la regulación de la ingesta de alimento correlacionado al subtipo 5-HT₁ con tal regulación. Los receptores 5-HT₁ se han marcado con [³H]-5-HT y se ha mostrado que la FENF, la NORF y los isómeros de éstas muestran afinidad preferencial por tales sitios ya que inhiben la conjugación de [³H]-5-HT en membranas cerebrales y, además, se ha mostrado que dicha afinidad se correlaciona con la potencia anoréxica de los compuestos (Mennini y col., 1985). También se ha mostrado que el INDO (Benítez King y col., 1991b; Dompert y col., 1985; Hoyer y col., 1985), la QUIP (Samanin y col., 1980a), MK212 (Pettibone y Williams, 1983) y mCPP (Samanin y col., 1979, 1980b) son capaces de inhibir la conjugación de [³H]-5-HT en membranas cerebrales de rata, específicamente con el sitio 5-HT_{1b} en el caso de la QUIP y mCPP (Sills y col., 1984) y con los sitios 5-HT_{1a} y 5-HT_{1c} en el caso del INDO. La distribución diferencial en el SNC de los receptores serotoninérgicos y sus subtipos (Peroutka y Snyder, 1981) también apoya la sugerencia de la participación preferencial de los receptores 5-HT₁ en la regulación de la ingesta de alimento.

Se ha identificado que uno de los subtipos del receptor 5-HT₁, se encuentra en las terminales presinápticas cuya función es regular negativamente la liberación del neurotransmisor. Se ha descrito que el agonista serotoninérgico 8-hidroxi-2(di-n-propilamino) tetralin (8-OH-DPAT) induce un incremento en el consumo de alimento a dosis entre 10.0 y 100.0 µg/kg cuando se administra 30 min antes del acceso en ratas previamente saciadas (Dourish y col., 1985a; Gietzen y col., 1987) y que 500.0 µg/kg s.c. de 8-OH-DPAT atenúa la reducción en la ingesta de alimento que se observa cuando se proporciona una dieta desbalanceada en aminoácidos (Gietzen y col., 1987). Inicialmente se propuso que el 8-OH-DPAT tenía gran afinidad por el receptor presináptico (Middlemis y Fozard, 1983) explicando las observaciones de que el agonista serotoninérgico 8-OH-DPAT incrementa el consumo de alimento inicialmente por la reducción en la liberación de serotonina inducida por la estimulación de los receptores 5-HT₁ presinápticos (Gietzen y col., 1987). Actualmente se ha modificado tal explicación ya que se observó que: a) el 8-OH-DPAT no actúa a través de sitios presinápticos de baja afinidad por la [³H]-5-HT designados como 5-HT_{1b} (Middlemis, 1984b); b) la administración del inhibidor de la síntesis de serotonina, la PCPA, inhibe el efecto oréxico del 8-OH-DPAT (Dourish y col., 1986); c) que tal efecto puede ser evitado por la administración de 5,7-DHT (Bendotti y Samanin, 1986) y, d) la microinfusión de 8-OH-DPAT en los núcleos del raphé dorsal o medial incrementan el consumo de alimento (Hutson y col., 1986). Con base en tales observaciones se ha propuesto que el efecto oréxico del 8-OH-DPAT es mediado por una acción agonista en los autorreceptores somatodendríticos 5-HT_{1a} en los núcleos del raphé (Dourish y col., 1986). Esta proposición se ha apoyado en el efecto inhibitorio que sobre la frecuencia de descarga de las células del raphé tiene la administración iontoforética del 8-OH-DPAT (De Montigny y col., 1984). Este mecanismo de acción contrasta con el de los agonistas serotoninérgicos postsinápticos FENF, mCPP y MK212 (y el efecto aquí descrito para el INDO) cuya administración produce un efecto anoréxico; en los casos de la FENF, mCPP y MK212 se ha descartado la participación de mecanismos presinápticos ya que se ha mostrado que las manipulaciones que eliminan los almacenes presinápticos (manipulaciones tales como depleciones inducidas con PCPA o PCA, o lesiones químicas con las neurotoxinas 5,6-DHT o 5,7-DHT, o bien lesiones electrolíticas en los núcleos del raphé) no son capaces de prevenir el efecto anoréxico de estos compuestos; por tanto, se ha propuesto que estos compuestos producen el efecto anoréxico a través de una estimulación directa o indirecta de los receptores postsinápticos serotoninérgicos.

Sin embargo, se ha notado que le 8-OH-DPAT tiene un efecto bifásico ya que a dosis elevadas (1000.0 µg/kg ó 1.0 mg/kg) decrementa el consumo de alimento (Dourish y col., 1985a, 1988); este último efecto se ha explicado por la estimulación directa de los receptores postsinápticos serotoninérgicos al alcanzar las concentraciones adecuadas en el espacio sináptico ya que también muestra

afinidad por sitios postsinápticos 5-HT₁ (Dourish y col., 1985b).

Se ha postulado que el indorrenato es un agonista que puede estimular los receptores 5-HT₁ (Hong, 1981; Hong y col., 1983) y, específicamente, que muestra afinidad por los sitios 5-HT_{1a} ya que inhibe la conjugación de [³H]-5-HT (Benítez King y col., 1991b; Dompert y col., 1985; Hoyer y col., 1985). La evidencia farmacológica de que el INDO ejerce sus efectos a través de la estimulación de los sitios 5-HT_{1a} consiste en la observación de que inhibe (con una potencia similar al 8-OH-DPAT) la liberación de Ca⁺⁺ dependiente de la depolarización con K⁺ en sinaptosomas de hipocampo (Benítez King y col., 1991b). La conjugación de [³H]-5-HT se ha relacionado con receptores presinápticos acoplados a la proteína G ya que la administración de guanina trifosfato (GTP) genera un decremento en la afinidad de los agonistas serotoninérgicos por tales sitios; cuando se exploró la capacidad del INDO para inhibir la conjugación de [³H]-5-HT en presencia de GTP se observó que dicho tratamiento reducía la afinidad del INDO (en forma similar al 8-OH-DPAT) por los receptores 5-HT₁ (Benítez King y col., 1991b). La participación de receptores presinápticos también se ha documentado al sugerir que la vasodilatación que produce la administración intra-arterial de INDO se debe a la estimulación de los receptores presinápticos lo que conduce a un decremento en la liberación de norepinefrina (Hong y Villalon, 1988).

Previamente hemos descrito que el INDO produce un decremento en el consumo de alimento; con base en las observaciones de que el efecto anoréxico de la FENF y el INDO fue evitado por los antagonistas serotoninérgicos cinanserina, ciproheptadina y metisergida (lo cual indica que están involucrados los receptores serotoninérgicos) pero no es evitado por los antagonistas selectivos 5-HT₂ ketanserina y por la pelanserina, se pudo sugerir que tal efecto probablemente está mediado por el subtipo de receptores 5-HT₁. En virtud de que el efecto anoréxico del INDO se presenta a dosis relativamente altas, y que se ha documentado la participación de receptores serotoninérgicos presinápticos, consideramos posible que a diferentes dosis, presumiblemente dosis bajas (a semejanza con el 8-OH-DPAT), el indorrenato sea capaz de producir un incremento en el consumo de alimento en los sujetos experimentales y, en general, una curva bifásica sobre el consumo de alimento en los sujetos de laboratorio.

MÉTODO.

Sujetos: Se utilizaron ratas machos albinas de la cepa Wistar con un peso corporal de 200-300 g. Los animales se obtuvieron del bioterio de la Facultad de Medicina o del bioterio de la Facultad de Psicología, ambas de la U.N.A.M. Las condiciones de alojamiento y alimentación fueron como las descritas en la sección de MÉTODO GENERAL.

Procedimiento: Se entrenó a los sujetos a consumir leche azucarada (125 g de leche entera Nestlé + 125 g de azúcar en un litro de agua); durante 5 días se retiró el alimento y agua en la mañana (8 a.m.) y a las 6 p.m. se permitió el acceso a la leche durante 30 minutos, y se proporcionó el acceso al alimento y agua durante toda la noche. Durante los siguientes 10 días se proporcionó acceso a la leche sin retirar el alimento o agua. Los sujetos se asignaron a uno de cuatro grupos (N=6 por grupo) en forma aleatoria, a dos grupos se le permitió el acceso a la leche en la mañana (9 a.m.) y a los otros en la tarde (6 p.m.); a uno de éstos se le administró el INDO y al otro la FENF. A cada grupo se le administró todas las dosis de los fármacos iniciando tales administraciones con solución salina; cada administración estuvo separada del resto por lo menos durante 3 días. Las dosis se asignaron aleatoriamente a cada día experimental.

Fármacos: Los compuestos evaluados fueron: racemato de clorhidrato de indorrenato (5-metoxitriptamina β -metilcarboxilato HCl, TR3369) (Miles Laboratories, Elkhart, IN) y clorhidrato de fenfluramina (A.H. Robbins, Richmond, VA). Todos los compuestos fueron disueltos en solución salina para administrar la dosis en un volumen total de 1.0 ml/kg de peso corporal por vía subcutánea (s.c.) 30 min antes de proporcionar el alimento y agua a los sujetos en el día experimental. Las dosis (1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg) de indorrenato y de fenfluramina se calcularon con base en el peso de la sal.

Análisis de resultados: El consumo de leche (ml) por cada 100 g de peso corporal del sujeto en los días experimentales se comparó con el consumo que tuvo el grupo los días previos en que se administró salina. Para cada compuesto se realizó un análisis de varianza de una sola vía (Kirk, 1968) para determinar si hubo cambios significativos en el consumo generados por las diferentes dosis empleadas; en los casos apropiados se determinó con la prueba de Duncan (Kirk, 1968) las dosis en las que hubo cambios significativos respecto al grupo control.

RESULTADOS.

En las Figuras 48 y 49 se presenta el efecto de las dosis de la FENF y del INDO sobre el consumo de leche azucarada. En el interior de los cuadros se indica las horas en las que se proporcionó acceso a los sujetos a la leche; con triángulos invertidos se presenta el acceso durante la mañana y con círculos se presenta el efecto de la FENF o del INDO cuando el acceso se proporcionó en la tarde.

Se presenta un resumen del efecto de la FENF y el INDO (Tabla 18) sobre el consumo de leche durante la mañana y por la tarde incluyendo la media y el error estándar. También se presenta un resumen del análisis de varianza con dos factores (Dosis vs Hora de acceso) que incluye la media de

cuadrados, los grados de libertad y el valor del parámetro F (se señala con asteriscos cuando tal parámetro fue significativo). Como el análisis de varianza resultó significativamente diferente en el factor dosis, se procedió a realizar un análisis de varianza de una sola vía y, finalmente, cuando el análisis de varianza resultó significativo se procedió a buscar las diferencias entre los diferentes grupos con la prueba de Duncan; se indica, con un asterisco los casos en que se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

Se observó (Figura 46) que la FENF decrementó el consumo de leche azucarada. El decremento en el consumo fue en relación con la dosis de FENF administrada. También se puede observar que el decremento en el consumo se produjo, independientemente del momento en que se permitió el acceso, es decir, en ambos horarios se manifestó el efecto anoréxico de la FENF, aunque tendió a ser mayor el decremento cuando la FENF se administró por la tarde.

En el caso del INDO también se observó que su administración decrementó el consumo de alimento. Con la dosis de 1.0 mg/kg se observó una ligera tendencia a incrementar el consumo de alimento, a semejanza de lo observado durante los experimento con privación, aunque tal tendencia no alcanzó significancia estadística. A semejanza con la FENF, en el caso del INDO, se puede observar que dicho decremento se produce independientemente de la hora en que se administra el INDO, es decir, domina el efecto anoréxico, aunque su magnitud es ligeramente menor que el de la FENF. Tanto en el caso del INDO como de la FENF las dosis mayores (10.0 mg/kg) difirieron significativamente del control.

DISCUSIÓN.

Normalmente es más difícil demostrar incrementos que decrementos en el consumo de alimento (Blundell, 1984). Sólo unos cuantos reportes han indicado que con los antagonistas serotoninérgicos se producían incrementos en el consumo de alimento: Baxter y col. (1970) reportaron que la administración de ciproheptadina, 12.5 ó 25.0 mg/kg s.c. 30 min previos al acceso produjo un incremento en la duración o cantidad de alimento en la primera comida después de un periodo moderado de privación (18 h). Ghosh y Parvathy (1973) observaron que 5.0 ó 10.0 mg/kg p.o. de ciproheptadina 30 min previo al acceso al alimento produjeron un incremento en el peso corporal, así como también en el consumo de agua y alimento de ratas adultas pero no en ratas recién nacidas. Barrett y McSharry (1975) han mostrado pequeños incrementos (no significativos) con una dosis pequeña de metisergida (1.25 mg/kg), aunque al elevar la dosis (5.0 mg/kg) se produjo un decremento no significativo del consumo.

Se ha propuesto que las neuronas y vías serotoninérgicas median el proceso de saciedad (terminación de un episodio de comida) y prolongan la

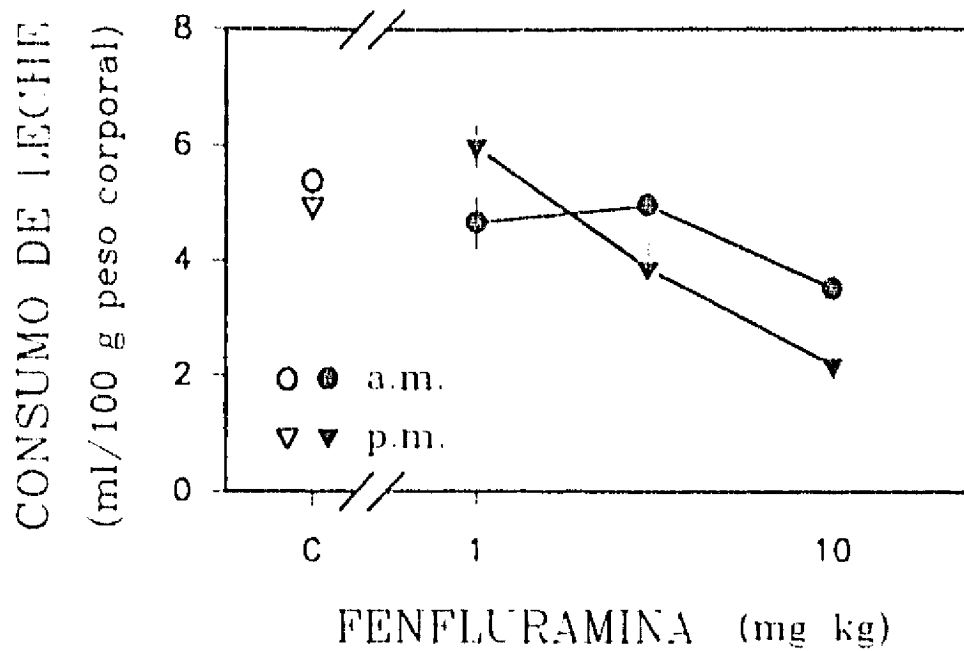


FIGURA 48. Efecto de la fenfluramina sobre el consumo de leche azucarada. En las ordenadas se presenta la leche ingerida por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de fenfluramina. Con triángulos invertidos se presenta el acceso durante la mañana y con círculos se presenta el efecto cuando el acceso se proporcionó en la tarde.

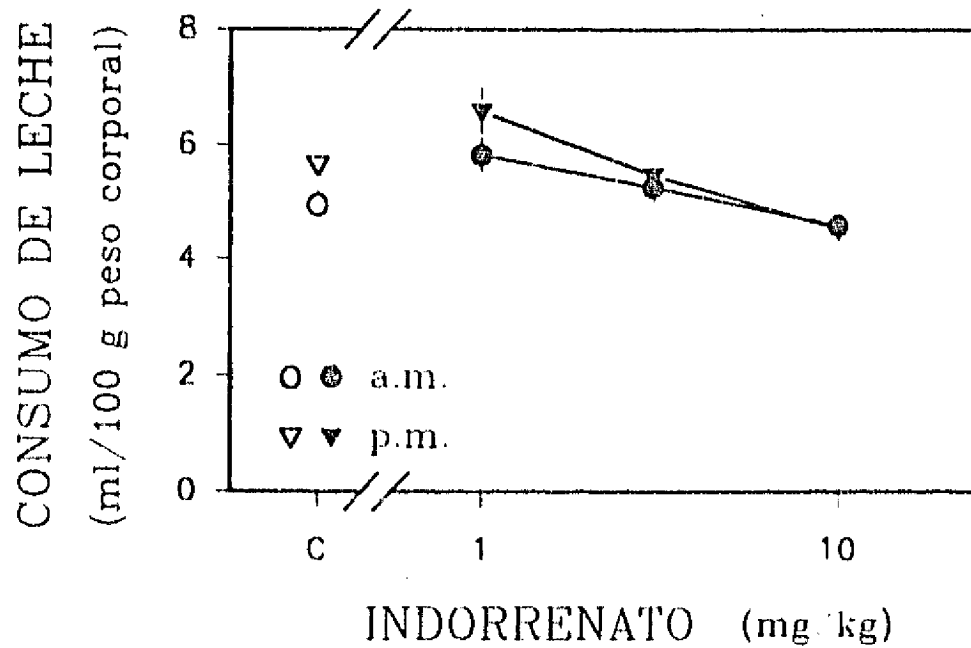


FIGURA 49. Efecto del indorrenato sobre el consumo de leche azucarada. En las ordenadas se presenta la leche ingerida por cada 100 g de peso corporal; en las abscisas la dosis de indorrenato. Con triángulos invertidos se presenta el acceso durante la mañana y con círculos se presenta el efecto cuando el acceso se proporcionó en la tarde.

TABLA 18. EFECTO DEL INDORRENATO Y LA FENFLURAMINA SOBRE LA INGESTA DE ALIMENTO APETITOSO.				
Dosis (mg/kg):	Vehículo	1.0	3.0	10.0
FENFLURAMINA:				
Media ⁽¹⁾	.406	4.670	4.068	3.531*
E.S.	0.400	0.477	0.341	0.650
Media ⁽²⁾	4.903	6.002	3.078	2.181**
E.S.	0.305	0.387	0.560	0.460
ANOVA:	M.C.	G.L.	F	
Dos Factores:				
Hora/Dosis	2.865/15.33	1/3	0.219/<0.001	
Un Factor:				
Mañana	1.802	28	0.061	
Tarde	1.743	32	<0.001	
INDORRENATO:				
Media ⁽¹⁾	4.054	5.818	5.203	4.591*
E.S.	0.260	0.318	0.320	0.190
Media ⁽²⁾	5.667	6.595	5.476	4.541**
E.S.	0.202	0.412	0.251	0.361
ANOVA:	M.C.	G.L.	F	
Dos Factores:				
Hora/Dosis	2.548/9.058	1/3	0.202/0.263	
Un Factor:				
Mañana	0.815	28	0.028	
Tarde	0.910	32	0.001	

N=8. N=9. Duncan: * p<0.05; ** p<0.001, respecto al control

duración del periodo de saciedad (inhibición del siguiente episodio) (Blundell y col., 1976; Blundell y Latham, 1980; Burton y col., 1981). Un aspecto relacionado con el proceso de saciedad es la disposición que puede tener un sujeto para continuar la conducta consumatoria con un solo tipo de alimento, es decir, después de terminar un comida en la cual hubo una disposición ilimitada de alimento es difícil convencer a cualquiera de regresar a continuar comiendo del mismo alimento, sin embargo pocos se negarían a ingerir un postre apetitoso o probar un bocado de un platillo diferente. Así, para superar tal problema metodológico en el estudio de posibles efectos oréxicos se propuso como un paradigma más adecuado el proporcionar dietas apetitosas que promovieran la ingesta de alimento, ya que dichos modelos son más sensibles que los modelos en los que se utiliza privación de alimento, es decir, se pueden mostrar decrementos o incrementos en el consumo de alimento con dosis menores que las requeridas para demostrar los mismos fenómenos en sujetos privados de alimento. Consistentes con tales hallazgos, están las observaciones del presente experimento de que con dosis relativamente bajas (1.0 a 10.0 mg/kg) la FENF produce decrementos mayores que los observados en los experimentos de privación (Experimento I) realizados con el alimento

normal (Purina).

Utilizando alimento apetitoso Dourish y col. (1989) han demostrado recientemente que el consumo durante un periodo de 4 h se incrementa por la administración de metergolina (3.0-10.0 mg/kg s.c.), metisergida (3.0-10.0 mg/kg), metiotepina (0.03-1.0 mg/kg), mesulergina (1.0-3.0 mg/kg) y mianserina (1.0-10.0 mg/kg); otros antagonistas como la ritanserina (0.1-3.0 mg/kg), la ketanserina (0.001-10.0 mg/kg), el MDL72222 (0.001-10.0 mg/kg) e ICS205930 (0.001-10.0 mg/kg) no elevaron el consumo de alimento. Las diferencias entre los efectos de los antagonistas se pueden explicar por su afinidad por los subtipos de receptores serotoninérgicos: aquéllos que incrementaron el consumo tienen afinidad por el subtipo 5-HT₁, en tanto que la ritanserina y la ketanserina tienen mayor afinidad por el subtipo 5-HT₂ y el MDL72222 y el ICS205930 tienen afinidad por el subtipo 5-HT₃. Como se ha demostrado que las variables de que depende el consumo de alimento apetitoso son diferentes de las cuales depende el consumo inducido por la privación de alimento se ha demostrado que el incremento en el consumo de alimento inducido por el 8-OH-DPAT es conductualmente específico ya que con su administración los sujetos prefieren masticar alimento y no cubos de madera (Dourish y col., 1985b), incrementa el consumo de una dieta seca adicionada con azúcar y revierte el efecto anoréxico de la fenfluramina (3.0 mg/kg de FENF es revertido por 30.0 µg/kg de 8-OH-DPAT) (Dourish y col., 1988).

En los experimentos con acceso libre al alimento normal y acceso limitado al alimento apetitoso se ha observado que los resultados dependen importantemente de la hora del día a la que se realiza el experimento: para producir un incremento en el consumo se necesitan dosis menores de los fármacos cuando estos se administran por la mañana que cuando son administrados en la tarde. Estos hallazgos se relacionan con el patrón de actividad de los sujetos; los roedores son animales principalmente nocturnos, la búsqueda de alimento y las conductas consumatorias asociadas a ésta se restringen a la noche, de tal manera que por la mañana los sujetos están saciados y es poco probable que consuman alimento; sólo consumen algo que realmente les parezca agradable y, por tanto será más fácil la expresión de los agentes que incrementen la motivación por el alimento. Para la noche los animales empiezan a buscar alimento, estarán hambrientos y se incrementa la probabilidad de que consuman el alimento que tengan disponible y, por tanto, estarán menos dispuestos a abandonar las actividades consumatorias, a menos que disminuya su motivación por el alimento. Por estas razones, se incluyeron grupos a los cuales se les administró los compuestos en la mañana y otros a los que se les administró en la tarde. Los datos reportados indican que no se produjeron incrementos en el consumo de alimento como consecuencia de la administración del INDO o la FENF, sino decrementos los cuales fueron mayores en los grupos a los que se les inyectó en la tarde respecto a los grupos que recibieron la inyección en la mañana, patrón que es característico de los agentes anoréxicos; sin embargo, las diferencias entre los grupos matutino y

vespertino no alcanzaron significancia estadística.

Algunos efectos conductuales del INDO se han relacionado con la estimulación de receptores postsinápticos ya que el pretratamiento con PCPA (400.0 mg/kg/durante 3 días, i.p.) no previno sus efectos conductuales (Fernández-Guasti y col., 1990) y la administración intraventricular de la neurotoxina 5,7-DHT (10.0 ó 150.0 μ g en 10.0 μ l, con pretratamiento de desipramina 25.0 mg/kg i.p. 45 min antes) tampoco previno su efecto ansiolítico (Fernández-Guasti y col., 1992b). En el presente estudio se demostró que, a pesar de las características favorables del modelo al utilizar una dieta más apetitosa en lugar de la comida normal, no se observó que el INDO o la FENF fueran capaces de incrementar el consumo de alimento; así, el decremento en el consumo es un efecto consistente del INDO y la FENF. Aunque éstos resultados sugieren que el efecto anoréxico del INDO tiene un mecanismo de acción diferente que el 8-OH-DPAT, y que, según los antecedentes en la literatura referentes a otros efectos conductuales, tal vez su efecto anoréxico también se produzca por la estimulación de receptores postsinápticos. Sin embargo, hasta no evaluar el consumo de alimento en ratas con lesiones electrolíticas en los núcleos del raphé, o que tengan una depleción de serotonina producida por alguna neurotoxina específica del sistema serotoninérgico como la PCA, PCPA, la 5,6-DHT o la 5,7-DHT, no se puede excluir con certeza la posibilidad de que el efecto anoréxico incluya la estimulación de receptores presinápticos.

XV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES.

En el presente estudio se observó que los agonistas directos (como la quipazina y el MK212) e indirectos (como la fenfluramina y la fluoxetina) decrementaron el consumo de alimento. El indorrenato, descrito como agonista directo de los receptores 5-HT₁ de la serotonina, también produce decrementos en el consumo de alimento. El decremento en el consumo de alimento inducido por la fenfluramina y el indorrenato fue revertido, al menos parcialmente, por los antagonistas clásicos de la serotonina como la cinanserina, ciproheptadina y metisergida, pero no fue evitado por el haloperidol (antagonista dopaminérgico), la atropina (antagonista colinérgico) y la fentolamina y la prazocina o la yohimbina (antagonistas α -adrenérgicos). Los antagonistas serotoninérgicos específicos del tipo 5-HT₂ como la ketanserina y la pelanserina fueron incapaces de prevenir el efecto anoréxico de los agonistas serotoninérgicos estudiados. La quipazina, antagonista de los receptores presinápticos, no previene, pero incrementa el efecto de la fenfluramina y del indorrenato. La tolazolina, antagonista adrenérgico que también muestra afinidad por los receptores a la serotonina, fue capaz de prevenir parcialmente el efecto del indorrenato. Finalmente, aún a dosis bajas y en condiciones favorables (utilizando una dieta apetitosa) no se observó que el indorrenato incrementa el consumo de alimento.

Los hallazgos previos indican que de los tipos en los que se ha dividido a los receptores 5-HT, aquellos denominados 5-HT₂ no participan en la regulación del consumo de alimento; queda la posibilidad de que en la regulación de la ingesta de alimento participen preferencialmente los receptores 5-HT₁ y sean los responsables del decremento en el consumo observado por la administración de agonistas directos o indirectos de la serotonina.

Esta sugerencia se basa en la producción del efecto anoréxico por el indorrenato que ha sido descrito como un agonista 5-HT₁ (Hong, 1981; Hong y col., 1983; Safdi y col., 1982) el cual inhibe la conjugación de [³H]-5-HT pero es menos potente para inhibir la conjugación de la [³H]-espiperona en membranas cerebrales de rata (Dompert y col., 1985). Hemos descrito que los antagonistas clásicos de la serotonina cinanserina, ciproheptadina, metisergida y metergolina inhiben el efecto anoréxico del indorrenato, aunque no recorren en forma paralela la curva del efecto anoréxico (del indorrenato, FENF o QUIP) como sería de esperar si se tratara de un antagonismo competitivo y un solo sitio receptor (Ariens y col., 1979). Acorde con la sugerencia de la participación preferencial del subtipo 5-HT₁ hemos mostrado que los antagonistas serotoninérgicos 5-HT₂ específicos ketanserina (Leysen y col., 1981, 1982a, 1982b) y pelanserina (Hong y Schut, 1985) no revirtieron el efecto del indorrenato, ni el de la FENF o ANFE. Consistente con tales observaciones se ha reportado que el antagonista serotoninérgico 5-HT₂ específico ritanserina (Leysen y col., 1985) es incapaz de prevenir el efecto anoréxico de la FENF

(Garattini y col., 1987) y que el efecto anoréxico del inhibidor de recaptura sertralina tampoco es evitado por la administración de la ketanserina (Lucki y col., 1988).

También existe evidencia indirecta que apoya la proposición de que el efecto anoréxico está mediado por alguno de los subtipos 5-HT₁. Recientemente se ha descrito que el 5-metoxi 3(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)1H indol succinato (RU24969), un compuesto con afinidad por el subtipo de receptores 5-HT_{1b} (Doods y col., 1985) posee actividad como agente anoréxico y que dicho efecto es evitado por la metergolina (Bendotti y Samanin, 1987). Sin embargo dicho compuesto también estimula los receptores dopaminérgicos (Green y col., 1984).

Asimismo, se ha documentado la participación diferencial de los subtipos de receptores serotoninérgicos a través de la capacidad de los antagonistas serotoninérgicos por incrementar el consumo de alimento. Se comentó previamente que los antagonistas con cierta afinidad por el subtipo 5-HT₁ (metergolina, metisergida, metiotepina, mesulergina y mianserina) tienen la capacidad de incrementar el consumo de alimento de ratas con acceso libre al alimento y al agua (Dourish y col., 1989); también la ciproheptadina, la metisergida y el pizotofen producen incrementos en el consumo de alimento en ciertas circunstancias (Barrett y McSharry, 1975; Baxter y col., 1970; Blundell, 1984; Ghosh y Parvathy, 1973; Silverstone y Schujler, 1975). Se debe recordar que prácticamente todos los antagonistas clásicos muestran afinidad por los sitios 5-HT₂, sin embargo, aquellos antagonistas que sólo muestran afinidad por el subtipo 5-HT₂ (ketanserina y ritanserina) o el subtipo 5-HT₃ (MDL72222 e ICS205930) no decrementan el consumo de alimento (Dourish y col., 1989). La diferencia entre el efecto oréxico de los antagonistas clásicos y la ausencia de tal efecto en el caso de los antagonistas específicos 5-HT₂ debe estar relacionado con la afinidad diferencial que tienen estas drogas por los diferentes subtipos de receptores.

El concepto de afinidad se refiere a la capacidad que tiene un fármaco de unirse a una entidad molecular, denominada receptor, en una membrana biológica. Se ha descrito que los presuntos antagonistas serotoninérgicos muestran afinidad, específica y diferente, para cada uno de los tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos. Una posibilidad para definir la afinidad de un fármaco por un sitio receptor es por la capacidad que tiene el fármaco por inhibir o desplazar al neurotransmisor marcado de su sitio de unión. Sin embargo, la identificación de un sitio de unión con las técnicas de radioligandos no necesariamente implica un sitio receptor farmacológicamente activo; para esto último se debe identificar un efecto fisiológico correspondiente, la presencia de las terminales nerviosas que secreten las moléculas que activen al receptor o la forma en que estas moléculas alcanzan el sitio de acción en caso de ser secretadas a distancia y, finalmente, es deseable la descripción del mecanismo efector acoplado al sitio receptor. A pesar de que el trabajo

experimental reportado no cumple con los criterios expuestos previamente es, aún posible, proponer que el efecto anoréxico de los agonistas serotoninérgicos es mediado específicamente por algún subtipo de receptor. Para basar tal proposición se puede, entre otras evidencias, recurrir a la afinidad de los fármacos por los sitios identificados previamente ya que, precisamente con base en tal afinidad, es posible ordenarlos y distinguirlos, así como predecir su comportamiento cuando interactúan solos o en conjunto con algún otro fármaco.

Diversos tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos se han propuesto; varios autores han descrito la afinidad que tienen los agonistas clásicos y específicos (y algunos otros de los compuestos incluidos en el trabajo experimental) de la serotonina por tales sitios, así, Enis y Cox (1982) han descrito que en los receptores presinápticos localizados en las neuronas del raphé la afinidad de los antagonistas fue de mayor a menor metiotepina = metergolina > mianserina > metisergida y la ciproheptadina y cinanserina inactivos; en las terminales dopaminérgicas en el estriado donde también hay receptores serotoninérgicos cuya estimulación regula la liberación de [³H]-DA, el orden fue metisergida > metiotepina >= metergolina = cinanserina > ciproheptadina = mianserina.

Leysen y col. (1981) también han mostrado que el orden de afinidad por los receptores 5-HT₂ de los antagonistas clásicos es metergolina, metisergida, ciproheptadina y cinanserina (con CI₅₀s respectivamente de 8.6, 7.45, 7.7 y 6.9); respecto a su afinidad por los receptores 5-HT₁ (marcados con [³H]-5-HT) guardan el mismo orden aunque su afinidad por estos receptores es mucho menor ya que sus CI₅₀ son, respectivamente, 7.6, 6.96, 6.05 y 5.35 M. Asimismo, mostraron que la metergolina tiene inclusive una mayor afinidad que la ketanserina por los receptores 5-HT₂ (metergolina CI₅₀ 8.6; ketanserina CI₅₀ 8.2); a diferencia con la ketanserina cuyo CI₅₀ por los receptores 5-HT₁ es mayor de 5, la metergolina también tiene gran afinidad por los receptores 5-HT₁ (CI₅₀ 7.6) (Leysen y col., 1981).

Peroutka y Snyder (1983) describieron una constante de afinidad por los receptores 5-HT₁, 5-HT₂ (K_d nM) y la proporción 5-HT₁/5-HT₂ para los siguientes compuestos fue: 5-metoxitriptamina ([5-MeT], 11, 2700, 0.004), 5,6-DHT (300, 22,000, 0.01, tiene por tanto mayor afinidad por terminales 5-HT₁), metergolina (10, 2.1, 5), metisergida (88, 2.6, 30), cinanserina (1800, 18, 100), haloperidol, (16000, 42, 400) y ciproheptadina (1500, 2, 800).

La afinidad de los antagonistas metisergida y metergolina por los diferentes tipos de receptores 5-HT fue, en orden decreciente: metergolina (5-HT_{1c}, 5-HT_{1d}, 5-HT₂, 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}), metisergida (5-HT_{1c}, 5-HT₂, 5-HT_{1d}, 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}) (Peroutka, 1988a). Según Hoyer (1988) la afinidad de los fármacos por los receptores serotoninérgicos fue, para los : receptores 5-HT_{1a}: 5-MeT, mCPP, ciproheptadina, cinanserina, quipazina, MK212; receptores 5-HT_{1b}: mCPP, quipazina, 5-MeT, ciproheptadina, cinanserina, MK212;

receptores 5-HT_{1c}: ciproheptadina, mCPP, 5-MeT, quipazina, cinanserina, MK212; receptores 5-HT_{1d}: 5-MeT, quipazina, cinanserina; receptores 5-HT₂: ciproheptadina, cinanserina, mCPP, quipazina, 5-MeT, MK212.

Según los datos obtenidos al revertir el efecto anoréxico de la FENF y del INDO con los antagonistas clásicos, se encontró que el orden que éstos tuvieron para revertir el efecto anoréxico fue, de mayor a menor, metisergida, ciproheptadina y cinanserina. Tal patrón de interacciones se asemeja a las interacciones que los compuestos tienen con los sitios definidos como 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b} ó 5-HT_{1c}; sin embargo, como la quipazina fue ineficaz para revertir el efecto anoréxico, se puede descartar la participación de los sitios 5-HT_{1b} y, probablemente también la de los 5-HT_{1d} (siempre y cuando el mecanismo de acción involucre únicamente sitios postsinápticos y no sitios presinápticos). Como según Hoyer (1988) la cinanserina y la ciproheptadina tienen el mismo patrón de afinidad (aunque no la misma magnitud) por los receptores 5-HT₂, pero la ketanserina fue inefectiva para revertir tal efecto, se puede descartar la participación de los sitios 5-HT₂. Así, con base en el orden de afinidad (tomados de los trabajos de Peroutka, 1988a y Hoyer, 1988) y a la efectividad que se observó por parte de los antagonistas para revertir el efecto anoréxico del indorrenato y la fenfluramina, se puede proponer que los posibles sitios a través de los cuales ejercen su efecto los agonistas serotoninérgicos son los sitios 5-HT_{1a} ó 5-HT_{1c}.

Basados en diferentes series de evidencias, otros autores han formulado proposiciones semejantes respecto al subtipo de receptores serotoninérgicos involucrados en la ingesta. Así, en virtud de que el efecto de algunos agonistas es evitado por la metergolina (antagonista inespecífico 5-HT₁), el (-)-pindolol y el (+/-)-cianopindolol (presuntos antagonistas 5-HT_{1a} y 5-HT_{1b}), se consideró posible la participación preferencial de los sitios 5-HT_{1b}, (Kennett y Curzon, 1988a), sin embargo, la existencia del sitio 5-HT_{1b} depende de la especie y varios autores han sido incapaces de demostrar su existencia en el SNC de humanos (Pazos y col, 1985b, 1987), en los cuales se ha demostrado la efectividad de, al menos, la fenfluramina por decrementar el consumo de alimento (Kyriakides y Silverstone, 1979). Además, se debe considerar la observación adicional que ha identificado los receptores presinápticos con el subtipo 5-HT_{1b} con lo cual de ser cierta esta proposición se esperaría un incremento en la ingesta y no el decremento observado. Hay que aclarar sin embargo, que el efecto observado por Kennett y Curzon (1988a) se debe a mecanismos postsinápticos ya que se observó que el tratamiento con PCPA (150.0 mg/kg/día/por 3 días) no previno, sino potenció, (supersensibilidad por denervación posiblemente) el efecto anoréxico del RU24969 por lo que queda la posibilidad de que algunos sitios postsinápticos posean algunas de las características de los sitios 5-HT_{1b}. También se debe considerar que aunque las observaciones de Kennett y Curzon (1988a) apuntan hacia los receptores 5-HT_{1b} como determinantes en la regulación del consumo de alimento no se debe olvidar que la QUIP es antagonista en dichos sitios (Engel y col., 1986) por lo

cual es probable que al menos el efecto anoréxico de la QUIP se deba a un mecanismo de acción completamente diferente y esto explique las diferencias entre ella y el resto de los agonistas serotoninérgicos (ver Sección de la Introducción).

Cabe mencionar que a pesar de que los agonistas 5-HT₁ tienen afinidad (en rangos nanomolares) por otros tipos de receptores como los α_1 (metergolina, metiotepina, mianserina), α_2 (metiotepina, mianserina), dopaminérgicos (metergolina, metiotepina, metisergida), histaminérgicos-1 (metiotepina, mianserina); sin embargo, las afinidades por estos receptores no explican sus efectos sobre el consumo de alimento. Por el patrón de efectos descrito (potencia para producir la hiperfagia y la correlación con los diferentes subtipos de receptores 5-HT₁), Dourish y col. (1989) sugirieron que los efectos sobre el consumo posiblemente estén mediados por el subtipo 5-HT_{1c} ya que los antagonistas que incrementan el consumo son aquéllos que tienen mayor capacidad para inhibir la conjugación con los receptores 5-HT_{1c}: además de que previamente se había descrito (Kennett y Curzon, 1988b) que la mianserina, mesulergina y ciproheptadina (que también tienen gran afinidad por los sitios 5-HT_{1c}) incrementan el consumo de ratas en una prueba con 20 min de acceso en un ambiente novedoso (aunque en tal caso se debe tener en cuenta el posible efecto ansiolítico de tales compuestos). Sin embargo, cabe mencionar que Peroutka (1988a) ha indicado que el sitio 5-HT_{1c} probablemente participa en la hidrólisis de fosfatidilinositol inducido por la 5-HT en el plexo coroideo y, que la mianserina y la ketanserina previenen este efecto por lo cual estos hallazgos contrastan con el caso que se discute en el cual no se observó efecto de la ketanserina.

No se puede asegurar que el efecto anoréxico del INDO se debe a la estimulación de alguno de los subtipos de receptores 5-HT₁ hasta que se tenga evidencia de que un antagonista selectivo por los subtipos 5-HT₁ prevenga dicho efecto anoréxico. Por lo pronto este requisito no se puede cubrir debido a la ausencia de antagonistas selectivos 5-HT₁ (la existencia de la buspirona, ipsapirona y MDL72832 pueden ser de ayuda aunque poseen propiedades como agonistas/antagonistas: Fozard, 1987).

Una cuestión importante que merece nuestra atención es la referente al posible sitio en el SNC donde se localizan los receptores serotoninérgicos que participan en la regulación de la ingesta de alimento. Se ha sugerido que tal sitio puede ser en las neuronas hipotalámicas ya que la administración de la 5-HT la NORF, el RU24969 y el TFMPP en el hipotálamo decrementa el consumo de alimento en ratas (Shor-Posner y col., 1986), sitio en el cual se ha identificado, con técnicas autoradiográficas, una alta concentración de los sitios 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b} (sólo en roedores) y 5-HT_{1c} (Pazos y Palacios, 1985; Pazos y col., 1987). Al respecto se deben considerar los hallazgos de Massi y Marini (1987) quienes han reportado que la administración intracerebral en el núcleo paraventricular del hipotálamo de 5-HT (25.0 nM/rata) decrementa el consumo

de alimento y que tal efecto no es evitado por la ketanserina. Acorde con tal proposición, hemos reportado que la administración intraventricular de 3.0 y 10.0 μg de fenfluramina e indorrenato en la vecindad del hipotálamo también decrementa la ingesta de alimento (López y col., 1991). El sitio propuesto estaría, además, acorde con las observaciones de Pazos y Palacios (1985), quienes han documentado cuantitativamente la existencia de receptores 5-HT₁ y los sitios a, b y c en diversas regiones del SNC de los roedores, particularmente en el giro dentado, varios campos del hipocampo y núcleo lateroseptal (sitios 5-HT_{1a}), globus pallidus, substantia nigra reticulata y el subiculum dorsal (5-HT_{1b}) y plexo coroideo (5-HT_{1c}). En el hipotálamo ventromedial también se encontró una concentración alta de sitios 5-HT₁; en otras áreas del hipotálamo la concentración fue media y la mayoría de sitios correspondieron a las características farmacológicas del sitio 5-HT_{1b}.

El sitio 5-HT₂ tiene una distribución diferente. Leysen y col. (1982a) han descrito (con la ketanserina) que la concentración mayor de sitios 5-HT₂ fue en las áreas corticales frontales y en algunas áreas que tienen un alto contenido de dopamina (estriado, accumbens y tuberculum olfactorium); utilizando otras técnicas (lesiones con 6-OHDA o ácido kaínico) determinaron que tales sitios se encuentran principalmente en aferentes corticales frontales y, posiblemente en interneuronas; sin embargo demostraron que las proyecciones corticales no provienen del haz prosencefálico medial (MFB) el cual recoge las proyecciones de los núcleos del raphé (principal fuente de serotonina cerebral) hacia el hipotálamo y las zonas tradicionalmente relacionadas con la regulación de la ingesta. Respecto a los sitios 5-HT₂, Pazos y col. (1985a) confirmaron que sólo la parte medial y posterior del núcleo mamilar medial presenta de concentraciones medias a altas de sitios 5-HT₂ en tanto que en el resto del hipotálamo sólo se encontraron entre concentraciones muy bajas a bajas de este subtipo de receptores.

Respecto a la posible participación de los sitios 5-HT₃ se ha mostrado que éstos receptores incrementan el vaciamiento gástrico en cobayos (Buchheit y col., 1985; Costall y col., 1987) y que este efecto es determinante para producir la hiperfagia inducida por lesiones en el hipotálamo ventromedial en ratas (Duggan y Booth, 1986); sin embargo, los mecanismos periféricos serotoninérgicos y no los centrales, parecen determinantes para tales efectos.

Finalmente, se debe comentar que a pesar de todo el trabajo experimental reportado que nos condujo a proponer la participación preferencial de los sitios 5-HT₁ en la regulación de la ingesta de alimento, el trabajo acumulado referente al modo de acción del indorrenato aún no está terminado; piezas claves son la posible participación de mecanismos presinápticos para estimular indirectamente los receptores postsinápticos como sería el promover la liberación de serotonina de las terminales presinápticas, el bloqueo del mecanismo de recaptura o la inhibición de la MAO; experimentos apropiados para contestar tales preguntas serían el evaluar el efecto anoréxico del

indorrenato después de la lesión de los núcleos del raphé, del pretratamiento con PCPA, del pretratamiento con el bloqueador de recaptura fluoxetina o, de la lesión selectiva de las terminales serotoninérgicas con las neurotoxinas 5,6-dihidroxitriptamina o para-cloroanfetamina; sin embargo, al realizar tales evaluaciones se debe confirmar experimentalmente que se alteraron los niveles o metabolismo de 5-HT. Con la tecnología de que disponíamos no fue posible realizar éstas evaluaciones, sin embargo en la actualidad estamos en posibilidad de realizar tales determinaciones. Esperamos en un futuro cercano tener evidencia definitiva acerca del modo de acción de los agentes anoréxicos, en particular del indorrenato.

En conclusión:

a) Se confirmó que los agonistas directos (como la quipazina y el MK212) e indirectos (como la fenfluramina y la fluoxetina) decrementaron el consumo de alimento.

b) El indorrenato, un nuevo fármaco descrito como agonista directo de la serotonina, produjo decrementos en el consumo de alimento mostrando que tiene similitudes con otros agonistas serotoninérgicos.

c) Se determinó que el decremento en el consumo de alimento producido por el indorrenato dependió de mecanismos serotoninérgicos ya que el efecto fue susceptible de ser revertido por los antagonistas clásicos de la serotonina como la cinanserina, ciproheptadina y metisergida.

d) El efecto anoréxico de los agonistas serotoninérgicos y, en particular del indorrenato, fue farmacológicamente específico ya que no dependió de la estimulación de receptores dopaminérgicos, colinérgicos o adrenérgicos ya que el haloperidol (antagonista dopaminérgico), la atropina (antagonista colinérgico) y la prazocina y yohimbina (antagonistas α -adrenérgicos) fueron incapaces de revertir los decrementos en el consumo inducidos por la administración de los agentes serotoninérgicos.

e) La tolazolina, antagonista adrenérgico que también muestra afinidad por los receptores 5-HT₁ a la serotonina, fue capaz de prevenir parcialmente el efecto del indorrenato. Previamente otros autores mostraron que el efecto antagonista también se manifestó sobre los efectos presores del indorrenato y, en su ocasión, este hallazgo fundamentó que el mecanismo de acción de este fármaco se debía a la estimulación de los receptores 5-HT₁. Sin embargo, también se debe considerar la posibilidad de que el antagonismo mostrado por la tolazolina sea una manifestación de la interacción entre el sistema adrenérgico y el serotoninérgico.

f) Los antagonistas serotoninérgicos específicos del tipo 5-HT₂ como la ketanserina y la pelanserina fueron incapaces de prevenir el efecto anoréxico de los agonistas serotoninérgicos estudiados. Esta evidencia sugiere que los receptores 5-HT₂ no determinan el efecto anoréxico de los agonistas serotoninérgicos.

g) La quipazina, antagonista de los receptores presinápticos, no previno, por el contrario, incrementó el efecto de la fenfluramina y del indorrenato. Este hallazgo indicó que los fármacos en cuestión no actúan estimulando los receptores presinápticos de las terminales serotoninérgicas que controlan negativamente la liberación del neurotransmisor.

h) Aún a dosis bajas y en condiciones favorables (utilizando una dieta apetitosa) no se observó que el indorrenato incrementase el consumo de alimento, a diferencia de lo observado por diversos autores para el 8-OH-DPAT. Esta observación sugiere la posibilidad de que el indorrenato no actúe a través de la estimulación de receptores serotoninérgicos somatodendríticos en los núcleos del raphé, aunque quede por confirmar tal sugerencia con una preparación adecuada.

Los hallazgos previos, en el contexto del estudio de los mecanismos serotoninérgicos que regulan la ingesta de alimento, indican que de los tipos en los que se ha dividido a los receptores 5-HT, aquéllos denominados 5-HT₂ no participan en la regulación del consumo de alimento; queda la posibilidad de que alguno de los subtipos del receptor 5-HT₁ (probablemente localizado en la vecindad del hipotálamo) sea el responsable del decremento en el consumo observado por la administración de agonistas directos o indirectos de la serotonina. Esta última afirmación se basa tanto en los datos obtenidos en los experimentos presentados como en la evidencia acumulada en la literatura.

XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- Abdallah, A. (1971) On the role of norepinephrine in the anorectic effect of d-amphetamine in mice. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 192: 72-77.
- Abdallah, A. y White, H.D. (1970) Comparative study of the anorectic activity of phenidamine, d-amphetamine and fenfluramine in different species. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 188: 271-283.
- Abdallah, A.H., Roby, D.M., Boeckler, W.H. y Riley, C.C. (1976) Role of dopamine in the anorectic effect of DITA, comparison with d-amphetamine. *Eur. J. Pharmacol.* 40: 39-44.
- Ahlskog, J.E., Randall, P.K., Hernandez, L. y Hoebel, B.G. (1984) Diminished amphetamine anorexia and enhanced fenfluramine anorexia after midbrain 6-hydroxydopamine. *Psychopharmacology.* 82: 118-121.
- Alphin, R.S. y Ward, J.W. (1969) Anorexigenic effects of fenfluramine hydrochloride in rats, guinea pigs, and dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacology.* 14, 182-191.
- Anderson, J.L. (1983) Serotonin receptor changes after chronic antidepressant treatments: ligand binding, electrophysiological and behavioral studies. *Life Sci.* 32: 1791-1801.
- Antelman, S.M., Rowland, N. y Kocan, D. (1981) Anorectics: lack of cross tolerance among serotonergic drugs and sensitization of amphetamine's effect. En: S. Garattini y R. Samanin (Eds.) *Anorectic agents: Mechanisms of action and tolerance.* New York: Raven. pp. 45-62.
- Ariens, J., Beld, A.J., Rodríguez de Miranda, J.F. y Simonis, A.M. (1979) The pharmacoreceptor-effector concept. A basis for understanding the transmission of information in biological systems. En: R.D. O'Brien (Ed.) *The receptors: A comprehensive treatise.* New York: Plenum Press. pp. 33-92.
- Azmitia, E.C. (1978) The serotonin producing of the midbrain and dorsal raphe nuclei. En: L.L. Iversen, S.D. Iversen y S. Snyder (Eds.) *Handbook of Psychopharmacology Vol. 9.* New York: Plenum. pp. 233-314.
- Baraban, J.M. y Aghajanian, G.K. (1980) Suppression of serotonergic neuronal firing by alpha-adrenoceptor antagonists: evidence against GABA mediation. *Eur. J. Pharmacol.* 68: 287-294.
- Barragan, L.A., Galindo-Morales, J.A. y Hong, E. (1984) Influence of TR2515, a serotonin antagonist, on the electrical and behavioral effects induced by stimulation of the olivocerebellar system. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 27: 329-332.
- Barrett, A.M. y McSharry, L. (1975) Inhibition of drug induced anorexia in rats by methysergide. *J. Pharm. Pharmacol.* 27: 889-895.
- Bauman, P.A. y Waldmeier, P.C. (1981) Further evidence for negative feedback control of serotonin release in the central nervous system. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 317: 36-43.
- Baxter, M.G., Miller, A.A. y Soroko, F.E. (1970) The effect of cyproheptadine on food consumption in the fasted rat. *Br. J. Pharmacol.* 39: 229-230.
- Bendotti, C. y Samanin, R. (1986) 8-Hidroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) elicits eating in free-feeding rats by acting on central serotonin neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 121: 147-150.
- Bendotti, C. y Samanin, R. (1987) The role of putative 5-HT₁ and 5-HT_{1B} receptors in the control of feeding in rats. *Life Sci.* 41: 635-642.
- Benítez King, G., Anton Tay, F. y Hong, E. (1991a) Characterization of indorenate effects on brain monoamine metabolism. *Drug Dev. Res.* 23: 325-331.
- Benítez King, G., Chávez, J.L., Martínez, I., Anton Tay, F. y Hong, E. (1991b) Further evidence that indorenate is a 5-HT₁ agonist. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 34: 433-437.
- Bhargava, K.P. y Tangri, K.K. (1959) The central vasomotor effect of 5-hydroxytryptamine. *Br. J. Pharmacol.* 14: 411-414.
- Blackshear, M.A. y Sanders-Bush, E. (1982) Serotonin receptors sensitivity after acute and

- chronic treatment with mianserin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 221: 303-308.
- Blier, P. y de Montigny, C. (1983) Effects of quipazine on pre- and postsynaptic serotonin receptors: single cell studies in the rat. *Neuropharmacology*. 22: 495-499.
- Blondaux, C., Juge, A., Sordet, F., Chouvet, G., Jouvet, M. y Pujol, J.F. (1973) Modification du metabolisme de la serotonine (5-HT) cerebrale induite chez le rat par administration de 6-hydroxydopamine. *Brain Res.* 50: 101-114.
- Blundell, J.E. (1984) Serotonin and appetite. *Neuropharmacology*. 23: 1537-1551.
- Blundell, J.E. (1991) Pharmacological approaches to appetite suppression. *Trend Pharmacol. Sci.* 12: 147-157.
- Blundell, J.E. y Campbell, D.B. (1975) The relationship between fenfluramine and norfenfluramine blood levels and anorectic activity in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 55: 261p.
- Blundell, J.E. y Latham, C.J. (1978) Pharmacological manipulation of feeding: possible influence of serotonin and dopamine on food intake. En: S. Garattini y R. Samanin (Eds.) *Central Mechanisms of Anorectic Drugs.*, New York: Raven. pp. 83-109.
- Blundell, J.E. y Latham, C.J. (1979) Serotonergic influences on food intake: effect of 5-hydroxytryptophan on parameters of feeding behavior in deprived and free-feeding rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 11: 431-437.
- Blundell, J.E. y Latham, C.J. (1980) Characterization of adjustments to the structure of feeding behavior following pharmacological treatment: the effect of amphetamine and fenfluramine and the antagonism produced by pimozide and metergoline. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 12: 717-722.
- Blundell, J.E., Latham, C.J. y Leshem, M.B. (1973) Biphasic action of 5-hydroxytryptamine inhibitor on fenfluramine-induced anorexia. *J. Pharm. Pharmacol.* 25: 492-494.
- Blundell, J.E., Latham, C.J. y Leshem, M.B. (1976) Differences between the anorexic actions of amphetamine and fenfluramine- possible effects of hunger and satiety. *J. Pharm. Pharmacol.* 28: 471-477.
- Blundell, J.E. y Leshem, M.B. (1974) Central action of anorectic agents: effects of amphetamine and fenfluramine in rats with lateral hypothalamic lesions. *Eur. J. Pharmacol.* 28: 81-88.
- Blundell, J.E. y Leshem, M.B. (1975) The effect of 5-hydroxytryptophan on food intake and on the anorexic action of amphetamine and fenfluramine. *J. Pharm. Pharmacol.* 27: 31-37.
- Borsini, F., Bendotti, C., Aleotti, R., Samanin, R. y Garattini, S. (1982) D-fenfluramine and d-norfenfluramine reduce food intake by acting on different serotonin mechanisms in rat brain. *Pharmacol. Res.* 14: 671.
- Bowman, W.C. y Rand, M.J. (1985) *Farmacologia: Bases bioquimicas y patológicas, aplicaciones clinicas.* 2da. Edición. Nueva Editorial Interamericana, México. Cap. 41.
- Bradley, P. (1987) 5-HT₃ receptors in the brain? *Nature*. 330: 696.
- Bradley, P.B., Engel, G., Feniuk, W., Fozard, J.R., Humphrey, P.P.A., Middlemiss, D.N., Mylcharene, E.J., Richardson, B.P. y Saxena, P.R. (1986) Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology*. 25: 563-576.
- Briggs, I. (1975) Actions and interactions of iontophoretically applied quipazine and monoamines on brain stem neurons. *Exp. Brain Res. Suppl.* 23: 52.
- Broekkamp, C.L.E., Weemans, A.J.M. y VanRossum, J.M. (1975) Does fenfluramine act via norfenfluramine? *J. Pharm. Pharmacol.* 27: 129-130.
- Buchheit, K., Costall, B., Engel, G., Gunning, S.J., Naylor, R.J. y Richardson, B.P. (1985) 5-hydroxytryptamine receptor antagonism by metoclopramide and ICS 205 930 in the guinea pig leads to enhancement of contractions of stomach muscle strips induced by electrical field stimulation and facilitation of gastric emptying *in vivo*. *J. Pharm. Pharmacol.* 37: 664-667.
- Burton, M.J., Cooper, S.J. y Popplewell, D.A. (1981) The effect of fenfluramine on the microstructure of feeding and drinking in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 69: 621-633.
- Carlsson, A., Corrodi, H., Fuxe, K., Hökfelt, T. (1989) Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl-alpha-ethyl-meta-tyramine. *Eur. J. Pharmacol.* 5: 357-360.

- Classen, K., Golthert, M. y Schlicker, E. (1984) Effects of DU24565 (6-nitroquipazine) on serotonergic and noradrenergic neurones of the rat brain and comparison with the effects of quipazine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 328: 198-202.
- Clineschmidt, B.V. (1973) 5,6-Dihydroxytryptamine: suppression of the anorexic action of fenfluramine. *Eur. J. Pharmacol.* 24: 405-409.
- Clineschmidt, B.V. (1979) MK212: A serotonin agonist in the CNS. *Gen. Pharmacol.* 10: 287-290.
- Clineschmidt, B.V. y Bunting, P.R. (1980) Differential effects of pharmacological agents acting on monoamine systems on drug induced anorexia. *Prog. Neuro-Psychopharmacol.* 4: 327-339.
- Clineschmidt, B.V., Hanson, H.M., Pflueger, A.B. y McGuffin, J.C. (1977b) Anorexic and ancillary actions of MK212, (6-chloro-2-[1-piperazinyl]-pyrazine, CPP). *Psychopharmacology.* 55: 27-33.
- Clineschmidt, B.V., McGuffin, J.C. y Werner, A.B. (1974) Role of monoamines in the anorexic actions of fenfluramine, amphetamine and p-chloromethamphetamine. *Eur. J. Pharmacol.* 27: 313-323.
- Clineschmidt, B.V., McGuffin, J.C. y Pflueger, A.B. (1977a) Central serotonin like activity of 6-chloro-2-[1-piperazinyl]-pyrazine (CPP, MK212). *Eur. J. Pharmacol.* 44: 65-74.
- Clineschmidt, B.V., McGuffin, J.C., Pflueger, A.B. y Totaro, J.A. (1978) A 5-hydroxytryptamine-like action of anorectic action for 6-chloro-2-[1-piperazinyl]-pyrazine. *Br. J. Pharmacol.* 62: 579-589.
- Clineschmidt, B.V., Totaro, J.A., McGuffin, J.C. y Pflueger, A.B. (1976) Fenfluramine: long term reduction in brain serotonin (5-hydroxytryptamine). *Eur. J. Pharmacol.* 35: 211-214.
- Costa, E., Groppetti, A. y Revuelta A. (1971) Action of fenfluramine on monoamine stores of rat tissues. *Br. J. Pharmacol.* 41: 57-64.
- Costa, E. y Groppetti, A. (1970) Biosynthesis and storage of catecholamines in tissue of rats injected with various doses of d-amphetamine. En: E. Costa y S. Garattini (Eds.). *Amphetamines and related compounds. Proceedings of the Mario Negri Institute for pharmacological research.* New York: Raven Press. pp. 231-255.
- Costall, B. y Naylor, R.J. (1975) The role of the raphe and extrapyramidal nuclei in the stereotyped and circling responses to quipazine. *J. Pharm. Pharmacol.* 27: 368-371.
- Costall, B., Gunning, S.J., Naylor, R.J. y Tyets, M.B. (1987) The effect of GR 380 321, a novel 5-HT₃ receptor antagonist on gastric emptying in the guinea pig. *Br. J. Pharmacol.* 91: 263-264.
- Cowen, P.J., Grahame-Smith, D.G., Green, A.R. y Heal, D.J. (1982) Beta-adrenoceptor agonists enhance 5-hydroxytryptamine-mediated behavioral responses. *Br. J. Pharmacol.* 76: 265-270.
- Delini-Stula, A., Vassout, A., Radeke, E. y Ortmann, R. (1979) Psychopharmacological profile of Beta₂-receptor stimulants. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 307: R65.
- De Montigny, C. (1981) Enhancement of the 5-HT neurotransmission by antidepressant treatments. *J. Physiol.* 77: 455-461.
- De Montigny, C. y Aghajanian, G.K. (1978) Tricyclic antidepressants: long-term treatment increases responsivity of rat forebrain neurones to serotonin. *Science.* 202: 1303-1306.
- De Montigny, C., Blier, P. y Chaput, Y. (1984) Electrophysiologically-identified serotonin receptors in the rat CNS. *Neuropharmacology.* 23: 1511-1520.
- Dompert, W.U., Glaser, T. y Traber, J. (1985) 3H-TVXQ7821: identification of 5-HT₁ binding sites as target for a novel putative anxiolytic. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 328: 467-470.
- Doods, H.N., Kalkman, H.O., deJonge, A., Thoolen, M.J.M.C., Wilferri, B., Timmermans, P.B.M.W.M. y VanZwieten, P.A. (1985) Differential selectivities of RU24969 and 8-OH-DPAT for the purported 5-HT_{1a} and 5-HT_{1b} binding sites. Correlation between 5-HT_{1a} affinity and hypotensive activity. *Eur. J. Pharmacol.* 112, 363-370.
- Dourish, C.T., Clark, M.L., Fletcher, A. y Iversen, S.D. (1989) Evidence that blockade of post-synaptic 5-HT₁ receptors elicits feeding in satiated rats. *Psychopharmacology.* 97: 54-

58.

- Dourish, C.T., Cooper, S.J., Gilbert, F., Coughlan, J. Iversen, S.D. (1988) The 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT increases consumption of palatable wet mash and liquid diets in the rat. *Psychopharmacology*. 94: 58-63.
- Dourish, C.T., Hutson, P.H. y Curzon, G. (1985a) Low doses of the putative serotonin agonist 8-hidroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) elicit feeding in the rat. *Psychopharmacology*. 88: 197-204.
- Dourish, C.T., Hutson, P.H. y Curzon, G. (1985b) Characteristics of feeding induced by the serotonin agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT). *Brain Res. Bull.* 15: 377-384.
- Dourish, C.T., Hutson, P.H. y Curzon, G. (1986) Para-chlorophenylalanine prevents feeding induced by serotonin agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT). *Psychopharmacology*. 89: 467-471.
- Duggan, J.P. y Booth, D.A. (1986) Obesity, overeating and rapid gastric emptying in rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Science*. 231: 609-611.
- Duhault, J. Verdavaline, C. (1967) Modification du taux de sérotonine cérébrale chez le rat par les trifluorométhyl-phényl-2éthyl aminopropane (fenfluramine 768S). *Arch. Int. Pharmacodyn.* 170: 276-286.
- Duhault, J., Beregi, L. y Roman, F. (1980) Substituted phenethylamines and anorexia. *Prog. Neuro-Psychopharmacol.* 4: 341-349.
- Duhault, J., Boulanger, M., Voisin, C., Malen, C.H. y Schmitt, H. (1975) Fenfluramine and 5-hydroxytryptamine. Part 2: Involvement of brain 5-hydroxytryptamine in the anorectic activity of fenfluramine. *Arzneim-Forsch. (Drug Res)*. 25: 1758-1762.
- Dumbrille-Ross, A. y Tang, S.W. (1983) Manipulations of synaptic serotonin: discrepancy of effects of serotonin S1 and S2 sites. *Life Sci*. 32: 2677-2684.
- Ennis, C. y Cox, B. (1982) Pharmacological evidence for the existence of two distinct serotonin receptors in the rat brain. *Neuropharmacology*. 21:41-44.
- Engel, G., Gothert, M., Muller-Schweinitzer, E., Schlicker, E., Sistonon, L. y Stadler, P.A. (1983) Evidence for common pharmacological properties of [³H]-5-hydroxytryptamine binding sites, presynaptic 5-hydroxytryptamine autoreceptors in CNS and inhibitory presynaptic 5-hydroxytryptamine receptors in sympathetic nerves. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 324: 116.
- Engel, G., Gothert, M., Hoyer, D., Schlicker, E. y Hillenbrand, K. (1986) Identity of inhibitory presynaptic 5-hydroxytryptamine (5-HT) autoreceptors in the rat brain cortex with 5-HT_{1b} binding sites. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 332: 1-7.
- Everitt, B.J. y Hackett, N.B. (1972) Central stimulant action of fenfluramine in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 44: 342-343.
- Fanerbo, L.O. y Hamberger, B. (1974) Regulation of [³H]-5-hydroxytryptamine release from rat brain slices. *J. Pharm. Pharmacol.* 26: 642-644.
- Fernandez Guasti, A. y López Ruvalcaba, C. (1990) Evidence for the involvement of the 5-HT_{1A} receptor in the anxiolytic action of indorenate and ipsapirone. *Psychopharmacology*. 101: 354-358.
- Fernandez Guasti, A., Hong, E. y López Ruvalcaba, C. (1992a) Species differences in the mechanism through which the serotonergic agonists indorenate and ipsapirone produce their anxiolytic action. *Psychopharmacology*. 107: 61-66.
- Fernandez Guasti, Hong, E. y Agmo, A. (1990) Behavioural actions of the serotonergic anxiolytic indorenate. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 37: 83-88.
- Fernandez Guasti, A., López Ruvalcaba, C., Pérez Urizar, J. y Castañeda Hernández, G. (1992b) Evidence for a postsynaptic action of the serotonergic anxiolytics: ipsapirone, indorenate and buspirone. *Brain Res. Bull.* 28: 497-501.
- Femstrom, J.D. y Wurtman, R. J. (1972) Brain serotonin content: physiological regulation by plasma amino acids. *Science*. 176: 414-416.
- Fibiger, H.C., Zis, A.P. y McGeer, E.G. (1973) Feeding and drinking deficits after 8-hydroxydopamine administration in the rat: similarities to the lateral hypothalamic

- syndromes. *Brain Res* 55: 135-148.
- Fink, K., Schlicker, E., Betz R. y Göther, M. (1988) Identification of presynaptic 5-HT₁ autoreceptors in pig brain cortex synaptosomes and slices. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 338: 14-18.
- Flores Murrieta, F.J., Castañeda Hernández, G. y Hong, E. (1992) Pharmacokinetics and antihypertensive effect of oral pelanserin in renal hypertensive dogs. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 42: 1105-1108.
- Fozard, J.R. (1984) Neuronal 5-HT receptors in the periphery. *Neuropharmacology.* 23: 1473-1486.
- Fozard, J.R. (1987) 5-HT: The enigma variations. *Trends Pharmacol. Sci.* 8: 501-506.
- Frey, H.H. y Shulz, R. (1973) On the central mediation of anorexigenic drug effects. *Biochem. Pharmacol.* 22: 3041-3049.
- Friedman, E. y Dallob, A. (1979) Enhanced serotonin receptor activity after chronic treatment with imipramine or amitriptyline. *Commun. Psychopharmacol.* 3: 89-92.
- Funderburk, W.H., Hazelwood, J.C., Ruckart, R.T. y Ward, J.W. (1971) Is 5-hydroxytryptamine involved in the mechanism of action of fenfluramine? *J. Pharm. Pharmacol.* 23: 468-469.
- Fuller, R.W., Perry, K.W., Snoddy, H.D. y Molloy, B.B. (1974) Comparison of the specificity of 3-(p-trifluoro methyl phenoxy)-N-methyl-3-phenylpropanolamine and chlorimipramine as amine uptake inhibitors in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 28: 223-236.
- Fuller, R.W., Snoddy, H.W., Perry, K.W., Roush, B.W., Molloy, B.B., Baymaster, F.P. y Wong, D.T. (1976) The effects of quipazine on serotonin metabolism in rat brain. *Life Sci.* 18: 925-933.
- Fuller, R.W., Yen, T.T. y Stam, N.B. (1981) Lowering of blood pressure by direct and indirect acting serotonin agonists in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertension.* 3: 497-508.
- Gaddum, J.H. y Picarelli, Z.P. (1957) Two kinds of tryptamine receptors. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 12: 323-328.
- Galindo-Morales, J.A., Hong, E. y Barragan, L.A. (1985) TR2515, a quinazolinone derivative blocks microlontophoretic induced inhibition of raphe cell firing by serotonergic drugs. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 28: 177-179.
- Gandolfi, D., Barbaccia, M.L. y Costa, E. (1985) Different effect of serotonin antagonists on ³H-mianserin ³H-ketanserin recognition sites. *Life Sci.* 36: 713-721.
- Garattini, S., Borroni, E., Mennini, T. y Samanin, R. (1978) Differences and similarities among anorectic agents. En: S. Garattini y R. Samanin (Eds.) *Central mechanisms of anorectic drugs.* New York: Raven Press. pp. 127-143.
- Garattini, S., deGaetano, G., Samanin, R., Bemasconi, S. y Roncaglioni, M.C. (1976) Effects of trazodone on serotonin in the brain and platelets of the rat. *Biochem. Pharmacol.* 25: 13-16.
- Garattini, S., Mennini, T., Bendotti, C., Invernizzi, R. y Samanin, R. (1986) Neurochemical mechanism of action of drugs which modify feeding via the serotonergic system. *Appetite.* 7 (Suppl.): 15-38.
- Garattini, S., Mennini, T. y Samanin, R. (1987) From fenfluramine racemate to d-fenfluramine. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 499: 156-166.
- García, J., McGowan, B.K. y Green, K.F. (1972) Biological constraints on conditioning. En: M.E.P. Seligman y J.L. Hager (Eds.) *Biological Boundaries of Learning.* New York: Appleton Century Crofts. 21-43.
- Ghezzi, D., Samanin, R., Bemasconi, S., Tognoni, G., Gema, M. y Garattini, S. (1973) Effect of thymoleptics on fenfluramine-induced depletion of brain serotonin in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 24: 205-210.
- Ghosh, M.N. y Parvathy, S. (1973) The effects of cyproheptadine on water and food intake and on body weight in the fasted adult and weanling rats. *Br. J. Pharmacol.* 48: 328-329.
- Ghosh, M.N. y Parvathy, S. (1976) Tolerance pattern of the anorexigenic action of amphetamine, fenfluramine, phenmetrazine and diethylpropion in rats. *Br. J. Pharmacol.*

57: 479-485.

- Gietzen, D.W., Rogers, Q.R., Leung, P.M.B., Semon, B. y Piechola, T. (1987) Serotonin and feeding responses of rats to amino acid imbalance: initial phase. *J. Physiol.* 253: R763-771.
- Glennon, R.A., Young, R. y Rosecrans, J.A. (1983) Antagonism of the effects of the hallucinogen DOM and the purported 5-HT agonist quipazine by 5-HT₂ antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* 91: 189-196.
- Glowinski, J. y Axelrod, J. (1965) Effect of drugs on the uptake, release and metabolism of ³H-norepinephrine in the rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 149: 43-49.
- Gothert, M. (1982) Modulation of serotonin release in the brain via presynaptic receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 3: 437-440.
- Gothert, M. y Schlicker, E. (1983) Autoreceptor-mediated inhibition of [³H]-5-hydroxytryptamine release from rat brain cortex slices by analogs of 5-hydroxytryptamine. *Life Sci.* 32: 1183-1191.
- Goudie, A.J., Taylor, M. y Wheeler, T.J. (1974) Chronic anorexic and behavioural effects of the fenfluramine metabolite, norfenfluramine: an evaluation of its role in actions of fenfluramine. *Psychopharmacologia.* 38: 67-74.
- Goudie, A.J. y Thomson, E.W. (1975) Effects of drug experience on drug induced conditioned taste aversions: studies with amphetamine and fenfluramine. *Psychopharmacologia.* 44: 77-82.
- Goudie, A.J., Thomson, E.W. y Wheeler, T.J. (1976) Effects of Lilly 110140, a specific inhibitor of 5-hydroxytryptamine uptake, on food intake and 5-hydroxytryptophan-induced anorexia. Evidence for serotonergic inhibition of feeding. *J. Pharm. Pharmacol.* 28: 318-320.
- Grabowska, M., Antkiewicz, L. y Michaluk, J. (1974b) A possible interaction of quipazine with central dopamine structures. *J. Pharm. Pharmacol.* 26: 74-76.
- Grabowska, M., Antkiewicz, L. y Michaluk, J. (1974a) The influence of quipazine on turnover rate of serotonin. *Biochem. Pharmacol.* 23: 3211-3212.
- Green, A.R., Youdim, M.B.H. y Grahame-Smith, D.G. (1976) Quipazine: its effects on rat brain 5-hydroxytryptamine metabolism, monoamine oxidase activity and behavior. *Neuropharmacology.* 15: 173-170.
- Green, A.R., Guy, A.P. y Gardner, C.R. (1984) The behavioral effects of RU24969, a suggested 5-HT₁ receptor agonist in rodents and the effect on the behavior of treatment with antidepressants. *Neuropharmacology.* 23: 655-661.
- Grijalva, C.V. (1980) Aphagia, gastric pathology, hyperthermia and sensorimotor dysfunctions following lateral hypothalamic lesions: Effects of insulin pretreatments. *Physiol. Behav.* 25: 931-937.
- Grijalva, C.V. y Lindholm, E. (1980) Restricted feeding and its effects on aphagia and ingestion-related disorders following lateral hypothalamic damage. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 94: 164-177.
- Grossman, S.P. (1962) Effects of adrenergic and cholinergic blocking agents on hypothalamic mechanism. *Am. J. Physiol.* 202: 1230-1236.
- Hamon, M., Bourgoin, S., Enjalbert, A., Bockaert, J., Hery, F., Témaux, J.P. y Glowinski, J. (1976) The effects of quipazine on 5-HT metabolism in the rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 294: 99-108.
- Hamon, M., Cossery, J.M., Spampinato, U. y Gozlan, H. (1986) Are there selective ligands for 5-HT_{1a} and 5-HT_{1b} receptor binding sites in brain. *Trends Pharmacol. Sci.* 6: 336-338.
- Hayao, S., Havera, H.J., Strycker, W.G., Leipzing, T.J., Kulp, R.A. y Hartzler, H.E. (1965) New sedative and hypotensive 3-substituted 2,4(1H,3H)-quinazolinediones. *J. Med. Chem.* 8: 807.
- Heffner, T.G., Zigmond, M.J. y Stricker, E.M. (1977) Effects of dopaminergic agonists and antagonists on feeding in intact and 6-hydroxydopamine-treated rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 201: 386-399.
- Hewson, G., Leighton, G.E., Hill, R.G. y Hughes, J. (1988a) Ketanserin antagonizes the

- anorectic effect of dl-fenfluramine in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 145: 227-230.
- Hewson, G., Leighton, G.E., Hill, R.G. y Hughes, J. (1988b) Quipazine reduces food intake in the rat by activation of 5-HT₂ receptors. *Br. J. Pharmacol.* 95: 598-604.
- Hoebel, B.G. (1977) Pharmacologic control of feeding. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17: 605-621.
- Hoebel, R.G., Zemlan, F.P., Trulson, M.E., McKenzie, R.G., Duclet, R.P. y Norelli, C. (1978) Differential effects of p-chlorophenylalanine and 5,7-dihydroxytryptamine on feeding in rats. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 305: 590-594.
- Hoffman, B.B. y Lefkowitz, R.J. (1990a) Catecholamines and sympathomimetic drugs. En: A. Goodman, T.W. Rall, A.S. Nies y P. Taylor (Eds.) *The pharmacological basis of therapeutics*. 18th ed. New York: Pergamon Press. pp 187-220.
- Hoffman, B.B. y Lefkowitz, R.J. (1990b) Adrenergic receptor antagonists. En: A. Goodman, T.W. Rall, A.S. Nies y P. Taylor (Eds.) *The pharmacological basis of therapeutics*. 18th ed. New York: Pergamon Press. pp 221-243.
- Hollister, A.S., Ervin, G.N., Cooper, B.R. y Breese, G.R. (1975) The roles of monoamine neural systems in the anorexia induced by (+)-amphetamine and related compounds. *Neuropharmacology*. 14: 715-723.
- Hong, E. (1981) A serotonergic antihypertensive agent. En: T.P. Singer y R. Ondarza (Eds.) *Molecular basis of drug action*. New York: Elsevier North-Holland. pp. 247-252.
- Hong, E. y Schut, R.N. (1985) TR2515. *Drugs of the future*. 10: 929-930.
- Hong, E. y Pardo, E. J. (1966) On the pharmacology of (2-(1-piperaziny)-quinoline). *Pharmacol. Exp. Ther.* 153: 259-265.
- Hong, E., Nava-Felix, P. y Vidrio, H. (1983) On the central antihypertensive effect of a new tryptamine derivate. *Pharmacologist*. 20: 188.
- Hong, E., Rion, R. y Rojas, G. (1984) Mechanism of the antihypertensive effect of TR2515, a potent serotonin antagonist. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 27: 1-4.
- Hong, E., Rion, R., Aceves, J., Benitez King, G. y Anton Tay, F. (1987) Further evidence for a central antihypertensive effect of indorenate. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 30: 1-3.
- Hong, E., Sancillo, L.F., Vargas, R. y Pardo, E.G. (1969) Similarities between the pharmacological actions of quipazine and serotonin. *Eur. J. Pharmacol.* 6: 274-.
- Hong, E. y Villalon, C.M. (1988) External carotid vasodilatation induced by serotonin and indorenate. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 31: 99-101.
- Hoyer, D. (1988) Functional correlates of serotonin 5-HT₁ recognition sites. *J. Receptor Res.* 8: 1-4.
- Hoyer, D., Engel, G. Kalkman, H. (1985) Molecular pharmacology of 5-HT₁ and 5-HT₂ recognition sites in rat and pig brain membranes: radioligand binding studies with (3OH)-5-HT, (3H)8-OH-DPAT, (-)(125I) iodocyanopindolol, (3H)mesulergine and (3H) ketanserin. *Eur. J. Pharmacol.* 118:13-23.
- Hutson, P.H., Dourish, C.T. y Curzon, G. (1986) Neurochemical and behavioral evidence for the mediation of the hyperphagic action of 8-OH-DPAT by 5-HT cell body autoreceptors. *Eur. J. Pharmacol.* 129: 347-352.
- Hutson, P.H., Dourish, C.T. y Curzon, G. (1988) Evidence that the hyperphagic response to 8-OH-DPAT is mediated by 5-HT_{1A} receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 150: 361-366.
- Invernizzi, R., Kmiecik-Kolada, K. y Samanin, R. (1982) Is receptor activation involved in the mechanism by which (+)-fenfluramine and (+)-norfenfluramine depletes 5-hydroxytryptamine in the rat brain? *Br. J. Pharmacol.* 75: 525-530.
- Jacoby, J.H. y Poulakos, J.J. (1977) The actions of neuroleptic drugs and putative receptor antagonists on LSD and quipazine-induced reductions of brain 5-HIAA concentrations. *J. Pharm. Pharmacol.* 29: 771.
- Jacoby, J.H., Poulakos, J.J. y Bryce, G.F. (1978) On the central anti-serotonergic actions of cyproheptadine and methysergide. *Neuropharmacology*. 17: 299.
- Jespersen, S. y Scheel-Kruger, J. (1970) Antagonism by methysergide of the 5-hydroxytryptamine-like action of toxic doses of fenfluramine in dogs. *J. Pharm. Pharmacol.* 22: 637-638.

- Jespersen, S. y Scheel-Kruger, J. (1973) Evidence for a difference in mechanism of action between fenfluramine and amphetamine-induced anorexia. *J. Pharm. Pharmacol.* 25: 49-54.
- Joyce, D. y Mrosovsky, N. (1964) Eating, drinking and activity in rats following 5-hydroxytryptophan (5-HTP) administration. *Psychopharmacologia*. 5: 417-423.
- Kalkman, H.O., Harms, Y.M., VanGelderen, E.M., Balink, H.D., Timmermans, P.B.M.W.M. y VanZwieten, P.A. (1983) Hypotensive activity of serotonin antagonists: correlation with α_1 -adrenoceptor and serotonin receptor blockade. *Life Sci.* 32: 1499-1505.
- Kannengiesser, M.H., Hunt, P.F. y Raynaud, J.P. (1976) Comparative action of fenfluramine on the uptake and release of serotonin and dopamine. *Eur. J. Pharmacol.* 35: 35-43.
- Kennett, G.A. y Curzon, G. (1988a) Evidence that hypophagia induced by mCPP and TFMPF requires 5-HT_{1c} and 5-HT_{1b} receptors; hypophagia induced by RU24969 only requires 5-HT_{1b} receptors. *Psychopharmacology*. 96: 93-100.
- Kennett, G.A. y Curzon, G. (1988b) Evidence that mCPP may have behavioral effects mediated by central 5-HT_{1c} receptors. *Br. J. Pharmacol.* 94: 137-147.
- Kennett, G.A., Dourish C.T. y Curzon, G. (1987) 5-HT_{1b} agonists induce anorexia at a postsynaptic site. *Eur. J. Pharmacol.* 141: 429-435.
- Kilpatrick, G.J., Jones, B.J. y Tyers, M.B. (1987) Identification and distribution of 5-HT₃ receptors in rat brain using radioligand binding. *Nature*. 330: 746-748.
- Kirk, R.E. (1968) *Experimental Design: Procedures for the behavioral sciences*. Brooks Cole Publishing Co. Belmont, CA.
- Kellar, K.J., Cascio, C.S., Butler, J.A. y Kurtzke, R.N. (1981) Differential effects of electroconvulsive shock and antidepressant drugs on serotonin-2 receptor in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 69: 515-518.
- Knapp, S. y Mandell, A.J. (1976) Coincidence of blockade of synaptosomal 5-hydroxytryptamine uptake and decrease in tryptophan hydroxylase activity: effects of fenfluramine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 198: 123-132.
- Konig, J.F.R. y Klippel, R.A. (1963, reimpresión 1974) *The rat brain. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem*. Baltimore: Williams and Wilkins.
- Kruk, Z.L. (1973) Dopamine and 5-hydroxytryptamine inhibit feeding in rats. *Nature New Biol.* 246: 52-53.
- Kruk, Z.L., Smith, L.A. y Zamindast, M.R. (1976) Antagonism of responses to anorectics by selective receptors blockers. *Br. J. Pharmacol.* 58: 468-469P.
- Kyriakides, M. y Silverstone, T. (1979) Comparison of the effects of d-amphetamine and fenfluramine on hunger and food intake in man. *Neuropharmacology*. 18: 1007-1008.
- Lansdown, M.J.R., Nash, H.L., Preston, P.R., Wallis, D.I. y Williams, R.G. (1980) Antagonism of 5-hydroxytryptamine receptors by quipazine. *Br. J. Pharmacol.* 68: 525-532.
- Latham, C.J. y Blundell, J.E. (1979) Evidence for the effect of tryptophan on the pattern of food consumption in free feeding and food deprived rats. *Life Sci.* 24[1971-1978.
- LeDouarec, J.C., Schmitt, H. y Laubie, M. (1966) Etude pharmacologique de la fenfluramine et des isomères optiques. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 161: 206-232.
- Lefkowitz, R.J., Hoffman, B.B. y Taylor, P. (1980) Neurohumoral transmission: the autonomic and somatic motor nervous systems. En: A. Goodman, T.W. Rall, A.S. Nies y P. Taylor (Eds.) *The pharmacological basis of therapeutics*. 18th ed. New York: Pergamon Press. pp 221-243.
- Leibowitz, S.F. (1970a) A hypothalamic beta-adrenergic "satiety" system antagonizes an alpha-adrenergic "hunger" system in the rat. *Nature*. 226: 963-964.
- Leibowitz, S.F. (1970b) Reciprocal hunger-regulating circuits involving alpha- and beta-receptors located respectively in the ventromedial and lateral hypothalamus. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 67: 1063-1070.
- Leibowitz, S.F. (1986) Paraventricular Nucleus: a primary site mediating adrenergic stimulation of feeding and drinking. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 8: 163-178.
- Levistky, D.A., Strupp, B.J. y Lupoli, J. (1981) Tolerance to anorectic drugs: Pharmacological or artifactual. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 14: 661-667.

- Leysen, J.E., Awouters, F., Kennis, L., Laudron, P.M., Vandenberg, J. y Janssen, P.A.J. (1981) Receptor binding profile of R 41 468, a novel antagonist at 5-HT₂ receptors. *Life Sci.* 28: 1015-1022.
- Leysen, J.E., Geerts, R., Gommeren, W., Verwimp, M. y VanGompel, P. (1982a) Regional distribution of serotonin-2 receptor binding sites in the brain and effects of neuronal lesions. *Arch. Int. Pharmacodyn* 256: 301-305.
- Leysen, J.E., Gommeren, W., VanGompel, P., Wynans, J., Janssen, P.A.J. y Laudron, P.M. (1985) Receptor binding properties *in vitro* and *in vivo* of ritanserin: a very potent and long acting serotonin S₂ antagonist. *Mol. Pharmacol.* 27: 600-611.
- Leysen, J.E., Niemegeers, C.J.E., VanNeulen, J.M. y Laudron, P.M. (1982b) [³H]-Ketanserin (R41,468), a selective ³H-ligand for serotonin-2 receptor binding sites. *Mol. Pharmacol.* 21: 301-314.
- López, M., Velázquez, D.N., Prado, R., García G. y Ortiz, R. (1991) Effects of the intracerebroventricular administration of indorenate and fenfluramine on spontaneous behavior and food intake in rats. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 34: 465-468.
- López Rubalcava, C., Saldivar, A. y Fernández Guasti, A. (1992) Interaction of GABA and serotonin in the anxiolytic action of diazepam and serotonergic anxiolytics. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 43: 433-440.
- Lucki, I., Kreider, M.S. y Simansky, K.J. (1988) Reduction of feeding behavior by the serotonin uptake inhibitor sertraline. *Psychopharmacology.* 96: 289-295.
- Lucki, I., Nobler, M.S. y Frazer, A. (1984) Differential actions of serotonin antagonists on two behavioral models of serotonin receptor activation in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 228: 133-139.
- Lynch, C.O., Jhonson, M.D. y Crowley, W.R. (1984) Effects of serotonin agonist, quipazine, on luteinizing hormone and prolactin release: evidence for serotonin-catecholamine interactions. *Life Sci.* 35: 1481-1487.
- Maggi, A., U'prichard, D.C. y Enna, S.J. (1980) Differential effects of antidepressant treatment on brain monoaminergic neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 61: 91-98.
- Malick, J.B. (1983) Potentiation of yohimbine-induced lethality in mice: predictor of antidepressant potential. *Drug Dev. Res.* 3: 357-363.
- Malick, J.B., Doren, E. y Barnett, A. (1977) Quipazine induced head twitch in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 6: 325-329.
- Martin, L.L. y Sanders-Bush, E. (1982a) The serotonin autoreceptor: antagonism by quipazine. *Neuropharmacology.* 21: 445-450.
- Martin, L.L. y Sanders-Bush, E. (1982b) Comparison of the pharmacological characteristics of 5-HT₁ and 5-HT₂ binding sites with those of serotonin autoreceptors which modulate serotonin release. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 321: 165-170.
- Massi, M. y Marini, S. (1987) Effects of the 5-HT₂ ritanserin on food intake and on 5-HT induced anorexia in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 26: 333-340.
- Medon, P.J., Leeling, J.L. y Phillips, B.M. (1973) Influence of quipazine a potential antiparkinsonian agent on the ³H-dopamine and ³H-serotonin into rat striatal tissue *in vitro*. *Life Sci.* 13: 685-691.
- Meneses, A. y Hong, E. (1991) Effects of serotonergic compounds on associative learning. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 34: 461-464.
- Mennini, T., Borroni, E., Samanin, R. y Garattini, S. (1981) Evidence of the existence of two different intraneuronal pools from which pharmacological agents can release serotonin. *Neurochem. Int.* 3: 289-294.
- Mennini, T., Garattini, S. y Caccia, S. (1985) Anorectic effect of fenfluramine isomers and metabolites: relationship between brain levels and *in vitro* potencies on serotonergic mechanisms. *Psychopharmacology.* 65: 111-114.
- Middlemis, D.N. (1984a) Stereoselective blockade at [³H]5-HT binding sites and at the 5-HT autoreceptor by propanolol. *Eur. J. Pharmacol.* 101: 289-293.
- Middlemis, D.N. (1984b) 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin is devoid of activity at the 5-HT autoreceptor in the rat frontal cortex. Implications for the proposed link between the

- autoreceptor and the [³H]5-HT recognition site. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 327: 18-22.
- Middlemiss, D.N. y Fozard, J.R. (1983) 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin discriminate between subtypes of the 5-HT₁ recognition site. *Eur. J. Pharmacol.* 90: 151-153.
- Morgan, D., Lofstrandh, S. y Costa, E. (1972) Amphetamine analogues and brain amines. *Life Sci.* 11: 83-96.
- Morley, J.E. y Levine, A.S. (1985) The pharmacology of eating behavior. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 25: 127-146.
- Nava-felix, P. y Hong, E. (1979) Nature of central serotonin receptors mediating hypotension. *J. Cardiovascular Pharm.* 1: 461-466.
- Ortmann, R., Martin, S., Radeke, E. y Delini-Stula, A. (1981) Interaction of beta-adrenoceptor agonists with serotonergic system in the rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 316: 225-230.
- Pazos, A. y Palacios, J.M. (1985) Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res.* 346: 231-249.
- Pazos, A., Cortés, R. y Palacios, J.M. (1985a) Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. II. Serotonin-2 receptors. *Brain Res.* 346: 231-249.
- Pazos, A., Hoyer, D. y Palacios, J.M. (1985b) The binding of serotonergic ligands to the porcine choroid plexus: characterization of a new type of serotonin recognition site. *Eur. J. Pharmacol.* 106: 539-546.
- Pazos, A., Probst, A. y Palacios, J.M. (1987) Serotonin receptors in the human brain III. Autoradiographic mapping of serotonin-1-receptors. *Neuroscience.* 21: 97-121.
- Peroutka, S.J. (1988a) 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes. *Ann. Rev. Neurosci.* 11: 45-60.
- Peroutka, S.J. (1988b) Species variation in 5-HT₃ recognition sites labeled by ³H-quipazine in the central nervous system. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 338: 472-475.
- Peroutka, S.J. y Snyder, S.H. (1979) Multiple serotonin receptors: differential binding of [³H]-5-hydroxytryptamine, [³H]-lisergic acid diethylamine and [³H]-spiroperidol. *Mol. Pharmacol.* 16: 687-699.
- Peroutka, S.J. y Snyder, S.H. (1980) *Science.* 210:88-90.
- Peroutka, S.J. y Snyder, S.H. (1981) Two distinct serotonin receptors: regional variations in receptor binding in mammalian brain. *Brain Res.* 208: 339-347.
- Peroutka, S.J. y Snyder, S.H. (1983) Multiple serotonin receptors and their physiological significance. *Fed. Proc.* 42: 213-217.
- Peters, J.C., Bellissimo, D.B. y Harper, A.E. (1984) L-tryptophan injection fails to alter nutrient selection by rats. *Physiol. Behav.* 32: 253-254.
- Pettibone, D.J. y Williams, M. (1983) Serotonergic effects of substituted piperazines *in vitro*. *Fed. Proc.* 42: 5033.
- Quinton, R.M. (1963) The increase in the toxicity of yohimbine induced by imipramine and other drugs in mice. *Br. J. Pharmacol.* 21: 51-66.
- Rowland, N. y Carlton, J. (1983) Different behavioral mechanisms underlie tolerance to the anorectic effects of fenfluramine and quipazine. *Psychopharmacology.* 81: 155-157.
- Rowland, N., Antelman, S.M. y Kocan, D. (1982) Differences among serotonergic anorectics in a cross-tolerance paradigm: do they all act on serotonergic systems? *Eur. J. Pharmacol.* 81: 57-66.
- Rowland, N., Carlton, J., Bartness, T. y Smith, G. (1983) Effect of chronic administration of fenfluramine and quipazine on body weight gain after ovariectomy, and brain serotonin receptor binding. *Behav. Neurosci.* 97: 502-505.
- Safdi, M.E., Kurchacova, E., Shut, R.N., Vidrio, H. y Hong, E. (1982) Tryptophan analogues. I. Synthesis and antihypertensive activity of positional isomers. *J. Med. Chem.* 6: 723-730.
- Samanin, R., Bernasconi, S. y Garattini, S. (1975) The effects of selective lesioning of brain catecholamine-containing neurons on the activity of various anorectics in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 34: 373-375.
- Samanin, R., Mennini, T. y Garattini, S. (1980a) Evidence that is possible to cause anorexia by increasing and/or directly stimulating postsynaptic serotonin receptors in the brain. *Prog:*

- Neuro-Psychopharmacol. 4: 363-369.
- Samanin, R., Bendotti, C., Bernasconi, S. y Pataccini, R. (1978) Differential role of brain monoamines in the activity of anorectic drugs. En: S. Garattini and R. Samanin (Eds.) Central mechanisms of anorectic drugs. New York: Raven Press. pp. 233-242.
- Samanin, R., Bendotti, C., Candelaesi, G. y Garattini, S. (1977a) Specificity of serotonergic involvement in the decrease of food intake induced by quipazine in the rat. *Life Sci.* 21: 1259-1266.
- Samanin, R., Bendotti, C., Miranda, F. y Garattini, S. (1977b) Decrease of food intake by quipazine in the rat: relation to serotonergic receptor stimulation. *J. Pharm. Pharmacol.* 29: 53-54.
- Samanin, R., Ghezzi, D., Valzelli, L. y Garattini, S. (1972) The effects of selective lesioning of brain serotonin or catecholamine containing neurones on the anorectic activity of fenfluramine and amphetamine. *Eur. J. Pharmacology.* 19: 318-322.
- Samanin, R., Bendotti, C., Bernasconi, S., Borroni, E. y Garattini, S. (1977c) Role of brain monoamines in the anorectic activity of mazindol and d-amphetamine in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 43: 117-124.
- Samanin, R., Mennini, T., Ferraris, A., Bendotti, C. y Borsini, F. (1980b) Hyper- and hyposensitivity of central serotonin receptors: ^3H -serotonin binding and functional studies in the rat. *Brain Res.* 189: 449-457.
- Samanin, R., Mennini, T., Bendotti, C., Barone, D., Caccia, S. y Garattini, S. (1989) Evidence that central 5-HT₂ receptors do not play an important role in the anorectic activity of d-fenfluramine in the rat. *Neuropharmacology.* 28: 465-469.
- Samanin, R., Mennini, T., Ferraris, A., Bendotti, C., Borsini, F. y Garattini, S. (1979) M-chlorophenylpiperazine: a central serotonin agonist causing powerful anorexia in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 308: 159-163.
- Samanin, R., Caccia, S., Bendotti, C., Borsini, F., Borroni, E., Invernizzi, R., Pataccini, R. y Mennini, T. (1980c) Further studies on the mechanism of serotonin-dependent anorexia in rats. *Psychopharmacology.* 68: 99-104.
- Sanders-Bush, E., Bushing, J. y Sulser, F. (1975) Long term effects of p-chloroamphetamine and related drugs on central serotonergic mechanisms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 192: 33-41.
- Savage, D.D., Frazer, A. y Mendels, J. (1979) Differential effects of monoamine oxidase inhibitors and serotonin reuptake inhibitors on ^3H -serotonin receptor binding in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 58: 87-88.
- Savage, D.D., Mendels, J. y Frazer, A. (1980a) Decrease in [^3H]-serotonin binding in rat brain produced by repeated administration of either monoamine oxidase inhibitors or centrally acting serotonin agonists. *Neuropharmacology.* 19: 1063-1071.
- Savage, D.D., Mendels, J. y Frazer, A. (1980b) Monoamine oxidase inhibitors and serotonin uptake inhibitors: Differential effects on [^3H]-serotonin binding sites in rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 212: 259-263.
- Schechter, L.E. y SImansky, K.J. (1988) 1(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI) exerts an anorectic action that is blocked by 5-HT₂ antagonist in rats. *Psychopharmacology.* 94: 324-346.
- Schlicker, E. y Göthert, M. (1981) Antagonistic properties of quipazine at presynaptic serotonin receptors and α -adrenoceptors in rat brain cortex slices. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 317: 204-208.
- Schmitt, H. (1973) Influence d'agents interférant avec les catecholamines et la 5-hydroxytryptamine sur les effets anorexigènes de l'amphetamine et de la fenfluramine. *J. Pharmacol.* 4: 285-294.
- Segawa, T., Mizuta, T. y Nomura, Y. (1979) Modifications of central 5-hydroxytryptamine binding sites in synaptic membranes from rat brain after long-term administration of tricyclic antidepressants. *Eur. J. Pharmacol.* 58: 75-83.
- Shor-Posner, G., Grinker, J.A., Marinescu, C. y Leibowitz, S.F. (1986) Hypothalamic serotonin in the control of meal patterns and macronutrient selection. *Brain Res. Bull.* 17: 663-671.
- Sills, M.A., Wolfe, B.B. y Frazer, A. (1984) Determination of selective and nonselective

- compounds for the 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor subtypes in rat frontal cortex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 231: 480-487.
- Silverstone, T. y Schujler, D. (1975) The effect of cyproheptadine on hunger, caloric intake and body weight in man. *Psychopharmacologia* 40: 335-340.
- Simansky, K.J., Cohen, B.I. y Eberle, K. (1987) Inhibition by 5-HT₂ antagonists of the anorexic actions of peripherally administered 5-hydroxytryptamine (5-HT) and 4-HT in rats. *Soc. Neurosci. Abs.* 13: 15.
- Soulairac, A. (1969) The adrenergic and cholinergic control of food and water intake. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 157: 934-961.
- Soulairac, A. (1958) Les régulations psycho-physiologiques de la faim. *J. Physiol.* 50: 663-783.
- Southgate, P.J., Mayer, S.R., Boxall, E. y Wilson, A.B. (1971) Some 5-hydroxytryptamine-like actions of fenfluramine: a comparison with (+)-amphetamine and diethylpropion. *J. Pharm. Pharmacol.* 23: 600-605.
- Steranka, L.R. y Sanders-Bush, E. (1979) Long-term effects of fenfluramine on central serotonergic mechanisms. *Neuropharmacology.* 18: 895-903.
- Stricker, E. y Zigmond, M.J. (1976) Recovery of function after damage to central catecholamine-containing neurons: A neurochemical model for the lateral hypothalamic syndrome. En: J.M. Sprague y A.N. Epstein (Eds.) *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology.* Vol. 6. New York: Academic Press, pp. 121-188.
- Stunkard, A.J. (1982) Anorectic agents lower a body weight set point. *Life Sci.* 30: 2043-2055.
- Sugrue, M.F. (1987) Neuropharmacology of drugs affecting food intake. *Pharmacol. Ther.* 32:145-182.
- Sugrue, M.F., Goodlet, I. y McIndewar, I. (1975) Failure of depletion of rat brain 5-hydroxytryptamine to alter fenfluramine induced anorexia. *J. Pharm. Pharmacol.* 27: 950-952.
- Taylor, D.P., Allen, L.F., Ashworth, E.M., Becker, J.A., Hyslop, D.K. y Riblet, L.A. (1981) Relative activities of substances related to 5-hydroxytryptamine as depolarizing agents of superior cervical ganglion cells. *Neuropharmacology.* 20: 513-516.
- Taylor, M., Goudie, A.J. y Williams, A. (1973) The effect of chronic fenfluramine administration on behavior and body weight. *Psychopharmacologia.* 31: 63-76.
- Trulson, M.E. y Jacobs, B.L. (1976) Behavioral evidence for the rapid release of CNS serotonin by PCA and fenfluramine. *Eur. J. Pharmacol.* 36: 149-154.
- Trulson, M.E., Brandstetter, J.W., Crisp, T. y Jacobs, B.L. (1982) Behavioral effects of quipazine in the cat. *Eur. J. Pharmacol.* 78: 295-305.
- Ungerstedt, U. (1971) Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 367: 1-48.
- Velázquez Martínez, D.N., Valencia, M. y Villarreal, J.E. VII Cong. Nal. Fam. Puerto Vallarta, Jal. 1983.
- Vetulani, J., Bednarczyk, B., Reichenberg, K. y Rokosz, A. (1980) Head twitches induced by LSD and quipazine: similarities and differences. *Neuropharmacology.* 19: 155-158.
- Villalobos Molina, R., Castillo, C. y Hong, E. (1991) Pelanserin inhibition of serotonin-induced phosphatidylinositol turnover and contraction in rabbit aorta. *Drug dev. Res.* 23: 281-287.
- Weinberger, S.B., Knapp, S. y Mandell, A.J. (1978) Failure of tryptophan load-induced in brain serotonin to alter food intake in the rat. *Life Sci.* 22: 1595-1602.
- Yarbrough, G.G., Singh, D.K. y Pettibone, D.J. (1984) A comparative electrophysiological and biochemical assessment of serotonin (5-HT) and a novel 5-HT agonist (MK212) on central serotonergic receptors. *Neuropharmacology.* 23: 1271-1277.
- Yelnosky, T. y Lawlor, R.B. (1970) A comparative study of the pharmacologic actions of amphetamine and fenfluramine. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 184: 374-388.
- Ziance, R., Sipes, I.G., Kinnard, W.J. y Buckley, J.P. (1972) Central nervous system effects of fenfluramine hydrochloride. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 180: 110-117.
- Zigmond, M.J., Heffner, T.G. y Stricker, E.M. (1980) The effect of altered dopaminergic activity on food intake in the rat: evidence for an optimal level of dopaminergic activity for behavior. *Prog. Neuro-Psychopharmacol.* 4: 351-362.