



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

I Z T A C A L A

**Estimulación de los receptores 5-HT_{1A} del núcleo ventromedial hipotalámico
y secuencia de saciedad conductual.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A:

Daniel Díaz Urbina

DIRECTORA: DRA. Verónica Elsa López Alonso

ASESORES: DR. Juan Manuel Mancilla Díaz

DR. Rodrigo Erick Escartín Pérez



Trabajo apoyado por PAPIIT-UNAM: IN309008-3

Tlalnepantla, Estado de México, Marzo de 2011



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios principalmente por ser quien me ha dado la vida hasta este momento, quien cuida de mi entrar y mi salir y quien me ha dado fuerzas y sabiduría para poder en este día, ver culminado uno de mis sueños. Gracias Dios mío por ser el mismo ayer, hoy y siempre.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme permitido ser parte de esta gran institución y poder concluir uno de los ciclos más importantes de mi vida en esta la máxima casa de estudios. Es inigualable ser miembro de la UNAM y todo un orgullo ser un psicólogo formado en una universidad con tanto prestigio e historia.

A mis padres Alberto Díaz Villanueva y Blanca Urbina Carballo, porque sin su esfuerzo, amor y apoyo a lo largo de estos años quizá no hubiese podido concluir este sueño. Les agradezco de corazón toda la entrega y dedicación que me brindaron. Papá, aunque ya no estás a mi lado, te sigo amando y te doy las gracias por ser un orgullo para mí en todo el tiempo que Dios te permitió estar con nosotros. Mamá, gracias por ser la persona más especial en mi vida, la amo y siempre estaré agradecido por los sacrificios que, junto con mi padre, hizo por mí.

A Jairo, Noemí y Ezequiel por ser unos hermanos excepcionales, porque siempre estuvieron a mi lado en las buenas y en las malas y ahora es mi turno de agradecerles por todo lo que hicieron por mí en este tiempo. A Mauricio, a mi tía Teresa, mis cuñadas y a esos niños, mis sobrinos por siempre estar conmigo, por alentarme de una u otra manera en todo este tiempo y llenar mi vida de felicidad. A ustedes les digo que los amo de todo corazón.

A mis amigos de la licenciatura, porque su apoyo, risas, alegría y amistad que me brindaron es algo que siempre atesorare en mi corazón. Gracias, porque a lo largo de estos años que estuvimos juntos, fui muy feliz compartiendo momentos de felicidad con ustedes y creciendo juntos para formarnos como buenos profesionales. Laura, Rebeca, Francisco, Sergio, Angélica, Uriel, Tannia, Lupita, Edith, Esmeralda, Nayelli, Minerva; a todos ustedes los quiero muchos amigos.

A Leticia, mi amiga de toda la vida, porque has estado conmigo en las buenas y en las malas, alentándome y mostrándome lo que es una verdadera amistad. Gracias por todo.

A la Dra. Verónica Elsa López Alonso, le dedico estas líneas agradeciéndole por la paciencia y apoyo que me brindo a lo largo de este proceso como mi directora de tesis. Gracias, porque siempre tuvo una sonrisa y la disposición de brindarme de su tiempo y esfuerzo, de corregir mis errores como persona y como estudiante.

A Melissa, Giovanni, Mónica, Gabriela, Adrianita Reyes y a Rosa porque durante este tiempo que eh estado en el proyecto, me han apoyado y brindado de su amistad, tiempo y confianza para poder ver logrado esta meta. Mis sinceras gracias por todo lo que han sido y serán para mí.

Al Dr. Juan Manuel Mancilla, por ser un ejemplo a seguir, por brindarme de su apoyo y palabras de ánimo y por haberme abierto las puertas para ingresar a este proyecto. Al Dr. Rodrigo Erick Escartín pues en el tiempo que tengo de conocerlo me ha apoyado en todo cuanto ha podido para poder culminar con este proyecto.

A todos los que forman parte del Proyecto de Nutrición, pues a lo largo de este proceso me apoyaron de una u otra manera siempre de una manera cordial y respetuosa mostrando el compañerismo y alegría que nos caracteriza.

“Gracias a la vida por mostrarme y permitirme sentir el amor y la alegría, por hacerme ver de lo que soy y de lo que no soy capaz, de lo que hay que mejorar, lo que hay que olvidar y lo que se debe cuidar y atesorar. Por enseñarme el valor de la humildad y del agradecimiento “

INDICE

RESUMEN	
INTRODUCCIÓN.....	5
1 SISTEMA SEROTONINÉRGICO.....	8
1.1 Síntesis de serotonina.....	8
1.2 Receptores de serotonina.....	10
1.3 Receptor 5-HT _{1A} y alimentación.....	11
2 HIPOTÁLAMO Y ALIMENTACIÓN.....	14
2.1 Núcleo ventromedial hipotalámico y alimentación.....	14
2.2 Secuencia de saciedad conductual.....	18
3 JUSTIFICACIÓN.....	20
4 OBJETIVO GENERAL.....	21
5 MÉTODO.....	22
6 RESULTADOS.....	25
7 DISCUSIÓN.....	28
8 CONCLUSIONES.....	33
10 BIBLIOGRAFÍA.....	34

RESUMEN

El núcleo ventromedial hipotalámico (NVH) participa en la regulación de la conducta alimentaria. En este sitio se ha localizado al receptor $5HT_{1A}$ en alta densidad, los reportes indican que la estimulación de éste puede producir efectos bifásicos sobre la ingesta de alimento, pero se desconoce el mecanismo de acción a través del cual se produce uno u otro efecto. Por lo que el objetivo de esta investigación fue conocer los efectos de la administración intra-NVH del agonista 8-OH-DPAT sobre la secuencia de saciedad conductual (SSC) e ingesta de alimento. Se utilizaron 40 ratas macho Wistar de entre 200-230 g, asignadas aleatoriamente a uno de cuatro grupos (n=10) y mantenidas en un ciclo invertido de luz/oscuridad de 12X12 h. Los sujetos experimentales fueron mantenidos bajo un paradigma de auto-selección dietaria consistente en proteínas, carbohidratos y grasas. El agua y el alimento estuvieron disponibles todo el tiempo. Mediante cirugía estereotáxica se implantó una cánula de inyección en el NVH y después de un periodo de recuperación a cada grupo se le administró un tratamiento según correspondiera: Grupo control (salina+salina), Grupo agonista $5-HT_{1A}$ (Salina+8-OH-DPAT); Grupo antagonista $5-HT_{1A}$ (WAY100635+Salina) y Grupo pretratado (WAY100635+8-OH-DPAT). Los resultados mostraron un aumento de la ingesta de alimento, específicamente de carbohidratos al administrar el agonista de los receptores $5-HT_{1A}$, conductualmente este incremento se explica debido a la interrupción del desarrollo típico de la SSC. La ingesta de grasas incremento al administrar el antagonista $5-HT_{1A}$ WAY100635 debido a la interrupción de la SSC. El pretratamiento con WAY100635 previno el efecto hiperfágico del agonista sobre la ingesta de carbohidratos, lo que sugiere que el efecto se debió al menos en parte a la activación del receptor $5-HT_{1A}$ del NVH.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, se considera que la alimentación no sólo es un proceso por medio del cual los seres humanos consumen alimento para sustentar sus necesidades energéticas diarias, sino que se puede vincular con procesos psicológicos, sociales o culturales que modifican los patrones alimentarios de la gente. Algunos patrones alimentarios anómalos o que alteran el balance energético han llevado a problemas de importancia mundial como es el sobrepeso, la obesidad y el incremento en la incidencia de trastornos de la conducta alimentaria como la bulimia o la anorexia nerviosa, planteando así un gran reto al sector salud.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (2010), indica que en 2005 había en todo el mundo aproximadamente 1600 millones de adultos (mayores de 15 años) con sobrepeso y al menos 400 millones de adultos obesos, sugiriendo que estas cifras aumentarán en los próximos años. Años atrás se consideraba que estas patologías eran exclusivas de países de alto desarrollo económico o de primer mundo; sin embargo, actualmente se ha visto una mayor incidencia de las mismas en países en vías de desarrollo, incluyendo a México.

El desarrollo del sobrepeso y de la obesidad comienza a aparecer en edades tempranas. La Secretaría de Salud de México (2010), reportó que México ocupa el segundo lugar en obesidad infantil, sólo por debajo de los Estados Unidos, pues estadísticas revelan que en el país hay cuatro millones de niños de 5 a 11 años con sobrepeso y/u obesidad, datos alarmantes pues niños y adolescentes consecuentemente empiezan a presentar enfermedades que antes eran exclusivas de los adultos. Entre ellas se encuentran las enfermedades respiratorias, las cardiovasculares, las metabólicas, las gastrointestinales, la diabetes, problemas reproductivos como la infertilidad, además de disminuir la calidad y expectativa de vida de la persona que padece sobrepeso u obesidad (Vucetic & Reyes, 2010).

Debido a las consecuencias que produce la obesidad en la población mundial, diferentes especialistas han concentrado sus estudios en el tema, siendo la labor de médicos, psicólogos, nutriólogos, antropólogos, entre otros, de gran importancia para tratar de dar explicaciones y posibles soluciones a este tipo de padecimientos y mejorar la calidad de vida de la población.

De esta forma, las investigaciones en el área de la neuroquímica han brindado aportaciones en el esclarecimiento del papel de los péptidos, hormonas y neurotransmisores (entre otras sustancias) sobre el control de la conducta alimentaria. Así, se ha establecido que el neurotransmisor serotonina ejerce gran influencia dentro de los sistemas que regulan la alimentación, pues se conoce que una disminución en la liberación de serotonina (5-HT) en áreas hipotalámicas mediales aumenta la ingesta de alimento mientras que la disponibilidad de 5-HT induce hipofagia (Leibowitz & Alexander, 1998).

Por otro lado, se conoce que el hipotálamo constituye un centro de integración de señales periféricas y centrales que regulan la homeostasis del organismo. Uno de los núcleos que lo conforman, el núcleo ventromedial hipotalámico (NVH) juega un rol importante dentro de las zonas cerebrales que regulan la alimentación, además de que en él se ha detectado la presencia de receptores 5-HT_{1A}. El mecanismo de acción de estos receptores sobre el control de la conducta alimentaria aún no está bien establecido, las investigaciones sugieren que la estimulación con fármacos agonistas de los receptores 5-HT_{1A} puede inducir efectos bifásicos sobre la ingesta de alimento, provocando hiperfagia o hipofagia (Dourish, Hutzon & Curson, 1985; Ebenezer, 1994). Así, este receptor serotoninérgico constituye un foco de interés dentro de la presente investigación pues podría brindar alternativas de tratamiento y un mejor entendimiento de los mecanismos cerebrales que participan en la etiología de algunos trastornos de la conducta alimentaria y la obesidad.

Por lo tanto, el objetivo de la presente investigación fue evaluar el efecto de la estimulación del receptor 5-HT_{1A} del núcleo ventromedial hipotalámico con el agonista selectivo 8-OH-DPAT sobre la ingesta de alimento y secuencia de saciedad conductual. Para esto se implantó una cánula en el NVH de ratas macho y se administró uno de cuatro tratamientos: grupo control

(salina+salina), grupo agonista 5-HT_{1A} (salina+8-OH-DPAT), grupo antagonista 5-HT_{1A} (salina+WAY100635) y grupo pretratado (WAY100635+8-OH-DPAT). El tratamiento correspondiente se administró 10 minutos antes del comienzo del ciclo oscuro y se grabó a los sujetos durante una hora para realizar un registro de duración continua. Al término de las grabaciones se pesó el alimento y se sacrificó a los animales para la remoción del cerebro y la localización de la cánula mediante cortes histológicos.

Con los registros de duración continua se elaboró un análisis de la secuencia de saciedad conductual, herramienta que permite observar la transición ordenada de las conductas de alimentación, actividad y descanso. Esta herramienta conductual permite observar el efecto que tienen los fármacos sobre los procesos de la conducta alimentaria tales como hambre, apetito, satisfacción o el estado de saciedad.

La revisión bibliográfica fue dividida en dos capítulos. En el primer capítulo se aborda parte de la historia de la 5-HT, el proceso de síntesis y los receptores involucrados en la alimentación. En el segundo capítulo se trata el tema del hipotálamo como área cerebral de control alimentario y en específico el núcleo ventromedial hipotalámico, así mismo se describe la relación con el sistema serotoninérgico y la presencia del receptor 5-HT_{1A} en este núcleo, para finalmente presentar el tema de la secuencia de saciedad conductual.

1 SISTEMA SEROTONINÉRGICO

La serotonina (5-Hidroxitriptamina o 5-HT), fue descubierta por Rapport en la década de los cuarenta, cuando inicialmente la aisló y caracterizó, identificándola como una sustancia con acción vasoconstrictora en el plasma sanguíneo y nombrándola serotonina, un agente sérico con acción sobre el tono vascular. Este agente fue posteriormente identificado químicamente como 5-hidroxitriptamina (Rapport, Green & Page, 1948). Esta monoamina interviene en el control de diferentes procesos fisiológicos entre los cuales está la regulación del estado del ánimo, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la temperatura corporal, la nocicepción, así como funciones endocrinas (liberación de hormonas hipotalámicas, hipofisarias y neurohormonas como la prolactina, el cortisol o corticosterona y la hormona del crecimiento), actuando como reloj interno, regulando los ciclos de sueño-vigilia, la ingestión de alimentos y conductas relacionadas con la ansiedad (Bouwknicht et al., 2006; García et al., 2005).

Las neuronas que contienen serotonina en el sistema nervioso central se encuentran con mayor densidad en los núcleos dorsal y medial del rafe, mismos que inervan a la mayor parte del cerebro (García et al., 2005; Graef, 1997) incluyendo los ganglios basales, el hipotálamo, tálamo, hipocampo, sistema límbico, corteza cerebral, cerebelo y medula espinal (Brailowsky, 2002).

1.1 Síntesis de serotonina

Calogero et al. (1989), mencionan que el triptófano es un aminoácido esencial y es uno de los 20 aminoácidos incluidos en el código genético, precursor de la 5-HT. Se conoce que la 5-HT es una monoamina neurotransmisora sintetizada en las neuronas serotoninérgicas en el Sistema Nervioso Central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP), así como en componentes no neuronales como la sangre, el tracto gastrointestinal, el sistema sensorial, el sistema endocrino y el sistema cardiovascular (Baumel, 1999; Hannon & Hoyer, 2008).

SINTESIS DE SEROTONINA (5-HT)

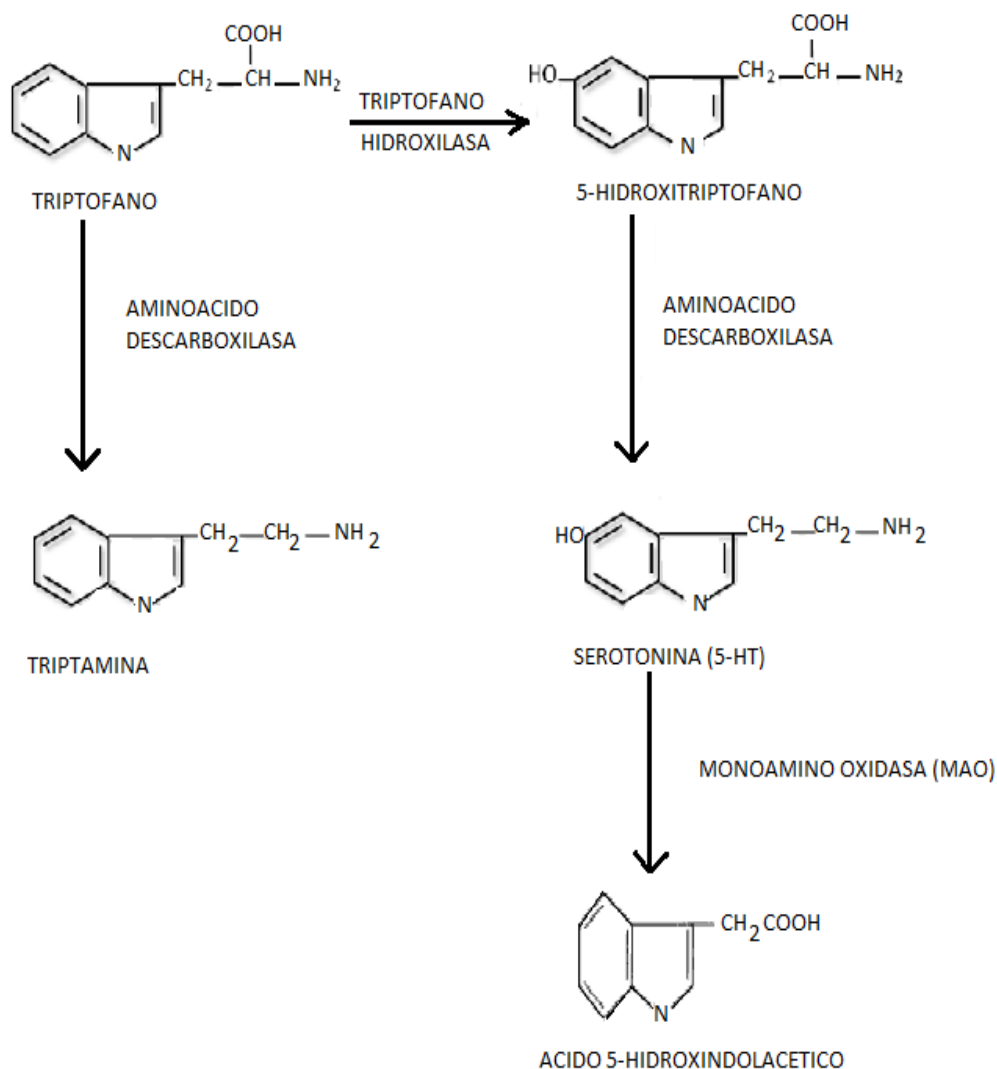


Figura 1: Síntesis y metabolismo de la 5-HT.

La 5-HT se localiza en mayor porcentaje en el tracto digestivo y sólo del 1 al 2% total se localiza en áreas cerebrales. La serotonina por su característica hidrofílica no puede atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que debe sintetizarse a partir del triptófano que es transportado al SNC por un mecanismo activo (Cooper, Bloom & Roth, 1982).

El primer paso de la síntesis (véase Figura 1) es la captación del L-triptófano que proviene de la dieta y es captado por la célula (Cooper et al., 1982), posteriormente se produce la hidroxilación en el sitio C5 del anillo indólico por la enzima triptófano-hidroxilasa para formar 5-hidroxitriptófano (5-HTP), el siguiente paso es la descarboxilación del 5-HTP en la cadena lateral por la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos y convirtiéndolo en 5-hidroxitriptamina (Cooper et al., 1982; Flores, 2005). El último paso es el almacenamiento de la serotonina en estructuras vesiculares que la transportan al espacio intersináptico, protegiéndola de enzimas que están en el medio intracelular como la MAO (monoaminooxidasa), la cual ocasionaría su degradación a 5-hidroxiindol acetaldéhidó hasta transformarse en ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA) (Flores, 2005; Muñoz & Vargas, 2004).

1.2 Receptores a serotonina

El interés por la 5-HT data de principios de los años 30s, pero fue hasta 1986 cuando la farmacología de la 5-Hidroxitriptamina fue revisada y se reconoció la existencia de 3 familias de receptores de 5-HT (5HT₁, 5HT₂ y 5HT₃) aunque era incierto y se desconocía su total complejidad (Calogero et al., 1989). Con el avance de técnicas de biología molecular se descubrieron otros receptores serotoninérgicos adicionales. De esta forma, se consideró que la superfamilia de receptores serotoninérgicos se constituye por 7 familias con 16 miembros o subtipos de receptores (véase Figura 2) asignados a cada familia en base a su estructura molecular, su ubicación, sitio de acción, su organización genética, su vía de señalización intracelular y su función sobre el organismo (Barnes & Sharp, 1999; Hoyer, Clarke & Fozard, 1994; Hannon & Hoyer, 2008; Pauwels, 2000).

FAMILIA DE RECEPTORES 5-HT						
5-HT1	5-HT2	5-HT3	5-HT4	5-HT5	5-HT6	5-HT7
5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{3A}	5-HT ₄	5-ht _{5A}	5H-T ₆	5-HT ₇
5-HT _{1B}	5-HT _{2B}	5-HT _{3B}		5-ht _{5B}		
5-HT _{1D}	5-HT _{2C}	5-HT _{3C}				
5-ht _{1E}						
5-HT _{1F}						

Figura 2: Cuadro que muestra la familia de receptores 5-HT.

Se conoce que todos los subtipos de receptores de la familia de receptores 5-HT₃ (5-HT_{3A}, 5-HT_{3B} y 5-HT_{3C}) constituyen canales iónicos por lo que se les denomina receptores ionotrópicos, las demás familias de receptores (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₄, 5HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇) están acopladas a proteínas G y se les conoce como receptores metabotrópicos, representando una de las familias de receptores más complejas (Hannon et al., 2008; Hoyer, Hannon & Martin, 2002)

1.3 Receptor 5HT_{1A} y alimentación

Actualmente, los 14 subtipos de receptores 5-HT pueden ser asociados inequívocamente con respuestas fisiológicas específicas, que van desde la modulación de la actividad neuronal hasta los cambios en la conducta. Con respecto a la ingesta de alimento, la 5-HT constituye un importante modulador de la saciedad (Leibowitz & Alexander, 1998; Halford & Blundell, 2000).

La 5-HT se ha estudiado en relación a la obesidad y se ha encontrado que bajos niveles de este neurotransmisor inducen hiperfagia mientras que su aumento lleva a una pérdida de peso provocada por hipofagia (Escobar, 1999), por lo que la serotonina, está implicada en el control de la ingesta de alimento y la expresión del apetito (Barchas & Usdin, 1973; Blundell, 1984; Simansky,

1996). La estimulación con fármacos que aumentan la liberación de 5-HT a nivel sistémico disminuyen la ingesta de alimento, en especial de los carbohidratos (Leibowitz, Weiss & Suh, 1990; Wurtman & Wurtman, 1977).

La 5-HT es un potente inhibidor de la alimentación en roedores cuando es inyectada en distintos núcleos hipotalámicos además de que la administración de drogas que incrementan la disponibilidad de 5-HT en el espacio sináptico como la fluoxetina, dexfenfluramina o la sibutramina reducen la ingestión de alimento (Goldstein et al., 1994; Leibowitz, Weiss, & Shor-Posner, 1988; McTavish & Heel, 1992).

La manipulación del metabolismo de la 5-HT puede producir cambios en la ingesta de alimento, preferencias dietarias y peso corporal. Se conoce que los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} están relacionados con el control de la conducta alimentaria (Currie, Coscina & Fletcher, 1998; Mancilla, Escartín & López, 2001; Schreiber & De Vry, 2002).

Algunos autores (Dourish, Hutson, Kennet & Curzon, 1986; Bouwknecht et al., 2001), confirman la participación de los receptores 5-HT_{1B}, en la regulación serotoninérgica del fenómeno alimentario, especialmente en el hipotálamo, participando en la regulación de la ingesta de alimento y peso corporal. Se ha confirmado que la estimulación de estos receptores ocasiona hipofagia (Walsh, Smith, Williams, Goodall & Cowen, 1994).

Respecto al receptor 5-HT_{2C}, este se ha relacionado con la inducción de hipofagia al ser estimulado por agonistas selectivos como la (S)-2-(6-cloro-5-fluoroindol-1-yl)-1- methylamine (Ro-60-0175) (Clifton, Lee & Dourish, 2000; Hewitt, Lee, Dourish & Clifton, 2002; Mancilla et al., 2001).

Se ha establecido que los receptores 5-HT_{2C} y los 5-HT_{1B} son responsables de la hipofagia en varias especies animales, muy probablemente por sus efectos sobre la saciedad (Blundell & Halford, 1998; De Vry & Schreiber, 2000). Su estimulación con agonistas como el m-CPP (5-HT_{1B/2C}) o el TFMPP (5-HT_{1B/2C}) utilizados bajo una variedad de paradigmas alimentarios han mostrado una marcada reducción de la alimentación (De Vry & Schreiber, 2000; Fuller, Snoddy, Mason, Hemrick-Luecke, & Clemens, 1981).

En cuanto al papel de los receptores 5-HT_{2A} se sabe que al ser estimulados farmacológicamente se induce hipofagia (De Vry, Jentsch & Schreiber, 1999). Utilizando el agonista selectivo de los receptores 5-HT_{2A}, el DOI (1- [2,5-dimethoxy-4-iodophenyl] -2-aminopropane) ha mostrado reducir la ingesta de alimento (Shannon, Battaglia, Glennon, & Titeler, 1984).

Los receptores 5HT_{1A} (que representan mayor interés para la presente investigación) se encuentran localizados principalmente a nivel del sistema nervioso central, aunque también se han localizado en el sistema nervioso periférico (Hannon & Hoyer, 2008). Se ha encontrado una alta densidad de este receptor en el área dorsal y medial del núcleo del rafe, así como en áreas del sistema límbico (Hensler, Kovachich & Frazer, 1991). Estos receptores se encuentran presentes en áreas hipotalámicas bien definidas como el núcleo paraventricular, núcleo supraóptico, núcleo arqueado, núcleo lateral y núcleo ventromedial hipotalámico (NVH) (Li, Battaglia, & Van de Kar, 1997; Murilo, Beckman, Serralvo, Marino-Neto & Aparecida, 2010).

2 HIPOTÁLAMO Y ALIMENTACIÓN

2.1 Núcleo ventromedial hipotalámico y alimentación

El apetito, el balance energético y el peso corporal son modulados por diversas señales neuroendocrinas y neuroquímicas provenientes de diferentes órganos del cuerpo así como de diversas regiones del cerebro. En particular, el hipotálamo es considerado como el integrador de estos procesos actuando a través de una variedad de sistemas (Leibowitz, 1992).

Profundizando el estudio del SNC se señaló al hipotálamo como el centro del hambre y aun cuando sólo constituye un 1 % de la masa cerebral total, regula una gran variedad de funciones vitales como la frecuencia cardíaca, la temperatura, la ingesta de agua y alimento, la presión y osmolaridad sanguínea entre otras funciones (Kandel, Schwartz & Jessel, 2001).

El hipotálamo puede ser dividido en dirección medial en las regiones lateral, medial y paraventricular. La región lateral contiene un gran número de fibras largas que proyectan a la médula espinal y a la corteza cerebral y, entre estas fibras, el más prominente es el haz medial del cerebro anterior, que es el principal tracto que viaja a través del hipotálamo. La región medial está separada de la región lateral por columnas que descienden del fórnix y contiene la mayoría de los núcleos hipotalámicos mejor definidos entre los que están el supraóptico y el supraquiasmático en la región anterior, los núcleos dorsomedial, ventromedial y paraventricular en la región media y, finalmente, la región periventricular está conformada por aquellas porciones inmediatamente delimitadas del tercer ventrículo (Kandell et al., 2001).

En relación a la conducta alimentaria, fue a partir de los años 30s, con el uso del aparato estereotáxico que se logró estimular o lesionar ciertas regiones cerebrales y posteriormente observar las consecuencias conductuales. Heterington y Ranson describieron que la lesión bilateral del núcleo ventromedial hipotalámico (NVH) ocasionaba un aumento en el número de episodios alimenticios y que esa conducta se prolongaba varias semanas, mientras que al ser estimulado eléctricamente ocasionaba la interrupción de la

conducta de comer, por lo que fue considerado el centro de la sociedad (Escobar, 1999).

Aunque por mucho tiempo el NVH fue considerado el centro de sociedad debido a la hiperfagia producida al lesionar el núcleo, hallazgos posteriores descartaron esta noción debido a que durante las manipulaciones experimentales se producía la alteración de la información sensorial debido al daño en el sistema del trigémino, la alteración en el equilibrio del peso corporal, la alteración en el equilibrio hormonal y el daño de algunas fibras de paso (vía nigroestriatal y proyecciones mesolímbicas) (Grossman, 1976). A partir de estos estudios surgieron diversas investigaciones con el fin de obtener mayor información acerca de los sistemas hipotalámicos o extrahipotalámicos que regulan la conducta alimentaria, originándose novedosas líneas de investigación y la subsecuente conceptualización aún más compleja de la conducta alimentaria (Mancilla et al., 2001).

Leibowitz et al., (1990) al examinar si los efectos de la 5-HT sobre la ingesta sólo ocurrían al administrarse en áreas cerebrales específicas como el núcleo paraventricular, observaron que la ingesta de alimento se reducía al aplicar 5-HT en el NVH. La relevancia que este núcleo hipotalámico tiene para el presente estudio se debe a que en él se distribuye una gran cantidad de receptores 5-HT_{1A}, en su subdivisión central 62.8 ± 4.1 fmol/mg, seguida de su subdivisión ventrolateral con 38.0 ± 2.0 fmol/mg y su subdivisión dorsomedial con 29.1 ± 2.7 fmol/mg (Li et al., 1997).

Se sabe que la estimulación del receptor 5-HT_{1A} puede ocasionar hipofagia (Simansky & Vaidya, 1990) o un incremento en la ingesta (Ebenezer, 1994) particularmente sobre los carbohidratos (Leibowitz, Alexander, Cheung & Weiss, 1993), por lo que se dice que tiene un efecto bifásico sobre la ingesta de alimento que es dependiente en parte de la metodología utilizada.

Se ha sugerido que los agonistas de los receptores 5-HT_{1A} incrementan la ingesta de alimento por activación de los autoreceptores somatodendríticos en los núcleos del rafe al reducir la función de la 5-HT en el sistema nervioso central (Bendotti & Samanin, 1986; Sharp & Hjort, 1990). Así, el efecto

hiperfágico puede deberse a la activación de estos autoreceptores mediante agentes anorexigénicos como el 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralina (8-OH-DPAT), el cual reduce la actividad serotoninérgica en el cerebro e induce un mayor consumo de alimento en ratas no privadas (Ebenezer, 1994). Autores como Francis, Dourish y Cooper (1995), manifestaron que la administración sistémica de este agonista evocó hiperfagia en ratas. Adicionalmente, se han encontrado efectos hiperfágicos utilizando agonistas de los receptores 5-HT_{1A} como la gepirona, buspirona e ipsapirona (Gilbert & Dourish, 1987; Fletcher & Davis, 1990). También se ha reportado que las dosis altas de agonistas de los receptores 5-HT_{1A} generalmente incrementan el consumo de alimento estándar de laboratorio en ratones no privados, contrariamente ocurre una disminución de la ingesta cuando se les presenta comida palatable (Ebenezer & Surujbally, 2007). Así, el efecto de los agonistas 5-HT_{1A} es sensible a las condiciones experimentales o las dosis utilizadas pudiendo ocasionar hipofagia (De Vry et al. 1999).

También, Fetissov y Meguid (2010), reportaron la disminución de la ingesta de alimento y del tiempo dedicado a alimentarse inducidos por microinyecciones de 8-OH-DPAT en el hipotálamo lateral de ratas hembra durante los dos ciclos ováricos. El pretratamiento con 8-OH-DPAT + WAY100635 (antagonista de los receptores 5-HT_{1A}) bloqueó la hipofagia inducida por el agonista en ambas fases ováricas. Los resultados obtenidos sugieren que los efectos inducidos por el agonista de los receptores 5-HT_{1A} en el núcleo hipotalámico lateral pueden estar mediados en parte por una reducción de las hormonas concentradoras de melanina (MCH) y/u orexina.

En un estudio cuyo objetivo era determinar los efectos de la administración intra-paraventricular (intra-PVN) del 8-OH-DPAT (agonista 5-HT_{1A}) y RO-60-0175 (agonista selectivo de los receptores 5-HT_{2C}) sobre el consumo de proteínas, carbohidratos y grasas se encontró que ambos agonistas disminuyeron el consumo, principalmente de carbohidratos, dando evidencia de que la actividad serotoninérgica en el hipotálamo regula la conducta alimentaria y la ingesta selectiva de carbohidratos (López, Mancilla, Rito, Gonzáles & Escartín, 2007).

Además, López et al. (2009), encontraron que los tratamientos con 8-OH-DPAT, con CP-93129 (agonista de los receptores 5-HT_{1B}), con SB242084+DOI (antagonista de los receptores 5-HT_{2C} y agonista de los 5-HT_{2A}) y con RO-60-0175 (agonista de los receptores 5-HT_{2C}) administrados intra-NPV redujeron significativamente el consumo de alimento, en especial la ingesta de carbohidratos.

Arkle y Ebenezer (2000), observaron la disminución de la ingesta de alimento inducida por la administración intraperitoneal (i.p.) de ipsapirona (agonista de los receptores 5-HT_{1A}) a una dosis de 2.5 mg/kg en ratas privadas de alimento en los primeros 15 a 30 minutos de haber sido administrada, mientras que la administración de WAY100635 (antagonista selectivo de los receptores 5-HT_{1A}) bloqueó la hipofagia inducida por la ipsapirona, lo que sugiere que este efecto inhibitorio que tiene la ipsapirona sobre la alimentación en ratas hambrientas es mediado por receptores 5-HT_{1A}.

Un dato relevante es que las dosis de 8-OH-DPAT en un rango de 50-500 µg/kg no produce conductas alternas en ratas, mientras que dosis mayores de 1000 µg/kg inducen ataxia y pérdida de postura corporal, por lo que dosis menores son las más recomendadas para los experimentos sobre ingesta de alimento (Sheperd & Rogers, 1990).

Los resultados de las investigaciones antes mencionadas sugieren que las distintas dosis y metodologías utilizadas ocasionan ciertos efectos sobre la ingesta de alimento, particularmente cuando se utilizan agonistas de los receptores 5-HT_{1A}.

2.2 Secuencia de Sacidad Conductual

Para comprender el desarrollo de la conducta alimentaria se requiere del análisis conductual y neuroquímico detallado para establecer el circuito que controla la conducta alimentaria.

Desde el punto de vista de la farmacología, se sabe de una gran variedad de fármacos que modifican la estructura de la conducta alimentaria. La forma de acción más conocida es la que tiene que ver con la utilización de fármacos que suprimen la ingesta de alimento. Los cambios sobre la ingesta de alimento se deben a la acción sobre algún proceso como es el hambre, el apetito, la satisfacción o sobre el estado de saciedad. Los cambios que ocasionan pueden deberse a un impedimento no específico del acto de comer (Blundell, Rogers & Hill, 1985).

Algunos fármacos podrían suprimir la alimentación debido a efectos colaterales adversos tales como dolor, náusea, sedación, hiperactividad o cambios en la palatabilidad del alimento (Blundell et al., 1985; Halford, Wanninayake & Blundell, 1998). Por lo tanto, las investigaciones que vinculan la acción de los neurotransmisores con la ingesta de alimento necesitan de técnicas que permitan monitorear y medir la conducta alimentaria (Blundell, 1984). De este modo surge la necesidad de conocer cómo es que los fármacos actúan sobre el proceso de la conducta alimentaria y por medio de qué mecanismos (Blundell et al., 1985).

Para esclarecer lo anterior, es necesario conocer el flujo conductual de la alimentación, el cual incluye las características cualitativas y cuantitativas de un periodo alimentario, la duración del evento y la frecuencia de otras conductas particulares (López, Mancilla & Escartín, 2002). La Secuencia de Sacidad Conductual (SSC) es una herramienta que puede contribuir en el esclarecimiento de los efectos de diferentes manipulaciones farmacológicas sobre la ingesta de alimento, ya que dichos efectos pueden ser el resultado de la saciedad o de efectos colaterales como náusea, sedación, hiperactividad e incluso cambios en la palatabilidad del alimento (López et al., 2002; De Vry & Scheiber, 2000; Mancilla, Escartín, López & Camacho, 2006).

Descrita originalmente hace algunas décadas, la SSC se ha convertido en uno de los instrumentos de mayor validez para la evaluación de los tratamientos sobre la ingesta de alimento en roedores. Este análisis permite estudiar un patrón conductual que hace referencia a la progresión ordenada de conductas mutuamente excluyentes entre sí, que inicia con un periodo de alimentación, posteriormente la presencia de conductas activas como desplazamiento en la caja-habitación, acicalamiento y terminando típicamente con un largo periodo de descanso o cese de la actividad (Blundell & Latham, 1979; Gao, Harvey, Mook & Zeigler, 1998; Halford et al., 1998; Mancilla et al., 2006; McGuirk, Muscat & Willmer, 1992).

Los fármacos anorexigénicos que preservan el patrón típico de la SSC, se cree que lo logran debido al desarrollo de la saciedad (Blundell et al., 1985; Tallet, Blundell & Rogers, 2009).

La SSC puede estar integrada hasta por 8 categorías excluyentes entre sí, las cuales son: alimentación, beber, acicalarse, rascarse, locomoción, pararse en dos patas, husmear y descanso o inactividad (Halford et al., 1998). A pesar del uso de la SSC los resultados de las investigaciones sobre la conducta alimentaria pueden variar debido a la utilización de diferentes metodologías de laboratorio a laboratorio, así, las diferencias van desde el estado nutricional de los sujetos (privados o no privados), la historia experimental de los sujetos, es decir, si fueron o no habituados, el tipo de dieta utilizado (alimento estándar de laboratorio o alguna dieta experimental específica), el lugar de las pruebas (cajas experimentales o espacios neutrales) y el momento de la prueba (pudiendo ser en la fase oscura o la fase de luz del ciclo luz/ oscuridad y los niveles de luz durante la prueba) (Tallet et al., 2009).

3 JUSTIFICACIÓN

Aunque se ha establecido que los agonistas de los receptores serotoninérgicos con alta o moderada afinidad a los receptores 5-HT₁ y/o 5-HT₂ afectan la ingestión de alimento, no es claro el papel de los diferentes subtipos. Existe controversia acerca del control que ejercen los receptores subtipo 5-HT_{1A} sobre la conducta alimentaria. Así, la presente investigación contribuirá con algunos elementos que permitirán un mejor entendimiento del papel de la estimulación del subtipo de receptor 5-HT_{1A} y su relación con la alimentación, incluyendo sus efectos sobre la saciedad. Asimismo, a nivel clínico los fármacos con actividad sobre los receptores 5-HT_{1A} podrían ser considerados como una alternativa potencial para el tratamiento de patologías como la obesidad que hoy día tiene un marcado incremento entre la población.

Considerando los antecedentes antes mencionados, el presente trabajo se fundamenta en los siguientes supuestos:

- Se sabe que el NVH es un centro cerebral del control de la conducta alimentaria e ingesta de alimento.
- Existe evidencia de la presencia del receptor de interés en el NVH.
- También se sabe del control de la 5-HT sobre la conducta alimentaria en otros núcleos cerebrales.
- La administración de agentes que favorecen la disponibilidad de 5-HT en el NVH particularmente inhiben la ingestión de carbohidratos.

Por lo tanto las hipótesis de trabajo a probar fueron:

- H₁: La estimulación de los receptores 5-HT_{1A} del NVH afectará la ingesta de alimento, estimulando particularmente la ingestión de carbohidratos.
- H₂: Los parámetros de la secuencia de saciedad conductual (ingesta, actividad, descansar) serán afectados al estimular a los receptores 5-HT_{1A} del NVH.

4 OBJETIVO GENERAL

Dado lo anterior, el objetivo general de la presente investigación fue caracterizar los efectos de la estimulación de los receptores 5HT_{1A} del núcleo ventromedial hipotalámico sobre la ingesta de alimento y secuencia de saciedad conductual.

Objetivos particulares

- Evaluar el efecto de la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} del NVH con el agonista selectivo, el 8-OH-DPAT, sobre la ingesta de nutrimentos (proteínas, carbohidratos y grasas).
- Caracterizar la secuencia de saciedad conductual al estimular al receptor 5-HT_{1A} del NVH
- Determinar la especificidad del receptor 5-HT_{1A} del NVH sobre la ingesta de alimento con la administración del antagonista WAY100635.

5 MÉTODO

Sujetos

Se utilizaron 40 ratas macho de la cepa Wistar con un peso aproximado de 200-230 g, que fueron proporcionadas por el bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Todos los procedimientos se llevaron a cabo conforme a la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999) con las especificaciones para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio.

Dieta

El alimento y el agua estuvieron disponibles durante toda la investigación. Las ratas tuvieron acceso a una dieta de fuentes separadas para carbohidratos, proteínas y grasas, para lo cual se adquirieron los siguientes productos: Hidratos de carbono (harina de maíz Maseca, maíz nixtamalizado, Molinos Azteca de Chalco S.A. de C.V., planta Teotihuacán), proteínas (proteína aislada de soya 90% marca Soya Profam 646, distribuido por Food Protein Corporation, S.A. of C.V., AMD Protein Specialities Division, Decatur, IL 62525, U.S.A), grasas (manteca vegetal Inca. Elaborado por Anderson Clayton & Co. S.A. de C.V., Tultitlán, Estado de México). En el agua se agregó el suplemento vitamínico Vitater de uso veterinario (Laboratorio Maver), la dosis utilizada fue la sugerida por el fabricante del producto y que es considerada como preventiva (3 g en cada 20 litros).

Fármacos

Los fármacos utilizados fueron: 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralina (8-OH-DPAT, agonista selectivo de los receptores 5-HT_{1A}, (0.525 µg/0.5µl); N-(2-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)etil)-N-(2-piridil)-ciclohexanecarboxamida triclorado (WAY100635 antagonista de los receptores 5-HT_{1A}, 2 µg/0.5 µl). Estos fármacos fueron adquiridos con Sigma Chemical Co., St. Louis, MO. Todos los fármacos fueron infundidos a una velocidad de 1 µl/3 min en el núcleo ventromedial hipotalámico (NVH). Para asegurar una difusión completa de las sustancias el microinyector permaneció un minuto adicional dentro de la cánula guía, luego se retiró. La administración de los fármacos se realizó con una jeringa digital para fluidos de alta precisión (Hamilton Co., Reno, NV).

Procedimiento

Los sujetos fueron asignados a uno de 4 grupos independientes (n=10). Los sujetos estuvieron en cajas-habitación individuales bajo un ciclo invertido de luz/oscuridad de 12x12 horas (las luces se apagaban a la 1 p.m.), a una temperatura ambiente aproximada de 21 ± 1 °C, teniendo acceso libre a la dieta en fuentes separadas durante toda la investigación. Diariamente se cambio el orden de presentación de los nutrimentos, para evitar preferencia de lugar, por ejemplo, el primer día el orden de los comederos de izquierda a derecha fue; proteínas, carbohidratos y grasas, el segundo día carbohidratos, grasas y proteínas, el tercer día grasas, proteínas y carbohidratos. El consumo de cada nutrimento fue pesado diariamente. Después de una semana de habituación a las condiciones experimentales (dieta, ciclo de luz, etc.) se seleccionaron los sujetos que se adaptaron a la dieta (consumo mínimo de cada uno de los nutrimentos no menos del 15 % y no más del 50 %) y peso corporal entre 230-250 g.

Después de lo anterior, las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (35 mg/1000 g i.p). Una vez anestesiados, se fijaron a un estereotáxico y se les implantó una cánula de acero (1.5 cm de longitud), 2 mm por arriba del NVH del lado derecho, considerando las coordenadas sugeridas en el Atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (1986). Las coordenadas se corrigieron previamente por ensayo y error en un grupo de ratas que no fue considerado para el análisis de resultados, inyectando azul de metileno a través de la cánula guía hasta teñir el NVH. Este grupo de ratas permitió establecer las coordenadas para localizar el NVH, según las características (peso) de los sujetos. Se consideró que los sujetos experimentales tuvieran un peso de 230-250 g, al momento de realizar la cirugía. Las coordenadas iniciales fueron posterior a bregma -2.30 mm; lateral a la línea media -0.6mm y de profundidad a partir de dura madre -8.0 mm. Finalmente se les aplicaron 50.000 U/kg, (i.m.) de penicilina benzatínica para prevenir infecciones. Una semana después de la cirugía, en grupos independientes se administró el tratamiento correspondiente. Los fármacos se disolvieron con solución salina al 0.9 %. A cada grupo se le administraron dos inyecciones como se muestra a continuación:

- Grupo Control (vehículo+ vehículo).
- Grupo Agonista 5-HT_{1A} (vehículo+8OHDPAT [0.525 µg/ 0.5µl]).
- Grupo Antagonista 5-HT_{1A} (vehículo+ WAY100635 [2 µg/ 0.5 µl]).
- Grupo Pretratado con Antagonista 5-HT_{1A} (WAY100635+ 8OHDPAT).

Los fármacos se administraron 10 minutos antes del comienzo del ciclo de oscuridad (y con 10 minutos entre cada inyección). Después de la administración de los tratamientos se realizó un registro de duración continua de 1 hora al inicio de la fase oscura. Al término de ésta, se peso el alimento para calcular el consumo (g). Posteriormente los animales fueron sacrificados para la remoción de los cerebros y así corroborar mediante un análisis histológico el sitio en el que se aplicaron las inyecciones (cortes histológicos de 70 micrometros de grosor). Los datos reportados en el presente trabajo corresponden a los sujetos que recibieron los correspondientes tratamientos en el NVH.

Con los registros de duración continua se realizó el análisis de saciedad conductual. Los 60 minutos de registro se dividieron en 12 periodos de 5 minutos cada uno y se analizaron considerando las siguientes categorías conductuales: ingesta (definida como el tiempo en segundos que dedican las ratas para alimentarse), descanso (tiempo en segundos en el que las ratas permanecen inactivas con cabeza en el piso), actividad (tiempo en segundos que dedican para, desplazarse, husmear, levantarse sobre las patas traseras etc. dentro de la caja-habitación) y acicalarse (tiempo en segundos que dedican a lamerse o rascarse cualquier parte del cuerpo).

Análisis Estadístico

Los resultados se expresan en términos de la media \pm error estándar de la media (EEM). Cada unidad de análisis (ingestión de proteínas, carbohidratos y grasas), se analizó empleando un análisis de varianza de una vía (ANOVA) y la comparación por pares se hizo con la prueba de Tukey. El criterio estadístico para significancia fue $p < 0.05$. Los datos fueron procesados con el paquete estadístico SPSS (versión 18.0 para Windows).

6 RESULTADOS

Ingesta

Después de realizar el análisis histológico, los grupos quedaron de la siguiente forma: grupo control (n=8), grupo agonista 5-HT_{1A} (n=8), grupo antagonista 5-HT_{1A} (n=8) y grupo pretratado (n=8). El análisis estadístico reveló diferencias significativas en cuanto al consumo de carbohidratos [$F_{(3,28)} = 5.67, p < .05$]. La comparación por pares de Tukey mostró un aumento de la ingesta en el grupo agonista 8-OH-DPAT en comparación del grupo control. El análisis de Tukey también reveló una disminución significativa en el consumo de carbohidratos en el grupo con el pretratamiento WAY100635+8-OH-DPAT contra el grupo agonista 8-OH-DPAT previniendo el aumento en la ingesta de carbohidratos ocasionado por el agonista (véase Figura 3).

En la ingestión de grasas se observó un aumento significativo en el consumo de este nutriente en el grupo con el antagonista WAY100635 [$F_{(3,28)} = 4.95, p < .05$]. El análisis posterior de pares con la prueba de Tukey mostró el incremento de la ingesta de grasas en comparación con el grupo control y el grupo 8-OH-DPAT.

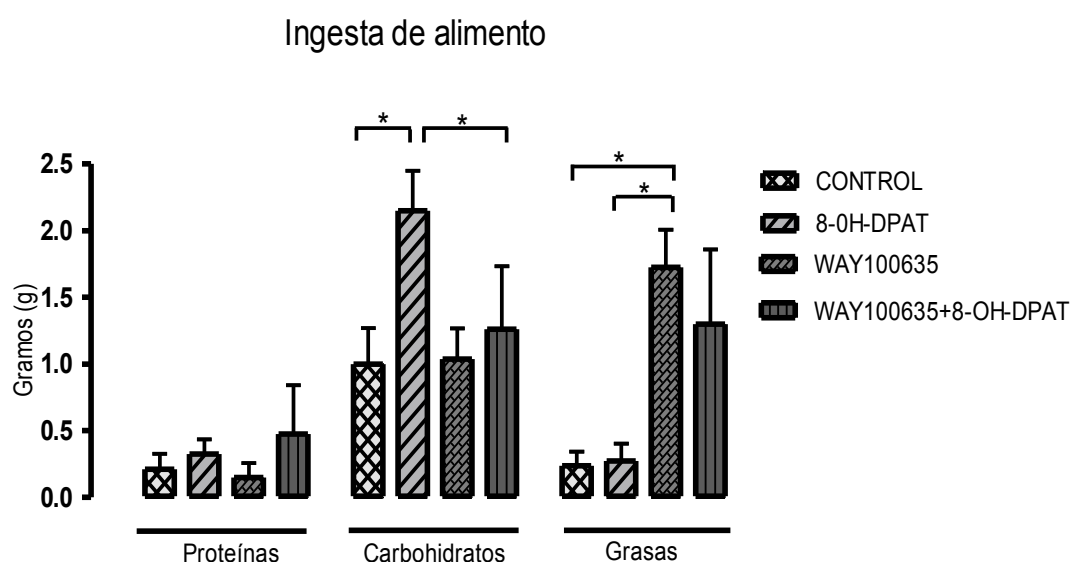


Figura 3. Los valores representan la media \pm E.E.M. de la ingestión en gramos de carbohidratos, proteínas y grasas. * $p < .05$

Análisis de la Secuencia de Saciedad Conductual

El grupo control mostró un desarrollo ordenado de la secuencia de saciedad conductual (véase Figura 4A) puesto que la conducta de ingesta fue seguida de un periodo de actividad y posteriormente el descanso. La transición entre la conducta de alimentación y descanso se presentó entre el periodo 5 y 6. En el grupo agonista 8-OH-DPAT se demoró el desarrollo de la SSC (véase Figura 4B). La transición entre la conducta de alimentación y la conducta de descanso se presentó en el periodo 10, sugiriendo el retardo de la conducta de descanso y la inhibición de la SSC.

La transición de la conducta de alimentación y la conducta de descanso del grupo antagonista WAY100635 se presentó al inicio del periodo 5, interrumpiendo el patrón típico de la secuencia ya que las conductas de actividad se mantuvieron por encima de la alimentación desde los primeros periodos (véase Figura 4C).

Finalmente, la SSC del grupo pretratado con WAY100635 no muestra el desarrollo típico de la secuencia de saciedad ya que desde los primeros periodos las conductas activas son elevadas, la transición entre la alimentación al descanso aparece al inicio del periodo 5 y 6 (véase Figura 4D).

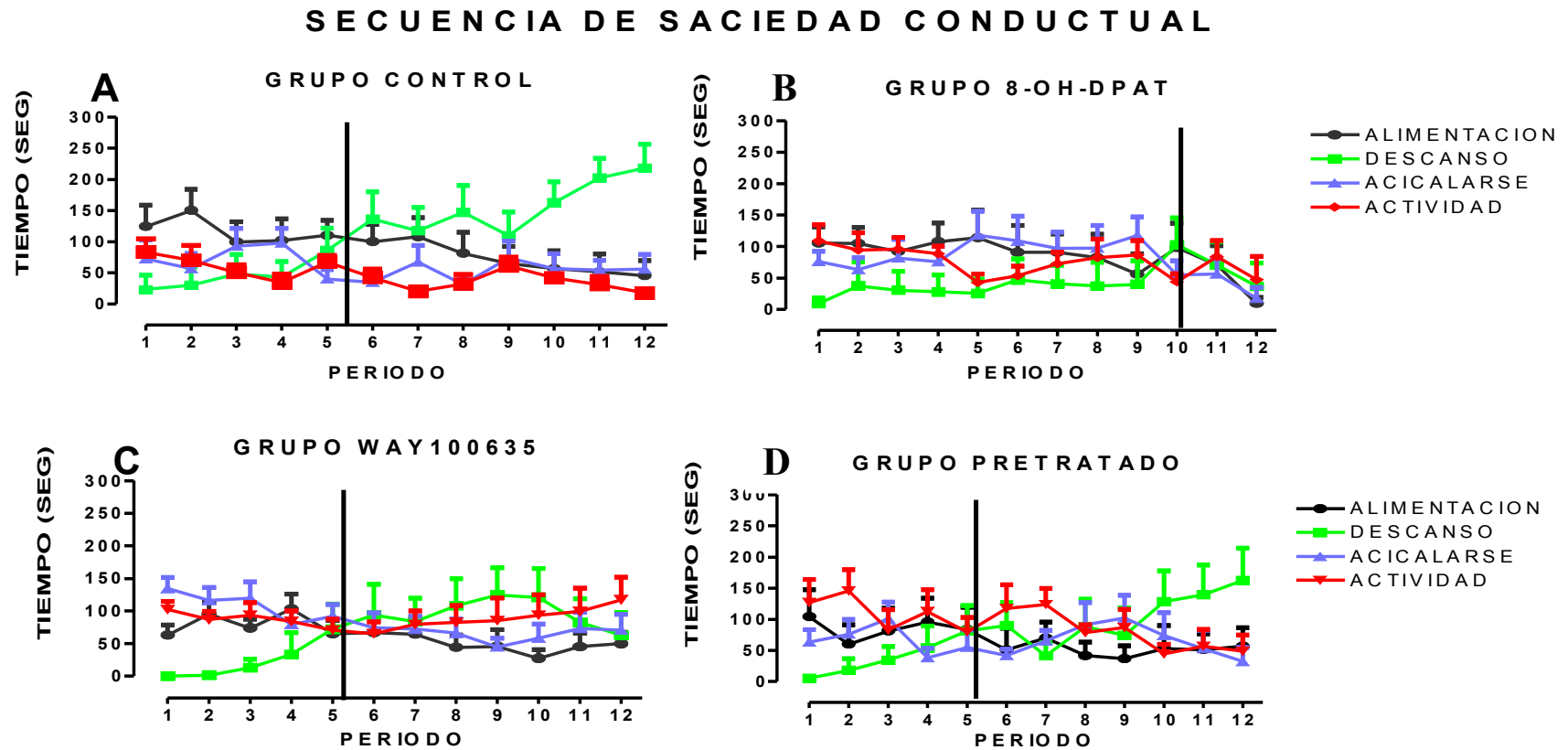


Figura 4. Los valores representan las medias \pm E.E.M de los parámetros conductuales asociados a la secuencia de saciedad conductual de los grupos control, 8-OH-DPAT, WAY100635 y pretratado. La línea vertical indica el momento de la transición entre la conducta de la alimentación y la conducta de descanso.

7 DISCUSIÓN

El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar el efecto de la estimulación del receptor 5-HT_{1A} del NVH sobre la ingesta de alimento y secuencia de saciedad conductual. Los resultados encontrados muestran un incremento significativo en el consumo de carbohidratos debido a la administración del agonista 8-OH-DPAT en el NVH.

La literatura reporta que la estimulación del receptor 5-HT_{1A} puede producir un efecto hiperfágico. Ebenezer, Velluci y Farrot (2001), al administrar i.p. el agonista 8-OH-DPAT en cerdos encontró un incremento en la ingesta ocasionado por la estimulación de este receptor. Efectos similares fueron reportados por Baldwin y De la Riva (1995) sobre el consumo de alimento en puercos saciados. Asimismo, Dourish et al. (1985), reportaron que el agonista 8-OH-DPAT aumenta el consumo de alimento en ratas con libre acceso al alimento, sin mostrar cambios en la actividad motora. Este aumento en la ingesta sugiere la acción del 8-OH-DPAT sobre los autoreceptores somatodendríticos de los núcleos del rafé inhibiendo el disparo celular y la consecuente reducción de la liberación de la 5-HT en el espacio sináptico, provocando un aumento en el consumo de alimento.

Así, el incremento en la ingesta de carbohidratos observado en la presente investigación puede deberse en parte a la estimulación de autoreceptores 5-HT_{1A} y a la consecuente reducción de la actividad serotoninérgica, indicando el predominio de un sitio de acción presináptico (Dourish et al., 1985; Hoyer et al., 2002). Sin embargo, el mecanismo por el cual se incrementa la ingesta de alimento probablemente involucre la participación de otros sistemas de neurotransmisores. Uno de estos mecanismos quizá involucre la glucosa y el receptor 5-HT_{1A} Jhanwar-Uniyal, Moorjani y Kahn (1994), reportaron que la administración i.p. del agonista 8-OH-DPAT produjo un efecto hiperfágico sobre la ingesta de carbohidratos además de hiperglucemia y una disminución de los niveles de insulina.

En otros estudios se propone que la disponibilidad de glucosa es un factor que interviene en la regulación de la alimentación. Neuronas sensibles a glucosa, conocidas como neuronas gluco-exitatorias (GE), se expresan en áreas hipotalámicas, entre ellas el VMH donde responden con un incremento en la tasa de disparo ante un aumento en los niveles de glucosa, participando en la modulación del inicio y termino de la alimentación (Anand, Chhina, Sharma, Dua & Singh, 1964; Routh, 2002). Por su parte Voight, Nwaiser, Rex, Mayer y Fink (2004) mostraron que el agonista 8-OH-DPAT también reduce los niveles de glucosa extracelular al estimular el receptor 5-HT_{1A} en el hipotálamo lateral y que el efecto hiperfágico ocasionado se podría deber a un predominio presináptico del receptor.

Otro mecanismo que pudiese estar implicado es el sistema noradrenérgico, específicamente, los receptores α 2-adrenérgicos (López, Mancilla, Rito, Jiménez & Díaz, 2010), ya que este receptor ha sido localizado en el NVH mediante el uso de la técnica de autoradiografía, usando [³H]8-OH-DPAT como marcaje (Boundy & Cincotta, 2000). Se conoce que la estimulación de los receptores α 2-adrenérgicos inducen incremento de la ingesta de alimento, particularmente de carbohidratos (Leibowitz, 1978). Además, se ha encontrado que el agonista 8-OH-DPAT activa tanto los receptores 5-HT_{1A} como a los receptores α 2-adrenérgicos, co-expresados en áreas hipotalámicas y mientras los receptores 5-HT_{1A} median la respuesta hiperglucémica, los receptores α 2-adrenérgicos inhiben la liberación de insulina, favoreciendo el aumento en la ingesta de carbohidratos (Angel & Taranger, 1991; Leibowitz, 1978). Así, estos mecanismos podrían estar implicados en la respuesta hiperfágica sobre el consumo de carbohidratos (Jhanwar-Uniyal et al., 1994).

En el grupo pretratado con WAY100635 se encontró que el antagonista no modificó por sí mismo el consumo de alimento. El WAY100635 bloqueó el efecto del 8-OH-DPAT sugiriendo que el efecto sobre la ingestión de carbohidratos es mediado por receptores 5-HT_{1A}.

Estos resultados concuerdan con investigaciones previas en donde el uso de antagonistas no específicos de este receptor como el pindolol bloquearon el efecto hiperfágico producido por el 8-OH-DPAT (Hutson, Dourish & Curzon, 1988). Se ha reportado que la administración periférica del antagonista WAY100635 previene los efectos hiperfágicos evocados por el 8-OH-DPAT, pues ocasiona un bloqueo tanto de los autoreceptores somatodendríticos del núcleo del rafe, previniendo la inhibición del disparo celular así como bloqueando a los receptores postsinápticos (Fletcher et al., 1991, Fletcher & Coscina, 1993).

Hartley y Fletcher (1994) plantean que tanto el efecto hipofágico como el hiperfágico inducido con el agonista 8-OH-DPAT puede ser bloqueado con el antagonista WAY100635. Estudios recientes corroboran que el pretratamiento con WAY100635 bloquea el efecto hipofágico inducido por el agonista 8-OH-DPAT al administrarse en el hipotálamo lateral, sugiriendo que este efecto es mediado por receptores 5-HT_{1A} (Murilo et al., 2010).

Por otra parte, en esta investigación se encontró un aumento significativo en el consumo de grasas al bloquear el receptor 5-HT_{1A} del NVH con el antagonista WAY100635. Al respecto se puede decir que este efecto puede ser mediado por otros sistemas de neurotransmisores. La literatura ha reportado la relación entre la serotonina y la dopamina sobre el consumo de grasas (York, Teng & Park-York, 2010). Se conoce que la dopamina, un neurotransmisor cerebral, sintetizado en la sustancia nigra y el área tegmental ventral proyecta a diversas áreas cerebrales (Schwartz, Woods, Porte, Seeley & Baskin, 2000). Uno de sus receptores, el D4 se ha localizado en el NVH (Huang, Yu, Zavitsanou, Han & Storlien, 2005) y el antagonista WAY100635, a pesar de su alta selectividad por el receptor 5-HT_{1A} ($pK_i=9.51$) ha mostrado afinidad como agonista por el receptor D4 dopaminérgico, ($pK_i=7.24$) (Martel et al., 2007). Algunos reportes sugieren la participación del receptor D4 en el consumo de grasas (Huang et al., 2005). En el NVH, la dopamina, ha sido vinculada con la regulación de la ingesta a corto y largo plazo, pues los niveles de este neurotransmisor disminuyen

después de la ingesta y aumentan con el ayuno, mientras que en otras áreas cerebrales como el núcleo *accumbens* ha sido relacionado con sistemas hedónicos o de recompensa (Vucetic & Reyes, 2010).

De forma particular Clegg, Benoit y Air (2003) plantean que la hiperfagia inducida en ratas mantenidas en una dieta alta en grasas posiblemente se deba a la disminución de la sensibilidad de vías anorexigénicas localizadas en el NVH. Se ha encontrado que ratas mantenidas en una dieta baja en carbohidratos y alta en grasa (LC-HF), muestran una reducción en los niveles de insulina plasmática y un aumento en los niveles de leptina y NPY en el núcleo arqueado (Kinzig, Scott, Hyun, Bi & Moran, 2005) . Teniendo en cuenta que este núcleo tiene vías que conectan con el NVH (McClellan, Parker & Tobet, 2006), podría ser parte del circuito que modula el efecto sobre la ingesta de grasas.

Considerando lo antes dicho, es posible sugerir que el aumento de la ingesta de grasas encontrado en la presente investigación puede estar mediado por un sistema complejo que vincula tanto a la dopamina, la insulina, la leptina y al NPY.

En cuanto a la secuencia de saciedad conductual, en el grupo control se presentó el patrón típico de la SSC ya que los animales inician alimentándose para posteriormente presentar conductas activas y finalmente presentarse la conducta de descanso, patrón estereotipado que ha sido considerado como un indicador de la saciedad (Blundell & Latham, 1979; Gao et al., 1998; Halford et al., 1998). El análisis de la SSC también reveló que la administración de los tratamientos incrementó las conductas activas en los 3 grupos experimentales, ocasionando la interrupción del patrón típico de la SSC. En el grupo agonista, la estimulación del receptor 5-HT_{1A} produjo una inhibición en el proceso de satisfacción, puesto que se prolongaron los intervalos de alimentación y se demoró la ocurrencia del descanso. Contrariamente, la estimulación del receptor 5-HT_{1A} en el NPV con el agonista 8-OH-DPAT no alteró el patrón de secuencia de saciedad, pues los sujetos iniciaban alimentándose para luego pasar a la

actividad y finalmente a la conducta descanso (López et al., 2007).

En el grupo WAY100635, la transición entre la conducta de alimentación y la conducta de descanso aparece al inicio del periodo 5. El patrón típico de la secuencia de saciedad fue interrumpido por un aumento de la actividad, la cual fue predominante entre los periodos 1 y 3 para comenzar a disminuir y dar paso a la conducta de descanso.

En el grupo pretratado con el antagonista WAY100635 no se presentó el patrón típico de la SSC, la transición entre las conductas de alimentación y descanso se localizó entre los periodos 5 y 6. El pretratamiento previno el efecto hiperfágico inducido por el 8-OH-DPAT, mostrando un aumento del tiempo dedicado a conductas como la actividad y acicalamiento lo que sugiere que el pretratamiento con WAY100635 previno la hiperfagia debido a la interrupción de la SSC. Lo anterior es acorde con investigaciones en donde la administración periférica de pretratamiento con WAY100635 mostró bloquear el efecto hiperfágico del 8-OH-DPAT en ratas saciadas (Hartley et al., 1994).

8 CONCLUSIONES

Los datos de la presente investigación constituyen una evidencia más del control de la serotonina sobre la conducta alimentaria. Particularmente la estimulación del receptor 5-HT_{1A} del NVH mostró que este subtipo de receptor desempeña un papel estimulador sobre la regulación de la conducta alimentaria, facilitando la ingesta de carbohidratos. El pretratamiento con WAY100635 previno el efecto hiperfágico del agonista, efecto atribuible a la estimulación del receptor 5-HT_{1A}. La utilización del análisis de la SSC sugiere que el efecto hiperfágico inducido por la administración del 8-OH-DPAT en el NVH se debió a la inhibición del proceso de satisfacción. Por otro lado, el bloqueo del receptor 5-HT_{1A} por el antagonista selectivo WAY100635 favoreció la ingesta de grasa.

Los resultados de la presente investigación aportan información importante en el entendimiento de los mecanismos cerebrales que se encuentran implicados en la regulación de la conducta alimentaria, ya que el receptor 5-HT_{1A} del NVH participa en la regulación del consumo de nutrimentos, ampliando el panorama de investigación sobre alimentación y su vinculación con este receptor. Así, en base a nuevas investigaciones sobre este receptor, se podrían aportar evidencias que ayuden a comprender los mecanismos cerebrales involucrados en el control de la conducta alimentaria.

Por último, se sugiere para futuras investigaciones evaluar la participación tanto de los receptores 5-HT_{1A} como de los receptores D₄ dopaminérgicos del NVH así como el NPY sobre la conducta alimentaria, debido a que en esta investigación se plantea la posibilidad de que estén involucrados en el incremento del consumo de grasas.

9 BIBLIOGRAFIA

- Anand, B., Chhina, G., Sharma, K., Dua, S. & Singh, B. (1964). Activity of single neurones in the hypothalamus feeding centers: effect of glucose. *American Journal of Physiology*, 207, 1146-1154.
- Angel, I. & Taranger, M.(1991). Impairment of glucostatic, adrenergic and serotonergic feeding parallels the lack of glucoprivic signals in the golden hamster. *Brain Research Bulletin*, 27,353-358.
- Arkle, M. & Ebenezer, I. (2000). Ipsapirone suppresses food intake in food-deprived rats by an action at 5-HT receptors 1A. *European Journal of Pharmacology* 408, 273–276.
- Baldwin, B. & De la Riva, C. (1995). Effects of the 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT on operant feeding in pigs. *Physiology and Behavior*, 58, 611-613
- Barchas, J. & Usdin, E. (1973). *Serotonin and behavior*. New York: American Press.
- Barnes, N. & Sharp, T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38, 1083–1152.
- Baumel, S. (1999). *Serotonin*. EE.UU.: McGraw-Hill Professional.
- Bendotti, C. & Samanin, R. (1986). 8-Hydroxy-2-di-n-propylamino.tetralin (8-OH-PAT) elicits eating in free-feeding rats by acting on central serotonin neurons. *European Journal of Pharmacology*,121,147–150.
- Blundell, J. & Halford, J.G. (1998). Serotonin and appetite regulation: implications for the pharmacological treatment of obesity. *Central Nervous System Drugs*, 9, 473-495.
- Blundell, J. & Latham, C. (1979). Serotonergic influences on food intake: effect of 5-hydroxytryptophan on parameters of feeding behaviour in deprived and free-feeding rats. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 11, 431-437.
- Blundell, J. (1984). Serotonin and appetite. *Neuropharmacology*. 23, 1537–1551.
- Blundell, J., Rogers, P. & Hill, A. (1985). Behavioral structure and mechanisms of anorexia: calibration of natural and abnormal inhibition of eating. *Brain*

- Research Bulletin*, 115, 371–376.
- Boundy, V. & Cincotta, A. (2000). Hypothalamic adrenergic receptor changes in the metabolic syndrome of genetically obese (*ob/ob*) mice. *American Journal of Physiology*, 279, 505-514.
- Bouwknicht, J., Gugten, J., Hikzen, T., Maes, R., Hen, R. & Oliveir, B. (2001). Male and female 5-HT_{1B} receptor knockout mice have higher body weights than wild types. *Physiology and Behavior*, 74, 507-516.
- Bouwknicht, J., Spiga, F., Staub, D., Hale, M., Shekhar A. & Lowry, C. (2006). Differential effects of exposure to low-light or high-light open-field on anxiety-related behaviors: Relationship to c-Fos expression in serotonergic and non-serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus. *Brain Research Bulletin*, 72, 32–43.
- Brailowsky, S. (2002). *La sustancia de los sueños: neuropsicofarmacología*. México: Fondo de Cultura Económica.
- Calogero, A., Bernardini, I., Margioris, N., Bagdy, G., Galluci, W., Munson, P., Tamarkin, L., Tomai, P., Brady, L., Gold, P. & Chrousos, G. (1989). Effects of serotonergic agonists and antagonists on corticotrophin-releasing hormone secretion by explanted rat hypothalamic. *Peptides*, 10, 189-200.
- Clegg D., Benoit, S. & Air, E. (2003). Increased dietary fat attenuates the anorexic effects of intracerebroventricular injections of MTII. *Endocrinology*, 144, 2941-2946.
- Clifton, O., Lee, M. & Dourish, C. (2000). Similarities in the action of Ro 60-0175, a 5HT_{2c} receptor agonist and D- fenfluramine on feeding patterns in the rat. *Psychopharmacology*, 152, 256-267.
- Cooper, J., Bloom, F. & Roth, R. (1982). *Las bases biológicas de la Neurofarmacología*. México: Manual Moderno.
- Currie, P. J., Coscina, D. & Fletcher, P. (1998). Reversal fenfluramine and fluoxetine anorexia by 8-OH-DPAT is attenuated following raphe injections of 5,7-dihydroxytryptamine. *Brain Research*, 800, 62-68.
- De Vry, J., Jentsch, K. & Schreiber, R. (1999). Effects of selective 5-HT_{1/2} receptor agonists on operant food intake in rats. *Behavioural*

- Pharmacology*, 10, S25-S26.
- De Vry, J. & Schreiber, R. (2000). Effects of selected serotonin 5-HT₁ and 5-HT₂ receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 341–353.
- Dourish, C., Hutson, P. & Curzon, G. (1985). Characteristics of feeding induced by the serotonin agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT), *Brain Research Bulletin*, 151 377-384.
- Dourish, C., Hutson, P., Kennett, G. & Curzon, G. (1986). 8-OH-DPAT induced hyperphagia: its neural basis and possible therapeutic relevance. *Appetite*, 7, 127-140.
- Ebenezer, I. & Surujbally, A. (2007). The effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin(8-OH-DPAT) on food intake in non-deprived C57BL6 mice. *European Journal of Pharmacology*, 559, 184–188.
- Ebenezer, I. (1994). Effects of the 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT on operant food intake in food non-deprived rats. *Neuroreport*, 3, 62-64.
- Ebenezer, I., Velluci, R. Farrot, R. (2001). The differential effects of intravenously administered 8-OH-DPAT on operant food intake in satiated and food-deprived pigs are mediated by central 5-HT_{1A} receptors. *Physiology and Behavior*, 73, 223-227.
- Escobar, B.C. (1999). Hambre, saciedad y equilibrio energético. Teorías y procesos centrales. En: Escobar, B.C (Coord) *Fisiología de las conductas motivadas* (pp. III:1-III:32). México: Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas.
- Fetissov, S. & Meguid, M. (2010). Serotonin delivery into the ventromedial nucleus of the hypothalamus affects differently feeding pattern and body weight in obese and lean Zucker rats. *Appetite*, 54, 346-353.
- Fletcher, P., Bill, D., Bill, S., Brammer, N., Cliffe, I., Foster, E., Reilly, Y. & Lloyd, G. (1991). WAY100135 a novel and highly selective 5-HT_{1A} receptor antagonist. *Society for Neuroscience Abstracts*, 17, 92-96.
- Fletcher, P. & Coscina, D. (1993). Injecting 5HT into the pvn does not prevent feeding induced by injecting 8-OH-DPAT into the raphe. *Pharmacology*

- Biochemistry and Behavior, Vol. 46, 487-491.
- Fletcher, P. & Davis, M. (1990). The involvement of 5-hydroxytryptaminergic and dopaminergic mechanisms in the eating induced by buspirone, gepirone and ipsapirone. *British Journal of Pharmacology*, 99, 519–525.
- Flores, J. (2005). *Farmacología humana*. Barcelona: Masson.
- Francis, J., Dourish, C. & Cooper, S. (1995). Lack of interaction between evazepide and 8-OH-DPAT induced hiperfágia in the rat. *Physiology and Behavior*, 60, 1337-1340.
- Fuller, R., Snoddy, H., Mason, N., Hemrick-Luecke, S. & Clemens, J. (1981). Substituted piperazines as central serotonin agonists: comparative specificity of the postsynaptic actions of subtypes in satiety and animal models quipazine and *m*-trifluoromethylphenylpiperazine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 218, 636–641.
- Gao, O., Harvey, M., Mook, G. & Zeigler, P. (1998). A “pre-satiety sequence” in rats drinking sucrose solutions. *Physiology and Behavior*, 65, 355-359.
- García R., Guzmán, J., Silva, S., Zarruk, J., López-Jaramillo, P., Morillo, C. & Silva, F. (2005). El papel del sistema serotoninérgico central en la etiopatogenia del síncope neurocardiogénico, *Revista de Medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga*, 8,197-201.
- Gilbert, F. & Dourish, C. (1987). Effects of the novel anxiolytics gepirone, buspirone and ipsapirone on free feeding and on feeding induced by 8-OH-DPAT. *Psychopharmacology*, 93, 349–352.
- Goldstein, D., Rampey, A., Enas, G., Potvin, J., Fludzinski, L. & Levine, L. (1994). Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *International Journal Obesity and Related Metabolic Disorders*, 18,129–135.
- Graeff, F. (1997). Serotonin systems. *Psychiatric clinics of North America*, 20, 723-39.
- Grossman, S. (1976). Neuroanatomy of food and water intake. En: W, Wyrwika & G, Bray. *Hunger: Basis mechanism and clinical implications*. New York:

- Raven Press.
- Halford, J. & Blundell, J. (2000). Pharmacology of appetite suppression. *Progress in Drug Research*, *54*, 25-58.
- Halford, J., Wanninayake, S. & Blundell, J. (1998). Behavioral Satiety Sequence (BSS) for the diagnosis of drug action on food intake. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *61*, 159–168.
- Hannon, J. & Hoyer, D. (2008). Molecular biology of 5-HT receptors. *Behavioural Brain Research*, *195*, 198–213.
- Hartley, J. & Fletcher, A. (1994). The effects of WAY-100135 and 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin on feeding in the rat. *European Journal of Pharmacology*, *252*, 329-332.
- Hensler J., Kovachich, G. & Frazer A. (1991). A quantitative autoradiographic study of serotonin_{1A} receptor regulation: Effect of 5, 7-dihydroxytryptamine and antidepressant treatments. *Neuropsychopharmacology*, *4*, 131–144.
- Hewitt, K., Lee, M., Dourish, C. & Clifton, P. (2002). Serotonin 2C receptor agonist and the behavioral satiety sequence in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *71*, 691-700.
- Hoyer, D., Clarke, D.E. & Fozard, J. (1994). International union of pharmacological classification of receptors for 5-hydroxytryptamine serotonin. *Pharmacological Reviews*, *46*, 157–193.
- Hoyer, D., Hannon, J. & Martin, G. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *71*, 533-554.
- Huang, X., Yu, Y., Zavitsanou, K., Han, M. & Storlien, L. (2005). Differential expression of dopamine D2 and D4 receptor and tyrosine hydroxylase mRNA in mice prone, or resistant, to chronic high-fat diet-induced obesity. *Molecular Brain Research*, *175*, 415-419.
- Hutson, P., Dourish, C. & Curzon, G. (1988). Evidence that the hyperphagic response to 8-OH-DPAT is mediated by 5-HT_{1A} receptors. *European Journal of Pharmacology*, *150*, 361-366.

- Jhanwar-Uniyal, M., Moorjani, B. & Kahn, A. (1994). Indications of pre- and post-synaptic 5-HT_{1A} receptor interactions in feeding behavior and neuroendocrine regulation. *Brain Research*, 646, 247-257.
- Kandel, E., Schwartz, J. & Jessel, T. (2001). Principios de neurociencia. Madrid: McGraw Hill- Interamericana.
- Kinzig, K., Scott, K., Hyun, J., Bi, S. & Moran, T. (2005) Altered hypothalamic signaling and responses to food deprivation in rats fed a low-carbohydrate diet. *Obesity Research*, 13, 1672-1682.
- Leibowitz, S. (1978). Paraventricular nucleus: A primary site mediating adrenergic stimulation of feeding and drinking. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 8, 163-175.
- Leibowitz, S. & Alexander, J. (1998). Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size and body weight. *Society of Biological Psychiatry*, 44, 851-864.
- Leibowitz, S. (1992). Neurochemical-neuroendocrine systems in the brain controlling macronutrient intake and metabolism. *Trends in Neurosciences*, 15, 491-497.
- Leibowitz, S., Alexander, J, Cheung, W. & Weiss, G. (1993). Effects of serotonin and the serotonin blocker metergoline on meal patterns and macronutrient selection. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 45, 185-194.
- Leibowitz, S., Weiss, G. & Shor-Posner, G. (1988). Hypothalamic serotonin: pharmacological, biochemical and behavioral analysis of its feeding-suppressive action. *Clinical Neuropharmacology*, 11, 51–71.
- Leibowitz, S., Weiss, G. & Suh, J. (1990). Medial hypothalamic nuclei mediate serotonin inhibitory affects on feeding behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 37, 735-742.
- Li, Q., Battaglia, G. & Van de Kar, L. (1997). Autoradiographic evidence for differential G-protein coupling of 5-HT_{1A} receptors in rat brain: lack of effect of repeated injections of fluoxetine. *Brain Research*, 769, 141–151.
- López, V., Mancilla, J., Rito, M., Jiménez, A. & Díaz, D. (2010). Administración del 8-OH-DPAT en el núcleo ventromedial hipotalámico: caracterización de

- la conducta alimentaria. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 36, 21-37.
- López, V., Mancilla, J. & Escartín, R. (2002). Secuencia de saciedad conductual: un análisis de la conducta de alimentación. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 28, 131-144.
- López, V., Mancilla, J., Rito, M., Gonzáles, B. & Escartín, R. (2007). The effects of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} receptor agonists on behavioral satiety sequence in rats. *Neuroscience Letters*, 416, 285-288.
- López, V., Mancilla, J., Rito, M., Gonzáles, B., Escartín, R. & Jiménez, A. (2009). Caracterización de la conducta alimentaria inducida por agonistas 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 35, 13-30.
- Mancilla, J., Escartín, R. & López, V. (2001). Efectos de la 5-HT con pretratamiento de ciproheptadina sobre la estructura de la conducta alimentaria de ratas. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 27, 47-63.
- Mancilla, J., Escartín, R., López, V. y, Camacho, B. (2006). Psicobiología de la alimentación En: J. Mancilla & G, Gómez. *Trastornos alimentarios en Hispanoamérica*. México: El Manual Moderno.
- Mancilla, J., Vázquez, R., Álvarez, G., Escartín, R., López, V., López, X. & Ocampo, M. (2001). Psicobiología de los trastornos alimentarios. *Psicología Iberoamericana*, 9, 3-13.
- Martel, J., Leduc, N., Ormière, A., Faucillon, V., Danty, N., Culie, C., Cussac, D. & Newman-Tacredi, A. (2007). Way-100635 has high selectivity for serotonin 5-HT_{1A} versus dopamine D₄ receptors. *European Journal of Pharmacology*, 574, 15-19.
- McClellan, K., Parker, k. & Tobet, S. (2006). Development of the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 27, 193–209
- 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*, 107, 401-407.
- McTavish, D. & Heel, R. (1992). Dexfenfluramine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in obesity. *Drugs*, 43, 713–733.
- Muñoz, H. & Vargas A. (2004). Síndrome serotoninérgico. *Revista MedUNAB*, 7, 144-150.
- Murilo, S., Beckman, D., Serralvo, M., Marino-Neto, J. & Aparecida, M. (2010). WAY100635 blocks the hypophagia induced by 8-OH-DPAT in the hypothalamic nuclei. *Physiology and Behavior*, 99, 632-637.
- Organización Mundial de la Salud. (2010). *Obesidad y sobrepeso*. Recuperado el 10 de diciembre de 2010 de <http://www.who.int/mediacentre/fact sheets/fs311/es/index.html>.
- Pauwels, P. (2000). Diverse signaling by 5-Hidroxytriptamine (5-HT) receptors. *Biochemical Pharmacology*, 60, 1743-1750.
- Paxinos, G. & Watson, Ch. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. New York, EE.UU: Academic Press.
- Rapport, M., Green, A. & Page, I. (1948). Serum vasoconstrictor (serotonin) IV. Isolation and characterization. *Journal of Biological Chemistry*, 176, 1243-1248.
- Routh, V. (2002). Glucose- sensing neurons: Are they physiologically relevant. *Physiology and Behavior*, 76, 403-413.
- Schreiber, R. & De Vry, J. (2002). Role of 5-HT_{2C} receptors in the hypophagic effect of m-CPP, ORG 37684 and CP-94,253 in the rat. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26, 441-449.
- Schwartz, M., Woods, S., Porte, D., Seeley, R. & Baskin, D. (2000). Central nervous control of food intake and body weight. *Nature*, 404, 661-671.
- Secretaría de Salud de México. (2010) *Lineamientos para el expendio y distribución de alimentos y bebidas en los establecimientos de consumo escolar de los planteles de educación básica*. Recuperado el 11 de enero de 2011 de <http://www.insp.mx/alimentosescolares/>.
- Shannon, M., Battaglia, G., Glennon, R. & Titeler, M. (1984). 5-HT₁ and 5-HT₂

- binding properties of derivatives of the hallucinogen 1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropane (2,5-DMA). *European Journal of Pharmacology*, 102, 23–29.
- Sharp, T. & Hjorth, S. (1990). Application of brain microdialysis to study the pharmacology of the 5-HT_{1A} autoreceptor. *Journal of Neuroscience Methods*, 34, 83–90.
- Shepherd, J. & Rogers, R. (1990). 8-OH-DPAT specifically enhances feeding behavior in mice: evidence from behavioural competition. *Psychopharmacology*, 101, 408–413.
- Simansky, K. & Vaidya, A. (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.
- Simansky, K. (1996). Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behavioural Brain Research*, 73, 37–42.
- Tallett, A., Blundell, J. & Rodgers, R. (2009). Night and day: diurnal differences in the behavioural satiety sequence in male rats. *Physiology and Behavior*, 97, 125–130.
- Voight, J., Nwaiser, B., Rex, A., Mayer, Ch. & Fink, H. (2004). Effect of 5-HT_{1A} receptor activation on hypothalamic glucose. *Pharmacological Research*, 50, 359-365.
- Vucetic, Z. & Reyes, T. (2010). Central dopaminergic circuitry controlling food intake and reward: implications for the regulation of obesity. *Systems Biology and Medicine*, 2, 577-593.
- Walsh, K., Smith, A., Williams, E., Goodall, P. & Cowen, J. (1994). M-Chlorophenylpiperazine decreases food intake in test meal. *Psychopharmacology*, 116, 120-122.
- Wurtman, J. & Wurtman, R. (1977). Fenfluramine and fluoxetine spare protein consumption while suppress caloric intake by rats. *Science*, 198, 1178-1180.
- York, D., Teng, L. & Park-York. (2010). Effects of dietary fat and enterostatin on dopamine and 5-hydroxytryptamine release from rat striatal slices.

Brain Research, 1349, 48-55.