

30362



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
IZTACALA

3

MAESTRÍA EN NEUROCIENCIAS

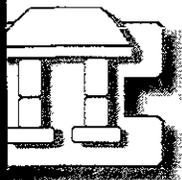
Efectos de la 5-HT en ratas con y sin lesión pretratadas con
NAN-190 sobre la microestructura alimentaria

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN NEUROCIENCIAS
P R E S E N T A:
RODRIGO ERICK ESCARTÍN PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. JUAN MANUEL MANCILLA DÍAZ
REVISORES: DR. BENJAMÍN FLORÁN GARDUÑO
M. EN C. VERÓNICA E. LÓPEZ ALONSO

PROYECTO FINANCIADO PARCIALMENTE
POR DGAPA IN301798 E IN304300

LOS REYES IZTACALA, EDO. DE MÉXICO 2001





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

1. Resumen.....	2
2. Introducción.....	3
3. Antecedentes teóricos.....	6
3.1 Neuroanatomía del hipotálamo.....	6
3.1.1 Sistemas hipotalámicos y conducta alimentaria.....	7
3.2 Sistemas serotoninérgicos.....	10
3.2.1 Biosíntesis y metabolismo de la serotonina.....	11
3.2.2 Anatomía y fisiología.....	15
3.2.3 Receptores.....	17
3.3 Conducta alimentaria.....	22
3.3.1 Farmacología de la alimentación.....	23
3.3.2 Herramientas metodológicas.....	27
4. Método.....	29
5. Resultados.....	33
6. Discusión.....	38
7. Referencias.....	41
8. Apéndice.....	47

Resumen

Se sabe que los sistemas serotoninérgicos participan en la regulación de la estructura de la conducta alimentaria. Asimismo, se propone que la actividad serotoninérgica en el núcleo paraventricular hipotalámico (NPH) juega un papel fundamental en dicha regulación, particularmente afectando la ingestión voluntaria de carbohidratos. Diversos subtipos de receptores para la serotonina han sido identificados, de los cuales los subtipos 1A, 2C y 1B han sido relacionados con los efectos de la serotonina sobre la alimentación. Con el objetivo de establecer el papel funcional que tiene la actividad serotoninérgica hipotalámica sobre la conducta alimentaria, así como determinar si dicho efecto es mediado por los receptores 5-HT_{1A} del núcleo paraventricular hipotalámico (NPH), se realizó la lesión selectiva de las fibras serotoninérgicas que inervan al NPH mediante la aplicación de 5,6-dihidroxitriptamina y se evaluaron los efectos de la administración aguda de 5-HT en el NPH, paralelamente se realizó el bloqueo de los receptores 5-HT_{1A} mediante el pretratamiento con NAN-190 (antagonista 5-HT_{1A}) y a continuación se administró 5-HT en el mismo núcleo. Fueron evaluados algunos parámetros alimentarios (ingesta, frecuencia, duración, tiempos entre episodios alimentarios y tasa local de alimentación de los nutrimentos proteínas, carbohidratos y grasas) mediante registros conductuales de duración continua. Los resultados obtenidos indican que la actividad serotoninérgica hipotalámica juega un papel importante en la regulación de la conducta alimentaria, ejerciendo efectos inhibitorios sobre la ingesta selectiva de carbohidratos (específicamente, promoviendo la saciedad), mismos que probablemente sean mediados por receptores 5-HT_{1A} postsinápticos en el núcleo paraventricular hipotalámico.

Es ampliamente reconocido que patologías como la anorexia y la bulimia son síndromes complejos que la mayoría de las veces resultan y a su vez se mantienen por factores ambientales, fisiológicos y biológicos. Sin embargo, aunque son trastornos de la alimentación y se han investigado profusamente, no ha sido establecido con claridad cómo es que pueden verse alterados procesos psicobiológicos como el hambre, el apetito, la saciedad y en general las particularidades de la conducta alimentaria en éstos trastornos (Halmi, Eckert & Marchi, 1991). Los mecanismos biológicos que influyen sobre la conducta alimentaria, el hambre y la saciedad, también afectan el estado de ánimo, el nivel de actividad y los estados cognoscitivos, mismos que se ven alterados en la anorexia nerviosa y la bulimia (Grossman, 1979).

Gran número de investigaciones han posibilitado una concepción más adecuada de lo que constituye a la conducta alimentaria, considerando en primera instancia información propia de los requerimientos energéticos y nutricionales del organismo, las características de la interacción organismo-ambiente, los patrones temporales y morfológicos de la conducta ingestiva, así como algunos de los sustratos anatómicos y neuroquímicos relacionados con la regulación de dicha conducta.

Dentro del campo de la neurofarmacología, se ha sugerido que la serotonina (5-HT) está fuertemente vinculada a una gran variedad de conductas y condiciones clínicas. Tal es el caso de la conducta alimentaria y sus trastornos, la anorexia y la bulimia. Al respecto de la bulimia, se ha encontrado que personas con este padecimiento presentan disturbios en la generación de saciedad (episodios de sobreingesta principalmente de alimentos ricos en carbohidratos), mismos que se relacionan con una disminución de la síntesis y liberación de 5-HT, así como una baja respuesta de los receptores 5-HTérgicos.

La influencia que ha mostrado la actividad serotoninérgica sobre la conducta de alimentación ha fomentado el interés por el desarrollo de nuevas y más eficientes herramientas farmacológicas para el tratamiento de la obesidad y trastornos como la anorexia y la bulimia. Este renovado interés se ha fortalecido aún más por diversos hallazgos clínicos, donde se han detectado disturbios de la actividad serotoninérgica en éstas patologías. A pesar de ello, el conocimiento actual sobre la fisiología y farmacología de los distintos subtipos de receptores para la serotonina no ha sido suficiente para mejorar los tratamientos existentes, ya que la misma complejidad de los sistemas serotoninérgicos ha dificultado ésta tarea. En consecuencia, ha aumentado la necesidad de comprender los mecanismos serotoninérgicos cerebrales involucrados con la regulación de la alimentación.

A la fecha, la literatura científica ha proporcionado una serie de conocimientos que subrayan la participación de algunos subtipos de receptores 5-HTérgicos en el control de la conducta alimentaria. Clásicamente se había propuesto que la administración de fármacos que incrementan la actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central (SNC) resulta en la disminución de la ingesta de alimento, facilitando el desarrollo de la saciedad, mientras que los agentes que bloquean o disminuyen la transmisión serotoninérgica en el SNC reducen el consumo de alimento. Actualmente se ha aceptado que la serotonina puede tener efectos supresores o estimulantes sobre la ingesta de alimento, particularmente en el arranque de la alimentación y selectivamente en el consumo de carbohidratos. La evidencia al respecto indica que los efectos supresores del consumo de carbohidratos son mediados por la activación selectiva de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C}, mientras que los efectos estimulantes se han relacionado con la activación de los receptores 5-HT_{1A}. Al respecto del subtipo de receptores 5-HT_{1A}, se ha reportado que se localizan pre y postsinápticamente, en los somas y en las dendritas de las células 5-HTérgicas (receptores somatodendríticos), así como en la región postsináptica en las células blanco. Asimismo, el hipotálamo ha sido señalado como uno de los principales blancos de la actividad serotoninérgica relacionada con el control de la alimentación, donde el núcleo paraventricular (NPH) parece jugar un papel preponderante.

De este modo, resulta de gran importancia establecer con claridad la forma en que la actividad serotoninérgica mediada por particulares subtipos de receptores en el hipotálamo modifica los componentes conductuales de la alimentación, lo que potencialmente contribuirá en el entendimiento de algunas de las alteraciones neuroquímicas y conductuales presentes en condiciones patológicas como la bulimia. Por esta razón, el objetivo del presente trabajo fue el de establecer el papel funcional que tiene la actividad serotoninérgica hipotalámica sobre la conducta alimentaria, así como determinar si dicho efecto es mediado por los receptores 5-HT_{1A} del núcleo paraventricular hipotalámico.

Para aproximarse al objetivo, en el presente estudio se realizó la lesión selectiva de las fibras serotoninérgicas que inervan al NPH mediante la administración de una neurotoxina específica (5,6-dihidroxitriptamina, 5,6-DHT) y se evaluaron los efectos de la administración aguda de 5-HT en el NPH, paralelamente se realizó el bloqueo de los receptores 5-HT_{1A} mediante el pretratamiento con NAN-190 (antagonista de los receptores 5-HT_{1A}) y a continuación se administró 5-HT en el mismo núcleo. De tal forma, el diseño experimental que se construyó estuvo compuesto por 6 grupos independientes organizados por tratamientos: vehículo (pretratados con solución salina y posteriormente se les inyectó el mismo volumen de solución salina), 5-HT (pretratados con solución salina y posteriormente se les inyectó 5-HT) y NAN-190 (pretratados con el antagonista y posteriormente se les inyectó 5-HT), para cada uno de los

tratamientos se contó con un grupo lesionado y otro no lesionado. Así, se realizaron las comparaciones (por medio de un ANOVA) que permitieron evaluar los efectos de la 5-HT, del bloqueo de los receptores 5-HT_{1A} y de la lesión.

Para cuantificar los cambios producidos por las manipulaciones farmacológicas sobre la conducta alimentaria, se evaluaron algunos parámetros alimentarios representativos (ingesta, frecuencia, duración, tiempos entre episodios alimentarios y tasa local de alimentación de los nutrientes proteínas, carbohidratos y grasas) de todos los grupos por medio de registros conductuales de duración continua.

En concordancia con los argumentos anteriormente expuestos, en el presente trabajo se sometió a prueba la hipótesis de que sí la actividad serotoninérgica en el NPH juega un papel fundamental en la modulación de la conducta alimentaria, entonces la lesión producida por la neurotoxina selectiva resultará en cambios sobre los parámetros alimentarios evaluados, mismos que se verán revertidos por la administración de 5-HT; asimismo, si los efectos de la 5-HT sobre la conducta alimentaria son mediados por los receptores 5-HT_{1A} localizados en el núcleo hipotalámico paraventricular, entonces el pretratamiento con NAN-190 prevendrá que la serotonina suprima la ingesta de carbohidratos y modifique los parámetros alimentarios relacionados.

Antecedentes teóricos

3.1 Neuroanatomía del hipotálamo

El hipotálamo es la región cerebral de mayor importancia en la regulación de las funciones homeostáticas (medio interno, margen dentro del cual las variables fisiológicas oscilan normalmente), siendo una de las partes filogenéticamente más antiguas del SNC, y a pesar de los procesos evolutivos su estructura se mantiene relativamente constante en los vertebrados terrestres, a diferencia con lo ocurrido en otras regiones como el neocórtex o el sistema límbico. Lesiones en el hipotálamo ocasionan la supresión de las funciones homeostáticas: autonómicas, endocrinas y somáticas. Se le considera como parte de un componente neuronal continuo que se extiende desde el mesencéfalo hasta las regiones basales del telencéfalo (corteza límbica); como parte ventral del diencefalo, el hipotálamo limita con la mitad ventral del III ventrículo, por debajo del tálamo; caudalmente, limita con el mesencéfalo y rostralmente, con la lámina *terminalis*, comisura anterior y quiasma óptico; lateralmente al hipotálamo se encuentran el tracto óptico, la cápsula interna y estructuras subtalámicas (Cardinali, 1992; Ninomiya, 1991).

A pesar de que el hipotálamo constituye tan sólo un pequeño porcentaje de la masa cerebral total (menos del 1% en humanos), contiene un gran número de circuitos que regulan funciones vitales como la temperatura, la tasa cardíaca, la presión arterial, la osmolaridad sanguínea, además de la ingesta de agua y alimento. Anatómicamente, a grosso modo el hipotálamo puede ser dividido en dirección lateral a medial en las regiones lateral, medial y periventricular; también puede ser dividido en dirección anterior a posterior en las regiones anterior, media y posterior. La región *lateral* contiene fibras largas que proyectan a la médula espinal y a la corteza cerebral, además de numerosas fibras cortas, vías multisinápticas ascendentes y descendentes, la vía más prominente de este sistema de fibras es el haz medial del cerebro anterior (MFB), que es el principal tracto que corre a través del hipotálamo lateral y continúa rostralmente para terminar en la porción telencefálica; la región *medial* está separada de la región lateral por las columnas descendentes del fórnix y contiene a la mayoría de los núcleos hipotalámicos bien definidos, incluyendo al óptico y al supraquiasmático en la región anterior, los núcleos dorsomedial, ventromedial y paraventricular en la región media, y finalmente el núcleo posterior y los cuerpos mamilares en la porción posterior; la región *periventricular* consiste en aquellas porciones inmediatamente delimitadas por el III ventrículo (Kandel et al., 1991) (Figura 1).

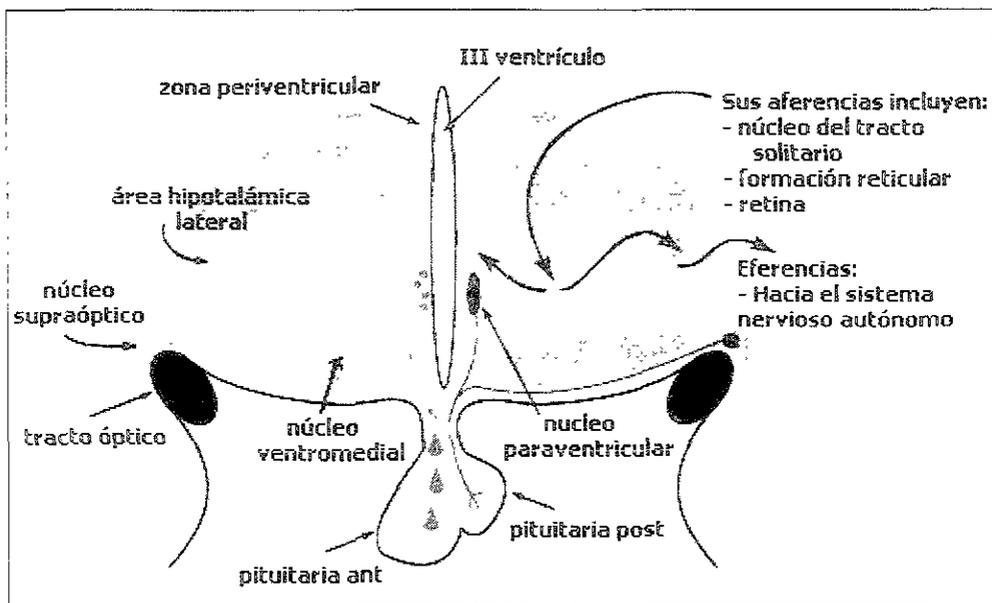


Figura 1.- Representación esquemática (plano frontal) del hipotálamo

Cada uno de los núcleos hipotalámicos típicamente contribuye a una variedad de funciones, lo cual es más evidente en el núcleo paraventricular, estructura altamente diferenciada que contiene pequeñas regiones de células neuroquímicamente especializadas. Las neuronas hipotalámicas pueden ser divididas en tres grupos de acuerdo a sus patrones de proyección: las que proyectan hacia la hipófisis posterior, las que lo hacen hacia la eminencia media, y finalmente, aquellas que proyectan hacia componentes del sistema nervioso autónomo. La mayoría de los sistemas de fibras son bidireccionales, las proyecciones de y hacia las regiones hipotalámicas caudales están contenidas en el MFB, el tracto mamilotegmental y el fascículo longitudinal dorsal; las estructuras rostrales del hipotálamo están interconectadas por medio del tracto mamilotalámico, el fórnix y la estra terminalis (Kandel et al., 1991).

3.1.1 Sistemas hipotalámicos y conducta alimentaria

Diversos estudios ya clásicos proporcionaron la evidencia inicial de la participación hipotalámica en la regulación de la conducta alimentaria, donde se postulaba a la región ventromedial como responsable de la cesación de la alimentación, ya que la destrucción de dicha región producía hiperfagia y su estimulación provocaba un efecto opuesto (Hetherington & Ranson, 1942; citados en Kandel et al., 1991); por otro lado, Anand y Brobeck (1951; citados en Kandel et al., 1991) reportaron que la lesión bilateral de la porción lateral hipotalámica resultaba en afagia, mientras que al estimular ésta región se observaba que los sujetos iniciaban nuevos periodos alimentarios. Originalmente, los resultados anteriores fueron interpretados de

manera que se sugería que el hipotálamo lateral contenía al “centro del hambre” y el hipotálamo ventromedial al “centro de la saciedad”.

Tal conclusión conceptualmente atractiva, no es del todo aceptada, pues es bien sabido que las manipulaciones experimentales realizadas en estos estudios clásicos involucraban alteraciones adicionales en codificación de la información sensorial, en el equilibrio del peso corporal, interrupción de las fibras de paso (principalmente dopaminérgicas) y en el balance hormonal, más que en la conducta alimentaria propiamente (Grossman, 1976; Kandel et al., 1991). No obstante, sentaron las bases de lo que posteriormente constituiría la investigación exhaustiva de los sistemas que regulan a la conducta alimentaria, originando importantes líneas de investigación, y la inherente conceptualización cada vez más compleja de la conducta alimentaria.

Al respecto, Ninomiya (1991) sugiere que el estudio y la comprensión de los mecanismos de hambre y saciedad se ha transformado en función de los adelantos contemporáneos; desde una perspectiva periférica, las contracciones del estómago o la activación de los glucorreceptores en el hígado serían las responsables de la sensación de hambre, en cambio, desde el punto de vista central, se atribuye al hipotálamo la capacidad de regular las sensaciones tanto de hambre como de saciedad. La aparente dualidad reguladora da muestras de la complejidad del fenómeno en su totalidad, por lo que es importante delimitar cuales son y como funcionan los mecanismos centrales responsables de la modulación de la conducta alimentaria. Para tales propósitos, es necesario considerar a la alimentación como una secuencia compleja de eventos conductuales, fisiológicos y neuroquímicos en continua interacción, los cuales a su vez componen intervalos o episodios alimentarios. De tal forma, resulta fundamental distinguir entre los diferentes términos para aislar los procesos que controlan la alimentación, contemplando los diferentes elementos constitutivos del contexto propiamente cerebral (flujo neuroquímico) y del comportamiento (flujo conductual) (Blundell, 1984), es decir, la red de procesos que posibilita la actividad e interacción del individuo en su ambiente. De tal forma, la manipulación experimental que afecta al flujo neuroquímico influirá sobre algunos elementos del flujo conductual, es decir, la conducta es afectada por eventos de carácter psicológico y neuroquímico (Mancilla, 1994).

Para el caso específico de la investigación de la conducta alimentaria y los procesos motivacionales que le dan su carácter cualitativo, es necesario definir los conceptos que dan cuenta de la relación entre un neurotransmisor y su correlato conductual, para lo cual, el término “hambre” será definido como aquel proceso responsable del inicio de la alimentación, “apetito” como el proceso que dirige y guía a la conducta

alimentaria una vez que inicio el episodio alimentario, el término "satisfacción" refiere al proceso mediante el cual la alimentación se detiene, y el estado de inhibición de la ingesta ante un próximo episodio se denomina "saciedad" (Blundell, 1984; Mancilla, 1994).

Dicho carácter cualitativo puede ser abordado experimentalmente en atención a la medición de parámetros temporales y de ingesta propiamente, es decir, el total de alimento consumido en un determinado intervalo de tiempo, la latencia para iniciar el primer episodio alimentario, la frecuencia y duración de dichos episodios, así como el tiempo que transcurre entre éstos, y finalmente, la tasa local de alimentación: parámetros que en su totalidad constituyen un procedimiento denominado "análisis microestructural" (Mancilla et al., 1993; Escartín, 1997). Adicionalmente, la implementación de una estrategia metodológica que permita evaluar los cambios sobre la autoselección alimentaria, empleada inicialmente por Ritcher (1943; citado en Blundell, 1986), y que consiste, básicamente, en proporcionar no solamente una dieta que contemple un tipo específico de alimento, sino una variedad de estos, de manera que el sujeto bajo experimentación, tenga la opción de elegir el alimento a consumir, y que como consecuencia sea posible establecer de manera específica la participación o influencia de las variables manipuladas sobre la expresión de los requerimientos del organismo, representados por la conducta consumatoria que resulta ser altamente organizada y dirigida por estructuras anatómicamente interrelacionadas con relación a núcleos hipotalámicos específicos.

De tal forma, la investigación realizada al respecto en las últimas tres décadas, se ha encaminado a establecer por un lado, cuáles son las estructuras, discretamente localizadas, que participan en el control de la conducta alimentaria, y paralelamente, el esclarecimiento de la estructura *íntima* de los sistemas anatómico-funcionales involucrados.

Los principales resultados arrojados al respecto, apuntan hacia sistemas de neurotransmisores que actúan a nivel de sistema nervioso central, principalmente en regiones hipotalámicas, y que si bien no son las únicas, probablemente sí las de mayor importancia en términos de la función integradora de la información del contexto ambiental y el flujo metabólico del organismo. A la fecha, se han identificado una serie de núcleos hipotalámicos con participación importante en la regulación de la conducta alimentaria, tal es el caso de los núcleos paraventricular (NPH) (Blundell, 1984), supraquiasmático (Leibowitz, Weiss & Suh, 1990), ventromedial (HVM) (Leibowitz, 1980), dorsomedial (Rogers, McKibbin & Williams, 1991), la región perifornical (PF) (Hoebel & Leibowitz, 1981), y la porción lateral (LH) (McCabe & Leibowitz, 1984).

Algunos estudios (Leibowitz, 1993; Fletcher, Currie, Chambers, & Cosina, 1993) sugieren que el núcleo paraventricular hipotalámico es uno de los componentes más importantes para la regulación de la ingestión voluntaria de carbohidratos, pues se ha propuesto que en el NPH, la 5-HT ejerce su influencia inhibitoria sobre la ingestión de este nutrimento, favoreciendo el proceso de saciedad, pues dicha región anatómica constituye uno de los campos terminales de la inervación serotoninérgica proveniente del núcleo del raquídeo.

3.2 Sistemas serotoninérgicos

A mediados del siglo XIX, algunos científicos se percataron de que una sustancia contenida en el suero era capaz de producir potentes contracciones del músculo liso, pero no fue sino hasta después de cien años que los científicos de la clínica Cleveland lograron aislar lo suficiente dicha sustancia para producir incrementos importantes de la presión sanguínea. Al mismo tiempo, investigadores italianos caracterizaron una sustancia contenida en altas concentraciones en las células enterocromafines de la mucosa intestinal, agente que constriñía elementos del músculo liso, particularmente en el intestino. El material aislado del torrente sanguíneo fue denominado "serotonina", mientras que el aislado del tracto digestivo fue denominado "enteramina". Subsecuentemente, ambos agentes fueron purificados y cristalizados, encontrándose que eran la misma sustancia, 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT); posteriormente pudo ser preparada sintéticamente y presentó todas las propiedades biológicas de la sustancia que normalmente era encontrada en diversos organismos (mamíferos y no mamíferos). La naturaleza indol de esta molécula semejaba en mucho a la droga psicodélica LSD, misma que mostró tener efectos sobre preparaciones de músculo liso *in vitro* (Cooper, Bloom & Roth, 1996).

Cuando por primera vez se encontró 5-HT en el sistema nervioso central (SNC) de mamíferos, se originaron teorías que sugerían que distintas formas de enfermedades mentales podrían tener fundamento en anomalías bioquímicas en la síntesis de la 5-HT. Esta idea fue posteriormente extendida cuando se observó que una sustancia tranquilizante, la reserpina, depletaba la 5-HT cerebral, y dependiendo de la duración de la depleción, se podía observar una profunda depresión conductual (Cooper et al., 1996), en lo sucesivo, se han venido presentando una serie de trabajos que proporcionan mayor información de la relación que existe entre algunos trastornos neuropsiquiátricos y alteraciones del funcionamiento "típico" de la 5-HT; por ejemplo, se ha encontrado que en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer existe una pérdida de neuronas 5-HT (Cross, 1988). De la misma forma, se acepta que la ansiedad y la depresión están asociados a incrementos de la estimulación de los receptores somatodendríticos 5-HTérgicos (subtipos 1A y 2C principalmente) en el área del núcleo del raquídeo, lo que resulta en una disminución del disparo

neuronal en dicha región (Sprouse & Aghajanian, 1987) y subsecuentemente un descenso de la liberación de 5-HT en las áreas terminales del sistema límbico, tales como en el hipocampo (Hutson, Sarna, O'Connell & Curzon, 1989).

La diversidad de los receptores y las vías de transducción relacionadas a la actividad de la 5-HT cerebral, además de expresión diferencial de subtipos de receptores 5-HTérgicos en distintas poblaciones neuronales y sistemas efectores, ayudan a entender cómo es posible que un sólo transmisor esté relacionado a una gran variedad de conductas, condiciones clínicas y a la acción de algunas drogas; así, las alteraciones en la actividad serotoninérgica pueden ser relacionadas con la génesis de distintos estados clínicos, incluyendo desórdenes afectivos, trastornos obsesivo-compulsivos, esquizofrenia, ansiedad, fobias, trastornos alimentarios, migraña y trastornos del sueño, entre otros (Cooper et al., 1996; Casper, 1998; Vergé & Calas, 2000).

Para el caso específico de los trastornos alimentarios, algunos estudios clínicos reportan que pacientes con este tipo de padecimientos presentan disturbios en la actividad de los sistemas serotoninérgicos (Brewerton, 1995; Jimerson, Lesem, Kaye, Hegg, & Brewerton, 1990; Kaye, 1997). De manera particular, los pacientes bulímicos, que típicamente presentan repetidos eventos de sobreingesta de alimentos ricos en carbohidratos (Weltzin, Fernstrom & Kaye, 1994), muestran una deficiencia en la generación de saciedad, misma que se relaciona a una actividad serotoninérgica anormal, donde la respuesta de los receptores 5-HTérgicos postsinápticos y la síntesis de dicho neurotransmisor están disminuídos (Brewerton, 1995; Jimerson et al., 1990; Kaye, 1997); por el contrario, en los pacientes anoréxicos se ha detectado (posterior a una recuperación del peso corporal de largo plazo), un incremento del recambio (*turnover*) de la 5-HT (Kaye, 1997). Estos hallazgos tienen implicaciones sobre la investigación que se ha venido realizando con respecto de los mecanismos reguladores de la conducta alimentaria, y dado que en los últimos años se ha incrementado la prevalencia de éstas patologías, la comprensión de los mecanismos serotoninérgicos cerebrales que ejercen control sobre la ingestión de alimento ha adquirido mayor importancia.

3.2.1 Biosíntesis y metabolismo de la serotonina

La serotonina ha sido encontrada en muchas células que no son neuronas, tales como las plaquetas, mastocitos, y en células enterocromafines; y de hecho, solamente el 1% ó 2% de toda la serotonina del organismo se localiza en el cerebro. Sin embargo, debido a que la 5-HT no es capaz de atravesar la barrera

hematoencefálica, resulta obvio que algunas células cerebrales deben tener la capacidad de sintetizarla (Cooper et al., 1996).

Para el caso de las células cerebrales, el primer, y más importante paso es la captura del aminoácido triptófano, ya que es el principal sustrato para la síntesis de 5-HT. El triptófano plasmático se obtiene principalmente de la dieta, y mediante un proceso activo de captura, se facilita la entrada de éste hacia el cerebro; este proceso de "acarreo" está abierto a la competencia con otros aminoácidos neutros, incluyendo aminoácidos aromáticos (tirosina y fenilalanina), de cadena ramificada ("branch-chain") (leucina, isoleucina y valina), y otros (metionina e histidina). La naturaleza competitiva de estos aminoácidos neutros implica que los niveles de triptófano cerebral serán determinados no solo por su concentración plasmática, sino también por la concentración de los otros aminoácidos neutros que compiten por la transportación hacia el cerebro. Así, el contenido protéico y de carbohidratos de la dieta pueden definitivamente influir sobre las concentraciones de triptófano cerebral y por lo tanto sobre los niveles de serotonina, esto, mediante la modificación de los patrones de aminoácidos plasmáticos (Cooper et al., 1996; Feldman, Meyer & Quenzer, 1997).

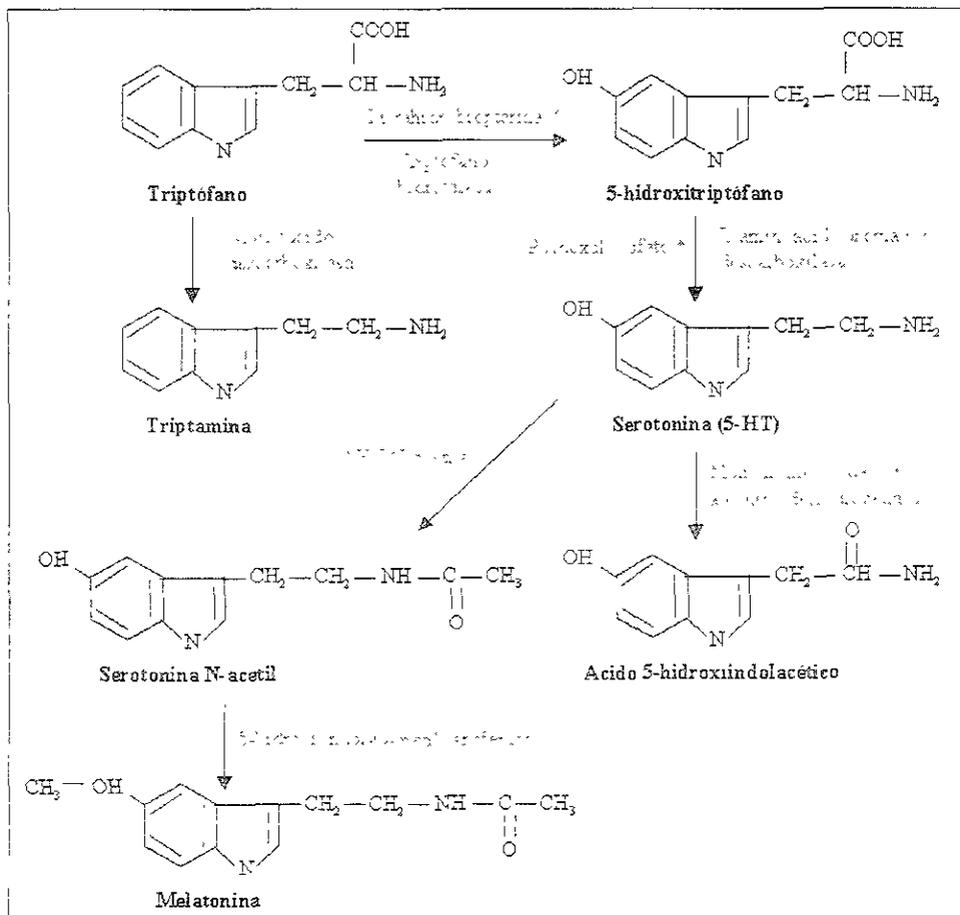


Figura 2.- Representación esquemática de la síntesis de la serotonina. Modificado de Cooper et al (1996)

El siguiente paso de la vía sintética es la hidroxilación del triptófano en la posición 5 (figura 2) para formar 5-hidroxitriptófano (5-HTP). La enzima responsable de esta reacción es la triptófano hidroxilasa, dicha reacción ocurre en presencia de bajas concentraciones de la enzima en la mayoría de los tejidos, incluyendo al cerebro; el pH óptimo para que ocurra la hidroxilación es de 7.2, adicionalmente, se requiere de la presencia del cofactor tetrahidrobiopterina y de oxígeno molecular para reducirlo. El contenido plasmático normal de triptófano y su resultante captura hacia el cerebro, mantienen a la enzima normalmente "insaturada", mientras exista disponibilidad del sustrato. En la síntesis de la 5-HT, la hidroxilación del triptófano puede ser específicamente bloqueada por *p*-clorofenilalanina, la cual compete directamente con el triptófano y también se une irreversiblemente a la enzima, por lo que se requiere de la síntesis de nuevas moléculas de la enzima para recuperar la actividad inhibida por la *p*-clorofenilalanina (Cooper et al., 1996).

Una vez que el triptófano ha sido hidroxilado, el 5-HTP es rápidamente descarboxilado para convertirse en serotonina. La enzima responsable de ésta reacción es la aminoácido-aromático-descarboxilasa (AADC), misma que participa en la descarboxilación de la L-DOPA en neuronas catecolaminérgicas (figura 2).

La única ruta efectiva para continuar el metabolismo de la 5-HT es la desaminación por acción de la enzima monoamino oxidasa (MAO). El producto de esta reacción, el 5-hidroxiindolacetaldehído, puede ser posteriormente oxidado a ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) o reducido a 5-hidroxitriptofol, dependiendo de la proporción de NAD⁺/NADH contenida en el tejido (figura 3).

El cerebro contiene una enzima que cataboliza la *N*-metilación de la 5-HT, usando *S*-adenosilmetionina como donador metil, aunque existe una enzima *N*-metiladora que únicamente utiliza 5-metil tetrahydrofolato (5-MTF) como donador metil. Al igual que otros derivados de la cadena metabólica, existe la posibilidad de que algunas de estas moléculas tengan propiedades psicogénicas, mismas que podrían contribuir a la comprensión de la presencia de anormalidades de los metabolitos en humanos con psicosis (Cooper et al., 1996).

A pesar de que la secuencia de pasos sintéticos y degradativos de la 5-HT es relativamente corta, es necesario comprender los mecanismos fisiológicos que controlan dicha vía sintética. En primera instancia, está perfectamente claro que la triptófano hidroxilasa es la enzima limitante en la síntesis de la 5-HT, pues se sabe que al estar inhibida su actividad un 80%, los niveles de 5-HT cerebral disminuyen rápida y drásticamente. Por otro lado, cuando la actividad de la 5-HTP descarboxilasa es inhibida (en el mismo, o

mayor porcentaje), no se observan efectos sobre los contenidos cerebrales de 5-HT. Estos datos solamente explican la importancia de la actividad de la enzima limitante, la hidroxilación inicial. Ahora bien, es importante mencionar que este paso también depende de la presencia de oxígeno molecular, de manera que la formación de nuevas moléculas de 5-HT también está influida por los niveles de oxígeno en el tejido, de hecho, se ha demostrado que ratas a las que se les expone a condiciones donde respiran 100% de oxígeno, incrementan significativamente su síntesis de 5-HT (Cooper et al., 1996).

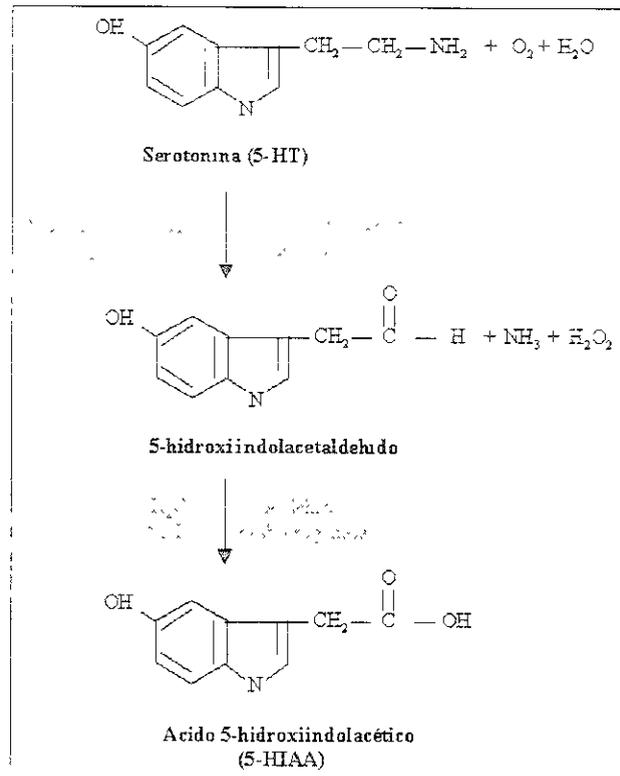


Figura 3.- Representación esquemática del metabolismo de la serotonina Modificado de Cooper et al (1996)

Si la situación de la 5-HT fuera como el caso de otros transmisores (por ejemplo las catecolaminas), se esperaría que la concentración misma de 5-HT podría afectar los niveles de actividad enzimática en el paso de la hidroxilación, sin embargo, cuando el catabolismo de la 5-HT es bioqueado por acción de inhibidores de la MAO, las concentraciones cerebrales de 5-HT se acumulan linealmente hasta llegar a niveles tres veces mayores que los sujetos control, lo que sugiere que la inhibición por concentración del producto final, al menos para la serotonina, es trivial. De manera semejante, si el eflujo de 5-HIAA proveniente del cerebro fuera bloqueado por acción de la droga probenecida (que aparentemente bloquea todas las formas de transporte de ácidos), los niveles de 5-HIAA también se incrementan linealmente por períodos prolongados de tiempo, sugiriendo otra vez que el paso inicial en la síntesis de 5-HT no es afectado por los niveles de

ninguno de los metabolitos subsecuentes. Así, dos posibilidades permanecen abiertas, la proporción de la síntesis inicial podría estar limitada únicamente por la disponibilidad del sustrato o de los cofactores requeridos (el triptófano, la pteridina y el oxígeno del torrente sanguíneo), o por otros sistemas de control más sutiles y estrechamente relacionados con la actividad cerebral (Cooper et al., 1996).

3.2.2 Anatomía y fisiología

A pesar de que inicialmente la farmacología neuroquímica asumía que la serotonina cerebral funcionaba como un transmisor, tuvieron que pasar más de 10 años para que se estableciera con certeza que la 5-HT está contenida en circuitos nerviosos específicos. Con la introducción de los métodos histológicos de fluorescencia, fue posible observar directamente ramificaciones nerviosas que contienen 5-HT; sin embargo, el mapeo de los sistemas 5-HT se ha llevado a cabo lentamente, pues el desarrollo de fluoróforos 5-HT se ha realizado con menor eficiencia en comparación con lo realizado con las catecolaminas. A pesar de que los cuerpos neuronales del núcleo del rafe pueden ser vistos con relativa facilidad, el análisis directo de las terminales nerviosas ha requerido de numerosas mediciones farmacológicas, tales como el tratamiento combinado de inhibidores de la MAO y grandes dosis de triptófano, métodos que por si mismos no proporcionan un mapeo discreto de las proyecciones. Más recientemente, se ha logrado mejorar los estudios de mapeo por medio de la aplicación combinada de inmunohistoquímica (inicialmente, dirigida a la triptófano hidroxilasa parcialmente purificada, y más recientemente para la localización directa de la 5-HT misma), del transporte axoplásmico anterogrado de aminoácidos radioactivos inyectados a las células identificadas como serotoninérgicas por fluorescencia histoquímica y del trazado retrogrado de células 5-HT desde campos terminales que se sospecha contienen proyecciones provenientes de los cuerpos celulares conocidos (Cooper et al., 1996).

Como resultado de los esfuerzos realizados por numerosos grupos de investigación, ahora se sabe que gran parte de las neuronas serotoninérgicas restringen su localización a algunos grupos celulares subyacentes o muy cercanos a la línea media en regiones del rafe, en el puente, y en regiones superiores del tallo cerebral (figura 4). En adición a los nueve núcleos serotoninérgicos (B1 a B9) originalmente descritos por Dahlström y Fuxe (1964, citados en Vergé & Calas, 2000), estudios más recientes de localización inmunocitoquímica para células 5-HT han detectado neuronas reactivas en el área póstrrema y en el *locus coeruleus* caudal, así como en la periferia de los núcleos interpedunculares. Particularmente en el rafe, los grupos celulares más caudales proyectan ampliamente a la médula oblongada y a la médula espinal; los más rostrales (*raphe dorsalis*, *raphe medianus*, y *centralis superior*, de B7 a B9), proporcionan extensa

inervación 5-HT al telencéfalo y diencefalo. Los grupos intermedios pueden proyectar a los grupos ascendentes y descendentes (figura 4) (Cooper et al., 1996, Feldman et al., 1997; Kandel, Schwartz & Jessell, 1991).

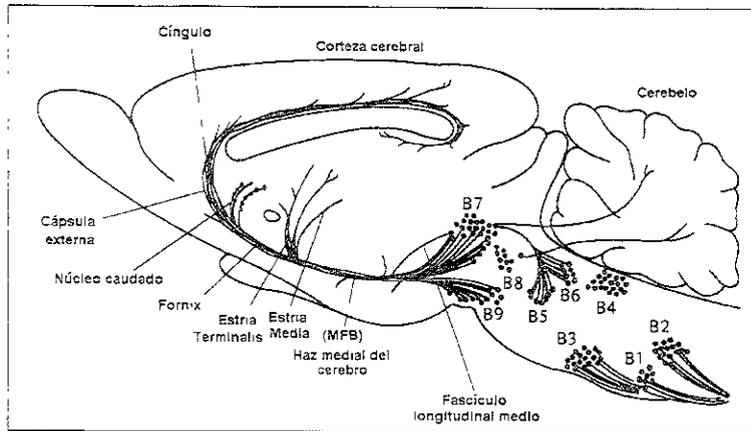


Figura 4 - Diagrama esquemático que muestra la distribución de las principales vías serotoninérgicas del SNC de rata Modificado de Cooper et al. (1996).

Se sabe, como regla general, que la mayoría de las neuronas del núcleo del rafé inervan campos terminales que se sobrelapan con regiones inervadas por neuronas norepinefrinérgicas y dopaminérgicas, aunque se han demostrado excepciones, tal es el caso del grupo B8 (*raphe medianus*), que aparentemente constituye un amplio componente de innervación 5-HT para el sistema límbico, mientras que las células de B7 (*raphe dorsalis*) proyectan con gran densidad al neocórtex, a las cortezas cerebral y cerebelar, y al tálamo (Cooper et al., 1996).

Estudios de inmunohistoquímica que emplean anticuerpos contra la 5-HT, han encontrado que la corteza cerebral de diversos mamíferos está inervada por dos tipos, morfológicamente diferentes, de terminales axónicas que contienen 5-HT: axones finos con pequeñas varicosidades que se originan del rafé dorsal, y axones moldeados por amplias varicosidades esféricas que se originan del rafé mediano. Estos dos tipos de fibras 5-HT tienen distribuciones laminares y regionales distintas y son diferencialmente sensitivas a los efectos neurotóxicos de ciertos derivados de la amfetamina, incluyendo el 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), referido más comúnmente como "éxtasis". Los axones más finos han mostrado mayor sensibilidad a los efectos neurotóxicos de la MDMA que los axones más gruesos, ya que la pérdida de los primeros por efecto de la MDMA puede durar meses e incluso producir daños permanentemente (Cooper et al., 1996).

De la información citada anteriormente, se puede sugerir con relativa certeza que la transmisión 5-HT no ocurre únicamente en las células nerviosas, sino que también puede llevarse a cabo en tractos específicos o en algunas proyecciones nerviosas. Al respecto de los efectos de la serotonina a nivel celular, se ha encontrado que la aplicación electroforética de 5-HT en áreas cerebrales que contienen neuronas con actividad eléctrica espontánea, la mayoría de éstas disminuye su tasa de descarga. Los efectos típicamente observados se prolongan mucho más que la corriente microelectroforética, sin embargo, se ha observado que en otras regiones cerebrales la serotonina produce un pronunciado incremento de la tasa de disparo (Cooper et al., 1996).

Posteriores análisis electroforéticos de la actividad 5-HT, han dirigido su atención a las neuronas del núcleo facial motor (VII nervio craneal), donde la innervación de las fibras 5-HT ha sido bien documentada. Los registros intracelulares de éstas células han mostrado que la 5-HT tiene una acción despolarizante lenta, acompañada por un modesto incremento en la resistencia de la membrana, hecho que facilita la respuesta de estas neuronas a otras entradas excitatorias, aunque en el sentido estricto, tales efectos no están exactamente en armonía con las características que emergen de dicha acción moduladora, pues los cambios iontoforéticos que produce por sí misma la 5-HT afectan al potencial y la resistencia de la membrana: de manera que sería importante determinar si la activación de una vía serotoninérgica, a niveles que por sí misma no cambie las propiedades de membrana, modificaría los patrones de respuesta de una célula blanco con respecto de sus otras entradas, análogamente a los efectos descritos para conexiones noradrenérgicas.

La investigación electrofisiológica relacionada con algunos tractos serotoninérgicos específicos, indican que la 5-HT produce principalmente (aunque no exclusivamente) efectos inhibitorios, mientras que dichas vías conducen lentamente, como se esperaría para los axones de calibre fino, el proceso sináptico de la mediación parece ser relativamente rápido (Cooper et al., 1996).

3.2.3 Receptores

Para comprender la forma en que un neurotransmisor funciona dentro de una determinada área del sistema nervioso, después de que ha sido localizado en dicha región, es necesario identificar sus blancos y los mecanismos de transducción, en otras palabras, sus receptores (Vergé & Calas, 2000). La historia de los receptores para la 5-HT inicia con los trabajos de Gaddum y Picarelli (1957), quienes describieron dos subtipos de receptores, llamados "D" y "M", basados en la capacidad de ser bloqueados por la dibenzilina y la morfina respectivamente. Con el desarrollo de las técnicas de "binding" en los 70's y la progresiva

disponibilidad de ligandos “selectivos”, se posibilitó la caracterización de algunos subtipos de receptores 5-HTérgicos (Vergé & Calas, 2000). Más recientemente, se han identificado un gran número de genes que codifican subtipos de receptores específicos (Hoyer & Martin, 1997) y se han descrito las correspondientes distribuciones de RNAm (Boess & Martin, 1994). Además, la disponibilidad de un creciente número de anticuerpos específicos, ha permitido la realización de estudios de localización de receptores 5-HTérgicos a nivel celular y subcelular.

El empleo de técnicas de biología molecular ha tenido gran impacto en el campo de la investigación de la serotonina, contribuyendo al descubrimiento de nuevos receptores 5-HTérgicos, mismos que ahora han sido asignados a una de siete familias (5-HT₁₋₇), conformando así, un total de 14 subtipos de receptores 5-HTérgicos (en mamíferos) que estructural y farmacológicamente poseen propiedades diferentes. El intenso escrutinio ha revelado gran parte de las propiedades funcionales de diferentes subtipos de receptores, por ejemplo, que la mayoría de las familias de receptores 5-HTérgicos tienen siete dominios transmembranales y que son receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G (proteína que tiene la capacidad para unir nucleótidos de guanina), excepto para el subtipo de receptor 5-HT₃, que está acoplado a un canal iónico (Barnes & Sharp, 1999). En el cerebro intacto, la función de los receptores puede ser asociada inequívocamente a respuestas fisiológicas específicas, que van desde la modulación de la actividad neuronal y la liberación de transmisores, hasta cambios conductuales (figura 5).

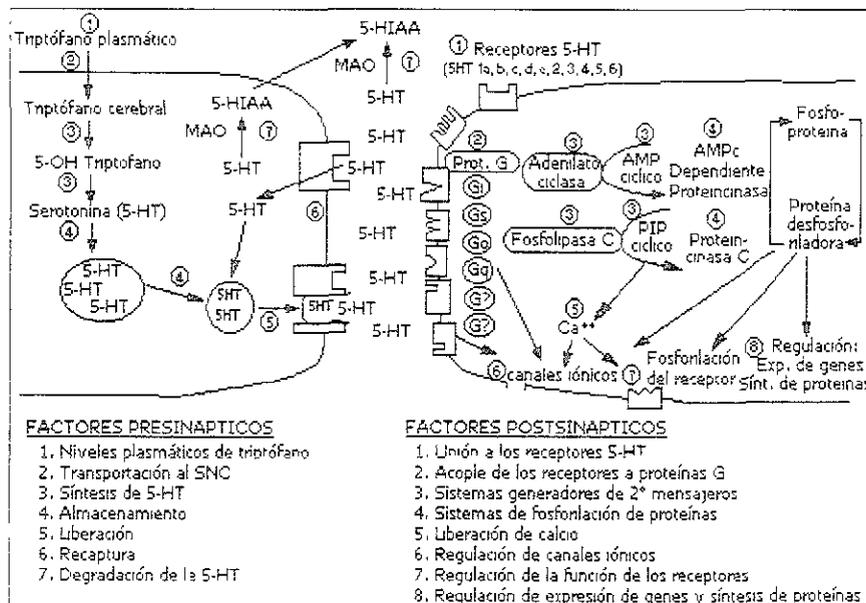


Figura 5.- Representación esquemática de los factores pre y postsinápticos de la transmisión serotoninérgica

Modificado de Sanders-Bush y Canton (2000)

Actualmente, 14 subtipos de receptores para la serotonina han sido definidos y caracterizados, basados en estudios farmacológicos, por el desarrollo de radioligandos selectivos y otras técnicas de biología molecular. En la tabla 1 se presentan las distintas familias, los subtipos de receptores que han sido incluidos en ellas y en resumen, las vías de transducción de señales asociados a cada uno de éstos y en general, su distribución.

Para el caso específico de este trabajo, únicamente se hará mención de algunas particularidades del subtipo de receptor 5-HT_{1A}, fundamentándose esto, en la evidencia existente de que dicho receptor está fuertemente vinculado a los efectos hiperfágicos de algunas drogas serotoninérgicas (Lucky, 1998), particularmente regulando el tamaño de los episodios alimentarios (Simansky & Vaidya, 1990).

Receptores 5-HT_{1A}

Estructura

El receptor 5-HT_{1A} (rata, ratón y humano) fue el primer receptor para la serotonina que fue completamente secuenciado. Los receptores 5-HT_{1A}, tanto de humanos como de ratas, fueron identificados por revisión de la librería genómica para las secuencias homólogas de los receptores β₂-adrenérgicos. La investigación de las formas mutantes del receptor han establecido un solo residuo aminoácido en el séptimo dominio transmembranal (Asn 385), lo que le confiere alta afinidad del receptor para ciertos ligandos de los receptores β-adrenérgicos. El receptor 5-HT_{1A} de rata (422 aminoácidos) tiene un 89% de homología con el receptor humano, y el gen que lo codifica carece de intron y tiene una estructura terciaria típica de siete dominios transmembranales, con sitios de glicosilación y fosforilación. El receptor humano ha sido localizado en el cromosoma 5 (5q11.2-q13) (Barnes & Sharp, 1999).

Distribución

La distribución de los receptores 5-HT_{1A} ha sido mapeada extensamente por autorradiografía usando una amplia variedad de ligandos, que incluyen a la [³H]-5-HT, al [³H]-8-OH-DPAT, la [³H]-ipsapirona, el [¹²⁵I]-BH-8-MeO-N-PAT y más recientemente la [¹²⁵I]-p-MPPI y la [³H]-WAY 100 635 (Barnes & Sharp, 1999), aunque el [³H]-8-OH-DPAT sigue siendo uno de los ligandos más populares (a pesar de su afinidad por los sitios de unión 5-HT₇) (Glennon, Dukat & Westkaemper, 2000).

Tabla 1

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS SUBTIPOS DE RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS

Familia	Subtipos de receptor	Proteína G	Vía efectora	Distribución
5-HT₁	5-HT _{1A}	G _i	Inhibición de la adenilato ciclasa	Áreas límbicas (principalmente hipocampo), <i>septum</i> lateral, cíngulo, corteza entorinal, núcleo del rafé (dorsal y mediano). Sustancia nigra, globo pálido.
		G _i	Apertura de canales K ⁻	
		G _o	Cierre de canales Ca ²⁺	
	5-HT _{1B}	G _i	Inhibición de la adenilato ciclasa	Globo pálido, sustancia nigra, caudado putamen, hipocampo.
	5-HT _{1D}	G _i	Inhibición de la adenilato ciclasa	
5-ht _{1E}	G _i	Inhibición de la adenilato ciclasa	Corteza (principalmente en corteza entorinal), caudado putamen, hipocampo y amígdala.	
5-ht _{1F}	G _i	Inhibición de la adenilato ciclasa	Hipocampo, corteza (cíngulo y corteza entorinal), rafé dorsal	
5-HT₂	5-HT _{2A}			Neocorteza, corteza entorinal y piriforme, núcleos caudado y acumbens, tubérculo olfatorio e hipocampo
	5-HT _{2B}	G _q	Hidrólisis fosfoinositida	Cerebelo, <i>septum</i> lateral, hipotálamo, amígdala.
	5-HT _{2C}			Plexo coroide, corteza (olfatoria, piriforme, retrosplenial y giro del cíngulo), sistema límbico (núcleo caudado, sustancia nigra).
5-HT ₃	ninguna		Apertura de canal catiónico (K ⁻)	Principalmente en el complejo nuclear del vago (núcleos del tracto solitario y dorsal motor del vago, <i>área póstrema</i>), hipocampo, amígdala, capas superficiales de la corteza cerebral, núcleo caudado y putamen.
5-HT ₄		G _s	Activación de la adenilato ciclasa	Sistemas nigroestriatal y mesolímbico.
5-ht _{5A}			Modulación de la adenilato ciclasa?	Cerebro anterior y cerebelo.
5-ht _{5B}		G ₇	Estimulación de la fosfolipasa C?	Tejido periférico (corazón, riñón, lengua, hígado e intestino)?, hipotálamo, estriado, tálamo, cerebelo, puente y médula oblongada?
5-ht ₆		G _s	Activación de la adenilato ciclasa	Tubérculo olfatorio, núcleos acumbens y caudado, hipocampo, y en tejido periférico (estómago y glándula adrenal).
5-HT ₇		G _s	Activación de la adenilato ciclasa	Tálamo, hipotálamo, hipocampo, corteza cerebral y amígdala.

Familias y subtipos de receptores 5-HTérgicos. vías efectoras y distribución Modificado de Cooper et al (1996), Barnes y Sharp (1999). Nomenclatura acorde con lo sugerido por la IUPHAR.

Diversos estudios han concluido que las regiones que expresan mayor densidad de sitios de unión y alta expresión de RNAm de los receptores 5-HT_{1A} son las regiones límbicas, notablemente en el hipocampo, en el *septum* lateral, en algunas regiones corticales (particularmente en el giro del cíngulo y en la corteza entorhinal), así como en el *rafé* mesencefálico (*dorsalis* y *medianus*) (Barnes & Sharp, 1999; Glennon et al., 2000); adicionalmente, han sido identificadas otras regiones del SNC en las que existen receptores 5-HT_{1A}, como es el hipotálamo (Newberry, 1992), el *locus ceruleus* caudal (Charlety, Aston-Jones, Akaoka, Buda & Chouvet, 1991) y en el núcleo laterodorsal tegmental (Luebke, Greene, Semba, Kamond, McCarley & Reiner, 1992). Las neuronas serotoninérgicas, particularmente las del núcleo del *rafé*, pueden ser inhibidas por su propio transmisor, la 5-HT, debido a que en la cercanía del soma los receptores 5-HT_{1A} se localizan como receptores somatodendríticos. Funcionalmente, se ha encontrado que los receptores somatodendríticos 5-HT median la inhibición colateral dentro del núcleo del *rafé* (Aghajanian, Sprouse & Rasmussen, 1987), aunque este subtipo de receptor puede localizarse también postsinápticamente en otras regiones cerebrales (Glennon et al., 2000).

Efectos funcionales mediados por los receptores 5-HT_{1A}

Segundos mensajeros.- Los receptores 5-HT_{1A} están negativamente acoplados a proteínas G, es decir, la activación del receptor conduce a la inhibición de la adenilato ciclasa, resultando consecuentemente en una disminución de la formación de AMPc (Barnes & Sharp, 1999), aunque existen reportes de que este subtipo de receptores también puede estar acoplado positivamente a la adenilato ciclasa (Fayolle, Fillion & Barone, 1988). Otros efectos asociados a la activación de los receptores 5-HT_{1A} son el decremento intracelular de Ca²⁺, activación de la fosfolipasa C, e incluso el incremento de Ca²⁺ intracelular (Barnes & Sharp, 1999) (figura 6).

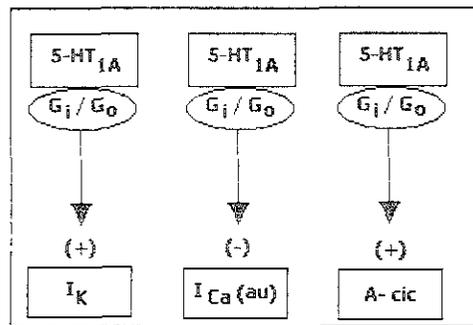


Figura 6.- Representación esquemática de tres vías de transducción conocidas para los receptores 5-HT_{1A}. El incremento en la corriente rectificadora entrante de K⁺ (I_K); la disminución de corriente de alto umbral de Ca²⁺ (I_{Ca} (au)); y la inhibición de la adenilato ciclasa (A-cic). Todas estas acciones son mediadas por proteínas G_i o G_o sensitivas a la toxina *pertussis*. Modificado de Aghajanian (2000).

Liberación de neurotransmisores.- Los agonistas de los receptores 5-HT_{1A} inducen la caída en la liberación de 5-HT en regiones del cerebro anterior, efecto que se relaciona con la activación de los receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos del área del rafe. En el caso de la acetilcolina, se sabe que la 8-hidroxi-2-(di-*n*-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) incrementa su liberación en tejidos corticales e hipocampales. Adicionalmente, se ha observado que con la activación de los receptores 5-HT_{1A} también modifica la liberación de noradrenalina, pues agonistas como la 8-OH-DPAT producen incrementos en su liberación en el hipotálamo, el hipocampo, en la corteza frontal y en el área ventral tegmental (Barnes & Sharp, 1999).

Respuestas electrofisiológicas.- Con respecto al comportamiento electrofisiológico de los receptores 5-HT_{1A}, se ha reportado que las respuestas hiperpolarizantes producidas por la 5-HT se presentan en una amplia variedad de neuronas en la médula espinal, el tallo cerebral y en el diencefalo. En general, estas respuestas han sido atribuidas a los receptores 5-HT_{1A}. Por ejemplo, en las neuronas sensoriales del ganglio de la raíz dorsal, se ha reportado que receptores 5-HT₁-like reducen el componente de calcio de los potenciales de acción, hiperpolarizaciones que pueden ser mimetizadas con agonistas 5-HT_{1A}, como la 8-OH-DPAT (Aghajanian, 2000); en las células de Purkinje del cerebelo, la 5-HT induce inhibición también mediada por este subtipo de receptor. Con la estimulación eléctrica focal (en rebanadas) del núcleo del hipogloso se evocan potenciales postsinápticos inhibitorios, mismos que están mediados por 5-HT endógena que actúa sobre los receptores 5-HT_{1A}, activando conductancia de K⁺ (Bobker & Williams, 1990). En el hipotálamo ventromedial y en el *septum* lateral, la 5-HT produce efectos inhibitorios mediados por los receptores 5-HT_{1A}, también por la activación de conductancias de potasio (Aghajanian, 2000).

3.3 Conducta alimentaria

La conducta alimentaria refleja la interacción entre el estado fisiológico del organismo y las condiciones ambientales. Blundell y Hill (1986) propusieron un modelo en el cual las variables fisiológicas incluían el balance de varios neuropéptidos y neurotransmisores, el estado metabólico, la tasa metabólica, la condición del tracto gastrointestinal, la cantidad de tejido de almacenamiento, y los receptores para el gusto y el olfato. Las condiciones ambientales incluían las características del alimento tales como sabor, textura, novedad, accesibilidad, composición nutricional, y otras condiciones externas tales como temperatura ambiente, presencia de otras personas y los factores estresantes. En otras palabras, la formulación de Blundell y Hill consiste en que la capacidad de controlar la ingesta de nutrientes, para satisfacer necesidades corporales, requiere de mecanismos especiales para armonizar la información fisiológica del medio

“interno” con la información alimentaria en el ambiente externo.

Los “centros” alimentarios hipotalámicos contribuyen con diversas interacciones neuroreguladoras complejas que incluyen un sistema periférico de saciedad (hormonas gastrointestinales y pancreáticas liberadas por acción del paso del alimento a través del tracto gastrointestinal) y una amplia red neural que afecta a la alimentación desde el cerebro. Cuando un agente exógeno (agentes farmacológicos, agonistas o antagonistas de los neurotransmisores presentes en el hipotálamo, o péptidos como la CCK o el neuropéptido Y) se administra a un sujeto (animal o humano), no solo se activa un sistema específico de receptores que inducen respuestas específicas, sino que también puede influir sobre algunos procesos motivacionales (hambre, apetito, saciedad y satisfacción) (Blundell & Hill, 1986). Las capacidades perceptivas (visión y sentidos químicos, gusto y olfato) son capaces de identificar las características del alimento en el ambiente y desencadenar mecanismos para vincular las consecuencias bioquímicas del alimento ingerido con la estructura de la forma consumida. Así, un control sobre la selección de los alimentos debe implicar respuestas condicionadas e incondicionadas (Blundell & Hill, 1987).

3.3.1 Farmacología de la alimentación

Una de las hipótesis más importantes en el campo de la neurofarmacología de la conducta alimentaria es que la serotonina está fuertemente relacionada al proceso de saciedad (Blundell, 1984) y a la ingesta voluntaria de carbohidratos, pues se asume que los sistemas serotoninérgicos hipotalámicos son capaces de discriminar diferentes efectos metabólicos en la dieta, de manera que los niveles de triptófano (principal precursor de la 5-HT) y de 5-HT se incrementan cuando el sujeto ingiere una dieta rica en carbohidratos, y como consecuencia el sujeto deja de ingerir dicho nutrimento (Wurtman & Wurtman 1977, 1979; Fernstrom & Wurtman, 1973) (figura 7); en apoyo a ésta hipótesis, se ha establecido que la administración de drogas que incrementan la actividad serotoninérgica en el SNC (agonistas 5-HT, inhibidores de recaptura, y drogas que incrementan la liberación de 5-HT) suprimen la ingesta de alimento, mientras que los antagonistas serotoninérgicos incrementan la ingesta de alimento (Cooper, 1992). Sin embargo, se ha sugerido que lo anterior no puede ser aplicado como regla general, pues algunas investigaciones sugieren que el control serotoninérgico de la conducta alimentaria puede tener efectos tanto supresores como estimulantes, ya que se ha observado que la activación selectiva de los receptores 5-HT_{1B}, y probablemente los 5-HT_{1C} (en la clasificación actual 5-HT_{2C}), sea la responsable de los efectos supresores de la ingesta de alimento, mientras que los receptores 5-HT_{1A} mediarían la hiperfagia (Leibowitz & Alexander, 1998).

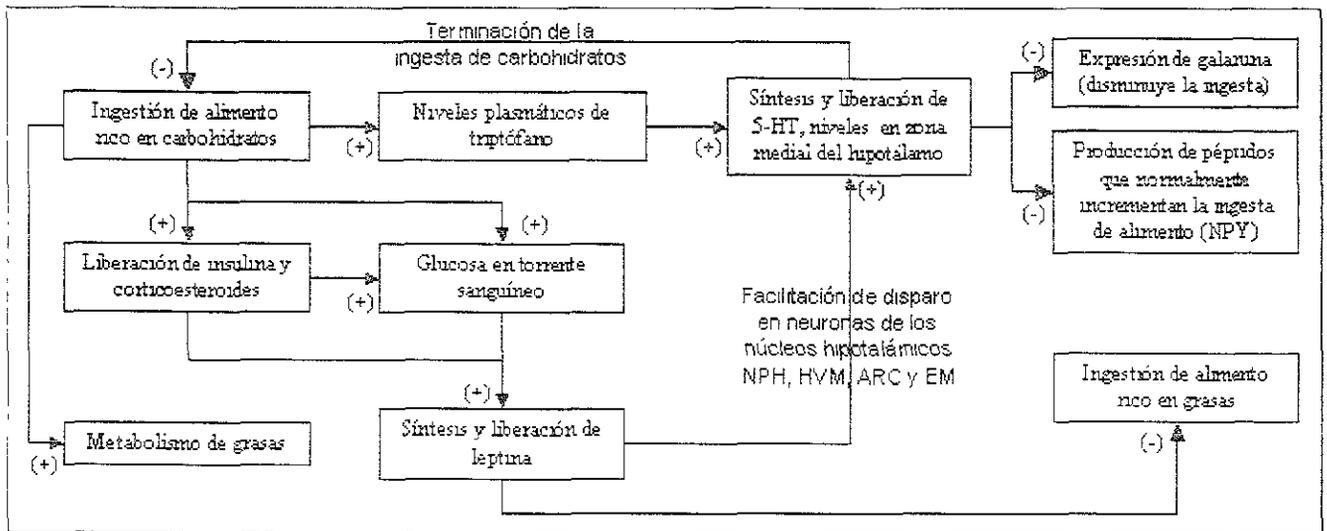


Figura 7 - Representación esquemática de un modelo de saciedad. Abreviaturas: NPH, núcleo paraventricular hipotalámico, HVM, hipotálamo ventromedial; ARC, núcleo arqueado; EM, eminencia media; NPY, neuropéptido Y

Así, la investigación sobre los subtipos de receptores 5-HTérgicos, se ha llevado a cabo con éxito utilizando agonistas y antagonistas selectivos, lo que ha generado el conocimiento de que principalmente los receptores del subtipo 1A, 1B y 2C, están fuertemente vinculados con el control de la ingestión de alimentos (Lucky, 1998). Resulta pues interesante, que los patrones conductuales producidos por la activación de estos receptores implican diferentes mecanismos conductuales, donde los receptores subtipo 1B y 2C aparentemente son los responsables de regular el tamaño de los episodios alimentarios, mientras que los 1A interrumpen la continuidad de la ingestión de alimento (Simansky & Vaidya, 1990). En adición, la activación de los receptores 5-HTérgicos produce una reducción selectiva de la ingestión de carbohidratos (Leibowitz, 1993). De manera tal, la activación de cada uno de los diferentes subtipos de receptores puede ser necesaria para la completa expresión de la saciedad conductual (Lucky, 1998).

Diversos estudios han profundizado en el esclarecimiento de los mecanismos serotoninérgicos hipotalámicos, caracterizando el papel funcional que tienen sobre la conducta alimentaria algunos receptores 5-HTérgicos específicos, como los 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, principalmente.

Al respecto de los receptores tipo 5-HT_{1A}, Fletcher y Coscina (1993) sugieren que agonistas de éste receptor, incluyendo la 8-OH-DPAT, la ipsapirona y la gepirona, han mostrado consistentemente que pueden incrementar la ingesta de alimento, particularmente la de carbohidratos (Leibowitz, Alexander, Cheung & Weiss, 1993), mientras que la administración de agonistas de los receptores 5-HT_{1B} la disminuyen (Walsh et al., 1994). Evidencia adicional de la participación de los receptores 5-HT_{1A} ha sido

proporcionada por las observaciones de que la administración del antagonista WAY100635 (vía i.p.), aunque no modifica de manera importante la ingesta de alimento, sí potencia significativamente el efecto hipofágico del citalopram (inhibidor de la recaptura de 5-HT) aplicado en el núcleo del rafe (Grignaschi et al., 1998), por otro lado Hoyer et al. (1994) subrayan el efecto hiperfágico de la acción agonista 5-HT_{1A} de la 8-OH-DPAT, la gepirona, la bupirona y la ipsapirona. Según Hoyer et al., el número de antagonistas selectivos es relativamente limitado, y al parecer el más significativo es el análogo arilpiperazina 1-(2-metoxifenil)-4-[4-(ftalimido)butil]piperazina HBr (NAN-190) (Glennon et al., 1988), además del MDL 73005, el 5-F-8-OH-DPAT, el BMY 7378, el SDZ 216525, y el relativamente reciente WAY 100135.

Investigaciones más recientes analizan los efectos ansiolíticos de algunos compuestos antagonistas tipo 5-HT_{1A}, como el WAY 100635, el SDZ 216525 y la NAN-190, demostrando por un lado, la participación de mecanismos de los receptores 5-HT_{1A} en la ansiedad, de manera que los antagonistas de este subtipo de receptor pueden tener un uso terapéutico potencial, pues presentan un perfil indicativo de reducción de la ansiedad, y por otra parte, que la NAN-190 antagoniza eficazmente la estimulación adrenérgica y en menor grado a los receptores 5-HT_{1A}, en ratones Swiss Webster (Cao & Rogers, 1997); contrariamente, Hashimoto, Inoue y Koyama (1997) sugiere que si bien es cierto que la NAN-190 no es un antagonista puro, pues es capaz de activar receptores somatodendríticos (adrenérgicos y serotoninérgicos), dicha actividad intrínseca es mucho menor que la que se realiza sobre los receptores 5-HT_{1A}, además de que es capaz de bloquear los efectos antieméticos de potentes agonistas de receptores subtipo 1A localizados en el núcleo del rafe (Wolff & Leander, 1994; Glennon et al., 1988).

Con relación a los receptores 5-HT_{2C}, se ha encontrado que participan en una variedad de procesos como la locomoción, la conducta alimentaria y la anorexia nerviosa, y en general, antagonistas como la spiperona, la ketanserina o la pipamperona requieren dosis significativamente altas para producir antagonismo (Hoyer et al., 1994). A pesar de ello, se ha observado que el antagonista 5-HT_{2C}, ciproheptadina, antagoniza competitivamente los efectos de la serotonina, por medio del bloqueo de los receptores mencionados, estimulando el apetito e incrementando el peso corporal (López & Islas, 1990; Fantino, Brondel, Swiergiel & Lebec, 1990).

Por otro lado, el estudio de las funciones específicas de los sistemas neurotransmisores ha sido en gran medida favorecido por los adelantos en la neurofarmacología, y el caso de los sistemas monoaminérgicos no ha sido la excepción, pues el desarrollo de neurotoxinas cada vez más específicas, tales como la 6-hidroxidopamina (6-OH-DA) y la 5,6- ó 5,7-dihidroxitriptamina (5,6-DHT y 5,7-DHT respectivamente)

han sido utilizados en investigación neurobiológica por muchos años. Estas neurotoxinas que destruyen preferencialmente neuronas catecolaminérgicas o serotoninérgicas, siguen siendo de gran utilidad en la investigación de mecanismos neurales básicos (Meyer-Bersntein, Elizabeth, Morin & Lawrence, 1998; Currie, Coscina & Fletcher, 1998; Plaznick, Jessa & Nazar, 1997; Lehmann et al., 2000). Otras neurotoxinas descubiertas posteriormente, la *N*-(2-cloroetil)-*N*-etil-bromobenzilamina (DSP-4) o la 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) son más selectivas para los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos respectivamente y cruzan más fácilmente la barrera hematoencefálica, ejerciendo importantes efectos sobre el cerebro después de su administración sistémica (Baumgarten & Björklund, 1976; Plaznick et al., 1997).

La lesión de los sistemas serotoninérgicos producida por los análogos 5-HT 5,6-DHT y 5,7-DHT (Baumgarten & Björklund, 1976) ha sido empleada como una herramienta que permite obtener información valiosa y altamente específica, sin embargo, presenta desventajas desde el punto de vista de la investigación neurofarmacológica, pues dichos compuestos no son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que ha sido necesario utilizar conjuntamente otras técnicas, como la administración central (intracraneal, intraventricular) y sobre sinaptosomas para disminuir eventualmente sus limitaciones.

Con respecto de los efectos de la 5,6-DHT sobre vías serotoninérgicas y noradrenérgicas, se ha observado que disminuye la recaptura de [¹⁴C]5-HT en un 90% sin afectar a la recaptura de [³H]Noradrenalina, después de 21 días de la aplicación del citotóxico, esto en preparaciones sinaptosomales de corteza cerebral de rata (Berge, Fasner, Tveiten & Hole, 1985). Adicionalmente, se ha encontrado que la 5,6-DHT puede producir la liberación de la 5-HT vesicular, pasando primero al citoplasma, y después al espacio sináptico; además de producir la muerte de un gran número de neuronas serotoninérgicas, de manera que son afectados la síntesis, almacenamiento y metabolismo de la 5-HT (Wolf & Bobik, 1988). Es ampliamente aceptado que las propiedades neurodegenerativas de la neurotoxina serotoninérgica, 5,6-DHT son el resultado de su autooxidación en el SNC (Sing & Dryhurst, 1990). Los mecanismos sugeridos para la acción de la 5,6-DHT, consisten en la generación de radicales oxígeno y la unión irreversible de derivados quinone, formados en la oxidación de la neurotoxina (Del Río, Pérez-Otaño, Herrero & Obeso, 1993), lo que trae como resultado la reducción de las concentraciones de 5-HT entre un 60% y 80%, dependiendo de las dosis y de las regiones anatómicas en que se administra (Lehmann et al., 2000; Fletcher, Korth & Chambers, 1999).

3.3.2 Herramientas metodológicas

Algunos de los modelos desarrollados para estudiar la alimentación en animales, también han sido utilizados con éxito en los seres humanos. Inicialmente, los modelos animales utilizaron la privación del alimento para inducir ingestión de alimento, o bien, se observaban los efectos de lesiones hipotalámicas.

Posteriormente, se emplearon agentes farmacológicos, agonistas o antagonistas de los neurotransmisores presentes en el hipotálamo, para probar sus efectos sobre la conducta alimentaria. En este caso, se utilizó el análisis microestructural de comportamiento alimentario, que consiste en la medición simultánea de diversas conductas tales como beber, actividad locomotora, descanso, y la ingesta de alimento de animales, dentro de un intervalo corto de tiempo. Blundell y Latham (1979) utilizaron el análisis microestructural para obtener datos extensos sobre manipulaciones serotoninérgicas y su relación con conductas de alimentación. Por medio de este procedimiento ha sido posible demostrar que la conducta alimentaria (de mamíferos) comprende secuencias conductuales complejas que se llevan a cabo de manera discontinua, alternando episodios en los que el animal come y períodos de tiempo en los que deja de comer, donde los parámetros más comúnmente evaluados son la frecuencia, la duración, los tiempos entre episodios o TEEPs, y la tasa local de alimentación, además de la medición del tiempo de la ocurrencia de conductas incompatibles con la alimentación, beber y dormir (Mancilla, 1994).

La metodología en la que se proporcionan dietas variadas y paladeables fue utilizada para producir obesidad experimental en animales. Este paradigma de autoselección dietaria, empleado por Ritcher en 1943 (citado en Blundell, 1986) permite el estudio de los efectos de la administración de agentes farmacológicos y de hormonas sobre el consumo de macronutrientes (grasas, proteínas, y carbohidratos).

Por otro lado, los estudios que relacionan la actividad serotoninérgica con la conducta alimentaria han proporcionado un útil modelo analítico de la forma en que múltiples componentes farmacológicos, fisiológicos y anatómicos, se integran para la regulación funcional de una conducta tan compleja. En los modelos animales y humanos, los agentes liberadores de serotonina (5-HT), tales como la fenfluramina y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés), como la fluoxetina y la sertralina, han relacionado a la 5-HT con el control inhibitorio de la ingestión de alimentos (Simansky, 1996). Los estudios conductuales, por su parte, han mostrado cómo es que dichos agentes son capaces de reducir la tasa de alimentación, así como la duración de los episodios alimentarios, hecho que sugiere que el

incremento de la transmisión serotoninérgica produce una cesación de la ingestión de alimento, específicamente, incrementando la satisfacción (Mcguirk, Muscat & Willner, 1992).

Método

Sujetos.- Se utilizaron 48 ratas macho de la cepa Wistar, con un peso de 220 a 240g (Bioterio General de la FES Iztacala, UNAM).

Fármacos.- NAN-190 (1-(2-metoxifenil)-4-[4-(ftalimido)butil]piperazine HBr) (Research Biochemical International), 5-Hidroxitriptamina (5-HT) sulfato de creatinina (Sigma Chemicals), 5,6-dihidroxitriptamina (5,6-DHT) (Sigma Chemicals). La 5-HT y la 5,6-DHT fueron diluidas en solución salina al 0.9 %, la NAN-190 se diluyó en DMSO (Sigma chemicals) al 0.6% y se adicionó solución salina al 0.9% hasta obtener el volumen deseado. La concentración para todas las drogas fue de 2 µg en volumen de 1 µl y fueron administradas vía intracanalular en el núcleo paraventricular hipotalámico del lado derecho.

Dietas.- Proteínas, carbohidratos y grasas. La dieta de proteínas consistió en proteína aislada de soya al 91.5% (Supro 500E isolated soy protein, distribuida por Protein Technologies International, Inc. Checkerboard Square. St. Louis, MO). La dieta de carbohidratos fue compuesta por harina de maíz (Maseca, Maíz nixtamalizado, de Molinos Azteca de Chalco, S.A. de C.V., planta Teotihuacan). La dieta de grasa fue manteca vegetal (Inca, elaborada por Anderson Clayton & Co., Tultitlan Estado de México).

Situación Experimental.- Los sujetos permanecieron en cajas individuales, en las cuales tuvieron disponibles *ad libitum* cada uno de los tres nutrimentos (Carbohidratos, Proteínas y Grasas) en comederos individuales y agua. El ciclo de luz/obscuridad de 12x12 hr fue invertido y controlado por un dispositivo de encendido y apagado automático, las observaciones se realizaron al inicio del período de obscuridad.

Materiales y aparatos.- Se empleó una videgrabadora VHS Ikegamy Time-Lapse, una cámara de circuito cerrado (para bajas intensidades de luz), un vibratomo Ampden, taladro Foredom 18.000 rpm max, balanza de precisión Sartorius (500 g), balanza analítica Metler H80, portaobjetos, cubreobjetos, jeringas de 1 ml, agujas de acero 23 x 25 mm (cánulas ajustadas a 13 mm), agujas dentales calibre 30, microjeringa Hamilton de 10 µl, micromanguera de plástico, estuche de disección, tornillos de acero de 4 x 1.5 mm, cemento acrílico dental (dissuelto en metacrilato) y aparato Estereotáxico Estelar.

Registro conductual.- Se realizaron dos registros de duración continua (20 min cada uno) por medio de un dispositivo computarizado que recibía las señales de sensores instalados en cada uno de los comederos y bebederos de las cajas habitación, y que a su vez cuantificaron los accesos a los mismos; dicho dispositivo

fue controlado por una computadora personal, donde los datos obtenidos se procesaron para la obtención de los parámetros conductuales en cuanto a *frecuencia* (número de episodios alimentarios), *duración* (promedio en segundos de la extensión de los episodios alimentarios), los *tiempos entre episodios o TEEPs* (promedio en segundos del tiempo transcurrido entre los episodios de alimentación), y la *tasa local de alimentación* (razón de alimento consumido/duración), además de la medición del tiempo de la ocurrencia de conductas incompatibles con la alimentación: *otras* (toda conducta distinta a los episodios alimentarios), *beber* y *descansar*. Cada uno de los registros de duración continua fue videograbado en formato VHS y visualizado en un monitor de alta resolución, que recibía la señal de una cámara de circuito cerrado. Fueron realizados dos registros conductuales por cada una de las sesiones (experimental y control), el primero a los diez minutos de las inyecciones (período 1, 12:00 hr) y el segundo una hora después (período 2, 12:50 hr), esto con la finalidad de saber si los efectos de las drogas se mantenían una hora después de su administración.

Habitación.- Una vez obtenidas las referencias exactas para implantar las cánulas en la región del NPH (núcleo paraventricular hipotalámico), se expuso a los sujetos durante una semana a las condiciones experimentales: ciclo invertido de luz/oscuridad de 12x12 hr y dieta (proteínas, carbohidratos y grasas).

Cirugía.- Los sujetos fueron anestesiadas con pentobarbital Sódico (0.55 mg/kg/ip), y estando bajo los efectos del barbitúrico, se colocaron en el aparato estereotáxico y se realizó un corte longitudinal en la piel para dejar descubiertos los huesos craneales, con el taladro se perforó uno de ellos según las referencias previamente obtenidas (a partir de bregma) con las pruebas de azul de metileno para implantar la cánula en el área del NPH, posteriormente se realizó una perforación adicional para fijar un tornillo de acero inoxidable, una vez colocados el tornillo y la cánula, se agregó cemento acrílico dental para que ésta última quedara fija al cráneo, y finalmente se suturó. Las referencias exactas fueron obtenidas a partir de la corrección (por pruebas de ensayo y error con azul de metileno) de las coordenadas estereotáxicas sugeridas por Paxinos y Watson (1986) para el núcleo paraventricular hipotalámico del lado derecho, quedando finalmente de la siguiente forma: AP=-1.4mm, L=-0.4mm, h=-6.4mm.

Diseño experimental.- Después de 5 días de recuperación operatoria, los sujetos fueron asignados a uno de seis grupos. En la siguiente tabla se muestran dichos grupos y el orden en que recibieron el tratamiento:

Tabla 2
DISEÑO EXPERIMENTAL

<u>Grupos</u>		<u>Tratamientos</u>
Vehículo	No lesión (n=8)	Vehículo +
	Lesión (n=7)	Vehículo
5-HT	No lesión (n=10)	Vehículo +
	Lesión (n=7)	5-HT
NAN-190	No lesión (n=7)	NAN-190 +
	Lesión (n=9)	5-HT

Para los grupos lesionados, se aplicó 5,6-DHT (2 μ g) 9 días antes de iniciar las sesiones experimentales en volumen de 1 μ l a una velocidad de infusión de 0.1 μ l x min. La administración de NAN-190 (2 μ g) fue 10 minutos antes de la 5-HT (2 μ g), ambas a velocidad de infusión de 0.3 μ l x min, en el caso de las sesiones en que se aplicaba sólo vehículo el intervalo de tiempo y la velocidad de infusión fueron los mismos, 10 minutos después de la última inyección se procedió a la grabación de los registros conductuales, al iniciar el período de obscuridad. Posterior a las inyecciones, los sujetos fueron colocados en su caja habitación frente a una cámara de vídeo de circuito cerrado y se grabaron 2 períodos por cada una de las sesiones, para realizar los registros de duración continua, a los diez minutos de las inyecciones (período 1, 12:00 hr), y una hora después (período 2, 12:50 hr) de aplicar los fármacos o el vehículo, según fuera el caso. El alimento se pesó al inicio y al final de cada registro conductual para conocer la cantidad de alimento ingerido por los sujetos, en la caja habitación se encontraba disponible el alimento (carbohidratos, grasas, proteínas) y el agua todo el tiempo.

Dado que la NAN-190 fue disuelta inicialmente en DMSO y se completó el volumen con solución salina, se realizaron dos grupos control adicionales (Lesión y No lesión, ambos n=10), mismos que recibieron la administración de DMSO al 0.6% (vol/vol) bajo las mismas condiciones experimentales y fueron comparados con los grupos vehículo, con la finalidad de verificar que el DMSO *per se* no tiene efectos sobre los parámetros evaluados. Debido a que el análisis estadístico no evidenció diferencias significativas entre estos grupos, fueron omitidos los datos de los grupos tratados con DMSO al 0.6% en la presentación de los resultados del estudio.

Histología.- Una vez concluidas las sesiones experimentales, los sujetos fueron anestesiados y perfundidos con solución salina al 0.9% y formol al 10%. El cerebro se extrajo y permaneció una semana en formol al 10%. Posteriormente se realizaron algunos cortes de aproximadamente 60 μm para evaluar el sitio de canulación. En la figura 8 se muestra el esquema de un corte coronal de cerebro de rata para representar el sitio de canulación, los sujetos que no evidenciaron una implantación de la cánula en el NPH fueron excluidos del experimento.

Análisis estadístico.- Para determinar las posibles diferencias entre los grupos con respecto de los parámetros evaluados (ingesta, duración, frecuencia, tiempos entre episodios alimentarios, tasa local de alimentación, así como la duración de la conducta de beber y descansar), se empleó un ANOVA de una entrada seguido por la prueba *post hoc* de Tukey para las comparaciones múltiples. El valor de $P < 0.05$ fue aceptado para determinar la significación estadística de las pruebas (López-Gracia & Ato-García, 1994).

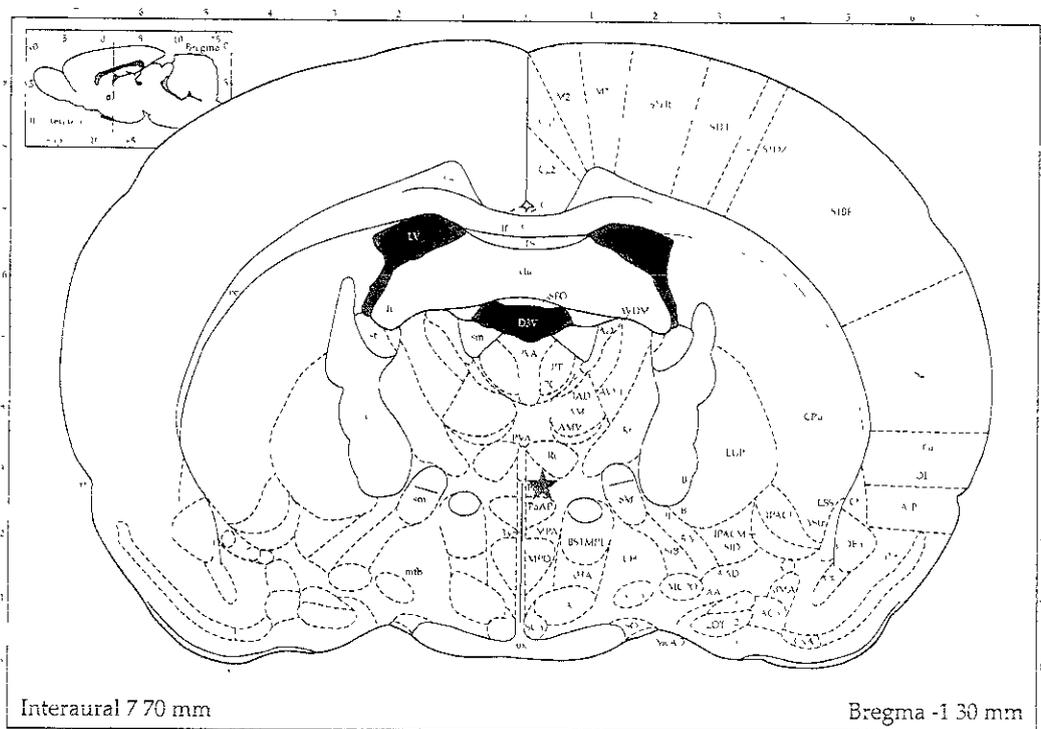


Figura 8 - Representación esquemática (corte coronal) del sitio de canulación. Paxinos y Watson (1986)

Resultados

Para realizar las comparaciones de los resultados obtenidos de las distintas inyecciones intrahipotalámicas (grupos vehículo, 5-HT y NAN-190) sobre los parámetros alimentarios (ingesta, frecuencia, duración, TEEPs y tasa local de alimentación) de los sujetos lesionados y no lesionados, se presentan los datos en términos de su media \pm el error estándar de la media (ESM). Debido a que la dilución de la NAN-190 requirió de un 0.6% de DMSO, se realizaron dos grupos control adicionales (lesión y no lesión) y fueron comparados con los grupos vehículo (lesión y no lesión), no encontrándose diferencias significativas (datos no presentados), es decir, el DMSO a la concentración empleada *per se* no tiene efectos sobre los parámetros evaluados. Del mismo modo, el análisis estadístico de los datos obtenidos no evidenció, en ninguno de los grupos o periodos de registro, diferencias significativas en la ingesta o los parámetros alimentarios evaluados para los nutrientes proteínas y grasas, sin embargo, se presentan los valores encontrados en las tablas A-E (apéndice).

Efectos de la 5-HT sobre la ingesta y parámetros alimentarios de carbohidratos en sujetos no lesionados

La aplicación de 5-HT produjo una disminución significativa [$F(5,42)= 5.14; p<0.01$] de la ingesta de carbohidratos (vehículo vs 5-HT, figura 9), asociada con la reducción de su frecuencia [$F(5,42)= 4.20; p<0.001$] (vehículo vs 5-HT, figura 10) y tasa local de alimentación [$F(5,42)= 9.47; p<0.001$] (vehículo vs 5-HT, figura 13), mientras que los TEEPs se incrementaron [$F(5,42)= 5.32; p<0.01$] (vehículo vs 5-HT, figura 12).

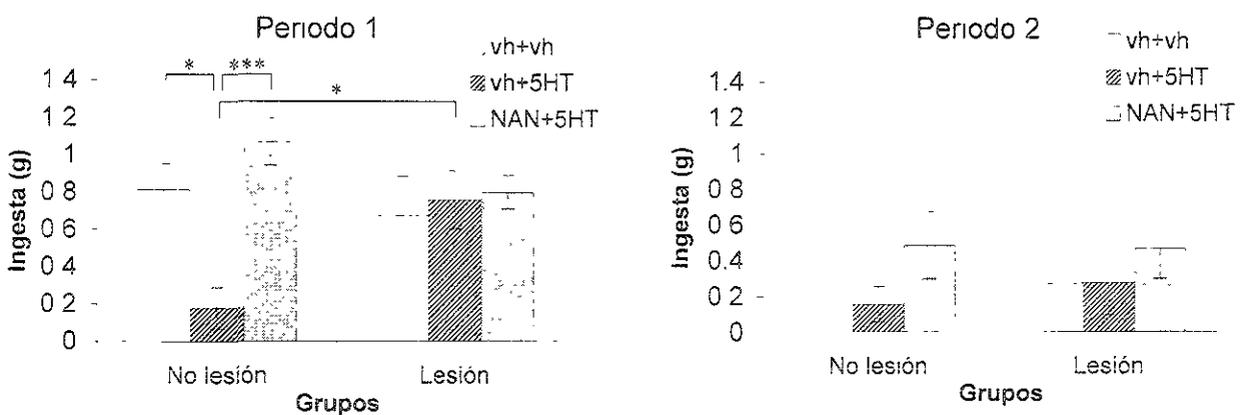


Figura 9.- Medias de la ingesta de carbohidratos \pm ESM de los grupos vehículo no lesión ($n=8$), vehículo lesión ($n=7$), 5-HT No lesión ($n=10$), 5-HT lesión ($n=7$), NAN-190 No lesión ($n=7$) Y NAN-190 lesión* ($n=9$) en los registros conductuales correspondientes a los periodos 1 y 2. Las comparaciones por pares fueron realizadas con la prueba de Tukey. *= $p<0.05$, **= $p<0.001$.

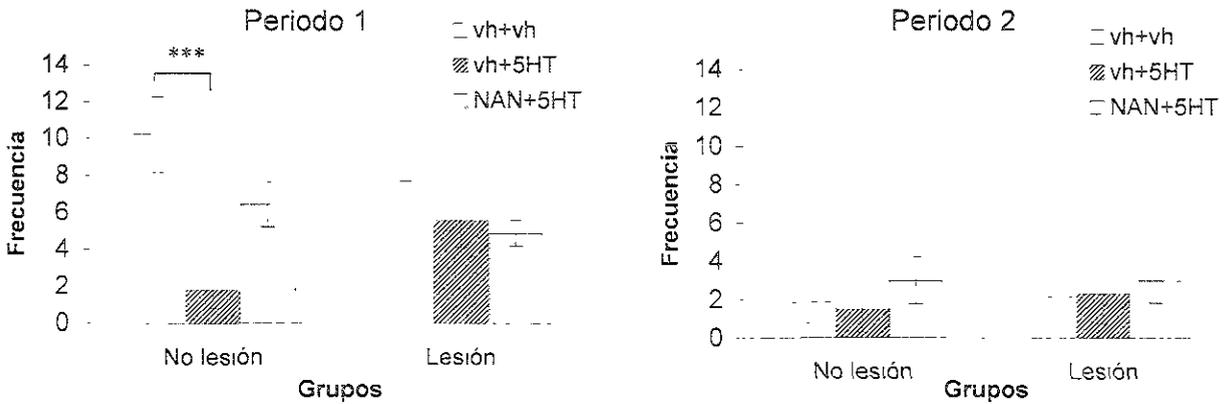


Figura 10.- Medias de la frecuencia de carbohidratos \pm ESM de los grupos vehículo no lesión ($n=8$), vehículo lesión ($n=7$), 5-HT No lesión ($n=10$), 5-HT lesión ($n=7$), NAN-190 No lesión ($n=7$) Y NAN-190 lesión ($n=9$) en los registros conductuales correspondientes a los periodos 1 y 2. Las comparaciones por pares fueron realizadas con la prueba de Tukey ***= $P < 0.001$.

Con relación a la duración de los episodios alimentarios de carbohidratos, únicamente se observó una tendencia a disminuirla (vehículo vs 5-HT, figura 11). A pesar de que con la administración de 5-HT disminuyó la ingesta de carbohidratos y su correspondiente tasa local de alimentación en el periodo 2, el análisis estadístico no evidenció significancia en dichas diferencias (vehículo vs 5-HT, figuras 9-13).

En el caso del tiempo en que los sujetos presentaron las conductas beber y descansar, se observa una tendencia a incrementar la duración de ambas en el período 1 (5-HT vs vehículo), aunque las diferencias no fueron significativas (tabla 3).

Tabla 3

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAHIPOTALÁMICA DE 5-HT EN RATAS CON Y SIN LESIÓN PRETRATADAS CON VEHÍCULO O CON NAN-190 SOBRE LA DURACIÓN DE OTRAS CONDUCTAS.

Grupos	Otras conductas			
	Beber		Descansar	
	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 1	Periodo 2
No lesionados				
Vh+Vh	27.88 \pm 13.77	17.6 \pm 16.8	0 \pm 0	327.9 \pm 159.3
Vh+5-HT	83.9 \pm 27.12	30.6 \pm 20.6	310.1 \pm 152.63	701.6 \pm 186.3
NAN+5-HT	22.57 \pm 8.65	15.3 \pm 7.9	453 \pm 214.63	304.1 \pm 196.3
Lesionados				
Vh+Vh	44.71 \pm 23.53	14.1 \pm 9.8	91.43 \pm 91.43	515.3 \pm 176.6
Vh+5-HT	18.86 \pm 11.82	14.1 \pm 12.5	7.714 \pm 7.714	639.6 \pm 226.4
NAN+5-HT	31.22 \pm 12.52	2.6 \pm 1.8	24 \pm 24	415 \pm 196.8

Los datos se presentan en términos de medias \pm ESM de los grupos vehículo no lesión ($n=8$), vehículo lesión ($n=7$), 5-HT No lesión ($n=10$), 5-HT lesión ($n=7$), NAN-190 No lesión ($n=7$) y NAN-190 lesión ($n=9$) en los periodos 1 y 2

Efectos del bloqueo de los receptores 5-HT_{1A} sobre la ingesta y parámetros alimentarios de carbohidratos en sujetos no lesionados

Durante el período 1, el pretratamiento con NAN-190 previene el efecto de la 5-HT sobre la ingesta de carbohidratos, inclusive al comparar los grupos NAN-190 vs 5-HT se observa un incremento significativo [$F(5,42)= 5.14; p<0.001$] en el primero (figura 9); en el caso de la frecuencia, el bloqueo de los receptores 5-HT_{1A} impidió que la serotonina la disminuyera (figura 10), al igual que los TEEPs no se incrementaron en el grupo NAN-190 [$F(5,42)= 5.32; p<0.01$] (figura 12). De la misma forma, se encontró que la duración de los episodios alimentarios se incrementó significativamente con la administración del antagonista 5-HT_{1A} en comparación con los grupos vehículo [$F(5,42)= 7.52; p<0.001$] y 5-HT [$F(5,42)= 7.52; p<0.001$] (figura 11)

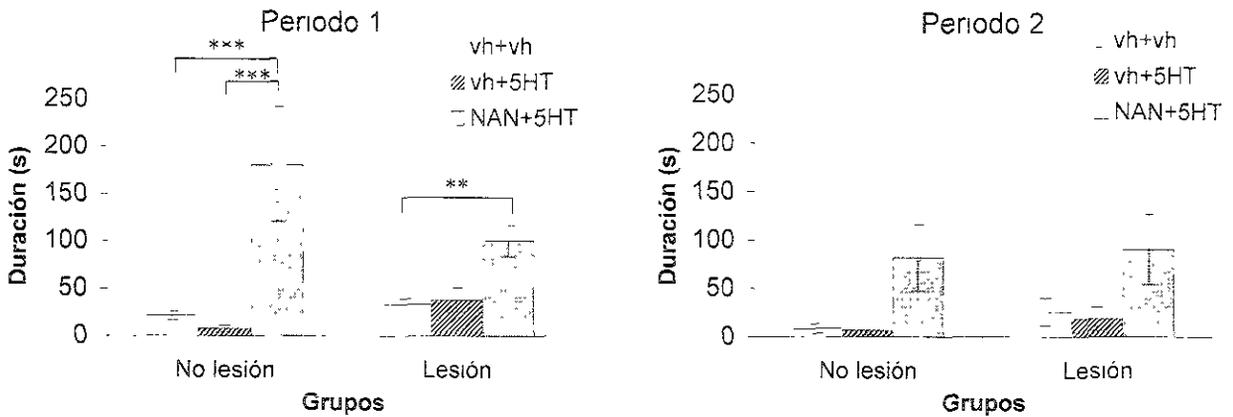


Figura 11.- Medias de la duración de carbohidratos \pm ESM de los grupos vehículo no lesión (n=8), vehículo lesión (n=7), 5-HT No lesión (n=10), 5-HT lesión (n=7), NAN-190 No lesión (n=7) Y NAN-190 lesión (n=9) en los registros conductuales correspondientes a los periodos 1 y 2. Las comparaciones por pares fueron realizadas con la prueba de Tukey **= $p<0.01$, ***= $p<0.001$

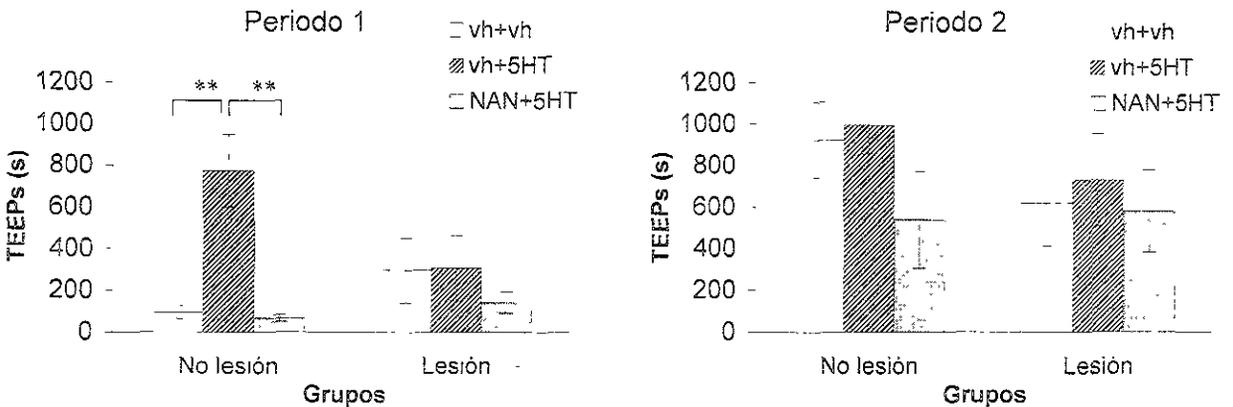


Figura 12.- Medias de la duración de los tiempos entre episodios alimentarios (TEEPs) para carbohidratos \pm ESM de los grupos vehículo no lesión (n=8), vehículo lesión (n=7), 5-HT No lesión (n=10), 5-HT lesión (n=7), NAN-190 No lesión (n=7) y NAN-190 lesión (n=9) en los registros conductuales correspondientes a los periodos 1 y 2. Las comparaciones por pares fueron realizadas con la prueba de Tukey. **= $p<0.01$

Por otro lado, el pretratamiento con NAN-190 no impidió la disminución de la tasa local de alimentación de carbohidratos inducida por la administración de 5-HT, ya que dicho parámetro decreció en el grupo NAN-190 [$F(5,42)= 9.47; p<0.001$] (NAN-190 vs vehículo, figura 13).

Durante el período 2, el análisis estadístico no evidenció diferencias significativas en ninguno de los parámetros como resultado del pretratamiento con NAN-190 (NAN-190 vs vehículo, figuras 9-13).

Asimismo, para el caso de las conductas incompatibles con la alimentación, únicamente se encontró una tendencia a incrementar la duración del descanso en el período 1 (NAN-190 vs vehículo), aunque las diferencias no fueron significativas (tabla 3).

Efectos de la lesión con 5,6-DHT

Como resultado de la depleción serotoninérgica se produjo una disminución significativa [$F(5,42)= 9.47; p<0.01$] de la tasa local de alimentación de carbohidratos (TLA) (vehículo no lesionado vs vehículo lesionado, figura 13), aunque la ingesta y los parámetros frecuencia, duración y TEEPs del nutrimento no se vieron alterados (vehículo no lesionado vs vehículo lesionado, figuras 9-12).

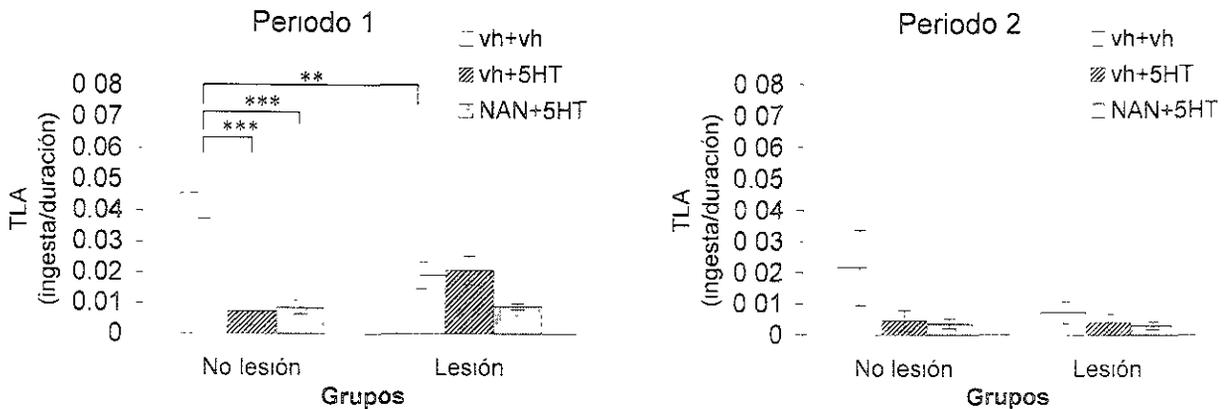


Figura 13 - Medias de la tasa local de alimentación (TLA) de carbohidratos \pm ESM de los grupos vehículo no lesión ($n=8$), vehículo lesión ($n=7$), 5-HT No lesión ($n=10$), 5-HT lesión ($n=7$), NAN-190 No lesión ($n=7$) y NAN-190 lesión ($n=9$) en los registros conductuales correspondientes a los periodos 1 y 2. Las comparaciones por pares fueron realizadas con la prueba de Tukey $**=p<0.01$, $***=p<0.001$.

Por otro lado, se encontró que en los sujetos lesionados la 5-HT no logró disminuir la ingesta de carbohidratos, siendo significativamente mayor dicho valor en el grupo lesionado [$F(5,42)= 9.47; p<0.05$] (5-HT no lesionado vs 5-HT lesionado, figura 9); de la misma forma, en los periodos 1 y 2 la serotonina no

alteró la frecuencia, duración, TEEPs o la tasa local de alimentación del nutrimento carbohidratos de los sujetos que fueron tratados con la neurotoxina (5-HT no lesionado vs 5-HT lesionado, figuras 10-13).

Para el caso del grupo pretratado con NAN-190 lesionado se encontró que la administración del antagonista 5-HT_{1A} incrementó significativamente la duración de los episodios alimentarios de carbohidratos [$F(5,42)= 7.52$; $p<0.01$] (NAN-190 lesionado vs vehículo lesionado, figura 11), permaneciendo sin cambios la ingesta, la frecuencia, los TEEPs y la tasa local de alimentación (NAN-190 no lesión vs NAN-190 lesión, figuras 9, 10, 12 y 13).

En la duración de las conductas incompatibles con la alimentación, beber y descansar, el análisis estadístico no evidenció diferencias significativas como resultado de la lesión (tabla 3).

Discusión

Los resultados obtenidos en el presente trabajo son congruentes con lo reportado por diversos autores, quienes sugieren un control serotoninérgico de la conducta alimentaria (Blundell, 1984; Blundell & Hill, 1986; Leibowitz, Weiss & Suh, 1990; Klodzinska & Chojnacja-Wojcik, 1990; Kitchener & Dourish, 1994, entre otros), particularmente en el arranque de la alimentación y selectivamente en el consumo de carbohidratos (Blundell, 1984; Wurtman & Wurtman 1977, 1979; Fernstrom & Wurtman, 1973; Leibowitz, 1993), ya que la administración de 5-HT en sujetos no lesionados fue capaz de reducir la ingesta de carbohidratos y modificar consistentemente algunos aspectos temporales y cualitativos de la conducta, disminuyendo la frecuencia y tasa local de alimentación, e incrementando los tiempos entre episodios alimentarios de carbohidratos, hecho que a su vez puede ser interpretado como evidencia de afectación sobre el proceso de saciedad al arranque de la alimentación, pues éstas diferencias únicamente se observaron a los pocos minutos de haberse administrado la droga y una hora después no se dieron cambios significativos. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la actividad serotoninérgica en el NPH juega un papel fundamental en la modulación de la conducta alimentaria, no solamente en cuanto a la ingesta, sino que también en aspectos cualitativos de la conducta y selectivamente en los carbohidratos.

Dado que parte del objetivo del presente trabajo fue determinar si los efectos de la 5-HT sobre la ingesta de alimento son mediados por los receptores 5-HT_{1A} del NPH, se bloqueó dicho subtipo de receptor con NAN-190. De tal forma, se encontró que gran parte de los efectos anoréxicos observados con la administración de 5-HT fueron prevenidos por el pretratamiento con NAN-190, ya que al estar bloqueados los receptores 5-HT_{1A} del NPH, la 5-HT no logró incrementar los tiempos entre episodios alimentarios ni reducir la ingesta o frecuencia de los carbohidratos, sin embargo, dicho pretratamiento no impidió que la 5-HT disminuyera la tasa local de alimentación. Este hecho sugiere que efectivamente gran parte de los efectos de la 5-HT son mediados por los receptores 5-HT_{1A} del NPH, aunque posiblemente el control del consumo de alimento por unidad de tiempo sea dependiente de la actividad de otro subtipo de receptor 5-HTérgico.

Ahora bien, dentro de lo reportado en la literatura, se le atribuyen efectos hiperfágicos a la activación selectiva de los receptores 5-HT_{1A} , donde agonistas como la 8-OH-DPAT, la ipsapirona y la gepirona, incrementan consistentemente la ingesta de alimento (Fletcher & Coscina, 1993; Leibowitz & Alexander, 1998; Lucky, 1998), particularmente la de carbohidratos (Leibowitz, Alexander, Cheung & Weiss, 1993), ya que como resultado de la activación de estos receptores se induce la caída en la liberación de 5-HT en las

terminales de las fibras que inervan a distintas regiones cerebrales (Hoyer et al., 1994), entre ellas el hipotálamo, de manera que el incremento de la ingestión de carbohidratos puede ser atribuido a la disminución de los niveles de 5-HT; contrariamente, a los antagonistas de los receptores 5-HT_{1A} se les atribuyen propiedades hipofágicas (Casper, 1998; Grignaschi et al., 1998), mismas que se caracterizan por la interrupción de la continuidad de la ingestión de alimento (Simansky & Vaidya, 1990), donde dicho efecto podría ser relacionado con un incremento en la liberación de 5-HT en regiones hipotalámicas.

En el presente trabajo, con el bloqueo de los receptores 5-HT_{1A} no se observaron efectos hipofágicos, incluso fueron bloqueados los principales efectos de la 5-HT, lo cual podría conducir a una aparente discrepancia con lo reportado en la literatura. La explicación de este hecho consiste en que los hallazgos de que los agonistas 5-HT_{1A} producen un incremento en la ingesta de carbohidratos y que los antagonistas tienen un efecto opuesto, fueron obtenidos por medio de manipulaciones realizadas directamente en el núcleo del rafé o bien fueron administraciones sistémicas, lo que en ambos casos implica que las neuronas serotoninérgicas localizadas en las porciones media y dorsal del rafé que proyectan sus fibras al hipotálamo (Jacobs & Azmitia, 1992) fueron las responsables de mediar dichos efectos, es decir, al activar a los receptores somatodendríticos 5-HT_{1A} en el núcleo del rafé, se inhibió la tasa de disparo de dichas células y consecuentemente disminuyó la liberación de 5-HT en el hipotálamo paraventricular (Casanovas, Vilaro, Mengod & Artigas, 1999), lo que conductualmente se expresa como un incremento de la ingesta de carbohidratos. por el contrario. al administrarse antagonistas 5-HT_{1A} sistémicamente o en la porción mesencefálica correspondiente al núcleo del rafé, se impide que los receptores somatodendríticos 5-HT_{1A} en este núcleo sean activados, lo que finalmente produce una mayor liberación de 5-HT en el hipotálamo y consecuentemente la disminución de la ingesta de alimento. Así, el bloqueo de los efectos anoréxicos de la 5-HT en el NPH vía el pretratamiento con NAN-190, puede ser asociado con mecanismos postsinápticos, específicamente, por el bloqueo de los receptores 5-HT_{1A} en el NPH. idea que no se contrapone con lo sugerido en la literatura.

Por otro lado, en la comparación de los grupos lesionado vs no lesionado que fueron tratados únicamente con vehículo, se encontró que la lesión selectiva de las fibras serotoninérgicas que inervan al NPH mediante la administración de la 5,6-DHT *per se* no modifica la ingesta, frecuencia, duración o los TEEPs de ninguno de los nutrimentos, únicamente produce una disminución de la tasa local de alimentación de carbohidratos durante el registro conductual correspondiente al periodo I. No obstante, un hallazgo interesante del presente estudio está constituido por el hecho de que en los sujetos lesionados la 5-HT no logró alterar ninguno de los parámetros alimentarios evaluados, lo cual sugiere que la integridad

del sistema serotoninérgico hipotalámico es un aspecto relevante para la mediación de los efectos anoréxicos de la 5-HT (Mancilla, 2001).

Asimismo, con el bloqueo de los receptores 5-HT_{1A} del NPH, se encontró que la duración de los episodios alimentarios de carbohidratos se incrementan, lo que proporciona un elemento más para suponer que efectivamente los receptores 5-HT_{1A} del núcleo paraventricular hipotalámico pudieran estar localizados postsinápticamente y guardan una estrecha relación con la interrupción de la continuidad de la ingestión de alimento (Simansky & Vaidya, 1990).

Concluyendo, los resultados del presente estudio proporcionan elementos confirmatorios de que la actividad serotoninérgica hipotalámica juega un papel importante en la regulación de la conducta alimentaria, ejerciendo efectos inhibitorios sobre la ingesta selectiva de carbohidratos (específicamente, promoviendo la saciedad), mismos que probablemente sean mediados por receptores 5-HT_{1A} postsinápticos en el núcleo paraventricular hipotalámico.

Finalmente, cabe mencionar que las consideraciones anteriores originan nuevas interrogantes con respecto del funcionamiento "fino" de los receptores serotoninérgicos hipotalámicos y extrahipotalámicos que están vinculados con la regulación de la conducta alimentaria, por lo que en primera instancia, resulta imprescindible la realización de estudios en los que se consideren agonistas/antagonistas con mayor selectividad, así como el establecimiento de la localización y función específica de distintos subtipos de receptores 5-HTérgicos en diferentes regiones anatómicas. De la misma forma, es importante examinar la participación de otros mecanismos neuroquímicos, que en interacción con los serotoninérgicos, contribuyen en la completa regulación de esta conducta tan compleja.

Referencias

- Aghajanian, G. K. (2000). Electrophysiology of serotonin receptor subtypes and signal transduction Pathways. En J. H. Meador-Woodruff (ed.). Psychopharmacology: Fourth Generation of Progress. [En red]. Disponible en: <http://www.acnp.org/g4/GN401000043/Default.htm>
- Aghajanian, G. K., Sprouse, J. S. & Rasmussen, K. (1987). Physiology of the midbrain serotonin system. En H. Y. Meltzer (ed.). Psychopharmacology: The third generation of progress (pp. 141-149). New York: Raven Press.
- Barnes, N. M. & Sharp, T. (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. Neuropharmacology, 38, 1083-1152.
- Baumgarten, H. G. & Björklund, A. (1976). Neurotoxic indoleamines and monoamine neurons. Annual Review Pharmacology and Toxicology, 16, 101-111.
- Berge, O. G., Fasner, O. B., Tveiten, L. & Hole, K. (1985). Selective neurotoxic lesions of descending serotonergic and noradrenergic pathways in the rat. Journal of Neurochemistry, 44 (4), 1156-1161.
- Blundell J. E. & Latham M. (1979). Serotonergic influences on food intake: effect on 5-hydroxytryptophan on parameters of feeding behavior in deprived and free-feeding rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 11, 431-437.
- Blundell, J. E. (1984) Serotonin and appetite. Neuropharmacology, 23 (128), 1537-1551.
- Blundell, J. E. (1986). Serotonin manipulations and the structure of feeding behavior. En N. Stılanos (ed.). Serotonergic system, feeding and body weight regulation. (pp. 39-56). London: Academic Press.
- Blundell, J. E. & Hill A. J (1986). Behavioral pharmacology of feeding: relevance of animal experiments in man. En N. Carruba, J. E. Blundell (eds.). Pharmacology of eating disorders. (pp. 51-70). New York: Raven Press.
- Blundell, J. E. & Hill, A. J. (1987). Nutrition, serotonin and appetite: case study in the evolution of a scientific idea. Appetite, 8, 183-194.
- Bobker, D. H. & Williams, J. T. (1990). Serotonin-mediated inhibitory postsynaptic potential in guinea-pig prepositus hypoglossi and feedback inhibition by serotonin. Journal of Physiology, 422, 447-462.
- Boess, F. G. & Martin, I. L. (1994). Molecular biology of 5-HT receptors. Neuropharmacology, 33, 275-317.
- Brewerton, T. D. (1995). Toward a unified theory of serotonin dysregulation in eating and related disorders. Psychoneuroendocrinology, 20, 561-590.
- Cao, B. J. & Rogers, R. J. (1997). Influence of 5-HT_{1A} receptor antagonism on plus-maze behavior in mice. II. WAY 1006356, SDZ 216-525 and NAN-190. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 58 (2), 593-603.
- Cardinali, D. P. (1992). Manual de Neurofisiología. Madrid: Díaz de Santos, S. A. pp. 285-296.

- Casanovas, J. M., Vilaro, M. T., Mengod, G. & Artigas, F. (1999). Differential regulation of somatodendritic serotonin 5-HT_{1A} receptors by 2-week treatments with the selective agonist alnespirone(S-20499) and 8-hidroxi-2-(di-*n*-propylamino)tetralin: microdialysis and autoradiographic studies in rat brain. Journal of Neurochemistry, 72, 262-272.
- Casper, R. C. (1998). Serotonin, a mayor player in the regulation of feeding and affect. Biological Psychiatry, 44, 795-797.
- Charley, P. J., Aston-Jones, G., Akaoka, H., Buda, M. & Chouvet, G. (1991). 5-HT decreases glutamate-evoked activation of locus coeruleus neurons through 5-HT_{1A} receptors. Neurophysiology, 91, 421-426.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E. & Roth, R. H. (1996). The biochemical basis of neuropharmacology. (7a. ed.). Oxford: New York. pp 352-391.
- Cooper, S. J. (1992). 5-HT and ingestive behavior. En C. A. Marsden & D. J. Heal (eds.). Central serotonin receptors and psychotropics drugs. (pp 260-291). Oxford: Blackwell Scientific.
- Cross, A. J. (1988). Serotonin in neurodegenerative disorders. En: N. N. Osborne & M. Hamon (eds.). Neuronal serotonin. (pp 231-254). New York: Wiley.
- Currie, P. J., Coscina, D. V. & Fletcher, P. J. (1998). Reversal of fenfluramine and fluoxetine anorexia by 8-OH-DPAT is attenuated following raphe injection of 5,7-dihydroxytryptamine. Brain Research, 800, 62-68.
- Del Río, J., Pérez-Otaño, Y., Herrero, M. T. & Obeso, J. A. (1993). MPTP and neurotoxins induced neuronal cell death. En A. C. Cuello (ed.). Restorative Neurology: Neuronal cell death and repair. Vol. 6. (pp 105-122). Amsterdam: Elsevier.
- Escartín, P. R. (1997). Análisis microestructural de los efectos de la administración intracerebroventricular de muscimol y naloxona en la alimentación. Tesis Licenciatura en Psicología. ENEP Iztacala. UNAM.
- Fantino, M., Brondel, L., Swiergiel, A. H. & Lebec, O. (1990). Reduction of negative allesthesia for sweet gustatory stimuli by ciproheptadine a serotonin antagonist. Life science, 46 (19), 1381-1387.
- Fayolle, C., Fillion, M. P. & Barone, P. (1988). 5-hydroxytryptamine stimulates two distinct adenylate cyclase activities in the rat brain: high affinity activation is related to a 5-HT₁ subtype different from 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1C}. Fundaments of Clinical Pharmacology, 2, 195-214.
- Feldman, R. S., Meyer, J. S. & Quenzer, L. F. (1997). Neuropsychopharmacology. (3a. ed.). Massachusetts: Sinauer Associates, Inc. Publishers. pp 495-548.
- Fernstrom, J. D. & Wurtman, R. J. (1973). Control of brain 5-HT content by dietary carbohydrates. En J. Barchas & E. Usdin (eds.). Serotonin and behavior. (pp 121-128). New York: Academic Press.
- Fletcher, P. J. & Coscina, D. V. (1993). Injecting 5-HT into the PVN does not prevent feeding induced by injecting 8-OH-DPAT into the rafe. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 46 (2), 487-491.

- Fletcher, P. J., Currie, P. J., Chambers, J. W. & Cosina, D. V. (1993). Radiofrequency lesions of the PVN fail to modify the effects of serotonergic drugs on food intake. Brain Research, 630, 1-9.
- Fletcher, P. J., Korth, K. M. & Chambers, J. W. (1999). Depletion of brain serotonin following intra-raphe injections. Psychopharmacology, 146, 185-193.
- Gaddum, J. H. & Picarelli, Z. P. (1957). Two kinds of tryptamine receptor. British Journal of Pharmacology, 12, 323-328.
- Glennon, R. A., Dukat, M. & Westkaemper, R. B. (2000). Serotonin receptor subtypes and ligands. En J. H. Meador-Woodruff (ed.). Psychopharmacology: Fourth Generation of Progress. [En red]. Disponible en: <http://www.acnp.org/g4/GN401000039/Default.htm>
- Glennon, R. A., Naiman, N. A., Pierson, M. E., Titeler, M., Lyon, R. A. & Weisberg, E. (1988). NAN-190: an arylpiperazine analog that antagonizes the stimulus effects of the 5-HT_{1A} agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT). European Journal of Pharmacology, 154 (3), 339-341.
- Grignaschi, G., Invernizzi, R. W., Fanelli, E., Fracasso, C., Caccia, S. & Samanin, R. (1998). Citalopram-induced hypophagia is enhanced by blockade of 5-HT(1A) receptors: role of 5-HT(2C) receptors. British Journal of Pharmacology, 124 (8), 1781-1787.
- Grossman, S. P. (1979). Eating behavior, the biology of motivation. Annual Review of Psychology, 30, 209-242.
- Grossman, S. P. (1976). Neuroanatomy of food and water intake. En D. Novin, W. Wyrwicka & C. A. Bray. (eds.). Hunger: Basic mechanism and clinical implications. (pp 51-59). New York: Raven Press.
- Hagemann, L. F., Costa, C. V., Zeny, L. Z., Freitas, C. G., Marino-Neto, J. & Paschoalini, M. A. (1998). Food intake after adrenaline and noradrenaline injections into the hypothalamic paraventricular nucleus in pigeons. Physiology & Behavior, 64 (5), 645-652
- Halmi K.A., Eckert E. & Marchi P A. (1991). Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. Archives of General Psychiatry, 48, 712-718.
- Hashimoto, S., Inoue, T. & Koyama, T. (1997). Effects of the co-administration of 5-HT_{1A} receptor antagonist with an SSRI in conditioned fear stress-induced freezing behavior. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 58 (2), 471-475.
- Hoebel, B. G. & Leibowitz, S. F. (1981). Brain monoamines in the modulation of self-stimulation, feeding and body weight. En H. A. Weiner, M. A. Bofler & A. J. Stunkard (eds.). Brain, Behavior and Bodily Disease. (pp.103-142). New York: Raven Press.
- Hoyer, D. y Martin, G. (1997). 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. Neuropharmacology, 36, 419-428.

- Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylecharane, E. J., Saxena, P. R. & Humphrey, P. A. (1994). VII. International union of pharmacology classification of receptors for 5-Hydroxytryptamine (serotonin). Pharmacological Reviews, 46 (2), 157-202.
- Hutson, P. H., Sarna, G. S., O'Connell, M. T. & Curzon, G. (1989). Hippocampal 5-HT synthesis and release in vivo is decreased by infusion of 8-OHDPAT into the nucleus raphe dorsalis Neuroscience Letters, 100, 276-280.
- Jacobs, B. L. & Azmitia, E. C. (1992). Structure and function of the brain serotonin system. Physiology Reviews, 72, 165-229.
- Jimerson, D. C., Lesem, M. D., Kaye, W. H., Hegg, A. P. & Brewerton, T. D. (1990). Eating disorders and depression: Is there a serotonin connection? Biological Psychiatry, 28, 443-454.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H. & Jessell, T. M. (1991). Principles of neural science. (3a. ed.). New York: Elsevier.
- Kaye, W. H. (1997). Persistent alterations in behavior and serotonin activity after recovery from anorexia and bulimia nervosa. Annals of the New York Academy of Sciences, 817, 162-178.
- Kitchener, S. J. & Dourish, C. T. (1994). An examination of the behavioural specificity of hypophagia induced by 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} and 5-HT₂ receptor agonist using post-prandial satiety sequence in rats. Psychopharmacology, 113 (3-4), 369-377.
- Klodzinska, A. & Chojnacja-Wojcik, E. (1990). Anorexia induced by M-trifluoromethyl-phenyl-piperazine (TFMPP) in rats. Journal of Pharmacology & Pharmacy, 42 (1), 17-43.
- Lehmann, O., Jeltsch, H., Lehnardt, O., Pain, L., Lazarus, C. & Cassel, J. C. (2000). Combined lesions of cholinergic and serotonergic neurons in the rat brain using 192 IgG-saporin and 5,7-dihydroxytryptamine: Neurochemical and behavioural characterization. European Journal of Neuroscience, 12 (1), 67-79.
- Leibowitz, S. F. (1980). *Neurochemical systems of the hypothalamus: control of feeding and drinking behavior and water electrolyte excretion*. Washington: handbook of the hypothalamus.
- Leibowitz, S. F. (1993). Hypothalamic serotonin in relation to appetite for macronutrients and eating disorders. En P. M. Vanhoutte, P. R. Saxena, R. Paoletti, N. Brunello & A. S. Jackson (eds.). Serotonin: From cell biology to pharmacology and therapeutics. (pp 383-391). Boston: Kuwer Academic Publishers.
- Leibowitz, S. F. & Alexander, J. T. (1998). Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size and body weight. Biological Psychiatry, 44, 851-864.
- Leibowitz, S. F., Alexander, J. T., Cheung W. K. & Weiss, G. W. (1993). Effects of serotonin and serotonin blocker metergoline on meal patterns and macronutrient selection. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 45 (1), 185-194
- Leibowitz, S. F., Weiss, G. F. & Suh, J. S. (1990). Medial hypothalamic nuclei mediate serotonin's inhibitory

- effect on feeding behavior. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 44, 107-112.
- López, A. V. & Islas, C. M. (1990). Efectos de la ciproheptadina en la estructura de la conducta alimentaria en ratas. Tesis Licenciatura en Psicología. ENEP Iztacala, UNAM.
- López-García, J. J. & Ato-García, M. (1994). Modelos de diseño experimental. En M. Ato-García & J. J. López-García (eds.). Fundamentos de estadística con SYSTAT. (pp 281-344). Madrid: RA-MA.
- Lucky, I. (1998). The spectrum of behaviors influenced by serotonin. Biological Psychiatry, 44, 151-162.
- Luebke, J. I., Greene, R. W., Semba, K., Kamond, A., McCarley, R. W. & Reiner, P. B. (1992). Serotonin hyperpolarizes cholinergic low-threshold burst neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus in vitro. Proceedings of the National Academy of Science USA, 89, 743-747.
- Mancilla, D. J. (1994). Efectos de la 5-HT y la ciproheptadina: Un análisis microestructural de la conducta alimenticia. Tesis Maestría en neurociencias. ENEP Iztacala, UNAM.
- Mancilla, D. J. (2001) Efectos de los antagonistas de los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} sobre la estructura de la conducta alimentaria. Tesis Doctorado en Psicología. Facultad de Psicología, ENEP Iztacala, UNAM.
- Mancilla, D. J., Cisneros, A., López, A. V., Ocampo, M. A., Alvarez, R. G., Vázquez, A. R., Osornio, L. & Rosales, S. (1993). Efectos del 5-HdITP: un análisis microestructural de la conducta alimenticia. Revista Mexicana de Análisis de la Conducta, 19 (1), 3-18.
- McCabe, J. T. & Leibowitz, S. F. (1984). Determination of the course of brain stem catecholamine fibers mediating amphetamine anorexia. Brain Research, 331, 211-224.
- Mcguirk, J., Muscat, R. & Willner, P. (1992). Effects of chronically administered fluoxetine and fenfluramine on food intake, body weight and the behavioural satiety sequence. Psychopharmacology, 106, 401-407.
- Meyer-Bershtein, Elizabeth, L., Morin, A. & Lawrence, E. (1998). Destruction of serotonergic neurons in the median raphe nucleus blocks circadian rhythm phase shifts to triazolam but not to novel wheel access. Journal of Biological Rhythms, 13 (6), 494-507.
- Newberry, N. R. (1992). 5-HT_{1A} receptors activate a potassium conductance in rat ventromedial hypothalamic neurones. European Journal of Pharmacology, 210, 209-212.
- Ninomiya, J. G. (1991). Fisiología humana: neurofisiología. México: Manual moderno. pp. 391-431.
- Paxinos, R. A. & Watson, Ch. (1986). The rat brain in stereotaxic coordinates. New York: Academic Press
- Plaznik, A., Jessa, M. & Nazar, M. (1997). The behavioral effects of NMDA antagonists in serotonin depleted rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 58 (1), 156-166.
- Rogers, P., McKibbin, P. E. & Williams, G. (1991). Acute fenfluramine administration reduces neuropeptide Y concentrations in specific hypothalamic regions of the rat: Possible implications for the anorexic effect of fenfluramine. Peptides, 12 (2), 251-255.

- Sanders-Bush, E. & Canton, H. (2000). En J. H. Meador-Woodruff (ed.). Psychopharmacology: Fourth Generation of Progress. [En red]. Disponible en: <http://www.acnp.org/g4/GN401000041/Default.htm>
- Simansky, K. J. (1996). Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. Behavioral Brain Research, *73*, 37-42.
- Simansky, K.J. & Vaidya, A. H. (1990). Behavioral mechanisms for the anorectic action of the serotonin (5-HT) uptake inhibitor sertraline in rats: Comparison with directly acting 5-HT agonists. Brain Research Bulletin, *25*, 953-960.
- Sing, S. & Dryhurst, G. (1990). Further insights into the oxidation chemistry and biochemistry of the serotonergic neurotoxin 5,6-dihydroxytryptamine. Journal of Medical Chemistry, *33*, 35-44.
- Sprouse, J. S. & Aghajanian, G. K. (1987). Electrophysiological response of serotonergic dorsal raphe neurones to 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} agonists. Synapse, *1*, 3-9.
- Vergé, D. & Calas, A. (2000). Serotonergic neurons and serotonin receptors: gains from cytochemical approaches. Journal of Chemical Neuroanatomy, *18*, 41-56.
- Walsh, K. A., Smith, A. D., Oldman, C., Williams, E. M., Goodall, P. J. & Cowen. (1994). M-Chlorophenylpiperazine decreases food intake in a test meal. Psychopharmacology, *116*, 120-122.
- Weltzin, T. E., Fernstrom, M. H. & Kaye W. H. (1994). Serotonin and bulimia nervosa. Nutrition Reviews, *52*, 399-408.
- Wolf, W. A. & Bobik, A. (1988). Effects of 5,6-dihydroxytryptamine on the release, synthesis, and storage of serotonin: studies using rat brain sinaptosomes. Journal of Neurochemistry, *50* (2), 534-542.
- Wolff, M. C. & Leander, J. D. (1994). Antiemetic effects of 5-HT_{1A} agonists in the pigeon. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, *49* (2), 385-391.
- Wurtman, J. D. & Wurtman, R. J. (1977). Fenfluramine and fluoxetine spare protein consumption while suppressing caloric intake by rats. Science, *198*, 1178-1180.
- Wurtman, J. D. & Wurtman, R. J. (1979). Drugs that enhance serotonergic transmission diminish selective carbohydrate consumption by rats. Life Science, *24*, 895-904.

Apéndice

Tabla A

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAHIPOTALÁMICA DE 5-HT EN RATAS CON Y SIN LESIÓN PRETRATADAS CON VEHÍCULO O CON NAN-190 SOBRE LA INGESTA DE PROTEÍNAS Y GRASAS

Grupos	Ingesta			
	Proteínas		Grasas	
	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 1	Periodo 2
No lesionados				
Vh+Vh	0.025 ± 0.025	0.017 ± 0.017	0.526 ± 0.302	0.0125 ± 0.013
Vh+5-HT	0.042 ± 0.032	0.014 ± 0.014	0.401 ± 0.271	0.1 ± 0.072
NAN+5-HT	0.071 ± 0.042	0.04 ± 0.04	0.41 ± 0.175	0.074 ± 0.05
Lesionados				
Vh+Vh	0.086 ± 0.055	0.029 ± 0.029	0.317 ± 0.285	0.119 ± 0.119
Vh+5-HT	0.086 ± 0.086	0.029 ± 0.018	0.329 ± 0.243	0.157 ± 0.127
NAN+5-HT	0.178 ± 0.074	0.033 ± 0.033	0.267 ± 0.104	0.033 ± 0.0236

Los datos se presentan en términos de medias ± ESM de los grupos vehículo no lesión (n=8), vehículo lesión (n=7), 5-HT No lesión (n=10), 5-HT lesión (n=7), NAN-190 No lesión (n=7) y NAN-190 lesión (n=9) en los periodos 1 y 2

Tabla B

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAHIPOTALÁMICA DE 5-HT EN RATAS CON Y SIN LESIÓN PRETRATADAS CON VEHÍCULO O CON NAN-190 SOBRE LA FRECUENCIA DE PROTEÍNAS Y GRASAS

Grupos	Frecuencia			
	Proteínas		Grasas	
	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 1	Periodo 2
No lesionados				
Vh+Vh	0.25 ± 0.25	0.5 ± 0.38	2.16 ± 0.85	0.38 ± 0.38
Vh+5-HT	0.86 ± 0.55	0.71 ± 0.71	1.14 ± 0.34	0.71 ± 0.47
NAN+5-HT	0.4 ± 0.4	0.8 ± 0.8	1.5 ± 0.62	0.7 ± 0.47
Lesionados				
Vh+Vh	0.71 ± 0.71	1 ± 1	0.71 ± 0.47	0.43 ± 0.43
Vh+5-HT	1.57 ± 1.25	0.29 ± 0.18	2 ± 1.7	0.71 ± 0.47
NAN+5-HT	2.22 ± 1.02	0.22 ± 0.22	2.11 ± 0.61	0.78 ± 0.57

Los datos se presentan en términos de medias ± ESM de los grupos vehículo no lesión (n=8), vehículo lesión (n=7), 5-HT No lesión (n=10), 5-HT lesión (n=7), NAN-190 No lesión (n=7) y NAN-190 lesión (n=9) en los periodos 1 y 2.

Tabla C

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAHIPOTALÁMICA DE 5-HT EN RATAS CON Y SIN LESIÓN PRETRATADAS CON VEHÍCULO O CON NAN-190 SOBRE LA DURACIÓN DE PROTEÍNAS Y GRASAS

Grupos	Duración			
	Proteínas		Grasas	
	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 1	Periodo 2
No lesionados				
Vh+Vh	0.813 ± 0.812	3.038 ± 2.19	28.63 ± 12.055	2.45 ± 2.45
Vh+5-HT	8.143 ± 4.464	1.114 ± 1.114	53.79 ± 39.164	9.4 ± 6.19
NAN+5-HT	1.45 ± 1.45	2.88 ± 2.88	32.97 ± 17.1166	12.92 ± 9.611
Lesionados				
Vh+Vh	7.229 ± 7.229	3.257 ± 3.257	35.71 ± 32.657	21.471 ± 21.471
Vh+5-HT	12.301 ± 10.814	1.429 ± 0.922	19.13 ± 12.542	16.404 ± 10.808
NAN+5-HT	31.022 ± 13.923	34.389 ± 34.389	25.86 ± 11.424	6.456 ± 4.755

Los datos se presentan en términos de medias ± ESM de los grupos vehículo no lesión (n=8), vehículo lesión (n=7), 5-HT No lesión (n=10), 5-HT lesión (n=7), NAN-190 No lesión (n=7) y NAN-190 lesión (n=9) en los periodos 1 y 2

Tabla D

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAHIPOTALÁMICA DE 5-HT EN RATAS CON Y SIN LESIÓN PRETRATADAS CON VEHÍCULO O CON NAN-190 SOBRE LOS TEEPS DE PROTEÍNAS Y GRASAS

Grupos	TEEPs			
	Proteínas		Grasas	
	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 1	Periodo 2
No lesionados				
Vh+Vh	1080.5 ± 119.5	1014.2 ± 143.3	569.2 ± 199.5	1079.2 ± 120.8
Vh+5-HT	1067.4 ± 133	1044.2 ± 155.8	785.1 ± 203.9	885.2 ± 203.2
NAN+5-HT	1091.1 ± 109	1082.1 ± 117.9	783.8 ± 171.6	979.9 ± 147
Lesionados				
Vh+Vh	1057 ± 143	1042.5 ± 157.5	1014.3 ± 156.5	1029.7 ± 170.3
Vh+5-HT	1045.5 ± 154.5	1200 ± 0	916.1 ± 186.6	863.6 ± 217.2
NAN+5-HT	805.1 ± 172.5	1087.6 ± 112.4	528.5 ± 171.6	1077 ± 120.1

Los datos se presentan en términos de medias ± ESM de los grupos vehículo no lesión (n=8), vehículo lesión (n=7), 5-HT No lesión (n=10), 5-HT lesión (n=7), NAN-190 No lesión (n=7) y NAN-190 lesión (n=9) en los periodos 1 y 2

Tabla E

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAHIPOTALÁMICA DE 5-HT EN RATAS CON Y SIN LESIÓN PRETRATADAS CON VEHÍCULO O CON NAN-190 SOBRE LA TASA LOCAL DE ALIMENTACIÓN DE PROTEÍNAS Y GRASAS

Grupos	Tasa local de alimentación			
	Proteínas		Grasas	
	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 1	Periodo 2
<u>No lesionados</u>				
Vh+Vh	0.004 ± 0.003	0.002 ± 0.001	0.012 ± 0.005	0.0006 ± 0.0006
Vh+5-HT	0.005 ± 0.003	0.002 ± 0.002	0.006 ± 0.002	0.0034 ± 0.003
NAN+5-HT	0.002 ± 0.002	0.001 ± 0.001	0.005 ± 0.002	0.001 ± 0.0009
<u>Lesionados</u>				
Vh+Vh	0.002 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.003 ± 0.0018	0.0007 ± 0.0008
Vh+5-HT	0.012 ± 0.009	0.006 ± 0.004	0.005 ± 0.004	0.003 ± 0.002
NAN+5-HT	0.003 ± 0.001	0.0001 ± 0.0001	0.009 ± 0.004	0.002 ± 0.001

Los datos se presentan en términos de medias ± ESM de los grupos vehículo no lesión (n=8), vehículo lesión (n=7), 5-HT No lesión (n=10), 5-HT lesión (n=7), NAN-190 No lesión (n=7) y NAN-190 lesión (n=9) en los periodos 1 y 2.

UNIVERSIDAD NACIONAL
BIBLIOTECA