



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

---

---

## “EFECTO DE LA INGESTA TIPO ATRACÓN SOBRE LA DISCRIMINACIÓN DE ESTADOS INTEROCEPTIVOS DE HAMBRE Y SACIEDAD”

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

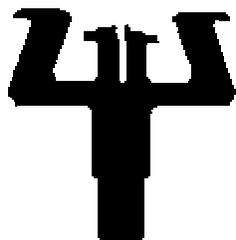
PRESENTA:

ESMERALDA GUADALUPE FONSECA  
DE LA CRUZ

DIRECTOR: DR. DAVID N. VELÁZQUEZ MARTÍNEZ

REVISOR: DR. RANIER GUTIÉRREZ MARTÍNEZ

SINODALES: DR. GUSTAVO BACHÁ MÉNDEZ  
DR. FLORENCIO MIRANDA HERRERA  
DRA. CAROLINA ESCOBAR BRIONES



TESIS APOYADA POR PAPIIT IN-303209 Y CONACYT CO-129337

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2012.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A mi familia:**

La gratitud, el respeto y afecto que siento por mis padres, Cynthia de la Cruz y Jesús Fonseca, no alcanzaría a ser reflejado en estas breves líneas. Agradezco su apoyo, cariño y paciencia que durante estos 24 años me han brindado de manera incondicional. Espero retribuir lo que con tanto amor y esfuerzo me han dado. Los amo. Gracias a Loki por ser el nuevo miembro de la familia y por traer alegría y amor a la casa.

A mi hermano Adonis por llenar mi infancia de lindos momentos y detalles. Porque sé que Nabucodonosor, Richie y Cuchuflete probablemente estarían festejando con nosotros en estos momentos. Por las partidas de ajedrez y porque espero algún día poder ganarte, aunque últimamente no he practicado. Por la buena música mientras jugábamos dominó o cualquier juego de mesa. Porque los gatos también pueden ser aves. Por las casicrudas. Por las hormigas que llegamos a molestar. Porque te extraño tanto y te amo aún más. Por todo muchas gracias.

A mi abuela Ana. Debe saber que la adoro y que es un ejemplo a seguir en todos los aspectos. Gracias por ser ese encanto de mujer y recibirme con una sonrisa y un abrazo en la hermosa casa de Buenavista Este. Ahora en lugar de que me consienta, aunque es inevitable que lo haga, es mi turno de apapacharte. Gracias por todo.

A mi querida familia Martínez por los hermosos momentos compartidos: Paseos en motocicleta con el tío Frank y el tío José, helados con mis primos Kevin, Crystal, Angela María, las tardes en la alberca de plástico cuando éramos niños, las siembras de tomate y habichuela. Por llenarme de amor y comprensión. Los extraño inmensamente. Mis mejores deseos para todos ustedes.

A la familia de la Cruz. Gracias primas (Cynthia, Kini, Yamuna) por las risas mientras jugábamos. Kalki gracias por siempre consentirme y ser la prima mayor; extraño a tú Lola. Gracias tía Altagracia por la comida vegetariana y tu carácter tan apacible. Gracias tía Jacqueline por la ternura. A mis primos Ingrid y Jean Carlos, que a pesar de ya no estar entre nosotros, los recuerdo con mucho cariño y admiración.

A la familia Fonseca por el apoyo brindado durante nuestra llegada y por los momentos buenos compartidos. Especialmente gracias Mayra porque (literalmente) sin tí llegar hasta aquí no hubiera sido posible. A mis tíos Beto, Ede, Ramón y Pimpo, por todo el apoyo brindado durante mi incorporación y estancia en la secundaria. Tía Ede gracias porque nunca encontraré un mole mejor que el suyo. Gracias Luis y César porque tuve con quien jugar, a quien molestar y por quien ser molestada en aquellos tiempos, sigan adelante mis pequeños chefs, los quiero. A todos mis tíos: Josefina, Juanito, Kari, Mario, Araceli, Lucha y Flor; y a mis primos. Por las reuniones en Xometla y las fiestas compartidas. Gracias a Reyna y a Tania por las risas, los intentos de ida al gimnasio y los aventones a casa. Por las idas al UTA Bar Tania, por los palomazos (especialmente si está Soda Stereo, ¿verdad? y por los momentos que nos faltan por vivir (if you know what I mean).

### **Amigos de la E.N.P # 9:**

Ing. Rafiquis Vázquez te adoro. Eres un hermano para mí. La mayoría de las aventurillas preparatorianas deben estar en alguna de tus libretas de dedicatorias: La caída por agarrar la mandarina, el reality show P9 Big Algo que ganaste (estoy orgullosa de tí), las idas a la mole y a la TNT, los juegos de basket (como no juegas ya, la gente está más segura en las canchas), las horas de juegos en línea en el cibercafé, las quitadas de tenis, la separación cuando entramos a

áreaõ Y un etcétera más largo que la misma palabra. Estoy muy orgullosa de tí, por tus logros académicos y personales. Agradezco que hayamos continuado escribiendo la historia en la Universidad y lo que falta. Te quiero mucho.

Al Ing. Jonás Páez porque aunque ya no nos vemos tan frecuentemente, los momentos compartidos siguen siendo de calidad. Para momentos compartidos véase Rafiquis. Te quiero.

A la Lic. Dalia Franco por ser mi compañera, amiga, confidente y hermana. Por los momentos (véase Rafiquis) %Diga Maistro!+, %o estoy hablando en miligramos+, %me bajo en camarones+. Por las risas y las lágrimas. Por la enfermedad compartida. Por el tiempo de espera mientras te peinabas y maquillabas. Por las retas de Rockband con Luis, Rafa, Erick e Isma. Por los XV de Jaz (futura colega). Por el proyecto en la feria de las Ciencias. Por las regañizas. Por las felicitaciones y celebraciones. Porque te adoro y esto va para largo. Gracias a la familia Valderrama por siempre recibirme con los brazos abiertos y porque el cariño es mutuo. Gracias a la Sra. Pilar y el Sr. Víctor por adoptarme de manera no oficial, por procurarme y recibirme en su casa tan cordialmente; y por tener una hija tan loca (sí, me refiera a Dalia). Gracias a Jazmín por aguantarte y porque también es una gran amiga, sigue tan dalai como de costumbre. Gracias a David por los chistes, los albuers y los brindis. Gracias a Rocky por no morderme.

#### **Amigos de la Universidad:**

A Cinthia Juárez por la infinidad de carcajadas (al punto de llorar). Por %Yo sí corro!+, la caída en bicicleta en la bajada de Medicina, los partidos de basketball, los de football, los trabajos de pensamiento y lenguaje, por aguantarnos en casi todas las materias de cuarto semestre, los tragos coquetos, por las idas y las vueltas. Por quererme tanto como yo te quiero a ti. Por ser un ejemplo de madurez y fortaleza, ejemplo a seguir. Hay que vernos más seguido definitivamente. Te quiero mucho Pety Pig.

A Víctor Aguilar por los chistes malos, por las clases de ruso que me debes, por la planchada de cabello, por el estudio madrugador para sensopercepción y para el examen de David (con el equipo cara de pupa). Gracias porque fueron excelentes momentos los que pasé contigo y Gabo Man. Todavía recuerdo la sopa con betabel, crema y pollo. Gracias por las hamburguesas del Chazz y por eso gracias también a Gerardo Lara ¿Recuerdas la ida a Europosgrados? ¿Y qué tal el regreso cuándo la paloma se desquitó? Es un placer conocerte. Eres un gran amigo.

A Gabriel Nahum porque tu risa siempre me ha hecho reír. Por planear mi fiesta sorpresa para mis 19 primaveras en las Yardas; por eso último también gracias a Dalia y a Víctorõ Aunque Víctor me tuvo esperando horas en el congreso. Gracias por el pequeño ratatouille que hacia juego con mi mochila. Por la pijamada para evaluar el efecto de la privación de sueño sobre funciones ejecutivasõ Nunca sabremos quién estaba peor, si el paciente o el aplicador. Eres una excelente persona y me da mucho gusto que estés alcanzando tus metas.

A Guadalupe Ortiz por tu fortaleza, tu dedicación, por las ganas de salir adelante, porque lo conseguido ha sido gracias a tu propio esfuerzo. Eres un ejemplo a seguir. Eres una gran mujer. Gracias por ser mi hermana, amiga, colega, cómplice y todo lo bueno que uno se pueda imaginar. Estoy extremadamente orgullosa de tí. Es probable que lllore el día de tu examen así que llévame papel higiénico por favor. Gracias por compartir momentos académicos, personales y laborales. Gracias por escucharme. A pesar de ser una persona independiente en extremo, sabes que cuentas conmigo siempre. Tienes mi apoyo incondicional. Te adoro. Sigamos escribiendo historias juntas. Vamos por esa noche de películas y heladito.

Rodolfo Bernal agradezco tanto que te hayas cruzado en mi camino por andar de chismoso en clase de Psicología del Trabajo. ¿Cómo empezamos a hablarnos y no pudimos parar? Aún no me queda claro. Y pensar que te creía serio. Afortunadamente lo eres cuando tienes que serlo. Bueno, a veces. Gracias infinitas por ser tan irreverente, único, imprudente e inmensamente chistoso. Gracias por las lágrimas y las carcajadas. Gracias por escucharme, por los consejos. Sí, esos consejos que luego te preocupas de que ponga en práctica. Gracias por compartir momentos académicos, personales y laborales. Gracias por el apoyo incondicional. Gracias por los artículos, las alitas, los miércoles de California, las comidas con pláticas interminables en Papalotl, por tu cabellera en forma de brócoli, por mantenerte en contacto cuando te fuiste a España (te extrañé a montones), por ser mi chico TOC favorito, aunque desde que regresaste de España y tuviste contacto con gitanos ya no lo eres. Gracias por todo lo dicho, lo que se me olvidó (seguro a ti también Mr. Memoria de teflón) y lo que falta, que es muchísimo. Te adoro bebesón de melón.

A Alejandro Rivera por estar tan demente y siempre compartir conmigo tus alegrías y frustraciones. Gracias por todos los chistes y por siempre tener una contractura muscular en tus cachetes que hace que parezca que sonríes todo el tiempo. ¡Vaya forma de transmitir alegría! Sabes que cuentas con mi apoyo incondicional bebote. Te quiero.

### **A mis viejos y nuevos compañeros del Laboratorio de Farmacología Conductual:**

Al Mtro. Iván Trujillo Pisanty por siempre estar ahí cuando Ale o yo te necesitábamos. Fuimos muy afortunadas de que hayas sido nuestro sensei. Gracias por compartir todo lo que sabías y tenías a tu alcance. Eres un ejemplo a seguir; ese entusiasmo, disciplina y amor con que haces las cosas son muy contagiosos. Agradezco tus consejos, los cuales siempre recuerdo y trato de poner en práctica. Gracias por el apoyo, por tranquilizarme cuando iba a presentar en el congreso de Neurociencias en Washington, a partir de ese día siempre recuerdo el %espeta tu trabajo+ y eso hago. Gracias por los chistes, la música experimental, las horas de Pink Floyd y Dead Can Dance. Gracias por las asesorías antes de los seminarios. Gracias infinitas por las discusiones académicas. Gracias por los videos de youtube (Golimar, el niño más tonto del mundo, la tigresa del oriente). Estoy muy contenta por tus logros y por los que faltan. Te quiero mucho. Un abrazote. Saludos a Denisse ☺.

Alejandra Aguayo gracias por todo a pesar de todo. Eres un gran pingüino. Gracias por ser mi primera compañera de trabajo en el Laboratorio. Gracias por escucharme, por los consejos, por los malos chistes, por las discusiones. Gracias porque si bien no hemos compartido horas y horas juntas, cada minuta que he pasado contigo ha sido una inversión, le he sacado mucho provecho a nuestras pláticas, tanto a nivel académico como personal. Te quiero mucho. Mis mejores deseos.

Elvia Levario ¡Chócalas huh! Gracias amiga por los momentos locochones. Por las aventurillas compartidas en Washington: Por tener que compartir la cama conmigo y Gabs (%¿Y tú quién eres?!+) y en Chicago por la casi pérdida del vuelo (aunque yo no estuve, siempre me acuerdo de eso). Por los helados, las pizzas, los conciertos, las películas, los experimentos, las fiestas, los %Aaaaay Elviaaa!+, por los gays, por los chistes buenos y malos, por los memes. Se dice en pocas líneas, pero te consta que han sido años y años. Gracias por tener una hermana (futura colega) tan locochona. Edna me rio mucho contigo, gracias por arrancarme una risa hasta involuntariamente. Gracias a toda la familia Levario Ramírez por darme siempre una recepción calurosa. Los quiero mucho. Besos para Azulín y Saltiel.

Gaby Laaang ¿cuántas cosas no hemos pasado juntas? ¡Sí! Aunque luego no te acuerdes de Elvia ni de mí. %¿Y tú quién eres?+%¿Quién se cayó?+Ay hermanita, la cantidad de momentos extraño-

divertidos que hemos pasado juntas van al infinito y más allá. Gracias por las películas, los chistes, los videos. Por las comidas en mi casa, que es tú casa. Gracias por ser tan calmada, paciente y linda. Gracias por los consejos, quejas, comentarios, sugerencias y likes. ¡Ah no me digas! Las extraño en el laboratorio, pero cada una de nosotras ha elegido diferentes (e interconectados) caminos que estoy segura nos acercarán a nuestras metas y en algún momento, no muy lejano, esos caminos se cruzarán. Y si no, siempre nos podemos ver para comer crepas, ¿a poco no? Te quiero mucho pequeña. Mis mejores deseos para tí y tú familia.

A Oriana Alvarado por ser tan irrespetuosa. Te quiero gay. A Andrés Agoitia por su cabello, a Gaby DeGyves por ser todo un personaje lleno de vida, a Yeni Ramírez por las pláticas y los consejos, Asai Sánchez por las recomendaciones de películas y los malos chistes. Los quiero mucho chicuelos.

Gracias a todos los integrantes que estuvieron o están en el FarCond, por los seminarios compartidos y porque cada una de las vivencias compartidas ha servido directa o indirectamente a mi formación.

#### **A mis compañeros consejeros del Proyecto Integración Universitaria:**

Gracias a los consejeros universitarios: Ernesto Silva y Víctor Aguilar. Ernesto siempre serás mi compañero cara de pupa que me llevó al Eurojazz.

Gracias a los consejeros técnicos Montserrat Vanegas, Laura Cuaya y Raúl Pérez por todo el trabajo que realizaron durante nuestro periodo. Montse tienes TOC, lo sabes. Además de eso, creo que eres una gran persona o una caricatura como Betty Boop, todavía Rodolfo no descifra el misterio. Me da mucho gusto haber compartido numerosos momentos académicos contigo: Ser consejeras, clases con Peña, PSIFEX; por los momentos de cuates: idas al California, cumpleaños, cerebro morado pegajoso, desahogos, risas. Laura y Raúl: Gracias por siempre haberse portado tan lindos conmigo. Gracias por el frappé de aquel día, por las risas, por los paseos durante el SINCA, por lo que me trajeron de Guadalajara y por el cheesecake de zarzamora que nos debemos.

Gracias a mi compañero de fórmula: Luis León. Luis eres un gran chico. Fue un placer haber trabajado en equipo contigo. Eres un chico muy inteligente y estoy segura de que no te costará mucho cumplir tus objetivos. Mis mejores deseos. Espero podamos ser primos académicos muy pronto.

#### **A mis compañeras de la Coordinación de Experimental:**

A la Dra. Ortiz Salinas, o cómo siempre te diré ¡Elenita! Por ser una de mis mejores amigas. Eres una hermosa persona y me da mucho gusto haberte conocido. Gracias por todos los lindos momentos: Las comidas, los paseos con Monina, los chistes, los dulces, las salidas, los regaños y las felicitaciones. Porque sé que ha sido un camino difícil, pero en equipo hemos podido resolver muchas cosas. Gracias porque, literalmente, sin tí esto no sería posible. Gracias por los permisos para hacer todos mis trámites y permitir que éste día llegara. Ha sido un placer formar parte de tu equipo de trabajo. No tengo para tí más que buenos deseos, muchos abrazos, besos y arepas. Te adoro. P.D: Gracias por aguantar mis berrinches.

A Paty Miranda por ser una gran compañera. Gracias por los momentos compartidos. Espero mi chitepil o cómo se llame, a cambio te traigo un bob esponja. Y bueno Patito, aquí está mi tesis de tripas, la cual sin tu apoyo no habría podido presentar. Gracias por cubrirme durante la temporada

de recaudación de firmas y papeleo. Gracias por los dulcitos, los chistes, por hacer de mi estancia en la Coordinación amena y chistosa. Deseo de todo corazón que alcances tus metas. Te quiero mucho neniux.

A Luz Azocar (Alias La Divis) por creerse tanto y ser un encanto de mujer. Eres una excelente amiga. Gracias por los chistes, los videos, las risas interminables, por escuchar, por escucharme, por aconsejarme y por dejarte aconsejar. Te quiero mucho, espero que nos sigamos viendo seguido. Mis mejores deseos para tí, para Gabs y Nina. Un besote.

#### **Profesores:**

A la Dra. Olga Rojas por ser una excelente persona. Por siempre tener una sonrisa y una palabra de aliento cuando uno la necesita. Te agradezco que me hayas escuchado y aconsejado en los momentos requeridos. Eres una hermosa persona y me siento muy honrada de que seas mi amiga. Estoy muy orgullosa de tí y me alegra infinitamente cada uno de tus logros. Te adoro Olguita. Mis mejores deseos te acompañan siempre.

A la Dra. Irma Yolanda por las clases en segundo semestre, por haberme tenido tanta paciencia. Gracias por todos los consejos, correcciones, retroalimentación para el II PSIFEX. Gracias por siempre tener una sonrisa y ser tan amable. Te quiero mucho. Gracias por todo.

Al

A la Dra. Marina Ménez por ser aquella excelente clase de Sensopercepción que impartió a los alumnos de segundo durante el semestre 2007-2. Por captar nuestra atención y enseñarnos lo hermosa que puede ser la sistematicidad y sobre todo una recta.

Al Dr. Vladimir Orduña por la fantástica clase de Aprendizaje y Memoria que me envolvió por completo. Agradezco al Mtro. Iván Pisanty quien me recomendó inscribir la materia contigo. Gracias Vladimir por transmitir a cada momento esa pasión por lo que haces. Por siempre tener un artículo a la mano, una recomendación académica y muchas ganas de discutir los artículos enviados. Eres un excelente profesor y persona, me da mucho gusto haberte conocido.

A la Dra. Livia Sánchez por brindarme su apoyo en un momento clave. Por confiar en mí. Gracias por fungir como presidenta en el I PSIFEX, nos ayudaste a estructurar el coloquio y tus aportaciones en ello son invaluable. Éxito en todos tus planes. Te quiero mucho.

Gracias al Dr. Javier Nieto por su apoyo durante el tiempo que estuve en el CAABQyS. Por su confianza, retroalimentación y por ayudarnos en la organización del PSIFEX. Gracias por todo el apoyo.

#### **Al comité:**

Gracias David por ser mi amigo, compañero y director en esta travesía. Agradezco infinitamente la formación en el Laboratorio de Farmacología Conductual. Gracias por compartir en los congresos y por adoptarme con Dani en el SfN de San Diego. Gracias por respetar y apoyar mis decisiones. Gracias por todo lo aportado académica y personalmente. Espero haber retribuido a tu dirección con mi desempeño. Un fuerte abrazo.

Gracias al Dr. Ranier Gutiérrez por todo el apoyo brindado. Me da muchísimo gusto haberlo conocido en el PSIFEX 2011, me alegra que sea mi revisor de tesis de Licenciatura y es un honor que haya aceptado ser mi tutor de Doctorado. Agradezco la atención, el siempre mostrar este

entusiasmo y amor exacerbado por lo que hace, el siempre tener un artículo que recomendar o algún punto que discutir. Gracias por mostrar esa entrega por su trabajo. Por supuesto, gracias por las aportaciones en el presente trabajo que han ayudado a enriquecerlo.

Gracias al Dr. Gustavo Bachá por aquella fantástica clase de Aprendizaje Animal. Eres un excelente profesor. Gracias por siempre fomentar la discusión y obligarnos a replantear los problemas; sin duda, esto nos ayuda a ser mejores alumnos y futuros investigadores. Gracias por los comentarios aportados para la mejora de la tesis.

Gracias al Dr. Florencio Miranda por ser un excelente investigador, por ser tan amable. Gracias por el tiempo invertido para la revisión y mejora de la tesis.

Gracias a la Dra. Carolina Escobar por recibirme de forma tan enérgica el día que le llevé mi tesis. Gracias por aquellas preguntas que me pusieron a trabajar y a replantearme los hallazgos de éste trabajo.

**A la Facultad de Psicología y a la Universidad Nacional Autónoma de México por ser mi segundo hogar. Espero retribuir con mis actos todas las oportunidades que me ha brindado de mi alma máter. Gracias infinitas**

## ÍNDICE

<b>Resumen</b>	<b>01</b>
Glosario de Abreviaturas	02
Introducción	04
<b>Capítulo 1. Mecanismos fisiológicos de regulación de la ingesta de alimento.</b>	<b>06</b>
1.1 Integración de señales periféricas de hambre y saciedad en el Sistema Nervioso Central (SNC)	06
1.1.1 Señales en situación de saciedad	07
1.1.2 Señales en situación de ayuno	07
1.2 Convergencia de señales en el SNC	10
<b>Capítulo 2. Adicción a la comida: mecanismos conductuales y neurofisiológicos</b>	<b>13</b>
2.1 Obesidad	13
2.2 Adicción a la comida	14
2.2.1 Ingesta tipo atracón o <i>binge eating</i>	15
2.2.1.1 Modelos de alimentación falsa, restricción/realimentación y de acceso limitado	17
2.2.1.1.1 Modelo de alimentación falsa o sham feeding	18
2.2.1.1.2 Modelo de restricción/realimentación (RR)	18
2.2.1.1.3 Modelo de acceso limitado (AL)	19
2.2.2 Síndrome de abstinencia o <i>withdrawal</i>	20
2.2.3 Búsqueda de la sustancia o <i>craving</i>	21
2.3 Reforzamiento: querer+ (wanting) vs gusto+ (liking)	22
<b>Capítulo 3. Control de estímulos</b>	<b>26</b>
3.1 Control de la conducta por estímulos interoceptivos	26
3.2 Paradigma de Discriminación de Drogas (DD)	27
3.3 Control de la conducta por diferentes niveles de privación de alimento	29
<b>Justificación</b>	<b>32</b>
<b>Objetivos</b>	<b>34</b>
Objetivo general	34
Objetivos particulares	34
<b>Hipótesis</b>	<b>34</b>
Hipótesis general	34
Hipótesis particulares	35
<b>Capítulo 4. Método</b>	<b>37</b>
4.1. Sujetos	37
4.2. Aparatos	37

4.2.1 Alimentos.....	37
4.3. Procedimiento.....	38
4.3.1 Experimento 1.....	38
4.3.1.1 Exposición a una historia de 2 y 22 horas de privación de alimento.....	38
4.3.1.2 Inducción de Ingesta tipo atracón.....	38
4.3.1.3 Registro del consumo de alimento estándar, grasa/sacarosa, agua y peso corporal.....	39
4.3.2. Experimento 2.....	39
4.3.2.1 Fase de Moldeamiento.....	40
4.3.2.2 Entrenamiento de discriminación de 2 estados alternos de privación de alimento.....	40
4.3.2.3 Generalización cuantitativa (horas intermedias).....	41
4.3.2.4. Inducción de Ingesta tipo atracón.....	41
4.3.2.5. Pruebas de generalización/ Re-evaluación del T <sub>50</sub> .....	42
4.4. Registro de peso y consumo de agua y alimento.....	42
4.5 Análisis estadísticos.....	44
<b>Capítulo 5. Resultados.....</b>	<b>46</b>
5.1 Experimento 1.....	46
5.1.1 Piloteo: Inducción de la ingesta tipo atracón.....	46
5.2 Experimento 2.....	46
5.2.1 Entrenamiento: Discriminación de 2 y 22 h de privación de alimento.....	47
5.2.2 Generalización cuantitativa: Horas intermedias de privación.....	52
5.2.3 Inducción de ingesta tipo atracón con grasa vegetal.....	58
5.2.4 Generalización cualitativa: Re-evaluación del T <sub>50</sub> .....	59
<b>Capítulo 6. Discusión y conclusión.....</b>	<b>63</b>
Referencias.....	74

## RESUMEN

La ingesta tipo atracón ha sido propuesta como uno de los componentes de la adicción a la comida y, por tanto, se ha vinculado con la epidemia de obesidad. Dicho patrón de ingesta podría ser producto de modificaciones conductuales y neuroquímicas que le subyazcan. Sin embargo, aún se desconoce si la ingesta tipo atracón produce un sobreconsumo a través de la modificación del valor motivacional/*wanting* y/o modificando el valor hedónico/*liking* de la comida altamente palatable. El paradigma de discriminación de diferentes niveles de privación de alimento nos permite evaluar cambios en el primero de estos componentes. El objetivo del presente estudio fue evaluar si la ingesta tipo atracón puede modular el control de estímulos ejercido por estados interoceptivos de hambre o saciedad. En el primer experimento, se evaluó la eficacia de la sacarosa y la grasa vegetal para inducir ingesta tipo atracón. Para esto, 30 ratas de la cepa Wistar fueron asignadas a uno de 5 grupos (n=6 por grupo): 1) sacarosa *ad libitum*, 2) sacarosa intermitente, 3) grasa *ad libitum*, 4) grasa intermitente o 5) chow *ad libitum*. Se encontró que los grupos de acceso intermitente consumían una mayor cantidad del alimento palatable en comparación con el grupo de acceso *ad libitum*. Por otra parte, la grasa vegetal tuvo mayor eficacia para inducir y mantener el patrón de ingesta tipo atracón. En el segundo experimento se entrenaron 12 ratas de la cepa Wistar a emitir respuestas diferenciales ante 2 (saciedad) y 22 (hambre) hrs de privación de alimento. Una vez alcanzado el criterio de discriminación se llevó a cabo una fase de generalización cuantitativa en la cual se evaluaron horas intermedias de privación de alimento (2, 5, 6.20, 11.10 y 22 horas). A partir de estos datos, mediante el ajuste de una sigmoide, se obtuvo el  $T_{50}$  (hora intermedia que produce el 50% de respuestas al operando asociado con 22 hrs de privación de alimento). Posteriormente, las ratas entraron a un protocolo de ingesta tipo atracón y fueron asignadas a uno de dos grupos: grupo experimental (acceso intermitente) el cual tuvo 2 hrs de acceso a la grasa, las cuales se sobrelapaban con 12 hrs de acceso a la comida estándar, seguido por  $T_{50} = 7.0729$  hrs de privación de alimento; y grupo control (acceso *ad libitum*) tuvo acceso a la grasa por 24 hrs y acceso al alimento estándar durante  $T_{50} = 7.0729$  hrs. Tras 21 días, las ratas se reincorporaron al entrenamiento de discriminación de hambre vs saciedad y, una vez estabilizada la conducta, se evaluó nuevamente el valor del  $T_{50}$ . Se encontró que la ingesta tipo atracón produce un decremento en el valor del  $T_{50}$ , esto significa que las ratas reportaron un estado de hambre a una hora intermedia menor. Asimismo, en el grupo de acceso intermitente a grasa hubo una menor latencia y tiempo de trabajo, siendo éstos similares a los producidos por 22 horas de privación de alimento (hambre). Los resultados sugieren que el valor motivacional (*wanting*) se ve alterado por los atracones. No obstante, no se descarta que la palatabilidad/hedónica (*liking*) también se vea modificada. Futuras investigaciones son necesarias para evaluar el papel de estos componentes en los episodios de atracones, los cuales se presentan en personas obesas y con otros desórdenes alimenticios como la bulimia, siendo un blanco terapéutico relevante para revertir la prevalencia en estos desórdenes.

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**2-DG.** 2-Deoxiglucosa.

**-MSH.** Hormona Estimuladora de los -Melanocitos.

**ACh.** Acetilcolina.

**AgRP.** Proteína Relacionada con Agouti.

**AL.** Acceso Limitado (Protocolo de).

**AMY.** Amígdala.

**AP.** Área Postrema.

**ARC.** Núcleo Arcuato del Hipotálamo.

**ARN.** Ácido Ribonucléico.

**ATV.** Área Tegmental Ventral.

**BHE.** Barrera Hematoencefálica.

**CART.** Transcripto Regulado por Anfetamina y Cocaína.

**CCK.** Colecistocinina.

**CRH.** Hormona Liberadora de Corticotropinas.

**CVD.** Complejo Vagal Dorsal.

**DA.** Dopamina.

**DAMGO.** [D-Ala<sup>2</sup>, N-MePhe<sup>4</sup>, Gly-ol]-encefalina.

**DAT.** Transportador de Dopamina.

**DD.** Discriminación de Drogas.

**DE<sub>50</sub>.** Dosis Efectiva 50.

**EC.** Estímulo Condicionado.

**EM.** Eminencia Mediana.

**FLG.** Factor Liberador de Gonadotropina.

**GIP.** Péptido Inhibidor Gástrico.

**GLP-1.** Péptido Parecido a Glucagón 1.

**HL.** Hipotálamo Lateral.

**ID.** Índice de Discriminación.

**IRSS.** Inhibidor Selectivo de la Recaptura de Serotonina.

**LC.** Locus Coeruleus.

**MCH.** Hormona Concentradora de Melanina.  
**NAc.** Núcleo Accumbens.  
**NDM.** Núcleo Dorsomedial del Hipotálamo.  
**NMDV.** Núcleo Motor Dorsal del Vago.  
**NPB.** Núcleo Parabraquial.  
**NPV.** Núcleo Paraventricular.  
**NPY.** Neuropeptido Y.  
**NSO.** Núcleo Supraóptico.  
**NTS.** Núcleo del Tracto Solitario.  
**NVM.** Núcleo Ventromedial del Hipotálamo.  
**OXM.** Oxintomodulina.  
**POMC.** Proopiomelanocortina.  
**PP.** Polipéptido Pancreático.  
**PV.** Pálido Ventral.  
**PYY<sub>3-36</sub>.** Péptido YY<sub>3-36</sub>.  
**RP.** Razón Progresiva.  
**RR.** Restricción Realimentación (Protocolo de).  
**SGHR.** Receptor Segretágo de la Hormona del Crecimiento.  
**SN.** Sustancia Nigra.  
**SNA.** Sistema Nervioso Autónomo.  
**SNC.** Sistema Nervioso Central.  
**TGI.** Tracto Gastrointestinal.  
**TPI.** Transferencia Pavloviana-Instrumental.  
**TR.** Tasa de Respuesta.  
**TRH.** Hormona Liberadora de Tirotopina.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad en humanos resulta de la interacción de factores ambientales respecto a la predisposición genética a ganar peso. Como consecuencia de los drásticos cambios ambientales que han llevado a la sobrealimentación y al sedentarismo, la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas en los últimos años. Entre los expertos de la salud existe el consenso de que la epidemia global de obesidad será una de las principales causas de morbilidad y mortalidad para las generaciones actuales y futuras, a menos que el incremento en la prevalencia de éste desorden sea revertida. Para que esto ocurra, se requiere mejorar nuestra comprensión acerca de los mecanismos conductuales y neurofisiológicos que le subyacen.

El concepto de ~~%~~ adicción a la comida+ ha sido propuesto para explicar el sobreconsumo de comida altamente palatable, que en algunos casos puede llevar a la obesidad. Una adicción se define como el sobreconsumo crónico de una sustancia a pesar de las consecuencias negativas y de los intentos fallidos del individuo por cesar el consumo de la misma; ésta consta de tres componentes: 1) Atracón o *binge*, 2) Búsqueda de la sustancia o *craving* y 3) síndrome de abstinencia o *withdrawal*. La conducta de atracón se caracteriza por el consumo de grandes cantidades de alimento palatable en periodos breves de tiempo. Se ha demostrado que dicho patrón de ingesta de alimento palatable produce modificaciones conductuales y neuroquímicas, similares a las que producen las sustancias de abuso, aunque se presentan con una menor intensidad.

A pesar de los avances en la comprensión de éste fenómeno, aún se desconoce cuál componente de la recompensa se ve modificado. Se sugiere que el proceso de recompensa consta de dos componentes: 1) *Wanting* o ~~%~~ querer+, el cual promueve la aproximación y el consumo de la recompensa y las claves que le predicen, se suele medir en términos de aproximación (es decir,

qué tan dispuesto está el sujeto a trabajar por el consumo ya sea del reforzador o de las claves que le predicen); y 2) *Liking* o *%gusto+*, el cual se relaciona principalmente con la palatabilidad o lo placentero del alimento, se suele medir por reacciones orofaciales ante la presencia de líquidos amargos (i.e quinina) o dulces (i.e sacarosa). Si bien ambos componentes interactúan, se ha demostrado que los mecanismos conductuales y neurofisiológicos que le subyacen se pueden disectar; además, existen preparaciones que nos permiten distinguir entre uno y otro. Aquí se sugiere que el paradigma de discriminación de diferentes niveles de privación de alimento puede ser útil para identificar cambios en el componente motivacional o *%querer+*. En dicho paradigma, se entrena a los sujetos a emitir respuestas diferenciales ante estados interoceptivos de hambre (22 hrs de privación de alimento) y saciedad (2 hrs de privación de alimento). Una vez que el sujeto aprende a discriminar, se llevan a cabo pruebas de generalización, en la cual se evalúan horas intermedias de privación de alimento. Mediante el ajuste de una sigmoide se calcula el  $T_{50}$  (hora intermedia que produce el 50% de respuestas al operando asociado con 22 hrs de privación de alimento). Lo ventajoso de éste paradigma es que nos permite obtener reportes instrumentales del estado interoceptivo del sujeto (a diferencia de los humanos que nos podrían dar un reporte verbal). Variaciones en el  $T_{50}$  tras el ingreso al protocolo de ingesta tipo atracón, nos podría indicar cambios en el *%querer+*, aportando evidencia que podría ayudar al desarrollo de nueva terapéutica en el tratamiento de desórdenes acompañados por episodios de atracones, como la obesidad y bulimia.

## **CAPÍTULO 1. MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE REGULACIÓN DE LA INGESTA DE ALIMENTO**

Existe un sistema homeostático, encargado de la estabilidad de los depósitos corporales de energía. Dicho sistema permite que el peso corporal se mantenga dentro de un rango, a pesar de la variabilidad en la ingesta de alimentos y el consumo energético. Al conjunto de mecanismos fisiológicos que permiten que la ingesta de alimento y el gasto energético sean equivalentes durante un periodo de tiempo, se le llama balance energético. Al igual que un sistema de retroalimentación, las desviaciones positivas o negativas del balance energético, activan un mecanismo de corrección, tratando de llevar a la variable de control a un valor cercano al punto de ajuste o set point (Lesmes *et al.* 2006). El mal funcionamiento de alguno de los componentes del sistema homeostático puede resultar en un constante balance energético positivo y en el desarrollo de obesidad (Kenny, 2011).

### **1.1 Integración de señales periféricas de hambre y saciedad en el Sistema Nervioso Central (SNC)**

La ingesta de alimento es controlada por el Sistema Nervioso Central (SNC). El SNC recibe aferencias que le informan de la ingesta, el gasto energético, la magnitud de los depósitos adiposos y de la utilización metabólica de los diferentes sustratos. Las señales aferentes pueden provenir de sistemas sensoriales, recordemos la importancia de los factores cefálicos en la ingesta (de Castro, 1988); derivadas del Tracto Gastrointestinal (TGI), como la grelina, Colecistocinina (CCK), Péptido Parecido a Glucagón-1 (GLP-1); de depósitos corporales de energía a largo plazo (leptina) o a corto plazo (insulina, glucagón) y señales derivadas del metabolismo de los sustratos energéticos (Carlson, 2006; Koepen y Stanton, 2008; Lesmes *et al.* 2006).

### **1.1.1 Señales en situación de saciedad**

En situaciones de saciedad, hay mayor actividad simpática. El consumo de alimento aumenta los niveles de incretinas, incluyendo el Péptido Inhibidor Gástrico (GIP) y el GLP-1; dichas incretinas promueven la liberación de insulina en el páncreas. Se ha descrito que el GLP-1, producido en el intestino, es liberado en respuesta al consumo de nutrientes y ejerce su efecto al unirse a sus receptores ubicados en el tallo cerebral, Núcleo Arcuato (ARC) y Núcleo Paraventricular (NPV). La insulina promueve el almacenamiento de glucosa en el hígado y el músculo (Small y Bloom, 2004).

Además, la presencia de grasas en el duodeno produce la liberación de CCK y leptina. La CCK provoca la contracción de la vesícula biliar, del píloro e inhibe las contracciones gástricas (Carlson, 2006). La leptina, producida por los adipocitos, promueve el almacenamiento de grasas y actúa en el ARC, inhibiendo los neuropéptidos orexigénicos y estimulando los anorexigénicos, por tanto, reduce el consumo de alimento. Asimismo, hay receptores de leptina en los Núcleos Dorsomedial (NDM), Ventromedial (NVM) y NPV del hipotálamo. Otro péptido involucrado en el decremento del consumo de alimento, es el Péptido YY (PYY<sub>3-36</sub>), el cual es un miembro de la familia del Neuropéptido Y (NPY), producido en el intestino. Dicho péptido activa al autoreceptor Y2R en el ARC, inhibe la liberación de NPY y estimula la liberación de Hormona Estimuladora de los Melanocitos (MSH). El Polipéptido Pancreático (PP), producido en los islotes de Langerhans, también decrementa el apetito a través de su acción sobre el receptor Y4R en el tallo cerebral y en el ARC (Koepen y Stanton, 2008; Small y Bloom, 2004).

### **1.1.2 Señales en situación de ayuno**

En situaciones de ayuno el hipotálamo regula la actividad del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) para promover la liberación de grasas del tejido adiposo blanco

y la gluconeogénesis en el hígado. Estos cambios en los niveles de nutrientes, lleva a un decremento en los niveles de leptina e insulina. Por otra parte, aumentan los niveles de grelina y corticosteroides, preparando al organismo para la búsqueda de comida. La grelina es sintetizada en el estómago y actúa a nivel central a través de la activación del receptor secretágo de la hormona del crecimiento (SGHR), el cual se expresa en el ARC y otros núcleos del hipotálamo y del tallo cerebral. La grelina produce un aumento en el peso corporal, producto del incremento en el depósito de grasa y por el decremento en el gasto energético, aunado a un aumento en la ingesta de alimento (Koepen y Stanton, 2008; Small y Bloom, 2004).

<b>Péptido</b>	<b>Receptores</b>	<b>Localización del ARNm del péptido</b>	<b>Ubicación del receptor en el SNC</b>
<b>Orexigénicos</b>			
Grelina	GSH-R1a	Núcleo Dorsomedial, Núcleo Ventromedial, Núcleo Paraventricular y Núcleo Arcuato	Hipotálamo, Hipocampo, Área Tegmental Ventral, Glándula Pituitaria y Sustancia Nigra
<b>Anorexigénicos</b>			
Adiponectina	AdipoR1, AdipoR2	Tejido Adiposo	Núcleo Arcuato y Área Póstrema
Leptina	OB-R	Tejido Adiposo	Núcleo Arcuato, Núcleo Ventromedial, Núcleo Dorsomedial, Hipotálamo Lateral y Núcleo Paraventricular
Insulina	IR-A, IR-B, IGF	Células $\beta$ -pancreáticas	Bulbo olfatorio, Hipotálamo, Hipocampo, Plexo Coroideo y Cerebelo
Péptido YY <sub>3-36</sub> (PYY <sub>3-36</sub> )	Y2R	Células L endócrinas en el Tracto Gastrointestinal	Núcleo Preóptico Medial, Núcleo Lateral Anterior del Hipotálamo, Núcleo Paraventricular, Núcleo Arcuato y Núcleo Dorsomedial
PP	Y4R, Y5R	Células PP en el páncreas, Núcleo Paraventricular, Núcleo Arcuato	Núcleo Paraventricular, Núcleo Arcuato, Prosencéfalo Rostral, Amígdala, Tálamo, Sustancia Nigra, Tallo Cerebral y Locus Coeruleus
Péptido Similar a Glucagón (GLP-1)	GLP-1R	Núcleo del Tracto Solitario, Núcleo Arcuato, Núcleo Paraventricular	Núcleo Paraventricular, Núcleo Arcuato, Núcleo Supraóptico y Núcleo Ventromedial
Oxintomodulina (OXM)	GLP-1R	Núcleo del Tracto Solitario y Tallo Cerebral	Núcleo Arcuato, Núcleo Paraventricular, Núcleo Supraóptico y Núcleo Ventromedial
Amilina	Receptores modificados de calcitonina	Células $\beta$ -pancreáticas	Área Póstrema, Núcleo del Tracto Solitario e Hipotálamo
Colecistocinina (CCK)	CCK-A y CCK-B	Núcleo Arcuato, Núcleo Ventromedial, Área Preóptica Medial y Lateral, Área Tegmental Ventral	CCK-A: Núcleo Paraventricular, Núcleo Dorsomedial, Núcleo Supraóptico, Núcleo Accumbens y Tallo cerebral. CCK-B: Amplia distribución
Bombesina y péptidos relacionados	BB1, BB2 y BB3	Estómago, médula espinal, Hipotálamo anterior, Núcleo Paraventricular, Núcleo Arcuato, Amígdala, Núcleo Accumbens y Tallo Cerebral	Prosencéfalo Basal, Complejo Magnocelular y Amígdala

**TABLA 1.** Péptidos periféricos reguladores de la ingesta: péptido, clasificación y ubicación de los receptores. Modificado de Tuccyeta. (2010).

## 1.2 Convergencia de señales en el SNC

Diversas señales provenientes del TGI y del tejido adiposo (véase tabla 1) proyectan al tallo cerebral. Dichas señales son recibidas por el ARC, el cual juega un papel integrativo en la regulación del apetito. Como ya se ha descrito, varios de los receptores de las hormonas gastrointestinales se encuentran en éste núcleo, y pueden tener un efecto excitatorio o inhibitorio según el grupo neuronal que activen o inhiban. Un grupo de neuronas contienen Proteína Relacionada con Agouti (AgRP) y NPY); el otro grupo contiene proopiomelanocortina (POMC) y transcripto regulado por anfetamina y cocaína (CART) (Ranget *al.* 2008). El NPY es un potente estimulador orexigénico e inhibidor del gasto energético, al igual que el AgRP. Las neuronas POMC producen  $\alpha$ -MSH, la cual se une al receptor MC4R en el NPV; tanto CART como  $\alpha$ -MSH poseen un efecto anorexigénico y estimulan el gasto energético (Suzuki *et al.* 2010).

El balance de los dos grupos celulares del ARC se encuentran regulados por la leptina, la insulina, la grelina y el PYY<sub>3-36</sub> (véase figura 1). La leptina y la insulina estimulan la producción de CART y  $\alpha$ -MSH, e inhiben la producción de NPY. La grelina promueve la liberación de NPY y AgRP. El NPY ejerce su efecto orexigénico mediante la estimulación de los receptores Y1R e Y5R. AgRP funge como antagonista de los receptores MC3R y MC4R en el NPV (Suzuki *et al.* 2010). El PYY<sub>3-36</sub> se une al autorreceptor Y2R y disminuye la secreción de las neuronas NPY/AgRP (Voet y Voet, 2006).

Las señales de las neuronas orexigénicas (NPY/AgRP) y de las anorexigénicas (CART/  $\alpha$ -MSH) proyectan al Hipotálamo Lateral (HL) y al NPV. La activación de los grupos neuronales del HL promueve la liberación de orexinas y de MCH. Ambas moléculas estimulan el apetito y reducen el gasto energético. A través de su conexión con HL, por medio del Área Tegmental Ventral (ATV), el ARC hace llegar la información al Núcleo Accumbens (NAc); el NAc desempeña un papel

fundamental en la mediación de las propiedades reforzantes de la comida (Gutiérrez *et al.* 2011; Humphries y Prescott, 2010; Kenny, 2011; Palmiter, 2007). Por otra parte, el ARC también envía proyecciones al NVM, NDM y parabraquial (NPB). Los tres primeros modulan el balance energético, y el último media la aversión a la comida. Además, el ARC proyecta al Núcleo de Tracto Solitario (NTS), en el tronco encefálico, lugar en el cual las conexiones locales entre éste y el Núcleo Motor Dorsal del Nervio Vago (NDMV), integran la información de estímulos hormonales y neuronales, regulando la conducta de alimentación (Dietrich y Horvath, 2009; Squire *et al.* 2008).

<b>Péptido</b>	<b>Receptores</b>	<b>Localización del ARNm del péptido</b>	<b>Ubicación del receptor en el SNC</b>
<b>Orexigénicos</b>			
Neuropéptido Y (NPY)	Y1R e Y5R	Núcleo Arcuato	Hipotálamo, Hipocampo, Amígdala, Corteza Cingulada y piriforme
Proteína Relacionada con Agouti (AgRP)	MC3 y MC4	Núcleo Arcuato	Núcleo Arcuato, Núcleo Paraventricular, Amígdala y Médula Espinal
Hormona Concentradora de Melanina (MCH)	MCH1 y MCH2	Hipotálamo Lateral, área Perifornical, Zona Incerta	Corteza Cerebral, Caudado-Putamen, Formación Hipocampal, Amígdala, Hipotálamo, Tálamo
Orexina	OX1 y OX2	Hipotálamo posterolateral, Área Perifornical, Hipotálamo Lateral, Zona Incerta	Núcleo Ventromedial, Núcleo Paraventricular, Locus Coeruleus, Hipocampo y Núcleo del Rafé
Galanina	GAL1-3	Núcleo Paraventricular, Hipotálamo Lateral y Núcleo Arcuato	Núcleo Ventromedial, Núcleo Paraventricular, Estria Terminal, Corteza Piriforme y Amígdala
<b>Anorexigénicos</b>			
Hormona Estimuladora de los Melanocitos (-MSH)	MC3 y MC4	Núcleo Arcuato	Núcleo Arcuato, Núcleo Paraventricular y Amígdala
Transcripto Regulado por Anfetamina y Cocaína (CART)	No identificado	Núcleo Paraventricular, Núcleo Arcuato, Núcleo Parabraquial, Células Perifornicales del Hipotálamo	No identificado

**TABLA 2.** Péptidos centrales reguladores de la ingesta: péptido, clasificación y ubicación de los receptores. Modificado de Tuccy *et al.* (2010). Ver glosario de abreviaturas.

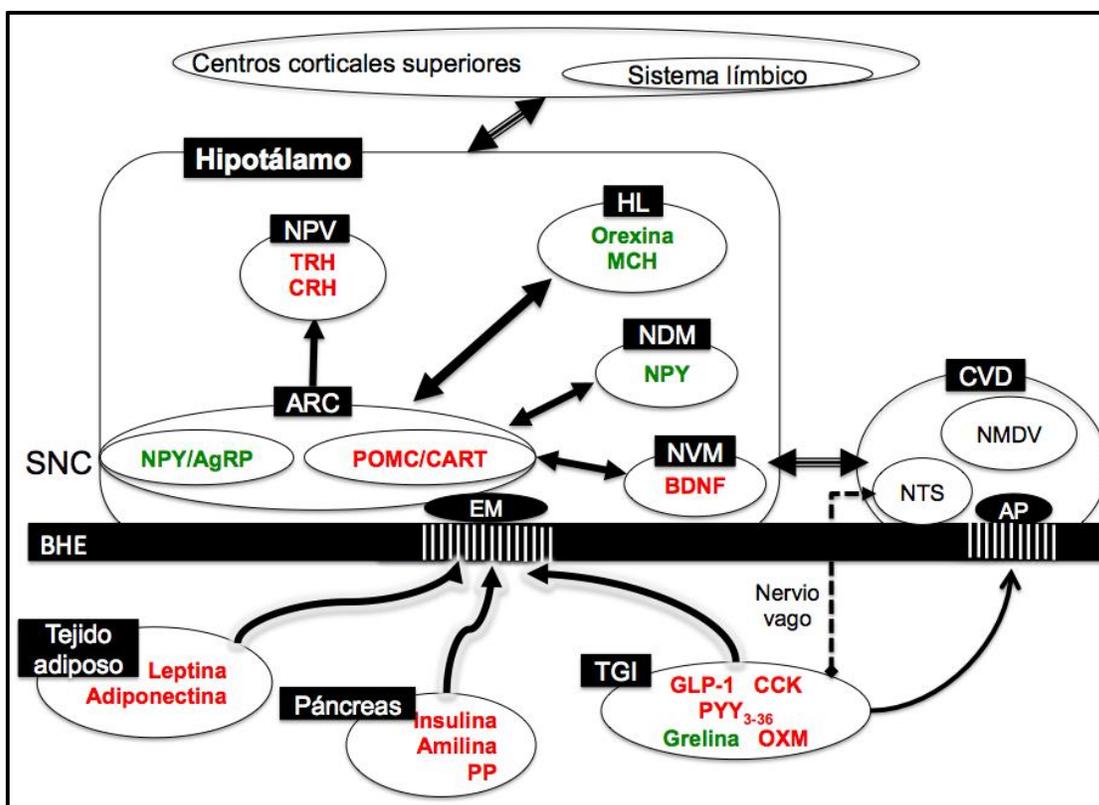


Figura 1. Integración de señales en el SNC. La regulación del apetito es controlada por vías neuronales complejas que tienen conexiones con el hipotálamo, el tallo cerebral y áreas corticales superiores, donde pueden ejercer su efecto orexigénico (verde) o anorexigénico (rojo). Asimismo, dado que la Barrera Hematoencefálica (BHE) se encuentra fenestrada en la eminencia mediana (EM) y el área postrema (AP), las hormonas intestinales y las señales del tejido adiposo pueden actuar a través de la circulación sanguínea, influenciando la señalización de vías reguladoras del apetito, como las neuronas NPY/AgRP y las POMC/CART del Núcleo Arcuato (ARC). Para abreviatura véase el glosario (Modificado de Suzuki *et al.* 2010).

A lo largo del presente capítulo, hemos podido vislumbrar que el control del balance energético es regulado por una gran variedad de hormonas y péptidos, que tienen efectos tanto a nivel periférico como a nivel central. No obstante, la regulación de la ingesta de alimento también se ve modulada por la participación de diferentes sistemas de neurotransmisión, como el serotoninérgico (Languren y Levario, 2010), colinérgico (Market *et al.* 1992), opioide (Peciña y Berridge, 2005) y GABAérgico (Stratford y Kelley, 1997). Las manipulaciones de algunos de estos sistemas pueden incrementar el consumo de alimento en ratas con un estado energético positivo; esto se debe a la presencia de otros factores que promueven el consumo, como lo son las propiedades reforzantes de los alimentos.

## **CAPÍTULO 2. Adicción a la comida: mecanismos conductuales y neurofisiológicos**

La creciente prevalencia de los desórdenes alimenticios se atribuye a cambios en el estilo de vida y el sistema de creencias de las personas. En la actualidad, la obtención de alimento no es una preocupación primordial como solía serlo. El fácil acceso a la comida puede llevar a la sobrealimentación y a la obesidad. No obstante, otros trastornos alimenticios como la anorexia y la bulimia, también prevalecen. La presión social y la distorsión de la propia imagen corporal, puede llevar a una restricción calórica o a un sobreconsumo seguido de conductas compensatorias, como ejercitarse en exceso, vomitar o tomar laxantes (Avena *et al.* 2008; Corwin, 2006; Corwin *et al.* 2011).

### **2.1 Obesidad**

Se considera que un sujeto es obeso cuando su índice de masa corporal es mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>. La obesidad en humanos resulta de la interacción de factores ambientales con la predisposición genética a ganar peso. Como consecuencia de los drásticos cambios ambientales que han llevado a la sobrealimentación y al sedentarismo, la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas en los últimos años (Countinho, 2009). Entre los expertos de la salud existe el consenso de que la obesidad será una de las principales causas de morbilidad y mortalidad para las generaciones actuales y futuras, a menos que el incremento en la prevalencia de éste desorden sea revertida. Las consecuencias metabólicas de la obesidad conlleva a otros desórdenes, los cuales incluyen la dislipidemia, hipertensión, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina (Heal *et al.* 2009) y otros desórdenes cardiovasculares que en conjunto se les llama síndrome metabólico (Leung *et al.* 2003). Además, es un factor de riesgo para ciertos tipos de cáncer (endometrial, colon, renal), anomalías reproductivas, apnea, osteoartritis, entre otras tantas condiciones. En un estudio

se demostró que la obesidad incrementa el riesgo relativo de mortalidad por un factor de 1.5 a 2.5 (Calle *et al.* 1999).

## 2.2 Adicción a la comida

Se ha propuesto que el incremento en las tasas y severidad de la obesidad se debe a la constante disponibilidad de comida altamente palatable. El consumo de comida altamente palatable se ha asociado con la activación de mecanismos de recompensa, motivacionales y hedónicos en el SNC, acompañado por un desbalance en los sistemas de regulación energética. El hecho de que exista un traslape entre los circuitos neurales que subyacen a la recompensa por el consumo de alimento y el de drogas de abuso, ha hecho que surja el concepto de «adicción a la comida». La teoría propone que la gente se puede volver adicta a la comida de manera similar a como se vuelve adicta una persona a las drogas. Por ejemplo, existen personas que comen para escapar de un estado de ánimo negativo (Ifland *et al.* 2009). Además, se ha reportado la activación de las mismas regiones del cerebro durante la búsqueda (*craving*) de la droga y de la comida, en personas de peso normal y en obesos (Volkow *et al.* 2008).

La «adicción a la comida», así como cualquier otra adicción, se caracteriza por un sobreconsumo crónico a pesar de las consecuencias negativas y de los intentos fallidos del sujeto por cesar el consumo (Alsio *et al.* 2012). Koob y Volkow (2011) la dividen en 3 etapas: 1) Atracón o *binge*, se define como la ingestión de una cantidad grande de alimento en un periodo relativamente corto de tiempo, usualmente presentado después de abstinencia o privación; 2) Abstinencia o *withdrawal*, la cual se presenta después de que la sustancia de abuso no está presente o se bloquea el acceso de la sustancia a sus moléculas diana; 3) Búsqueda de la sustancia o *craving*, se refiere a la motivación incrementada por obtener una sustancia tras un periodo de abstinencia.

Los atracones, involucran el sobreconsumo intermitente en un periodo de tiempo breve, en una cantidad que es mayor que la que la mayoría de los individuos comerían en una situación de acceso irrestricto. El atracón puede o no acompañarse de conductas compensatorias, como la purga (vómito), ayuno, o ejercicio excesivo. En los trastornos alimenticios relacionados con los atracones, éstos ocurren después largos periodos de tiempo sin acceso al alimento y se asocian con pérdida de control y estrés emocional (Corwin, 2006). Avena (2010) menciona el atracón como un componente saliente en la adicción por la comida. Los atracones están involucrados con varios problemas de la salud, incluyendo desórdenes afectivos, abuso de sustancias y obesidad.

Los episodios de atracones de comida se acompañan por tres o más de las siguientes situaciones: 1) comer hasta sentirse cómodamente lleno, 2) ingerir grandes cantidades de comida aunque no se esté físicamente hambriento, 3) comer más rápido de lo normal, 4) comer a solas por la vergüenza de la cantidad de alimento consumido, 5) sentirse disgustado, deprimido o culpable después del episodio, o 6) sentir estrés o ansiedad acerca del sobreconsumo. Para cumplir con el criterio del diagnóstico, en promedio, los atracones deben ocurrir dos días por semana durante seis meses (Avena *et al.* 2008b; Corwin *et al.* 2011).

### **2.2.1 Ingesta tipo atracón o *binge eating***

Una razón del limitado progreso en el desarrollo de tratamientos es la escasa comprensión de las causas y consecuencias conductuales y neurofisiológicas que subyacen a las conductas de atracones. Existe un creciente interés y necesidad de caracterizar modelos preclínicos que nos permitan avanzar en nuestro entendimiento acerca de la ingesta tipo atracón y, finalmente, que nos lleven al desarrollo de terapéutica para tratar este tipo de desórdenes. Smith (1989) propuso la clasificación de modelos animales de trastornos alimenticios en cuatro:

- Etiológicos. Se basan en la misma causa subyacente al desorden en humanos. Dado el desconocimiento de las causas en humanos, éste tipo de modelos no han sido desarrollados.
- Isomórficos. Diseñados para simular la sintomatología clínica. Hasta la fecha, la mayor parte de los modelos desarrollados son de éste tipo; aunque, cabe resaltar que difieren en su similitud con los diferentes tipos de trastornos alimenticios.
- Mecanísticos. Basados en los mecanismos neurobiológicos involucrados en el desarrollo y mantenimiento de los atracones. En la actualidad se han propuesto la participación de algunas estructuras cerebrales y sistemas de neurotransmisión que subyacen a este proceso. A lo largo del presente escrito se revisarán algunos hallazgos.
- Predictivos. Se utilizan para probar las intervenciones. La mayor parte de los modelos conductuales permiten descubrir los mecanismos básicos y desarrollar intervenciones farmacológicas.

Sobresalen seis modelos isomórficos que simulan la sintomatología de los atracones. Corwin y Buda-Levin (2004) realizan una breve descripción de cada uno de ellos:

- Sham-feeding. Se caracteriza por la implementación de fístulas gástricas en las ratas, provocando la salida del bolo alimenticio antes de ingresar al tracto intestinal. Este modelo asemeja la purga que acompaña algunos desórdenes alimenticios.
- Basados en ciclos de Restricción- Realimentación (RR). Se permite el acceso diario a comida altamente palatable (i.e sacarosa 10%) durante

2 horas las cuales se sobrelapan con 12 horas de acceso a comida estándar de laboratorio, seguido de 12 horas de privación de alimento.

- Basados en la inducción de estrés. Se inducen los atracones tras la aplicación de estímulos estresores agudos (*tailpinch*, choques eléctricos, ruido), crónicos (restricción del espacio de movimiento) o históricos (aislamiento social, separación maternal).
- De acceso limitado. Desarrollado por Corwin y cols (1998), consiste en hacer disponible durante 2 horas grasa vegetal, de manera intermitente (tres veces por semana), mientras la comida estándar y el agua están disponible de manera continua.
- Hiperfagia inducida por programa. Descrito originalmente por Skinner y Morse (1957, en Buda-Levin, 2004). En éste cuando el sujeto se encuentra respondiendo bajo un programa de reforzamiento por un reforzador primario, se dan respuestas que van dirigidas a otros reforzadores, llamadas también conductas adjuntivas.
- Autoinducción de la regurgitación. Hasta el momento, sólo se ha reportado un animal no humano capaz de inducirse el vómito, se trata del gorila. Los gorilas vomitan de manera espontánea y vuelven a ingerir comida recién deglutida. Dichos episodios aumentan tras el consumo de alimento altamente palatable.

#### **2.2.1.1 Modelos de alimentación falsa, restricción/realimentación y de acceso limitado**

En la actualidad, los modelos de atracones más utilizados, son el de sham feeding, el de restricción/realimentación (RR) y el de acceso limitado (AL). Dichos modelos han permitidos elucidar cambios conductuales y neuroquímicos

que subyacen a los atracones inducidos por sacarosa y por grasas. No obstante, ha sido demostrado que el consumo de grasas y sacarosa alteran diferentes mecanismos fisiológicos (Avena, 2010; Avena *et al.* 2009; Corwin y Buda-Levin, 2004).

#### **2.2.1.1.1 Modelo de alimentación falsa o sham feeding**

Avena y cols (2006) usaron el modelo de sham-feeding para evaluar los cambios en los niveles de acetilcolina (ACh) y DA en el Shell del NAc (mediante la técnica de microdiálisis). Dividieron a los sujetos en dos grupos: sham falso (fístula gástrica insertada cerrada) y real (fístula gástrica insertada abierta), encontrando que sólo el sabor es suficiente para producir la liberación de DA; dicha liberación se mantenía hasta el día 21. En el caso de ingestión normal de comida en ratas, la liberación de DA se atenúa tras el acceso repetido a la sacarosa, sin embargo, si el acceso es intermitente la liberación se mantiene a lo largo de los días (Avena *et al.* 2006). Por otra parte Hajnal y cols (2004) reportaron que la liberación de DA correlaciona con la concentración de la sacarosa y no con la cantidad ingerida. Los hallazgos sugieren que la privación de alimento a corto plazo e intermitente, aunado a la liberación recurrente de DA debido al sabor de la comida palatable, podría modificar el sistema mesoaccumbens de la DA. Asimismo, en el grupo sham real se ausentó la señal de saciedad de la ACh. La liberación de ACh en el Shell del NAc incrementa a lo largo de la comida y alcanza un máximo al final cuando el animal cesa de comer, por lo cual se ha propuesto que promueve la saciedad (Avena y Bocarsly, 2011; Mark *et al.* 1992).

#### **2.2.1.1.2 Modelo de restricción/ realimentación (RR)**

Avena y cols (2008c) reportaron que en ratas al 85% de su peso corporal, tras ser sometidas a un protocolo de RR, tenían una respuesta aumentada de DA en el NAc comparado con el grupo control; asimismo, se presentaba un pico tardío en los niveles de ACh, indicando una aparición de saciedad tardía. Dichos

cambios neuroquímicos podrían contribuir a las características de algunos desórdenes alimenticios.

Ratas con acceso intermitente a sacarosa presentan regulación a la alta del transportador de DA (DAT) (Bello *et al.* 2003), incremento en la afinidad del receptor D1 en el NAc y decremento de la afinidad del receptor D2 en el estriado dorsal (Bello *et al.* 2002; Colantuoni *et al.* 2001). En cuanto a la expresión génica, existe una atenuación en los niveles de ARNm de D2R en el NAc y un aumento en el del D3R en el NAc y en el caudado-putamen (Spangler *et al.* 2004).

En cuanto al sistema opioide, ratas con acceso intermitente a sacarosa muestran una disminución en la expresión de encefalina en el NAc (Spangler *et al.* 2004). Asimismo, hay un incremento en la afinidad del receptor mu en el NAc (Colantuoni *et al.* 2002). La administración sistémica de naltrexona, un antagonista opioide no selectivo, suprime los atracones de una mezcla de sacarosa y grasas (Corwin *et al.* 2011).

#### **2.2.1.1.3 Modelo de acceso limitado (AL)**

Para estudiar los atracones con grasas, Corwin y colaboradores desarrollaron el protocolo de acceso limitado. En éste, durante las dos horas de acceso, los sujetos consumen 70% del consumo energético que normalmente consumirían a lo largo de 24 horas. Se caracteriza por la emisión de un patrón sobre/subconsumo, esto es que durante los días de acceso a la grasa hay un incremento en el consumo, seguido de un decremento compensatorio por la sobrealimentación del día anterior. Dada la carencia del reflejo de émesis en las ratas, el único método compensatorio que tienen es la baja en la ingesta calórica (Buda-Levin *et al.* 2005; Corwin, 2006; Corwin y Buda-Levin, 2004). Una aportación importante del modelo de acceso limitado es el hallazgo de que lo importante para inducir la ingesta tipo atracón es la forma en la que está

disponible la grasa (acceso restringido vs *ad libitum*) y no la cantidad de ésta; la restricción en el acceso podría modificar las propiedades reforzantes de la comida palatable (Wojnicki *et al.* 2010).

Buda-Levin y cols (2005) demostraron que el baclofen, un agonista a los receptores GABA<sub>A</sub>, es efectivo en reducir los atracones de grasa vegetal, ya sea en una fase temprana o tardía del protocolo, así como en condiciones de acceso frecuente (2 hrs diario) o infrecuente (3 veces por semana durante 2 horas). Además, de manera diferencial, incrementó el consumo de comida estándar en las ratas del grupo atracón, sin afectar el consumo de los grupos controles. Los investigadores sugirieron que dicho efecto diferencial (decremento en los atracones por grasas e incremento en el consumo de comida estándar), se puede deber al incremento en la liberación de GABA y regulación a la baja en el número de receptores presinápticos, lo cual podría aumentar la actividad inhibitoria postsináptica en regiones cerebrales importantes para la ingesta de alimento, así como el abuso a las drogas (por ejemplo, el ATV). Cabe resaltar que Brebner y colegas han demostrado que el baclofen reduce la autoadministración de algunas drogas de abuso (Brebner *et al.* 2005). Por otra parte, no se ha encontrado efecto de la administración de galanina y enterostatina, los cuales son péptidos que participan en la regulación de ingesta de grasas. De tal forma, se ha sugerido que el patrón de ingesta tipo atracón es diferente a otros patrones de ingesta, subyaciéndoles mecanismos neurofisiológicos diferentes (Buda-Levin *et al.* 2005).

### **2.2.2 Síndrome de abstinencia o *withdrawal***

Como en la adicción a las drogas, no sólo las respuestas por obtener un reforzador positivo son importantes, también es relevante la evasión de consecuencias negativas mediante la emisión de una respuesta (reforzamiento negativo). Cottone y cols (2009) encontraron que, al igual que sucede con algunas drogas, los sistemas del factor liberador de gonadotropina (FLG) se ven

afectados por el acceso intermitente a comida altamente palatable. El antagonista al receptor FLG1, R121919, incrementa el consumo de comida estándar y decrementa la ingesta de comida altamente palatable (Oswald *et al.* 2011).

Ratas sometidas a un programa de RR por sacarosa, presentan síndrome de abstinencia parecido al producido por opioides tras la administración subcutánea de 3 mg/kg de naloxona. Entre los síntomas que se presentan se encuentran castaño de dientes, temblor en las patas traseras, sacudidas de cabeza y ansiedad, éste último medido por un laberinto de cruz elevado (Colantuoni *et al.* 2002). En la ausencia de manipulación farmacológica, sólo retirando la comida por 24 o 36 horas, se obtienen resultados conductuales similares (Avena *et al.* 2008). Se encontraron adaptaciones neuroquímicas en el balance DA-ACh en el NAc; los niveles de DA del grupo atracción disminuyeron, mientras los de ACh se mantuvieron altos. Además, de niveles bajos de glucosa en la sangre (Avena *et al.* 2008).

### **2.2.3 Búsqueda de la sustancia o *craving***

La búsqueda o *craving*, se refiere a la motivación incrementada para obtener una sustancia, usualmente después de un periodo de abstinencia (Avena, 2010).

Ratas sometidas a un protocolo de RR, trabajan un 23% más por la obtención de sacarosa, tras ser privadas de ésta por dos semanas (Avena, 2010); sugiriendo un cambio en el impacto motivacional del azúcar que persiste e incrementa a lo largo del periodo de abstinencia. De igual forma, se ha encontrado que la búsqueda de sacarosa incrementa tras un mes de abstinencia en ratas con acceso intermitente o de RR a la sacarosa (Avena *et al.* 2008b).

Otra manera de analizar qué tanto está dispuesto el sujeto a trabajar por obtener una recompensa o qué tan motivado a trabajar está, es usando el programa de

razón progresiva (RP). Bajo un programa de RP, el número de respuestas requeridas para la entrega de reforzador va incrementando de acuerdo con una fórmula matemática. La razón más alta completada por el sujeto es el punto de quiebre, el cual es el indicador de la eficacia del reforzador. Wojnicki y cols (2006) encontraron que el punto de quiebre es mayor en ratas que han sido expuestas a un protocolo de acceso limitado a grasa vegetal, dicho efecto se veía bloqueado tras la administración sistémica de 1.0 mg/kg de baclofen.

Incluso, aquellas ratas propensas a presentar episodios de atracones en un protocolo RR, toleran choques eléctricos de mayor intensidad para tener acceso a comida palatable, en comparación con ratas resistentes a presentar episodios de atracones. Dicho efecto se presentaba a pesar de la condición de saciedad de los individuos y de que en el brazo contrario del laberinto había comida estándar disponible y libre de choques (Avena *et al.*2009).

### **2.3 Recompensa: Í quererÍ (*wanting*) vs Í gustoÍ (*liking*)**

En los estudios citados hasta el momento se contempla el proceso de recompensa como uno solo. Sin embargo, se ha descrito que dicho proceso puede tener dos componentes: 1) %Querer+ o *wanting* y 2) %Gusto+ o *liking* (Kringelbach y Berridge, 2010). %Querer+se define como el valor motivacional de la recompensa, está determinado por la saliencia atribuida a los reforzadores y sus claves predictivas (Berridge, 2009). %Gusto+se refiere al valor hedónico de la recompensa (Peciña, 2008).

Debido a que los animales no humanos no nos pueden brindar un reporte verbal del placer subjetivo que están experimentando y a que existe una continuidad evolutiva en las reacciones afectivas, se miden los cambios en el %gusto+ utilizando la prueba de reactividad al sabor. En la prueba de reactividad al sabor se realiza alguna manipulación experimental, tras la cual se registra la frecuencia con la cual ocurren expresiones faciales afectivas positivas (i.e

movimientos rítmicos de la lengua) o negativas (i.e apertura de la boca similar a los movimientos que se efectúan para bostezar) al ingerir líquidos dulces (i.e sacarosa) o amargos (i.e quinina) (véase figura 2) (Peciña, 2008).

### Reacciones hedónicas (sacarosa)



### Reacciones aversivas (quinina)



Figura 2. Prueba de reactividad al sabor. En la parte superior se aprecian reacciones afectivas positivas (%gusto+) ante un sabor dulce en un recién nacido, orangután y rata adulta (tongue protrusions). En la parte inferior se muestran reacciones afectivas negativas (%disgusto+) a un sabor amargo (gapes). Estas expresiones faciales afectivas proveen un índice objetivo del %gusto+y %disgusto+del impacto hedónico de sabores (Berridge *et al.* 2009).

Empleando la prueba de reactividad al sabor se ha encontrado que infusiones de DAMGO (agonista a los receptores  $\mu$  opiodes) en el Shell del NAc produce un incremento en la activación de las neuronas ubicadas en el cuadrante rostródorsal ( $x= 1 \text{ mm}^3$ ) de ésta estructura; dicha activación se correlaciona con

un incremento (x3) en el número de reacciones afectivas positivas elicítadas por una solución de sacarosa (Peciña y Berridge, 2005). Un efecto similar se obtiene al administrarse DAMGO en la mitad posterior del Pálido Ventral (PV) (Smith y Berridge, 2005). La administración del canabinoide endógeno, anandamida, duplica el número de reacciones afectivas positivas; las zonas que muestran mayor activación tras la administración del fármaco se traslapan con los activados por DAMGO, sugiriendo una interacción entre los sistemas opioide y canabinoide en la modulación de la palatabilidad (Berridge *et al.* 2009). Cabe resaltar la interacción entre el sistema GABAérgico y opioide, ya que la administración del antagonista opioide, naltrexona, bloquea el incremento en el número de reacciones afectivas positivas inducido por benzodiazepinas (Richardson *et al.* 2005). Los sitios en los que se correlaciona una mayor actividad neuronal con un incremento en las reacciones afectivas positivas se les ha denominado *hotspots*.

Muchas de las manipulaciones descritas en el párrafo anterior no modifican necesariamente el *querer*; de hecho, se ha descrito que la administración de DAMGO prácticamente en cualquier parte del NAc modifica el *querer* o la conducta de aproximación o consumatoria por la comida. De igual forma, el bloqueo de los receptores GABA<sub>A</sub>, mediante la administración de bicuculina en prácticamente cualquier parte del PV, estimula el *querer* sin alterar la parte hedónica o de *gusto* (Smith y Berridge, 2005). Así que, a pesar de que un cerebro puede *gustarle* los reforzadores que *quiere*, en algunas ocasiones puede sólo *quererlos* (Berridge *et al.* 2009), lo cual como se verá más adelante en la discusión tiene importantes implicaciones en adicciones.

Además de la conducta de aproximación y consumatoria por el reforzador, el *querer* también se caracteriza por la atribución de saliencia a las claves que lo predicen. Berridge y cols (2009) mencionan tres características fundamentales provocadas por las claves de recompensa: 1) Se elicitan conductas de aproximación y consumo de las claves de disponibilidad de reforzador o estímulo

condicionado (EC); incluso, en algunas ocasiones, puede ser que estas conductas se presenten de forma compulsiva. 2) El EC en cuestión puede incrementar la disposición del sujeto a trabajar por el reforzador, aún cuando el reforzador mismo no esté presente (sesiones de extinción). Dicha característica se ha visto utilizando el procedimiento de Transferencia Pavloviana-Instrumental (TPI), en la cual se obtienen picos en la TR ante la presencia de EC y ausencia del reforzador. Dichos datos sugieren que hay un incremento en la motivación por la búsqueda del reforzador, lo cual es especialmente importante en recaída de personas adictas. 3) Los sujetos están dispuestos a trabajar para conseguir el EC en ausencia del reforzador.

Los sustratos neurales que median la atribución de saliencia parecen estar distribuidos de una manera más dispersa y son activados con mayor facilidad que los sustratos neurales que subyacen al *%gusto+* (Berridge *et al.* 2009). Sin embargo, cabe resaltar el papel del sistema mesolímbico dopaminérgico y sus interacciones el sistema corticolímbico glutamatérgico. Manipulaciones en estos sistemas pueden modificar el *%querer+* sin que haya cambios en el *%gusto+*. El incremento en los niveles extracelulares de DA en el NAc amplifica el *%querer+* sin cambiar el *%gusto+* y lo contrario también es cierto (Robinson y Berridge, 2008).

## **CAPÍTULO 3. CONTROL DE ESTÍMULOS**

El control de estímulos es un fenómeno básico en el aprendizaje asociativo, el cual se compone de dos procesos complementarios: la generalización y la discriminación. La discriminación consiste en la emisión diferencial de respuestas ante dos o más estímulos, por tanto la emisión de la respuesta es condicional a la presencia de un valor particular del estímulo. La generalización involucra la emisión de una respuesta ante estímulos que no han sido asociados directamente con una consecuencia (Roberts, 1998). Cuando los sujetos aprenden a discriminar, se llevan a cabo pruebas de generalización (variación sistemática de alguna dimensión del estímulo), a partir de las cuales se obtiene un gradiente de generalización; dicho gradiente es una variación ordenada en la emisión de la respuesta, la cual es función de la similitud del estímulo prueba con el estímulo de entrenamiento (Orozco *et al.* 1998).

### **3.1 Control de la conducta por estímulos interoceptivos**

La mayor parte de los estudios de discriminación utilizan estímulos exteroceptivos para ejercer control sobre la conducta. No obstante, la habilidad de estados fisiológicos para ejercer control sobre la recuperación de información ha sido descrita desde 1830. Inicialmente, la comprensión de esta área se basó en descripciones clínicas. Fue en 1950 cuando empezaron una serie de demostraciones experimentales sobre las propiedades del Aprendizaje Dependiente de Estado (ADE) y la Discriminación de Drogas (DD) (Overton, 1991).

Combe (1830, en Overton 1991) reporta el caso de una mujer con ataques episódicos de sonambulismo, los sucesos que acontecían durante el paroxismo eran olvidados cuando el paroxismo terminaba, pero eran recordados durante los subsecuentes paroxismos. Asimismo, menciona el caso de un portero irlandés, quien ya sobrio, olvidaba lo que había hecho mientras estaba borracho;

pero estando borracho recordaba los acontecimientos ocurridos durante su estado intoxicado. Sin embargo, los primeros en aportar evidencia experimental del ADE fueron Girden y Culler (1937, en Overton, 1931), quienes entrenaron a perros en una tarea de evitación con la administración de curare. Por otra parte, fue Overton quien acuñó el concepto de ADE.

### **3.2 Paradigma de Discriminación de Drogas (DD)**

El primer estudio de DD fue realizado por Conger (1951 en Overton, 1991), quien estudiaba los efectos del alcohol en una tarea de aproximación y evitación. Conger entrenó ratas a aproximarse al presentar un estado de ebriedad y a alejarse al estar sobrias. Por tanto, el etanol ejerció control de estímulos.

Hoy en día, se sabe que el procedimiento de DD permite el estudio de los mecanismos a través de los cuáles los psicofármacos producen efectos centrales y sirve como modelo preclínico (Solinas *et al.* 2006), ya que permite la comparación entre fármacos respecto a su uso terapéutico y/o mecanismo de acción en forma eficiente (Díaz y Velázquez, 2000).

Bajo el procedimiento de entrenamiento clásico de DD, las respuestas en un operando son reforzadas cuando el fármaco de entrenamiento se ha administrado antes de la sesión; mientras que las respuestas en el otro operando son reforzadas si se ha administrado el vehículo del fármaco. Usando éste procedimiento de reforzamiento diferencial, la presencia o ausencia del fármaco de entrenamiento se convierte en el estímulo discriminativo para responder en el operando que entregará el reforzador (Colpaert *et al.* 1976). Cabe aclarar que sólo pueden ejercer control sobre la conducta aquellos fármacos que crucen la Barrera Hematoencefálica (BHE) o aquellas manipulaciones farmacológicas que modulen el funcionamiento del SNC. Weissman (1976) observó que las ratas no pueden discriminar los efectos de la aspirina; sin embargo, si la aspirina se administra a ratas artríticas (con dolor

crónico), dichas ratas sí son capaces de discriminar el estado interoceptivo que produce la aspirina del que les produce la salina isotónica, ya que el dolor es una experiencia subjetiva modulada por el SNC.

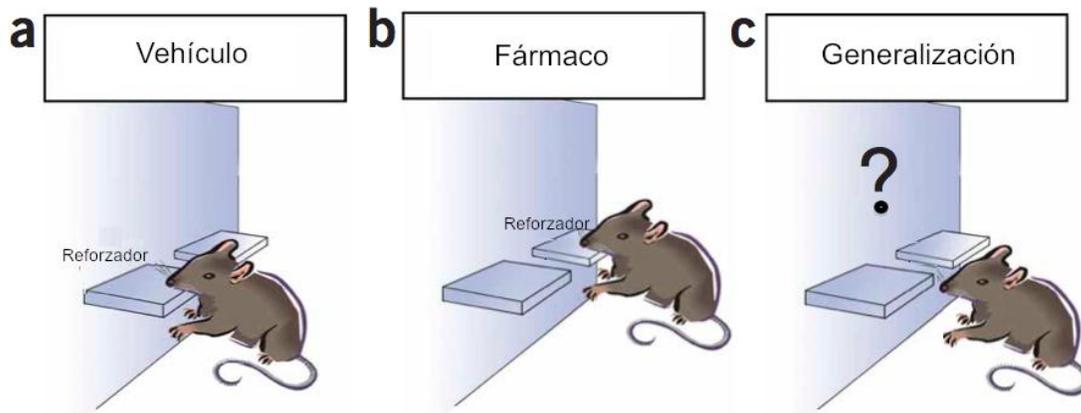


Figura 3. Entrenamiento en DD. Modificado de Solinas y cols (2007).

Las medidas que generalmente se toman en el entrenamiento de DD son: (1) Índice de Discriminación (ID número de respuestas en un operando dividido entre el total de respuestas en ambos operandos); y (2) la Tasa de Respuesta (TR, número de respuestas en un intervalo de tiempo), la cual funge como indicador de alguna disrupción motora producida por los fármacos (Solinas *et al.* 2007).

Una vez establecido el control de estímulos se realizan las pruebas de generalización las cuales se pueden ejecutar a lo largo de una dimensión cuantitativa (dosis) y de una cualitativa (diferentes drogas). La generalización cuantitativa consiste en administrar diferentes dosis del fármaco de entrenamiento. La generalización cualitativa se realiza con dosis de fármacos (que no sean el de entrenamiento). Asimismo, se pueden realizar pruebas de interacción, co-administrando fármacos para ver efectos de potenciación o bloqueo de los efectos de estímulo discriminativo del fármaco de entrenamiento. En estas últimas pruebas, se administra un antagonista seguido del fármaco de entrenamiento, lo cual nos permite ver cuál de los receptores que activa el

fármaco de entrenamiento son los encargados de modular el efecto de estímulo discriminativo (Schuster y Balster, 1977). Por ejemplo, se ha descrito que la anandamida (un endocanabinoide), también estimula los receptores vaniloides V1; una prueba de bloqueo utilizando antagonistas a los receptores canabinoides o vaniloides, nos ayudarían a determinar si los efectos de estímulo discriminativo de la anandamida están siendo modulados por los receptores canabinoides o vaniloides (Solinas *et al.* 2010).

Las pruebas de generalización se analizan tomando el porcentaje de selección a la palanca asociada con el fármaco, lo cual da una medida cuantitativa de qué dosis del fármaco de prueba produce efectos de estímulo discriminativo similares a los de la dosis de entrenamiento. En el caso de la prueba de bloqueo, cuál dosis del antagonista bloquea dichos efectos; o qué dosis en la coadministración produce un incremento del efecto de la droga de entrenamiento. Por esto, la DD brinda un modelo experimental confiable para estudiar los efectos subjetivos de las drogas y facilita información farmacológica y neurobiológica de los mecanismos de acción subyacentes a estos efectos *in vivo*, permitiendo la clasificación y la caracterización de fármacos. No obstante, la DD no muestra directamente los efectos aversivos o reforzantes de una droga *per se* (Colpaert, 1999). Estas técnicas en animales podrían ser análogas a las medidas de los efectos subjetivos de los fármacos en humanos, como el Inventario del Centro de Investigación en Adicciones (ARCI, por sus siglas en inglés) (Hill *et al.* 1963, en Solinas *et al.* 2006). Existe una buena correspondencia entre los efectos discriminativos de drogas de abuso en animales no humanos y sus efectos subjetivos que producen en humanos (Schuster y Johanson, 1988 en Solinas *et al.* 2006). La DD es una herramienta útil de investigación preclínica que permite contestar una gran variedad de preguntas farmacológicas y psicológicas (Colpaert, 1999).

### 3.3 Control de la conducta por diferentes niveles de privación de alimento

Existen algunas variantes de DD. En algunos casos, se ha entrenado a los sujetos a discriminar dos diferentes fármacos, dos diferentes dosis de un mismo fármaco o un fármaco contra diversos fármacos. De igual forma los organismos son capaces de discriminar otros estímulos interoceptivos, como lo son la ausencia o presencia de dolor producido por el inflar un globo en las paredes intestinales (Slucki *et al.* 1965); ausencia o presencia de dilatación del seno carotideo (Ádám, 1967); diferentes niveles de privación de alimento (hambre vs saciedad) (Capaldi y Davidson, 1979). Diferentes sistemas de neurotransmisión han sido evaluados en el paradigma de discriminación de estados interoceptivos de hambre y saciedad; por ejemplo: el dopaminérgico, el serotoninérgico y el adrenérgico, entre otros (Jewett *et al.* 2009; Languren y Levario, 2010; Schechter, 1986).

En una preparación de discriminación de diferentes niveles de privación de alimento se entrena a los sujetos a responder de manera diferencial tras diferentes horas de privación de alimento (0 vs 24 hrs, 2 vs 22 hrs). Las pruebas de generalización cuantitativa consiste en la exposición de horas intermedias de privación de alimento (2, 5, 6.20, 11.10 y 22 hrs); mientras, en la prueba de generalización cualitativa se administran diversas hormonas, péptidos o fármacos, cuyos efectos pueden ser orexigénicos o anorexigénicos. Asimismo, cabe resaltar que no todos los fármacos que producen pérdida del peso corporal, lo hacen modificando los estados interoceptivos de hambre y saciedad.

Capaldi y Davidson (1979) fueron de los primeros en demostraron el control de estímulos inducido por diferentes horas de privación de alimento. En su protocolo, entrenaban ratas utilizando un procedimiento de condicionamiento clásico, entrenaron a ratas a congelarse+tras 24 hrs de privación de alimento y a no hacerlo tras 0 hrs de privación de alimento. Dado que las ratas al ser privadas de alimento presentan un incremento en la actividad locomotora, la

conducta de %congelamiento+ o *freezing* parecía un buen indicador de aprendizaje. Usando éste procedimiento, Benoit y Davidson (1996) simularon un estado de glucoprivación y lipoprivación, tras la administración de 2-deoxiglucosa (2-DG) y mercaptoacetato, respectivamente. Se encontró que la 2-DG sí produce un estado interoceptivo similar a 24 horas de privación de alimento; no obstante, el mercaptoacetato no tuvo un efecto orexigénico, como se esperaba. Utilizando esta preparación, se ha evaluado el efecto de hormonas gastrointestinales. Entrenando ratas a discriminar 1 vs 24 horas de privación de alimento, Davidson y Carreta (1992) encontraron que la CCK produce un estado interoceptivo similar a %saciedad% al igual que la leptina (Kanoski *et al.* 2007). Mientras la grelina produce un estado interoceptivo similar a %hambre+ (Davidson *et al.* 2005). Hallazgos similares obtuvieron Corwin y cols (1990), al evaluar el efecto de la CCK, péptido inductor de saciedad (en ratas entrenadas a discriminar 3 vs 22 horas de privación de alimento) encontraron que las ratas generalizaban el estado producido por la CCK con 3 horas de privación de alimento, es decir con un estado interoceptivo de saciedad.

En un procedimiento clásico de DD, Schechter (1986) evaluó la discriminación de fenfluramina (2 mg/kg i.p), un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (IRSS), contra salina en ratas Zuckerman obesas y delgadas; ambas cepas aprendieron a discriminar; no obstante la dosis efectiva 50 (DE<sub>50</sub>) de las ratas obesas fue mayor en comparación con las delgadas; asimismo, el antagonista serotoninérgico, pimperona, redujo la discriminación de fenfluramina en ratas delgadas, pero no en las obesas. Por otra parte, Jewett y cols (2009) evaluaron el efecto de la sibutramina y el rimonabant en ratas entrenadas a discriminar 2 vs 22 horas de privación de alimento; se encontró que la sibutramina induce un estado interoceptivo parecido al de saciedad, mientras el rimonabant no afecta los efectos de estímulo discriminativo de 22 horas de privación de alimento. Asimismo, Jewett y cols (2006) reportaron que ratas entrenadas a discriminar 2 vs 22 horas de privación de alimento, generalizan a 22 horas de privación de alimento (hambre) si se les administra NPY o grelina.

## JUSTIFICACIÓN

Entre los expertos de la salud existe un consenso de que la epidemia global de obesidad es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad para las generaciones actuales y futuras, a menos que la prevalencia en el incremento de éste desorden sea revertido. Para esto es necesario mejorar nuestra comprensión sobre los fenómenos conductuales y neurofisiológicos que le subyacen.

Se ha propuesto el concepto de %adicción a la comida+ para explicar el sobreconsumo de grandes cantidades de alimento palatable en personas obesas. Al igual que la adicción a drogas de abuso, posee las siguientes tres características: 1) Atracón o *binge*, 2) Estado afectivo negativo o *withdrawal*, 3) Anticipación/preocupación o *craving*. La conducta de atracón se define como el consumo de grandes cantidades de alimento palatable en un periodo de tiempo breve (i.e 2 hrs). Los episodios de atracones se acompañan de una pérdida subjetiva del control. Además, el riesgo de %rebote+ después de tratamiento es mayor en sujetos que presentan episodios de atracones que aquellos que no los presentan. A pesar de que se han descrito diversos cambios conductuales (tolerancia, sensibilización, síndrome de abstinencia) y neuroquímicos (alteraciones en el balance DA-ACH en el Shell del NAc, aumento en los niveles del transportador de DA en ATV y NAc, decremento en los niveles de D2R en ATV y en NAC), aún se desconoce si la ingesta tipo atracón modifica los patrones de consumo de alimento al producir un cambio en el gusto/palatabilidad (*liking*) o en el gusto/valor motivacional (*wanting*). La palatabilidad se refiere a la cualidad orosensorial que atribuye valor hedónico al alimento, mientras que el valor motivacional se refiere a la disposición que tiene el sujeto a trabajar para obtener el reforzador. La preparación de discriminación de diferentes niveles de privación de alimento nos permite evaluar cambios en el valor motivacional o %querer+. En dicha preparación el sujeto es entrenado a discriminar estados de hambre y saciedad, y ha permitido determinar si un fármaco está produciendo pérdida de peso modificando el estado motivacional (hambre vs saciedad). Al

llevar a cabo la generalización cuantitativa (horas intermedias), podemos determinar (mediante una sigmoide) el  $T_{50}$  (hora intermedia que produce el 50% de respuestas en el operando asociado con 22 horas de privación de alimento). Incrementos o decrementos en el valor del  $T_{50}$ , tras una manipulación experimental, podría reflejar cambios en el valor motivacional o  $\mu$ .

#### ◆ OBJETIVOS

- **Objetivo general:**
  - Evaluar el efecto de la ingesta tipo atracón sobre los estados interoceptivos de hambre y saciedad en ratas, producido por 22 y 2 horas de privación de alimento, respectivamente.
  
- **Objetivos particulares:**
  - Evaluar la eficacia de la grasa vegetal y de la sacarosa para inducir ingesta tipo atracón.
  - Evaluar si la ingesta tipo atracón produce cambios en el valor motivacional, lo cual se vería reflejado en desplazamientos en el  $T_{50}$ .
  - Evaluar el efecto de la ingesta tipo atracón sobre el consumo de alimento, agua y el peso corporal de los sujetos.

## ◆ HIPÓTESIS

### ○ Hipótesis generales:

**Ha:** La ingesta tipo atracón provocará modificaciones sobre los estados interoceptivos de hambre y saciedad en ratas.

**Ho:** La ingesta tipo atracón no provocará modificaciones sobre los estados interoceptivos de hambre y saciedad en ratas.

### ○ Hipótesis particulares:

**Ha:** Si lo relevante de la ingesta tipo atracón es el tipo de macronutriente empleado, entonces habrá diferencias entre la eficacia de la sacarosa y la grasa para inducir atracones.

**Ho:** Si lo relevante de los protocolos de ingesta tipo atracón es el acceso restringido de la comida altamente palatable, entonces tanto la grasa vegetal como la sacarosa serán igualmente eficaces para inducir atracones.

**Ha:** Si la ingesta tipo atracón induce cambios en el valor motivacional del reforzador, entonces producirá un desplazamiento del  $T_{50}$  hacia 22 horas de privación de alimento (hambre).

**Ho:** Si la ingesta tipo atracón no modifica el valor motivacional, entonces no habrá cambios en el valor del  $T_{50}$ .

**Ha:** Si la ingesta tipo atracón induce cambios en el valor motivacional del reforzador, entonces producirá un decremento en la latencia de la respuesta.

Si la ingesta tipo atracón no modifica el valor motivacional del reforzador, entonces no habrá cambios en la latencia.

**Ha:** Si la ingesta tipo atracón induce cambios en el valor motivacional del reforzador, entonces producirá un decremento en el tiempo de trabajo.

**Ho:** Si la ingesta tipo atracón no modifica el valor motivacional del reforzador, entonces no habrá cambios el tiempo de trabajo.

**Ha:** Si la ingesta tipo atracón produce un estado interoceptivo similar a 22 horas de privación de alimento (hambre), entonces el consumo de alimento de los sujetos incrementarán.

**Ho:** Si la ingesta tipo atracón no produce un estado interoceptivo similar a 22 horas de privación de alimento (hambre), entonces el consumo de alimento de los sujetos no se verá modificado antes y después de la inducción de atracones.

## **CAPÍTULO 4. MÉTODO**

### **4.1. Sujetos**

Se utilizaron 42 ratas macho de la cepa Wistar, con un peso aproximado de 300-350 gramos a su llegada al laboratorio; posteriormente, fueron privadas al 85 % de su peso corporal. Los sujetos fueron alojados en cajas individuales, bajo un ciclo de luz- oscuridad de 12 h, iniciando a las 7am. Los sujetos fueron mantenidos en condiciones estándar de laboratorio.

### **4.2. Aparatos**

Se utilizaron 6 cajas experimentales de condicionamiento operante con medidas 28 x 22 x 28 cm (Lafayette Instruments, USA). Dichas cajas contaron con un panel frontal con dos palancas retráctiles, colocadas a 8 cm sobre el piso y a 2.5 cm de las paredes. A 7 cm de las palancas se encontraban dos focos. El reforzador se entregó mediante un dispensador de líquidos (Lafayette Instruments, USA), depositado en un comedero de 5 cm de diámetro ubicado entre ambas palancas de manera equidistante. En la parte superior del panel contrario al de las palancas se localizaba la luz general. Las cajas experimentales se encontraban en compartimentos amortiguados, equipadas con un ventilador que fungía como ruido blanco para enmascarar los sonidos ambientales. Los eventos experimentales fueron controlados y registrados por una interfase (Med Associates Inc, USA) y una computadora 486 con sistema operativo Windows 98, segunda versión.

#### **4.2.1 Alimentos**

La comida estándar consistía en Rodent Laboratory Chow 5001 (Purina ®, 3.3cal/gr). Para la inducción de la ingesta tipo atracón, se utilizó sacarosa al 10% (0.4 cal/mL) y grasa vegetal (Mazola ®, 8.57 cal/mL).

### **4.3. Procedimiento**

Dos experimentos se llevaron a cabo. El primero constó de 2 fases: 1) Exposición a una historia de 2 y 22 horas de privación de alimento, 2) Inducción de Ingesta tipo atracón. El segundo consistía en cinco etapas: 1) Moldeamiento, 2) entrenamiento, 3) generalización cuantitativa (horas intermedias), 4) inducción de ingesta tipo atracón, 5) pruebas de generalización: Re-evaluación de la  $T_{50}$ .

#### **4.3.1 Experimento 1**

El objetivo del primer experimento fue la evaluación de la eficacia de la sacarosa y de la grasa vegetal para inducir la ingesta tipo atracón.

##### **4.3.1.1 Exposición a una historia de 2 y 22 horas de privación de alimento**

Una vez reducido el peso de los sujetos ( $n=30$ ) al 85%, siguiendo la secuencia de Colpaert y cols (1976) fueron expuestos a 2 y 22 horas de privación de alimento durante 40 sesiones.

##### **4.3.1.2 Inducción de ingesta tipo atracón**

Posteriormente, se asignaron a los sujetos a 5 grupos: 1) sacarosa control, 2) sacarosa experimental/ intermitente, 3) grasa control, 4) grasa experimental/intermitente, 5) chow control. Se siguió el procedimiento desarrollado en el laboratorio de Bartley Hoebel (Avena *et al.* 2008a, Avena *et al.* 2008b, Avena *et al.* 2008c).

Los grupos control sacarosa y grasa ( $n=6$  por grupo) tuvieron 12 horas de acceso a comida estándar de laboratorio 5001 (Purina ®) y 24 horas de acceso a sacarosa al 10% o grasa vegetal, respectivamente. El grupo chow control

(n=6) tuvo 24 horas de acceso a la comida estándar. Los grupos experimentales/intermitentes sacarosa y grasa (n=6 por grupo) tuvieron 2 horas de acceso a la sacarosa al 10% o a la grasa vegetal, respectivamente; las 2 horas de acceso a los macronutrientes se solapaban con 12 horas de acceso al alimento estándar; posteriormente, seguían 12 horas de privación de alimento. Las ratas siempre tuvieron acceso libre al agua.

#### **4.3.1.3 Registro del consumo de alimento estándar, grasa/sacarosa, agua y peso corporal**

En las dos fases del experimento se llevó un registro del consumo de alimento, grasa/sacarosa, agua y peso corporal de las ratas. El objetivo de llevar estos registros fue observar cambios en los patrones de ingesta de las ratas. Para cubrir éste objetivo, se colocaban 50 gramos de alimento estándar, los cuales eran pesados una vez transcurrido el tiempo de acceso indicado por el protocolo; la diferencia entre el peso inicial y el final, daba el consumo. Las botellas de agua se rellenaban y pesaban, éstas se pesaban una vez transcurridas 24 horas (al igual que el peso corporal); la diferencia del peso inicial y final de las botellas, daba el consumo de agua en gramos, y se hacía la conversión a mililitros. Para el grupo de sacarosa control se seguían los mismos pasos que con las botellas de agua. A los grupos de sacarosa intermitentes, grasa control o intermitente, se les dejaron probetas graduadas de 50 ml rellenas; la diferencia entre la marca inicial y final de la probeta, daba el consumo de grasa o sacarosa, según correspondiera.

#### **4.3.2. Experimento 2**

El objetivo del segundo experimento fue evaluar si la ingesta tipo atracón modificaba el estado del valor motivacional. Se eligió grasa vegetal para la inducción de la ingesta tipo atracón, dado los resultados obtenidos en el experimento 1.

#### **4.3.2.1 Fase de Moldeamiento**

Durante dos sesiones los sujetos (n=12) entraron en un programa de automoldeamiento, en el cual cada 24 segundos se entregó reforzador (0.2 ml de sacarosa al 10%), seguido de la retracción y salida de ambas palancas, apagado y encendido de luces, y un tono. Esto sucedía independientemente de la conducta del sujeto. No obstante, si la rata presionaba el operando, se le entregaba reforzador acompañado del apagado de focos y un tono. Si al tercer día los sujetos no habían aprendido a presionar la palanca, entonces eran moldeados por aproximaciones sucesivas. Una vez que todos los sujetos habían aprendido a presionar la palanca para la obtención de reforzador, fueron sometidas a sesiones de razón fija (RF), iniciando en RF1I/D (Razón Fija 1 Izquierda o Derecha) la cual se fue incrementando de manera gradual (RF3, RF5, RF8), hasta alcanzar RF10 en ambos operandos.

#### **4.3.2.2 Entrenamiento de discriminación de 2 estados alternos de privación de alimento**

Los sujetos fueron divididos en grupos de seis y entrenados a responder de manera diferencial ante los diferentes estados de privación de alimento: 2 hrs (saciedad) y 22 hrs (hambre). Para esto, se asoció cada operando con una condición; es decir, para que el sujeto obtuviera reforzador bajo la condición de 2 hrs de privación de alimento, debía responder en la palanca derecha (RF10D), en cambio, bajo 22 hrs de privación debía responder en la operando izquierdo (RF10I). Las condiciones fueron contrabalanceadas entre grupos.

Las sesiones tenían una duración de 20 minutos. Los sujetos tenían sesión los 7 días de la semana para mantener un control sobre las condiciones de discriminación. Se siguió la secuencia pseudoaleatoria empleada por Colpaert y Janssen (1982), en la cual no se repiten las condiciones más de tres veces consecutivas (2, 22, 22, 2, ð ). Se consideró que los sujetos habían aprendido la

tarea una vez alcanzado el 85% de respuestas correctas durante 4 sesiones consecutivas de cada condición.

El índice de Discriminación (ID), la Tasa de Respuesta (TR), el consumo de agua, alimento estándar y el peso corporal fueron registrados a lo largo del entrenamiento.

#### **4.3.2.3 Generalización cuantitativa (horas intermedias)**

Una vez alcanzado el criterio de discriminación, las ratas pasaron a la fase de generalización cuantitativa, constituida por sesiones prueba con horas intermedias de privación de alimento: 2, 5, 6.20, 11.10 y 22 hrs. Durante la sesión se registraron las primeras 10 respuestas que el sujeto emitía en un operando (el número máximo de respuestas permitidas por sesión eran 19), dichas respuestas no eran reforzadas; por lo demás, las sesiones eran iguales a las de entrenamiento. Las horas intermedias fueron evaluadas de manera pseudoaleatoria. Entre cada sesión de prueba se estabilizó la conducta, mediante la inserción de sesiones de entrenamiento; tan pronto se alcanzaba el 83% de respuestas correctas en cada condición (2 vs 22 horas), se podía proceder con la siguiente sesión de prueba.

Se registró el porcentaje de respuestas al operando asociado con 22 horas de privación de alimento, la TR, el consumo de agua, alimento y el peso corporal durante las sesiones. Una vez completada 2 veces la evaluación de las 5 horas intermedias, mediante el ajuste de una sigmoide, el valor de la  $T_{50}$  (Hora intermedia que produce el 50% de respuestas al operando asociado con hambre).

#### **4.3.2.4. Inducción de ingesta tipo atracón**

Se tomaron 5 ratas de cada grupo: 3 ratas del grupo 1 y 2 ratas del grupo 2,

para el grupo de acceso *ad libitum*; 2 ratas del grupo 1 y 3 ratas del grupo 2 para el grupo de acceso restringido. Los sujetos fueron asignadas a uno de los dos grupos: 1) Grasa *ad libitum* o 2) Grasa intermitente. Para el grupo *ad libitum*, 24 horas de acceso a grasa vegetal y 12 hrs de acceso al alimento estándar. Para el grupo intermitente, se dio acceso 2 hrs a la grasa vegetal mientras tenían 12 hrs de acceso al alimento estándar, seguido de 12 hrs de privación de alimento. Las ratas siempre tuvieron acceso libre al agua.

#### **4.3.2.5. Pruebas de generalización: Re-evaluación del T<sub>50</sub>**

Una vez que los sujetos presentaron un patrón de ingesta tipo atracón, fueron sometidos a sesiones prueba, en las cuales se evaluó cambios en la T<sub>50</sub>. Primero las ratas se reincorporaron al entrenamiento de discriminación de 2 y 22 hrs de privación de alimento. Se proseguía con las sesiones de generalización tan pronto se estabilizara la conducta.

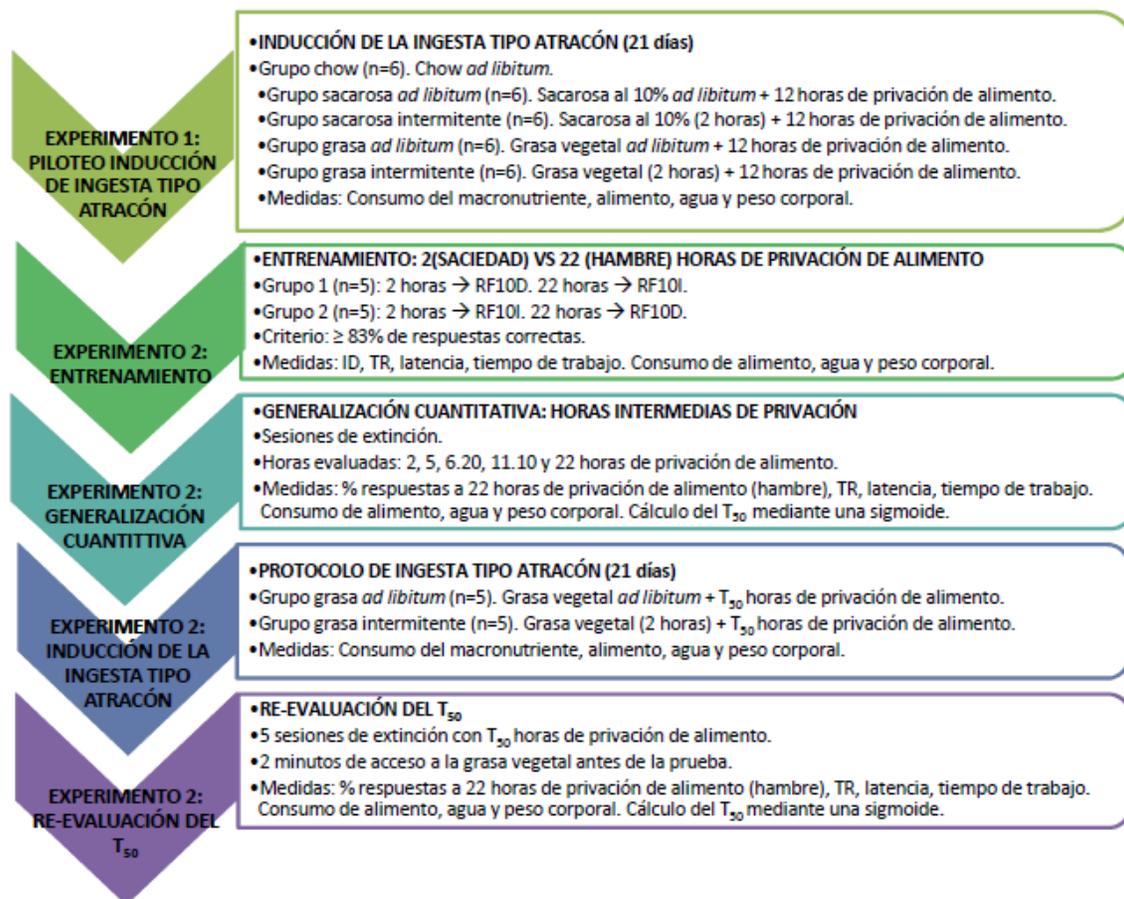
Durante los días de las pruebas, los sujetos fueron privados de acuerdo con el valor de la T<sub>50</sub> obtenido (véase sección 4.3.2.3). Ambos grupos tuvieron 2 minutos de acceso a la grasa vegetal antes del ingreso a las cajas de condicionamiento operante (el cual serviría para elicitación *craving* por la grasa). La sesión de prueba fue idéntica a la descrita en la sección 4.3.2.3, donde se registraron las primeras 20 respuestas sin que éstas fueran reforzadas. Al término de la sesión se completó el tiempo de acceso a la grasa de acuerdo con el grupo; es decir, ≈1 hr48 mins para el grupo de acceso intermitente y ≈23 hr48 mins para el grupo de acceso *ad libitum*.

#### **4.4. Registro de peso y consumo de agua y alimento**

Durante el entrenamiento y las fases de generalización cuantitativa, se registraron los consumos de agua y alimento, así como el peso corporal de los sujetos. Para ello, se pesaban 50 grs y medían 60 mL de alimento y agua,

respectivamente; se colocaban en las cajas hogar de los sujetos al momento en que salían de la sesión. Se midió el consumo a las 2 o 22 hrs de privación, es decir 01.30 o 21.30 hrs de acceso al alimento. Se obtenía el consumo al efectuar la resta de los 50 grs menos el peso del alimento que quedaba en la caja hogar; lo mismo para el agua. Se inspeccionaba el aserrín de las cajas con la finalidad de evitar que los sujetos hubiesen escondido trozos de pellets. Es importante señalar, que durante todo el experimento los sujetos tuvieron acceso libre al agua. Durante las fases de inducción de ingesta tipo atracón el registro del consumo de alimento estándar, grasa/sacarosa, agua y peso corporal fue idéntico al experimento 1 (véase sección 4.3.1.3), con la excepción de que el consumo de grasa vegetal, de alimento estándar y de agua se registró a las 2, 12 y 24 horas.

Para una mejor comprensión de la metodología se sugiere observar el diagrama 1.



**Diagrama 1. Metodología.** Se muestran las etapas del experimento 1. Número de sujetos empleados por grupo en cada experimento, procedimiento llevado a cabo y medidas registradas.  $T_{50}$  = 7.0729 horas de privación de alimento.

#### 4.5 Análisis estadístico

En el primer experimento se registró el consumo de alimento estándar, grasa, sacarosa, agua y el peso corporal. Dichos datos se obtuvieron a lo largo de 21 días. Los datos fueron expresados como media  $\pm$  error estándar. Para el análisis se utilizó un Análisis de Varianza (ANOVA) de una vía comparando el consumo calórico de los últimos cinco días. Los datos fueron expresados como media  $\pm$  error estándar.

En el segundo experimento se obtuvo el ID, la TR, el consumo de alimento, agua y el peso corporal. El ID se obtiene del número de respuestas en un operando sobre el total de respuestas en ambos operandos. La TR es el número de respuestas por intervalo de tiempo, en éste caso fueron segundos. El alimento ingerido se calculaba a partir de la diferencia del alimento prepesado (50 grs) menos lo que pesara al momento de la privación (1.5 o 21.5 horas de acceso, que corresponden a 22 o 2 horas de privación más los 30 minutos de la sesión. De igual forma, se calculaba la cantidad de líquido ingerido. La latencia a la primera respuesta correcta, respuesta incorrecta, obtención del primer reforzador y el segundo reforzador fueron obtenidos. Asimismo, se obtuvo el tiempo de trabajo, calculado mediante la diferencia de la latencia en obtener el reforzador menos la latencia en emitir la primera respuesta. Todos los datos se analizaron mediante un ANOVA de 2 vías de medidas repetidas, teniendo como factores la condición (hambre vs saciedad) x las últimas cinco sesiones de entrenamiento; a excepción de las latencias y el tiempo de trabajo, los cuales fueron analizados con una t de Student pareada. Los datos fueron expresados como media  $\pm$  error estándar.

Durante la sesión de generalización cuantitativa (horas intermedias de privación de alimento: 2, 5, 6.20, 11.10 y 22 hrs) se obtuvo el porcentaje de respuestas a 22 horas de privación de alimento (hambre), TR, consumo de alimento, agua y peso corporal. Asimismo, se obtuvo la latencia a la primera respuesta correcta,

incorrecta y tiempo para completar la RF10. Dichos datos fueron analizados mediante un ANOVA de una vía, teniendo como factor las diferentes horas de privación de alimento.

En las sesiones de inducción de la ingesta tipo atracón con grasa vegetal se registró el consumo de grasa, el consumo de chow y el peso corporal durante los 21 días del protocolo. Los datos se analizaron con un ANOVA de una vía de medidas repetidas, comparando el consumo calórico durante los últimos cinco días del protocolo. Posteriormente, se comparó el  $T_{50}$ , la latencia y el tiempo de trabajo obtenido antes y después de la ingesta tipo atracón con un ANOVA de una vía.

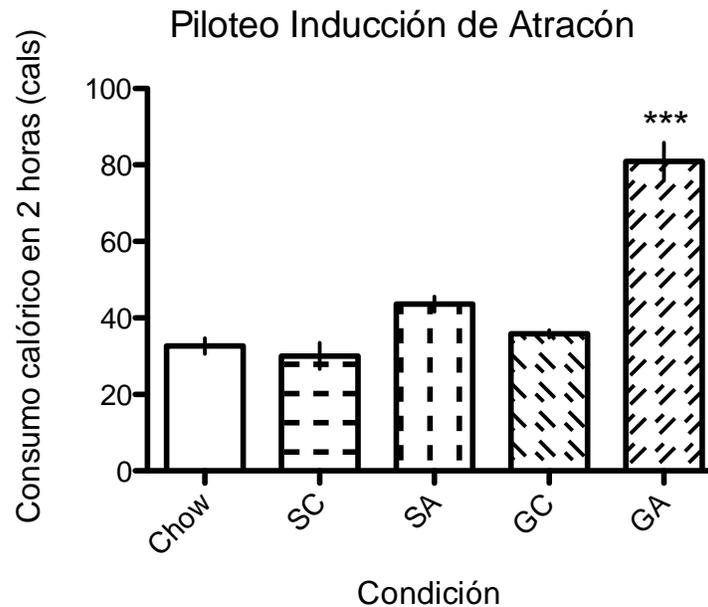
Se utilizó un nivel de significancia de  $P < 0.05$ . Cuando se encontraban diferencias significativas se llevaba a cabo una prueba *post hoc* de Dunnett. Los datos fueron analizados con el programa de análisis estadístico GraphPad Prism versión 5.0 para Mac OS X, 2009.

## CAPÍTULO 5. RESULTADOS

### 5.1 Experimento 1

#### 5.1.1 Piloteo: Inducción de la ingesta tipo atracón

El consumo calórico de los sujetos ( $n=6$  por grupo) variaba según la condición en la que se encontraran: Chow, SC (Sacarosa Control), SA (Sacarosa Atracón), GC (Grasa Control) y GA (Grasa Atracón). El ANOVA de una vía mostró diferencias significativas [ $F(4, 29) = 48.29, p < 0.0001$ ] en el consumo calórico durante las últimas cinco sesiones del protocolo. La prueba *post hoc* de Dunnett reveló que solamente en el grupo Grasa Atracón (GA) difirió significativamente ( $p < 0.0001$ ) el consumo calórico en comparación con el grupo control Chow (Figura 4).

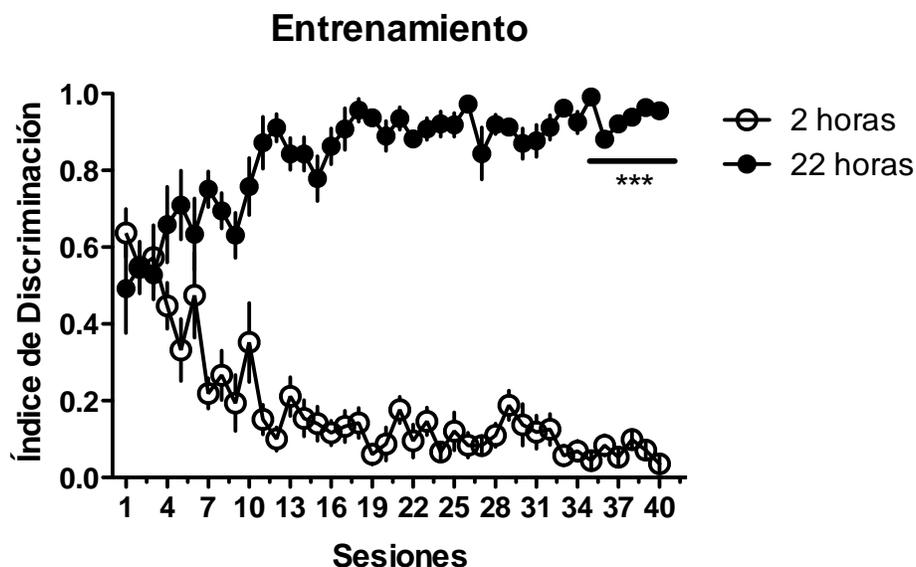


**Figura 4. Piloteo: Inducción de la ingesta tipo atracón.** Consumo calórico durante los últimos cinco días de los sujetos ( $n=6$  por condición) durante las primeras dos horas de acceso al alimento chow y a la grasa vegetal o sacarosa según correspondiera, en las distintas condiciones: Chow, Sacarosa Control (SC), Sacarosa Atracón (SA), Grasa Control (GC) y Grasa Atracón (GA). Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar. \*\*\*,  $p < 0.0001$ .

## 5.2 Experimento 2

### 5.2.1 Entrenamiento: Discriminación de 2 y 22 horas de privación de alimento

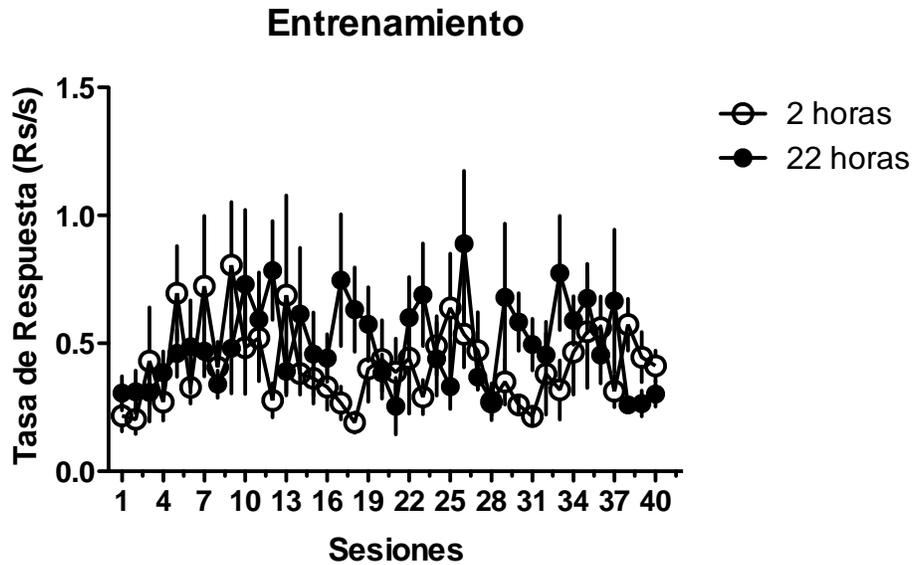
En la figura 5 se aprecia la ejecución de los sujetos ( $n=10$ ), medido por el ID (número de respuestas en un operando entre las respuestas en ambos operandos) durante el entrenamiento de 2 y 22 horas de privación de alimento, saciedad y hambre, respectivamente. El criterio fue alcanzado por los sujetos aproximadamente en 80 sesiones, 40 sesiones por cada condición. El ANOVA de 2 vías (últimas cinco sesiones x condición) de medidas repetidas nos mostró que el ID difirió según la condición de entrenamiento (2 vs 22 hrs) [ $F(1,18)=1004.88$ ,  $p < 0.0001$ ], la interacción entre los factores (sesión x condición) fue significativa [ $F(4, 72)=3.69$ ,  $p = 0.0087$ ]. Sin embargo, no hubo diferencias entre sesiones [ $F(4, 72)=1.59$ ,  $p = 0.1851$ ].



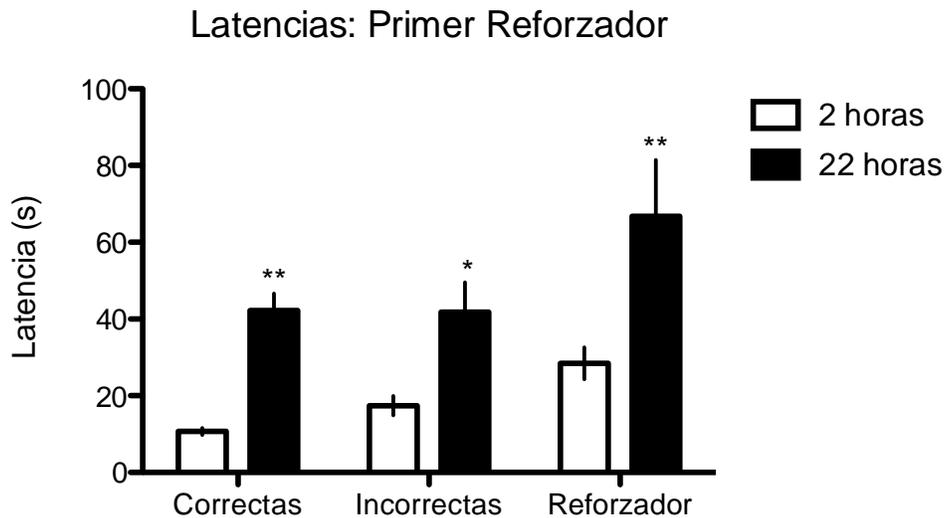
**Figura 5. Entrenamiento: Índice de Discriminación (ID).** Se muestra el ID a lo largo de las sesiones de entrenamiento. Los círculos abiertos representan 2 horas de privación de alimento (saciedad), mientras los círculos cerrados representan 22 horas de privación de alimento (hambre). Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar. \*\*\*,  $p < 0.0001$ .

La TR no difirió entre sesiones [ $F(4,72)=0.55$ ,  $p = 0.7025$ ] ni entre condiciones [ $F(1, 18)=1.07$ ,  $p = 0.3149$ ]; tampoco fue significativa la interacción entre los

factores (últimas 5 sesiones x condición) [ $F(4,72)= 1.02, p = 0.4014$ ] (ver Figura 6).

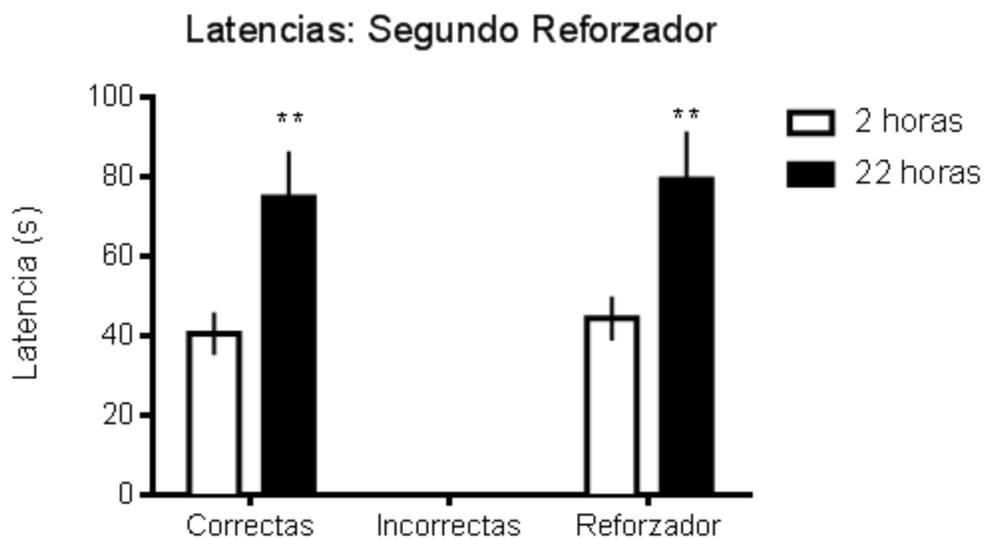


**Figura 6. Entrenamiento: Tasa de Respuesta (TR).** Se muestra la TR en respuestas por segundo (Rs/s) a lo largo de las sesiones. Las acotaciones son las mismas que en la figura 4. Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar.

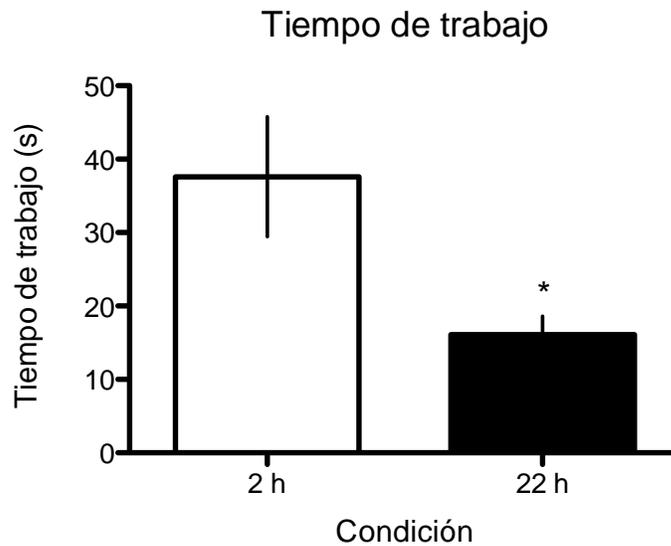


**Figura 7. Latencias: Primer reforzador.** Se muestran las latencias a la primera respuesta correcta, primera respuesta incorrecta y para la obtención del primer reforzador en las condiciones de 2 (barras abiertas) y 22 (barras cerradas) horas de privación de alimento. Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar. \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ .

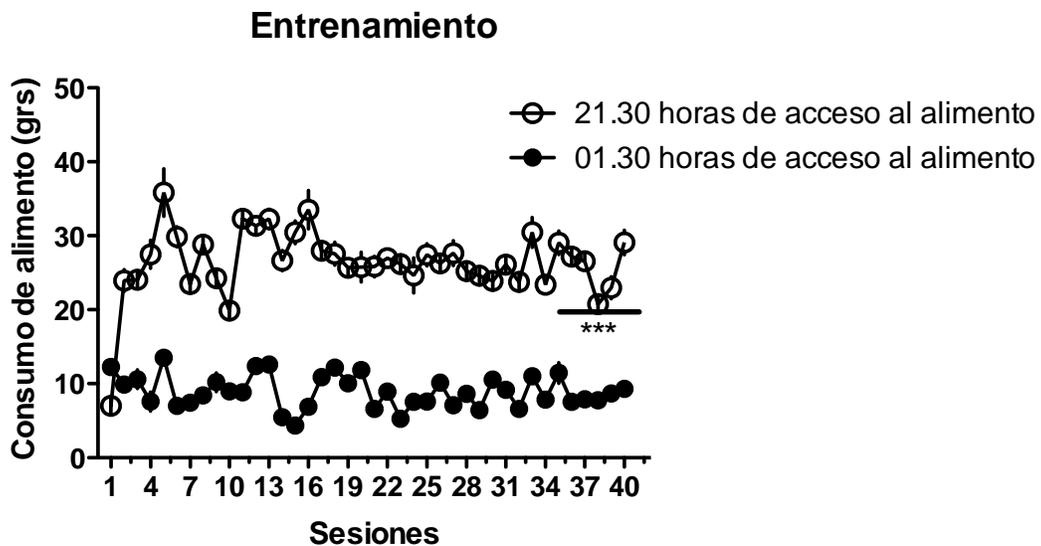
A pesar de no haber diferencias en el número de respuestas por intervalo de tiempo (TR), sí hubo diferencias en las latencias. Una t de Student pareada mostró que las latencias fueron menores en la condición de hambre (22 hrs) para la primera respuesta correcta [ $t_{(9, 0.05)} = 7.175$ ,  $p < 0.0001$ ], incorrecta [ $t_{(9, 0.05)} = 3.217$ ,  $p = 0.0105$ ] y para la obtención del primer reforzador [ $t_{(9, 0.05)} = 2.765$ ,  $p = 0.0219$ ] (ver Figura 7). Además el tiempo de trabajo fue significativamente mayor en la condición de saciedad (2 hrs) [ $t_{(9, 0.05)} = 2.380$ ,  $p = 0.0412$ ] (ver Figura 9). De igual forma, durante la RF para obtener el segundo reforzador, hubo latencias menores para la primera respuesta correcta [ $t_{(9, 0.05)} = 3.576$ ,  $p = 0.0060$ ] y la obtención del reforzador [ $t_{(9, 0.05)} = 3.353$ ,  $p = 0.0085$ ] (ver Figura 8).



**Figura 8. Latencias: Segundo reforzador.** Se muestran las latencias a la primer respuesta correcta, primer respuesta incorrecta y para la obtención del segundo reforzador en las condiciones de 2 (barras abiertas) y 22 (barras cerradas) horas de privación de alimento. Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar. \*\*,  $p < 0.01$ .

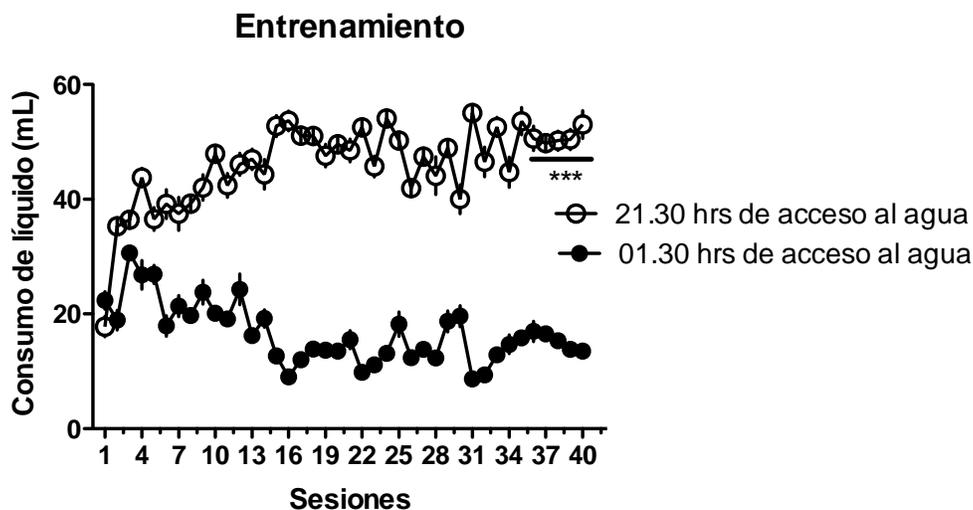


**Figura 9. Tiempo de trabajo.** Tiempo de trabajo (diferencia de la latencia al primer reforzador menos la latencia a la primera respuesta) en función de las condiciones (2 vs 22 horas de privación de alimento). Las barras abiertas representan 2 horas de privación, mientras las barras cerradas representan 22 horas de privación de alimento. Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar. \*,  $p < 0.05$ .

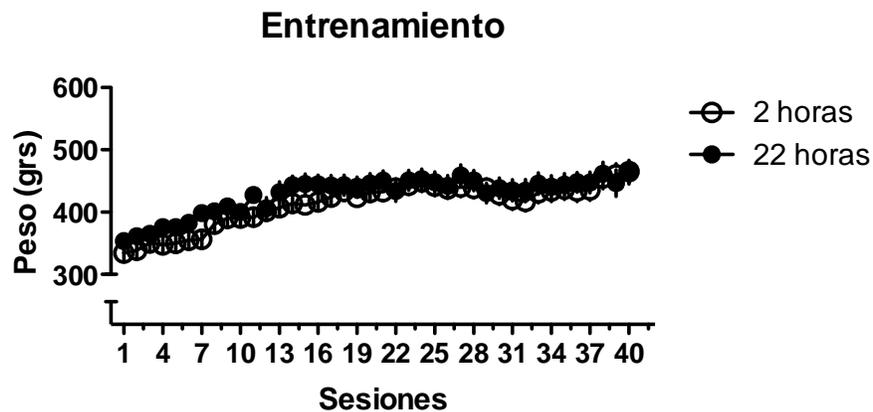


**Figura 10. Entrenamiento: consumo de alimento.** Se muestra el consumo de alimento en gramos a lo largo de las sesiones de entrenamiento. Los círculos abiertos representan las 21.30 horas de acceso al alimento que se dio en la condición de 2 horas de privación de alimento (saciedad). Los círculos cerrados representan las 01.30 horas de acceso al alimento que se dio en la condición de 22 horas de privación de alimento (hambre). Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar. \*\*\*,  $p < 0.0001$ .

En condición de saciedad (2 horas de privación), los sujetos tuvieron 21.30 horas de acceso al alimento, mientras en la condición de hambre (22 horas de privación, los sujetos tuvieron 01.30 horas de acceso al alimento (los 30 minutos restantes es el tiempo de duración de las sesiones de entrenamiento). El factor condición tuvo efecto sobre el consumo de alimento [F(1,18)= 370.93,  $p < 0.0001$ ], al igual que el factor sesión [F(4,72)= 6.26,  $p = 0.0002$ ] y hubo interacción entre factores [F(4,72)= 4.63,  $p = 0.0022$ ] (ver Figura 10). En cuanto al consumo de agua el factor condición tuvo efecto [F(1,18)= 447.18,  $p < 0.0001$ ], el consumo no difirió a lo largo de las cinco sesiones [F(4, 72)= 0.55,  $p = 0.7029$ ], ni hubo interacción entre los factores (condición x últimas cinco sesiones) [F(4, 72)= 2.26,  $p = 0.7029$ ]. El peso corporal no difirió entre condiciones [F(1,18)= 0.02,  $p = 0.881$ ], pero sí a lo largo de los días [F(4,72)= 13.48,  $p < 0.0001$ ]. Hubo interacción entre factores (condición x últimas cinco sesiones) [F(4, 72)= 4.06,  $p = 0.0050$ ] (ver Figura 12).



**Figura 11. Entrenamiento: consumo de líquido.** Se muestra el consumo de agua en gramos a lo largo de las sesiones de entrenamiento. Los círculos abiertos representan las 21.30 horas de acceso al agua que se dio en la condición de 2 horas de privación de alimento (saciedad). Los círculos cerrados representan las 01.30 horas de acceso al agua que se dio en la condición de 22 horas de privación de alimento (hambre). Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar. \*\*\*,  $p < 0.0001$ .

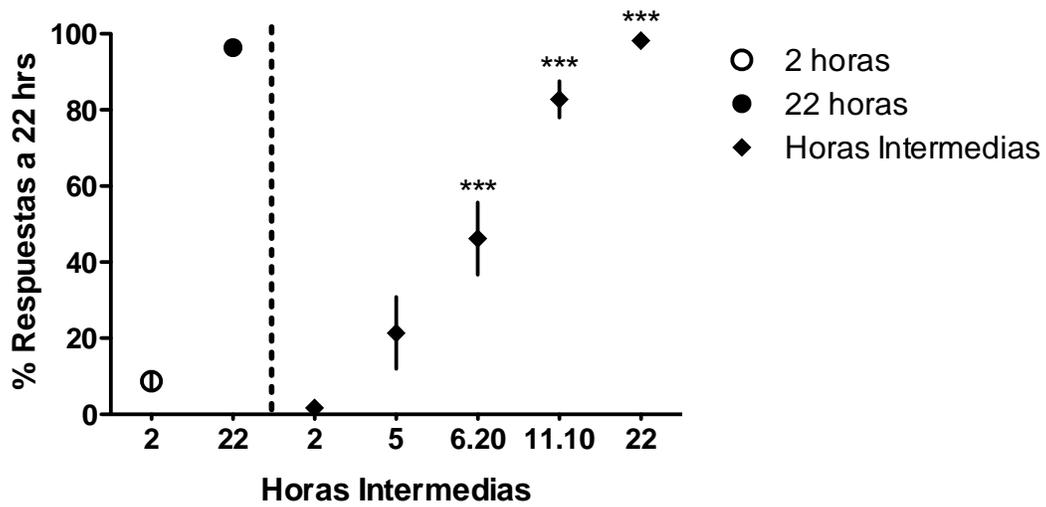


**Figura 12. Entrenamiento: Peso.** Peso de los sujetos, en gramos, a lo largo de las sesiones de entrenamiento. Las acotaciones son las mismas que en la figura 4. Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar.

### 5.2.2 Generalización cuantitativa: Horas intermedias de privación

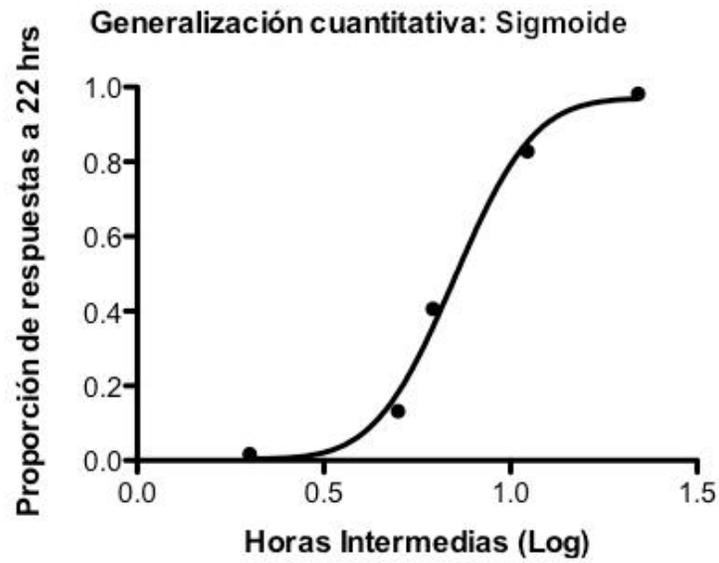
En las figuras 13 y 14 se puede observar el porcentaje de respuestas al operando asociado con 22 horas de privación de alimento en función de las horas intermedias de privación. Se puede observar que el número de respuestas aumenta conforme mayor parecido hay entre el estímulo de prueba (hora intermedia) y el estímulo de entrenamiento; en éste caso se grafica el porcentaje de respuestas al operando asociado con 22 horas de alimento en función de las horas intermedias de privación. El ANOVA de una vía nos mostró que sí hubo diferencias significativas [ $F(6, 69) = 57.74, p < 0.0001$ ] en el porcentaje de respuestas al operando asociado con 22 horas de privación a lo largo de las diferentes horas intermedias. El *post hoc* de Dunnett confirmó diferencias significativas entre 2 horas (entrenamiento) vs 6.20, 11.10 y 22 horas (horas intermedias) ( $p < 0.05$ ). Se determinó el  $T_{50}$  (hora intermedia que produce el 50% de la respuestas en el operando asociado con 22 horas de privación de alimento) mediante una sigmoide:  $T_{50} = 7.0729$  horas. La TR a lo largo de las horas intermedias no difirió [ $F(6, 69) = 0.5908; p = 0.7364$ ] (Figura 15).

### Generalización Cuantitativa

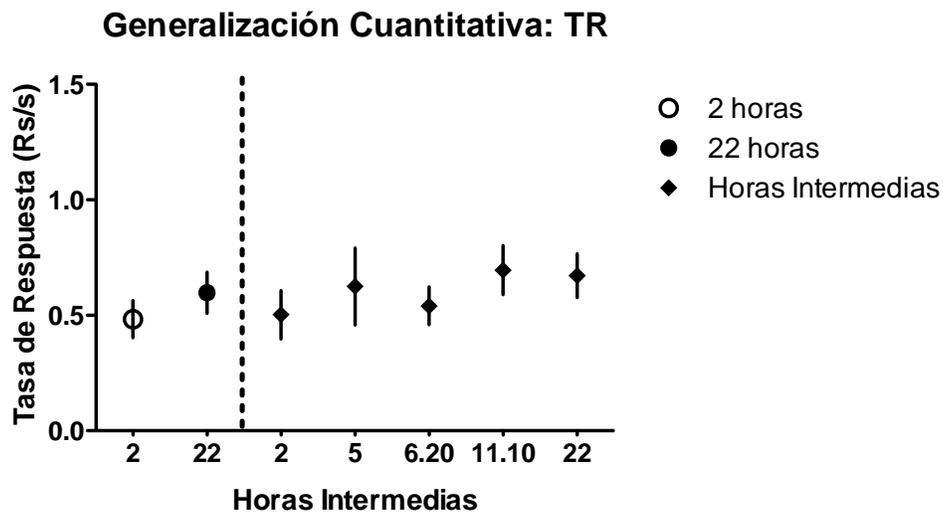


**Figura 13. Generalización Cuantitativa.** Porcentaje de respuestas al operando asociado a 22 horas de privación de alimento en función de las horas intermedias de privación. Los círculos abiertos y cerrados representan las condiciones de entrenamiento de 2 y 22 horas de privación de alimento. Los rombos cerrados representan las horas intermedias de privación. Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar. \*\*\*,  $p < 0.0001$ .

Por otra parte, la latencia decreció de manera significativa [ $F(6, 69) = 12.62, p < 0.0001$ ] en función de las horas intermedias de privación de alimento. Hubo una menor latencia a las 6.20 ( $p < 0.05$ ), a las 11.10 ( $p < 0.01$ ) y a las 22 ( $p < 0.01$ ) horas de privación de alimento (Figura 16). De igual forma la relación entre el tiempo de trabajo y las horas intermedias fue inversamente proporcional y la diferencia fue significativa [ $F(6, 69) = 3.721, p < 0.01$ ]. Específicamente, hubo diferencias significativas entre 11.10 ( $p < 0.05$ ) y 22 ( $p < 0.01$ ) horas de privación de alimento (Figura 17).

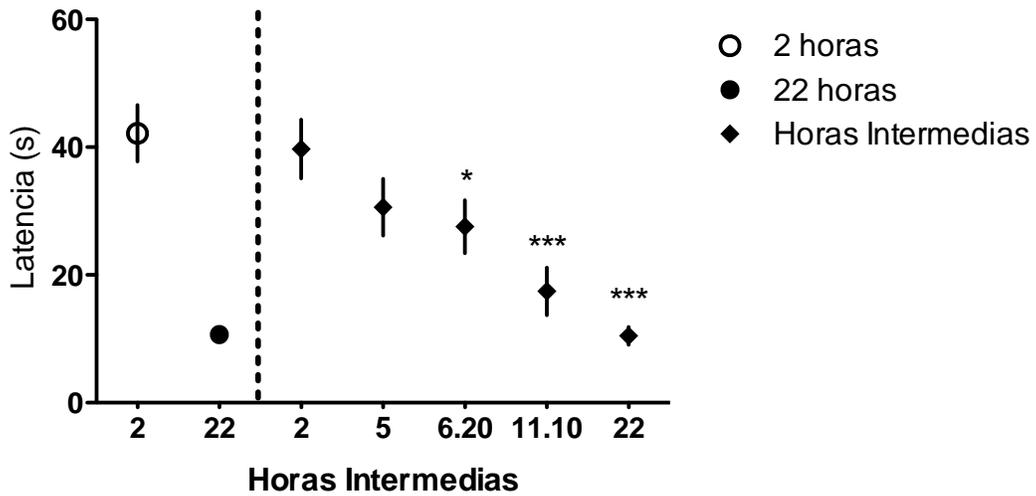


**Figura 14. Generalización Cuantitativa: Sigmoide.** Proporción de respuestas asociadas al operando de 22 horas de privación de alimento en función de las horas intermedias de privación (en una escala logarítmica).



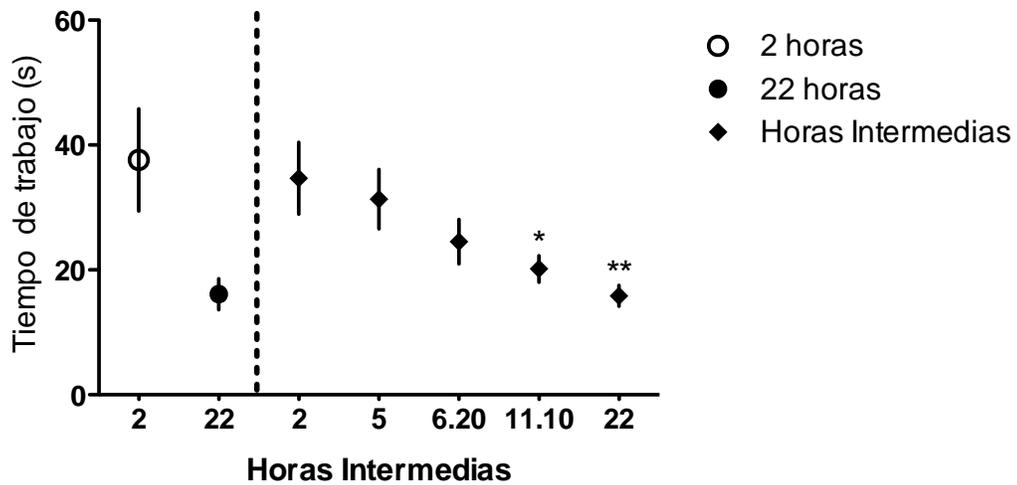
**Figura 15. Generalización Cuantitativa: TR.** TR en función de las horas intermedias de privación de alimento. Las acotaciones son las mismas que en la figura 13. Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar.

### Generalización Cuantitativa: Latencias



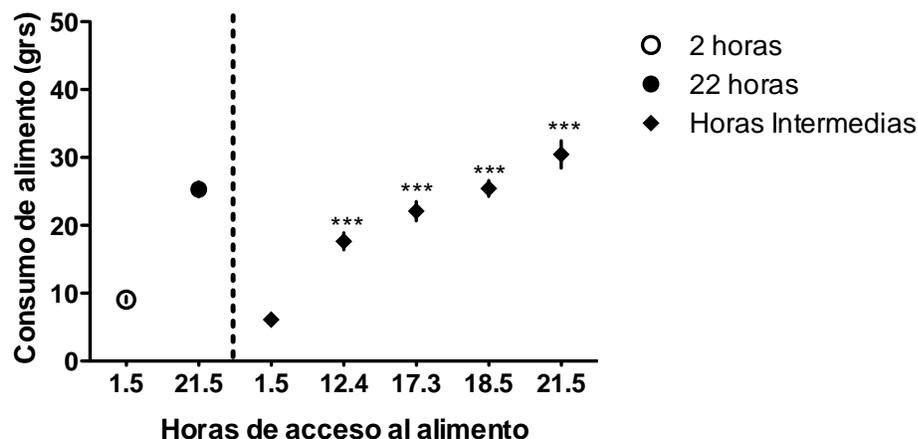
**Figura 16. Generalización Cuantitativa: Latencias.** Latencia, en segundos, en función de las horas intermedias de privación de alimento. Las acotaciones son las mismas que en la figura 13. Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar. \*,  $p < 0.05$ ; \*\*\*,  $p < 0.0001$ .

### Generalización Cuantitativa: Tiempo de trabajo



**Figura 17. Generalización Cuantitativa: Tiempo de trabajo.** Tiempo de trabajo (diferencia de la latencia al primer reforzador menos la latencia a la primera respuesta) en función de las horas intermedias de privación de alimento. Las acotaciones son las mismas que en la figura 13. Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar. \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ .

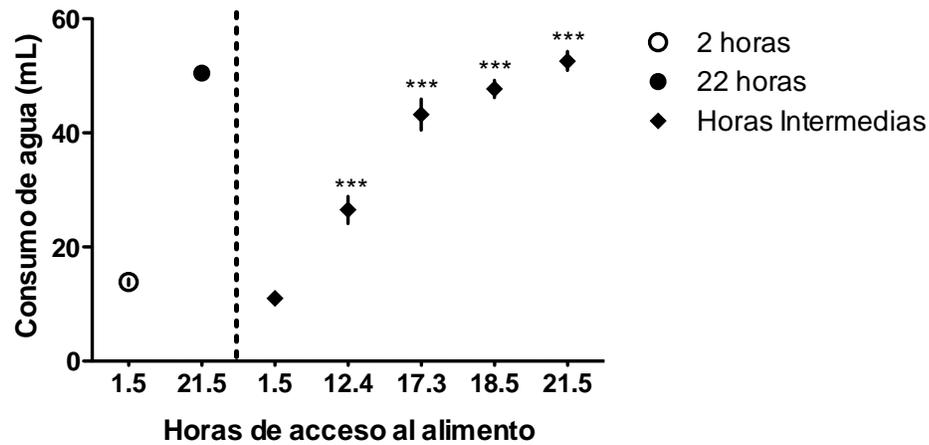
### Generalización Cuantitativa: Consumo de alimento



**Figura 18. Generalización Cuantitativa: Consumo de alimento.** Consumo de alimento, en gramos, en función de las horas intermedias de privación de alimento. Las acotaciones son las mismas que en la figura 13. Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar. \*\*\*,  $p < 0.0001$ .

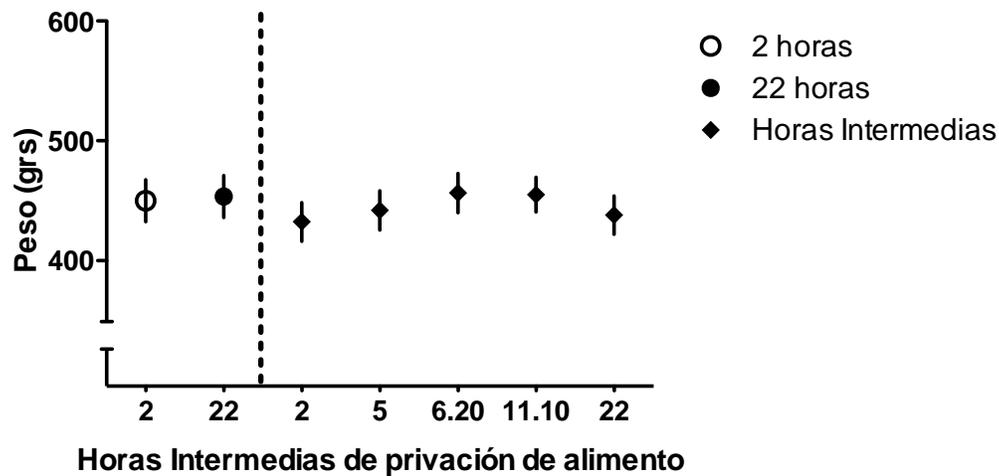
En cuanto al consumo de alimento, éste incrementó conforme aumentaban las horas de acceso de alimento (es decir, menor era el tiempo de restricción del alimento/horas de privación). Un ANOVA de una vía confirmó que sí hubo diferencias significativas [ $F(6, 69) = 52.93, p < 0.0001$ ] en el consumo de alimento en las horas intermedias de privación de alimento. El *post hoc* de Dunnett reveló diferencias significativas entre 1.5 horas de acceso al alimento (entrenamiento) y 12.4, 17.3, 18.5, 21.5 ( $p < 0.0001$ ) horas de acceso al alimento (horas intermedias) (Figura 18). Lo mismo para el consumo de agua [ $F(6, 69) = 107.9, p < 0.0001$ ] (Figura 19). Por otra parte, las fluctuaciones en el peso corporal de los sujetos no fue significativo [ $F(6, 69) = 0.3234, p = 0.9294$ ] (Figura 20).

### Generalización Cuantitativa: Consumo de líquido



**Figura 19. Generalización Cuantitativa: Consumo de líquido.** Consumo de agua, en mililitros, en función de las horas intermedias de privación de alimento. Las acotaciones son las mismas que en la figura 13. Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar. \*\*\*,  $p < 0.0001$ .

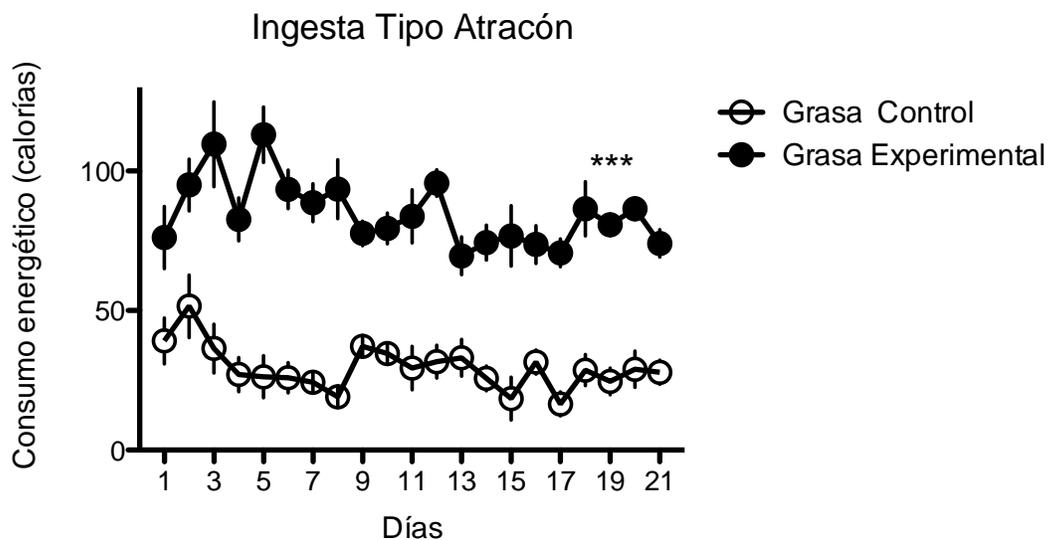
### Generalización Cuantitativa: Peso corporal



**Figura 20. Generalización Cuantitativa: Peso.** Peso, en gramos, en función de las horas intermedias de privación de alimento. Las acotaciones son las mismas que en la figura 13. Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar.

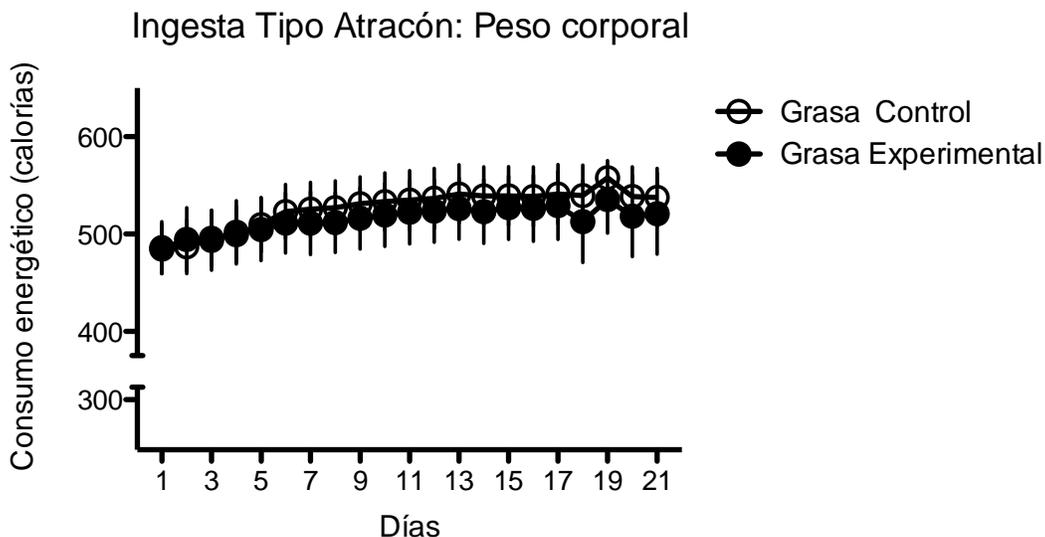
### 5.2.3 Inducción de la ingesta tipo atracón con grasa vegetal

En la figura 21 se puede apreciar la inducción de ingesta tipo atracón con grasa vegetal a lo largo de los 21 días del protocolo. El grupo experimental (n=5) con acceso restringido (2 horas/día) tuvo un consumo calórico total (grasa vegetal + chow) mayor que el grupo control (n=5) con acceso *ad libitum*. El ANOVA de 2 vías (condición x sesión) confirmó que las diferencias entre condiciones durante los 21 días del protocolo son estadísticamente significativas [ $F(1, 168)= 623.08$ ,  $p < 0.0001$ ], asimismo el factor sesión tuvo efecto [ $F(20, 168)= 2.25$ ,  $p = 0.0029$ ] y hubo interacción entre factores (condición x sesión) [ $F(20, 168)= 1.67$ ,  $p < 0.0422$ ] (ver Figura 21).



**Figura 21. Inducción de la ingesta tipo atracón con grasa vegetal.** Consumo calórico total (grasa vegetal + chow) durante de los sujetos (n=5 por condición) durante las primeras dos horas de acceso a la grasa vegetal. Los círculos abiertos representan al grupo control con acceso *ad libitum* a la grasa, mientras los círculos negros representan el grupo experimental con 2 horas diarias de acceso a la grasa vegetal. Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar.

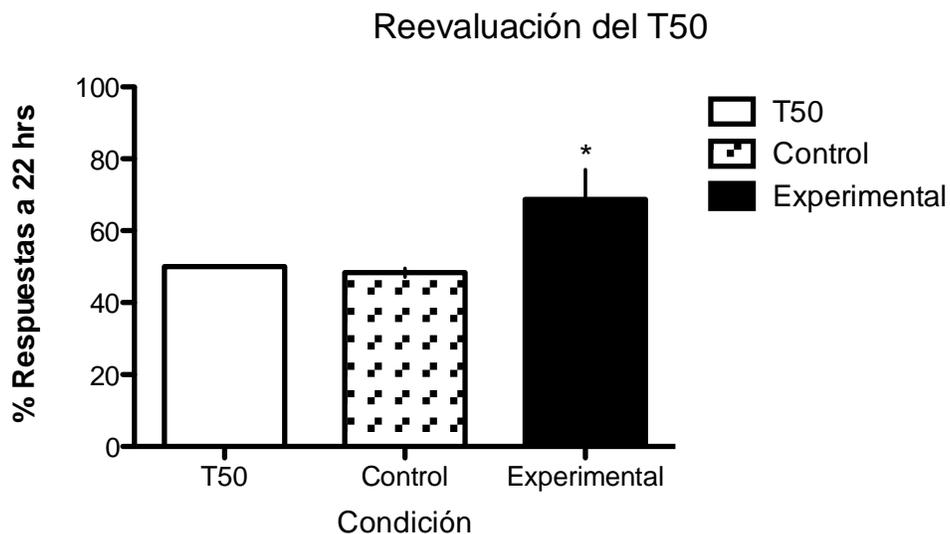
La diferencia en el peso corporal de los sujetos no difirió entre condiciones [ $F(1, 168)= 1.48$ ,  $p = 0.2247$ ] (véase Figura 22). El factor sesión no tuvo efecto [ $F(20, 168)= 0.54$ ,  $p = 0.9478$ ]. No hubo interacción entre factores (condición x sesión) [ $F(20, 168)= 0.03$ ,  $p = 1.0000$ ].



**Figura 22. Peso corporal tras Inducción de la ingesta tipo atracón con grasa vegetal.** Peso corporal a lo largo del protocolo de ingesta tipo atracón con grasa vegetal (21 días). Los círculos abiertos representan al grupo control con acceso *ad libitum* a la grasa, mientras los círculos cerrados representan el grupo experimental con 2 horas diarias de acceso a la grasa vegetal. Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar.

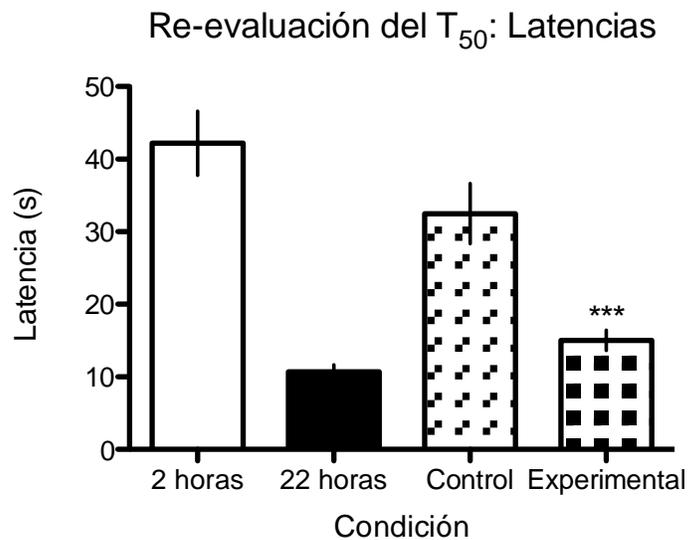
#### 5.2.4 Generalización cualitativa: Re-evaluación del T<sub>50</sub>

Por último se reevaluó el T<sub>50</sub>. Para cumplir éste objetivo se privó a las ratas durante el tiempo marcado por el T<sub>50</sub>= 7.0729 horas, obtenido durante la fase de generalización cuantitativa (línea base de horas intermedias). Posteriormente, se recolectaron y analizaron los datos para cuantificar posibles desplazamientos en el porcentaje de respuestas a la palanca asociada con 22 horas de privación de alimento (hambre). Durante las 5 sesiones de prueba re-evaluando el T<sub>50</sub> se obtuvo que el grupo control emitió un 48.36% de respuestas al operando asociado con el estado de hambre, mientras el grupo experimental emitió un 68.68%. Lo cual quiere decir que el grupo el grupo experimental reportó un mayor estado de hambre, mientras el grupo control mantuvo sus respuestas cercanas al 50%. Un ANOVA de 1 vía corroboró que hubo diferencias significativas en el factor sesión [F(2, 14)= 5.370, p = 0.0216], específicamente el *post hoc* de Dunnett reportó diferencias entre el grupo grasa experimental y T<sub>50</sub> (p < 0.05) (véase Figura 23).

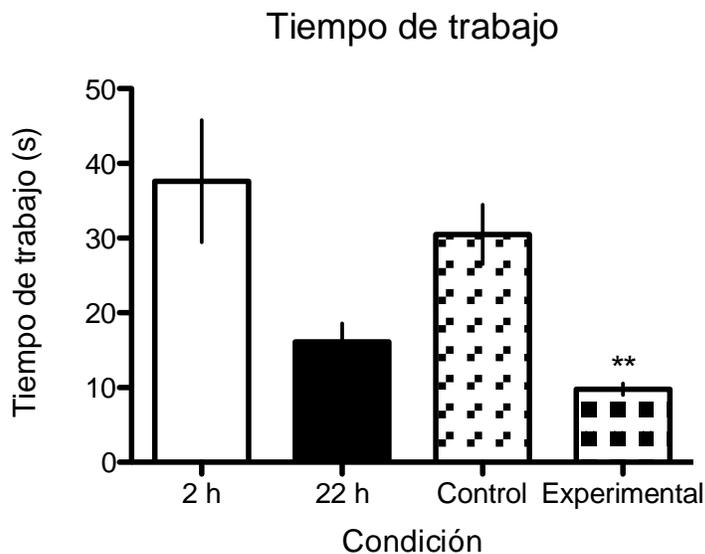


**Figura 23. Reevaluación del T<sub>50</sub> tras Inducción de la ingesta tipo atracón con grasa vegetal.** Porcentaje de respuestas a 22 horas (hambre) en función de la condición en que los sujetos se encontrasen. Se privó a los sujetos por T<sub>50</sub>= 7.0729 horas y se cuantificó desplazamientos en el número de respuestas a la palanca asociada con 2 y 22 horas de privación de alimento. La barra vacía representa el T<sub>50</sub>= 7.0729 horas; la barra cuadriculada representa el grupo control con acceso *ad libitum* a la grasa vegetal; las barras cerradas representan el grupo experimental con 2 horas de acceso a la grasa. Los datos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar. \*,  $p < 0.05$ .

Se obtuvo que la latencia a la primera respuesta para el grupo control grasa, la cual fue de 32.56 segundos, mientras que para el grupo experimental fue de 15.038 segundos y se compararon con las latencias a la primera respuesta correcta durante 2 y 22 horas de privación de alimento. El ANOVA de una vía reveló diferencias significativas [ $F(3, 29) = 25.78, p < 0.0001$ ] en las latencias. El *post hoc* de Dunnett reportó diferencias significativas entre las latencias en la condición de 2 horas y el grupo experimental ( $p < 0.0001$ ), a su vez éste no fue diferente ( $p > 0.05$ ) de la condición de 22 horas de privación de alimento. Igualmente, no hubo diferencias ( $p > 0.05$ ) entre el grupo control y la condición de 2 horas de privación de alimento (véase Figura 24).



**Figura 24. Re-evaluación del T<sub>50</sub> tras Inducción de la ingesta tipo atracón con grasa vegetal: Latencias.** Latencia a la primera respuesta en función de la condición en que los sujetos se encontrasen. La barra vacía representa 2 horas de privación, la cerrada representa 22 horas de privación, la barra con cuadros chicos representa el grupo control y la barra con cuadros grandes representa el grupo experimental. Los datos se presentan como la media ± desviación estándar. \*\*\*,  $p < 0.0001$ .



**Figura 24. Re-evaluación del T<sub>50</sub> tras Inducción de la ingesta tipo atracón con grasa vegetal: Tiempo de trabajo.** Tiempo de trabajo en función de la condición en que los sujetos se encontrasen. Las acotaciones son las mismas que en la figura 24. Los datos se presentan como la media ± desviación estándar. \*\*,  $p < 0.001$ .

Por último se calculó el tiempo que transcurría entre la primer respuesta y el tiempo que el sujeto tardaba en completar la RF1O en un operando, es decir el tiempo de trabajo. El ANOVA de una vía mostró diferencias significativas [ $F(3, 29) = 4.604$   $p = 0.0103$ ]. El *post hoc* de Dunnett demostró que sólo fue significativamente diferente el tiempo de trabajo entre la condición de 2 horas y el grupo experimental ( $p < 0.05$ ). A pesar de que se aprecia una tendencia a un menor tiempo de trabajo en el grupo experimental en comparación con 22 horas, dicha diferencia no fue significativa ( $p > 0.05$ ) (ver Figura 25).

## CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Los dos principales modelos preclínicos de ingesta tipo atracón utilizan grasa vegetal o sacarosa al 10%. Existen revisiones en las cuales se abordan los diferentes hallazgos conductuales y neurofisiológicos que se produce con cada macronutriente (en atracones) (véase sección 2.2.1.1); sin embargo, no se encontraron estudios en donde se evaluase la eficacia de uno u otro macronutriente para inducir los atracones (Avena, 2010; Avena *et al.* 2009; Corwin *et al.* 2011; Corwin y Buda-Levin, 2004). Por dicha causa, el objetivo del experimento 1 fue evaluar la eficacia para inducir y mantener la ingesta tipo atracón de la sacarosa 10% y de grasa vegetal.

Los datos obtenidos muestran que la inducción del patrón de atracones fue más rápida y pronunciada en las ratas que ingirieron grasa en comparación con las que ingirieron sacarosa. Cabe resaltar que independientemente del macronutriente en cuestión (sacarosa o grasa vegetal) las ratas con acceso restringido (2 horas) consumieron una mayor cantidad de alimento durante las 2 horas de acceso en comparación con el grupo *ad libitum* correspondiente a cada macronutriente. Esto podría deberse a que las ratas aprenden que sólo tienen dos horas de acceso al macronutriente. Incluso en protocolos donde se les ha dado 12 horas de acceso a sacarosa 10% se ha registrado que la mayor parte del consumo se da en la primera hora de acceso (Avena *et al.* 2006; Avena *et al.* 2008a; Avena *et al.* 2008c). Es probable que la mayor parte del consumo se enfoque en los primeros minutos y vaya decayendo a lo largo del tiempo porque los sujetos pasan de un estado de hambre a saciedad, lo cual provocaría un decremento en el *%querer+*. Es decir, mientras los sujetos se encuentran hambrientos, la comida les es placentera y se esfuerzan por conseguirla y consumirla, pero cuando están saciados disminuye el *%querer+* aún cuando el alimento les siga *%gustando+*. Sin embargo, se ha podido inducir ingesta compulsiva en ratas permitiéndoles el acceso a dieta estilo cafetería (tocino, salchicha, pie de queso, chocolate, entre otros) por 18-22 horas (Johnson y

Kenny, 2010). De tal forma, se sugiere que éste decremento en el consumo de sacarosa tras la primera hora de acceso se puede deber a saciedad sensorial específica: decremento en la ingesta de un alimento por el consumo repetido del mismo, debido a una disminución en el valor hedónico (Petri y Govern, 2006).

Si bien la grasa vegetal fue más efectiva en inducir la ingesta tipo atracción, cabe resaltar que éste hallazgo puede deberse en parte a ciertas modificaciones metodológicas que tuvieron que llevarse a cabo. Por ejemplo, en el protocolo de RR se da acceso a la sacarosa a partir de la 4ta hora de la fase oscuridad (Avena *et al.* 2006; Avena *et al.* 2008a; Avena *et al.* 2008c). Recordemos que en el bioterio se tuvo un ciclo luz-oscuridad 12-12, iniciando a las 7am. Si el ciclo de oscuridad iniciara a las 7 pm, el acceso debió ser de 11 pm a 1 am, lo cual no sucedió. En el presente protocolo el acceso se dio de 2 a 4 pm, ya que las ratas del experimento 2 entraban a sesión de entrenamiento a partir de las 2 pm. Además, no fue posible revertir el ciclo luz-oscuridad, ya que en el bioterio se encuentran ratas de otros experimentos ya habituadas al ciclo 12-12 iniciando a las 7 am.

En el experimento 2 se demostró que diferentes niveles de privación de alimento pueden ser discriminados por ratas como se ha reportado anteriormente (Benoit y Davidson, 1996; Capaldi y Davidson, 1979; Davidson, 1987; Davidson, 1993; Davidson *et al.* 2005; Davidson *et al.* 1992). Las ratas alcanzaron el criterio de 85 % de respuestas correctas durante ocho sesiones consecutivas en un promedio de 80 sesiones. En la figura 1 se puede apreciar que las curvas del índice de discriminación se van separando en función del número de sesiones de entrenamiento. Bloomberg y Webb (1948, en Davidson *et al.* 1992) no consiguieron que diferentes niveles de privación de alimento ejercieran control sobre la conducta en todos sus sujetos, sólo 11 de 21 sujetos aprendieron y requirieron un total de 256 ensayos para alcanzar el criterio. Asimismo, otros estudios habían reportado la poca efectividad de las horas de privación de alimento como estímulo discriminativo. Entre las posibles explicaciones de por

qué no hubo control de estímulos en esos estudios están los siguientes factores: 1) Uso de laberinto T, los cuales son menos sensibles y en ocasiones arrojan diferentes resultados a los obtenidos en procedimientos de presión de palanca (Solinas *et al.* 2006); 2) uso de programas de *switching*, en los cuales los sujetos debían aproximarse al compartimento A y alejarse del B en la condición 1 y viceversa para la condición 2 (Davidson *et al.* 1992); 3) las recompensas obtenidas podrían percibirse como pequeñas (i.e reducción del miedo, apagado de luces o reforzadores sociales) (Capaldi y Davidson, 1979). Davidson y cols (1992) comentan que en el segundo caso se da un desarrollo lento del control de estímulos y que esto se debe principalmente a la complejidad de la tarea (la cual requiere un mayor tiempo de entrenamiento).

Davidson (1987) entrenó a ratas a discriminar diferentes niveles de privación de alimento (0 vs 24 hrs), para un grupo de ratas una condición se asociaba con la administración de un choque eléctrico ligero, mientras la otra condición no tenía consecuencia asociada; dichas condiciones fueron contrabalanceadas para el segundo grupo. Mediante este paradigma de Discriminación de Intensidad de Privación de Alimento (DIPA), demostró que los animales pueden utilizar estos estímulos como señales para reforzadores que no reducen el estado de privación de alimento. En procedimientos similares, utilizando condicionamiento operante se asigna a cada nivel de privación (2 vs 22 hrs) un operando (derecha vs izquierda), las ratas alcanzan el criterio en aproximadamente 80 sesiones (Jewett *et al.* 2009).

Si bien se podría sugerir que las ratas están discriminando el número de horas de acceso al alimento o algún otro estímulo externo, se ha reportado que al mantenerse las claves externas constantes y efectuar manipulaciones experimentales que modulen el estado interoceptivo de hambre y saciedad, la distribución de respuestas del sujeto concuerdan con un cambio en la señal interna (2-DG, mercaptoacetato), en lugar de que se vea afectada por alguna

clave externa (Capaldi y Davidson, 1979; Davidson, 1987; Davidson *et al.* 1992; Benoit y Davidson, 1996).

En cuanto a la TR, no hubo diferencias significativas entre ambos niveles de privación de alimento, como se puede ver en la figura 2. Esto concuerda con reportes previos, en los cuales ratas fueron entrenadas a discriminar estados interoceptivos de hambre y saciedad en una tarea de condicionamiento operante (Jewett *et al.* 2009; Languren y Levario, 2010). Uno podría suponer que debería de haber diferencias en la TR cuando las ratas se encuentran bajo un estado interoceptivo de hambre o saciedad, siendo la TR menor para éste último. Sin embargo, el proceso de recompensa está conformado por dos componentes: *wanting* (querer+) y *liking* (gusto+) (véase sección 2.3). El *wanting*+se refiere a la capacidad incentiva que corresponde con el valor motivacional de la comida, que promueve la aproximación y consumo del alimento (Berridge *et al.* 2009). El *liking*+se refiere a la palatabilidad, el valor hedónico del alimento (Berridge *et al.* 2010). Al estar mediados por mecanismos conductuales y neurofisiológicos diferenciales, se podría asumir que (en algunos casos) se puede modificar uno de los componentes de la recompensa sin que se vea afectado el otro. Tomemos como analogía lo siguiente: si vamos a un restaurante y comemos el menú del día (*wanting*+), a pesar de estar llenos cuando llega el postre lo comemos igual (*liking*+). De tal forma, si el estímulo discriminativo es el estado interoceptivo de hambre y saciedad, inducido por horas de privación de comida estándar (menú del día) y el reforzador durante la sesión es sacarosa (postre), tendría sentido que la TR se mantuviera semejante en ambas condiciones.

Sin embargo, hubo una menor latencia en la condición de 22 horas, asimismo transcurrió menos tiempo entre la primera respuesta y la entrega del reforzador en la condición de 22 horas de privación en comparación con 2 horas. Durante la fase de prueba con horas intermedias la relación fue inversamente proporcional: mayor hora de privación de alimento, menor latencia y menor tiempo de trabajo. Dado que la latencia va en función (inversamente proporcional) de la intensidad

de la magnitud del estado motivacional (Staddon, 1983) y que en el presente experimento el estímulo discriminativo (horas de privación de alimento) se sobrelapa con el estado motivacional, entonces se esperaría que a mayor privación de alimento la respuesta fuese elicitada con mayor rapidez (menor latencia). Esto indicaría que la condición de hambre genera un aumento en el impacto motivacional, haciendo que el sujeto tenga una mayor disposición por trabajar para conseguir el reforzador.

Dado que la sesión duraba 30 minutos y se restringía el acceso al alimento durante 2 o 22 horas, el tiempo de acceso al agua y alimento durante estas condiciones era de 21.5 y 01.5 horas, respectivamente. La cantidad de agua y alimento consumidos eran directamente proporcionales al tiempo en que se encontraban disponibles. Es decir, las ratas consumían una mayor cantidad de alimento y líquido al tener 21.5 hrs de acceso de alimento (2 horas de privación).

La distribución de respuestas en la prueba de horas intermedias (generalización cuantitativa) fue función de la similitud del estímulo de prueba (2, 5, 6.20, 11.10 y 22 hrs) con el estímulo de entrenamiento (2 y 22 hrs), lo cual se aprecia en la sigmoide obtenida al graficar el porcentaje de respuestas a la palanca asociada con 22 hrs de privación en función de las horas intermedias de privación (Figura 11). Dichos datos demuestran, una vez más, la eficacia de los estados de hambre y saciedad en ejercer control sobre la conducta. La TR no mostró variaciones significativas durante horas intermedias de privación de alimento al compararse con las condiciones de entrenamiento (2 y 22 hrs). Asimismo, el consumo de alimento y agua fue directamente proporcional al número de horas de acceso a ambos. El peso corporal incrementó en función del paso de los días, sin que hubiera diferencias significativas entre las horas intermedias. Mediante una sigmoide se obtuvo el  $T_{50}$ , hora intermedia de privación de alimento con la cual el sujeto emite el 50% de respuestas al operando asociado con 22 hrs de privación. El  $T_{50}$  tuvo un valor de 7.0729hrs.

Una vez completada la fase de generalización cuantitativa y obtenido el  $T_{50}$ , las ratas ingresaron a un protocolo de ingesta tipo atracón con grasa vegetal durante 21 días. Los datos del experimento 1 fueron replicados, ya que las ratas del grupo de acceso limitado (2 hrs) consumieron una mayor cantidad de grasa durante este tiempo, en comparación con las ratas del grupo *ad libitum* tanto a grasa vegetal como a comida estándar de laboratorio, lo cual concuerda con los datos obtenidos por el grupo de Corwin (Corwin y Rice, 1998; Buda-Levinet *al.* 2005; Wojnicki *et al.* 2006).

Después de 21 días del protocolo de ingesta tipo atracón las ratas fueron reincorporadas a sus sesiones de entrenamiento. En 15 sesiones la conducta fue estabilizada, los sujetos emitían un 83% de respuestas correctas; no hubo cambios en la TR (datos no mostrados). Las sesiones de prueba consistían en privar a los sujetos de comida estándar según el valor del  $T_{50}$ , en este caso serían 7.0729 horas de privación de alimento y en dar dos minutos de acceso a la grasa vegetal antes de ingresar a sesión (para elicitación *craving* por la grasa). Durante la sesión de prueba se registró la primera RF10 completada en un operando, sin que éstas fueran reforzadas. Hubo un desplazamiento a la izquierda del  $T_{50}$ : Los sujetos emitieron un 68.68% de respuestas al operando asociado con 22 horas de privación de alimento (hambre); esto quiere decir que los sujetos responden el 50% de sus respuestas en una menor hora intermedia: Reportan un estado de hambre más intenso con la misma hora intermedia.

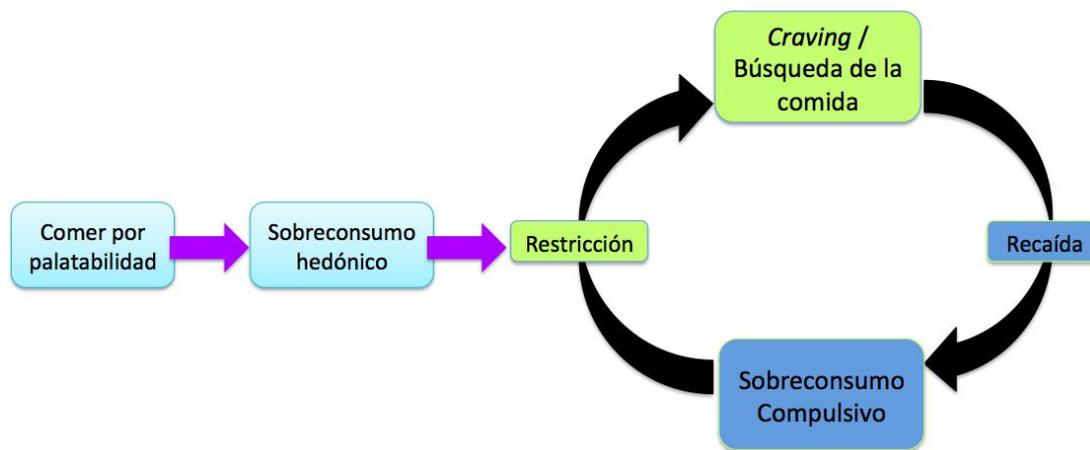
Además, tras ser sometidos a un protocolo de ingesta tipo atracón los sujetos presentaron menores latencias, las cuales no diferían de aquellas generadas en una condición de hambre o 22 horas de privación de alimento. De igual forma, hubo una disminución en el tiempo de trabajo, indicando una mayor disposición a trabajar por conseguir el reforzador, lo cual concordaría con que la ingesta tipo atracón se encontraría modificando la parte motivacional o *querer+* de la recompensa. Esto último también sugeriría que tanto el reforzador como las claves que le predicen, tuvieran una mayor saliencia y por tanto promoviera el

acercamiento al reforzador lo más rápido que al sujeto le fuera posible (Berridge, 2009; Berridge *et al.* 2010).

Como se explicó en el capítulo 1, existe un sistema homeostático que permite que el peso corporal se mantenga dentro de un rango, a pesar de la variabilidad en la ingesta de alimentos y el consumo energético. Con base en los resultados obtenidos, es probable que la ingesta tipo atracón se encuentre produciendo un malfuncionamiento en dicho sistema, de tal suerte que el sistema reporte un estado negativo a pesar de la presencia de exceso de nutrientes. El mal funcionamiento crónico de éste componente puede resultar en un balance energético positivo persistente que conlleve al sobrepeso u obesidad (Kenny, 2011). Mientras la obesidad progresa el sistema homeostático se vuelve resistente a las señales que informan que los depósitos energéticos están repletos. Sin embargo, la motivación por comer o dejar de hacerlo es mucho más compleja que un sistema homeostático que responde a señales de hambre y de saciedad periféricas, y que evolucionó en condiciones en las cuales el acceso a la comida no era tan fácil como lo es actualmente. Además, existen otro tipo de señales como las cefálicas (vista, olor y sabor de la comida o claves que le predigan) y sociales (número de comensales) que activan al sistema de recompensa, el cual puede sobrepasar al sistema homeostático (Dagher, 2009).

La división del proceso de recompensa en *liking*/%gusto+ y *wanting*/%querer+, (Berridge, 2009; Berridge *et al.* 2009; Berridge *et al.* 2010) que ha sugerido Kent Berridge, podría ayudarnos a comprender los factores que influyen en el sobreconsumo de alimento y que ha sido asociado con la obesidad (Lemmens *et al.* 2009). En éste sentido, se ha sugerido que una posible explicación para los atracones es que los sujetos inicialmente consumen la comida palatable por lo placentero de la misma; con el consumo crónico se van dando modificaciones a nivel neurofisiológico y conductual que puede conllevar a la presentación de un estado similar al síndrome de abstinencia, el cual el sujeto evitará mediante el sobreconsumo de comida palatable. Es decir, aunque inicialmente el sujeto

consume por gusto, la persistencia en el consumo se da porque se convierte en una especie de necesidad debido al cambio en el valor motivacional o querer. Nos encontramos con un círculo vicioso, en el cual inicialmente el sujeto consume por gusto, posteriormente pasa a ser una necesidad y la ingestión es reforzada por la evitación de un estado negativo (síndrome de abstinencia) (Aslio, 2012; Johnson y Kenny, 2010; Volkow, 2011). Además, cabe resaltar que la restricción al alimento palatable desempeña un rol importante, dado que es probable que incremente el deseo por el alimento y el esfuerzo que el individuo realiza por conseguirlo y consumirlo (*craving*) (véase Figura 19). Se ha demostrado que restringir el acceso a comida altamente palatable en niños aumenta tanto la atención prestada como el deseo por obtener y consumir los alimentos restringidos (Fisher y Birch, 1999).



**Figura 19. Cambio en el valor motivacional.** Modelamiento del sobreconsumo de alimento palatable como una progresión motivacional parecido a las adicciones que va desde la búsqueda del alimento hasta el consumo compulsivo (i.e sobreconsumo a pesar de las consecuencias negativas y el esfuerzo en reducir la ingesta de comida preferida y palatable). El círculo vicioso entre la restricción y la recaída que lleva al comer compulsivo se caracteriza por la pérdida de control en la ingesta de alimento (Modificado de Aslio, 2012).

El cambio en el *wanting* o querer que se reportan en el presente trabajo concuerda con lo encontrado en adicción a las drogas; por tanto, como sugirió Donald Hebb a mediados del siglo XX, el hambre se podría ver como una

adicción (Dagher, 2009). Inicialmente el comer revierte señales indeseables (cambio de macronutrientes en sangre, hormonas que señalan un estado de hambre y contracciones estomacales) siendo un referente de reforzamiento negativo. Con el paso del tiempo las claves que predicen la disponibilidad de alimento promueven la aproximación y el consumo tanto del alimento en sí como el de las claves. De hecho, la habilidad de las claves predictivas de promover la aproximación y el consumo es una característica de las adicciones y probablemente un componente clave del ambiente obesogénico (propaganda en general, factores cefálicos) (Berridge *et al.* 2008; Berridge *et al.* 2009; Dagher, 2009). No obstante, las adicciones constan de 3 componentes: 1) Atracón o *binge*, 2) Búsqueda de la sustancia o *craving* y 3) Síndrome de abstinencia o *withdrawal* (Koob y Volkow, 2011). Si bien los resultados nos indican que las modificaciones se pudieron deber a manipulaciones en los dos primeros componentes, no se evaluó el síndrome de abstinencia, por lo cual no se podría afirmar que nuestro hallazgo se debe a una ~~%adicción a la comida+~~. Por otra parte, utilizando el laberinto de cruz elevado, se ha encontrado que ratas sometidas a un protocolo RR con sacarosa presentan manifestaciones físicas de síndrome de abstinencia tras la administración de naloxona, un antagonista opiode no selectivo (véase sección 2.2.2). Sin embargo, tanto a nivel conductual como neurofisiológico los efectos de la ingesta tipo atracón con grasas o carbohidratos son diferentes (Avena *et al.* 2010). La característica más importante en la que se ha encontrado diferencia es justamente en el síndrome de abstinencia: Ratas en un protocolo de AL con grasa vegetal tienen ausencia de indicadores somáticos de abstinencia tras la administración sistémica de naloxona. La responsable de esto podría ser la galanina, la cual es liberada en presencia de grasas y atenúa el síndrome de abstinencia inducido por antagonista a receptores opioides (Avena *et al.* 2009).

De igual forma, se sugiere tomar con la debida cautela los resultados encontrados y comprobar mediante el uso de otros paradigmas que la ingesta tipo atracón está modificando el ~~%querer+~~. Se podría ver si modifica la fortaleza

con la cual ocurre la atribución de saliencia a claves que predicen disponibilidad de alimento mediante la Prueba de Transferencia Instrumental (Berridge *et al.* 2009). Por otro lado, es de suponer que la ingesta tipo atracón modifiquen inicialmente el %gusto+ y que más adelante lo que esté modificando sea el %querer+. Para probar esta hipótesis se podría emplear la prueba de reactividad al sabor durante diferentes fases de la ingesta tipo atracón.

Cabe destacar que ratas que han ingresado a un protocolo de AL tienen un punto de quiebre mayor (medido en un programa de RP) y que dicho efecto es revertido por la administración sistémica de baclofen, un agonista GABAérgico que también decreta la autoadministración de drogas de abuso como la nicotina (Wojnicki *et al.* 2006).

Además de las diferencias en los patrones conductuales que se han encontrado en las ratas que han presentado el patrón de atracones, se han explorado los mecanismos neurofisiológicos que subyacen a éste tipo de consumo. El sistema mayormente explorado ha sido el dopaminérgico mesolímbico, probablemente por su popular participación en recompensa. Modelos de ingesta tipo atracón e ingesta compulsiva con grasas, carbohidratos o mezclas de ambos, muestran cambios en las concentraciones extracelulares de DA en el sistema mesolímbico. Tras ser sometidas a un protocolo RR con sacarosa las ratas presentan mayores incrementos en los niveles extracelulares de DA en el Shell del NAc en comparación con ratas que tienen acceso *ad libitum* (Avena *et al.* 2006; Avena *et al.* 2008a; Avena *et al.* 2008b). Ratas con 18-22 horas de acceso a dieta estilo cafetería tienen una menor densidad del receptor D2 en el estriado (Avena, 2010; Johnson y Kenny, 2010); dicho decremento correlacionaba con un patrón de ingesta compulsivo: las ratas toleraban choques eléctricos de mayor intensidad con tal de tener acceso al alimento palatable. Cabe resaltar que aquella disminución en la densidad de receptores D2 se ha encontrado en personas obesos y adictos, mediante el uso de resonancia magnética funcional,

sugiriendo que los circuitos neuronales que subyacen a la adicción a la comida y sustancias de abuso se sobrelapan (Volkow *et al.* 2008; Volkow *et al.* 2011).

A pesar de los avances que se han obtenido en la comprensión de la ingesta tipo atracón y los mecanismos tanto conductuales como neurofisiológicos que le subyacen, aún quedan muchos cabos sueltos por atar. Si bien se ha encontrado incremento en los niveles de DA en el NAc; cabe resaltar que la dopamina puede liberarse en forma tónica o fásica y el procedimiento con el que se han encontrado éstos resultados (microdiálisis) carece de la franja temporal necesaria para detectar cambios fásicos en los niveles de dopamina, a los cuales se les ha adjudicado un papel recalcable en la atribución de saliencia a estímulos. Por tanto, resultaría interesante el empleo de otras técnicas como voltametría o registros electrofisiológicos *in vivo* para la detección de cambios en la liberación fásica de DA (Palmiter, 2007).

En conclusión, el presente estudio reporta que la ingesta tipo atracón con grasa vegetal produce un cambio en el valor motivacional (*wanting*) por la comida, al producir un estado interoceptivo similar a hambre. Se sugiere que el hallazgo apoya la hipótesis de que el consumo en la ingesta tipo atracón inicia por lo placentero del alimento y que gradualmente provoca un incremento en el valor motivacional del mismo, produciendo un sobreconsumo compulsivo, el cual se mantiene por evitar un estado afectivo negativo similar al síndrome de abstinencia cuando cesa el consumo de la comida altamente palatable.

## REFERENCIAS

- Ádám, G. (1967). Interoception and behavior: an experimental study. Budapest: Akadémiai Kiado.
- Avena, N.M. (2010). The study of food addiction using animal models of binge eating. *Appetite*, 55, 734-737.
- Avena, N.M., y Bocarsly, M.E. (2011). Dysregulation of brain reward systems in eating disorders: Neurochemical information from animal models of binge eating, bulimia nervosa, and anorexia nervosa. *Neuropharmacology*, xxx, 1-10.
- Avena, N.M., Rada, P., Moise, N., y Hoebel, B.G. (2006). Sucrose sham feeding on a binge schedule releases accumbens dopamine repeatedly and eliminates the acetylcholine satiety response. *Neuroscience*, 139, 813-820.
- Avena, N.M., Bocarsly, M.E., Rada, P., Kim, A., y Hoebel, B.G. (2008a). After daily bingeing on a sucrose solution, food deprivation induces anxiety and accumbens dopamine/acetylcholine imbalance. *Physiology and Behavior*, 94, 309-315.
- Avena, N.M., Rada, P., y Hoebel, B.G. (2008b). Evidence of sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 20-39.
- Avena, N.M., Rada, P., y Hoebel, B.G. (2008c). Underweight rats have enhanced dopamine release and blunted acetylcholine response in the nucleus accumbens while bingeing on sucrose. *Neuroscience*, 156, 865-871.
- Avena, N.M., Rada, P., y Hoebel, B.G. (2009). Sugar and fat bingeing have notable differences in addictive-like behavior. *Journal of Nutrition*, 139, 623-628.
- Bello, N.T., Lucas, L.R., y Hajnal, A. (2002). Repeated sucrose access influences dopamine D2 receptor density in the striatum. *Neuroreport*, 13 (12), 1575-1578.
- Bello, N.T., Sweigart, K.L., Lakoski, J.M., Norgren, R., y Hajnal, A. (2003). Restricted feeding with scheduled sucrose access results in an upregulation of the rat dopamine transporter. *American Journal of Physiology. Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 284, R1260-R1268.

- Benoit, S.C., y Davidson, T.L. (1996). Interoceptive sensory signals produced by 24-hr food deprivation, pharmacological, glucoprivation and lipoprivation. *Behavioral Neuroscience*, 110(1), 168-180.
- Berridge, K. C. (2009). 'Liking' and 'wanting' food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology & Behavior*, 97(5), 537-550.
- Berridge, K. C., Ho, C. Y., Richard, J. M., y DiFeliceantonio, A. G. (2010). The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Research*, 1350, 43-64.
- Berridge, K. C., Robinson, T. E., y Aldridge, J. W. (2009). Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(1), 65-73.
- Brebner, K., Ahn, S., y Phillips, A.G. (2005). Attenuation of d-amphetamine self-administration by baclofen in the rat: behavioral and neurochemical correlates. *Psychopharmacology*, 177, 409-417.
- Buda-Levin, A., Wojnicki, F. H., y Corwin, R. L. (2005). Baclofen reduces fat intake under binge-type conditions. *Physiology & Behavior*, 86(1-2), 176-184.
- Calle, E.E., Thun, M.J., Petrelli, J.M., Rodríguez, C., y Heath, C.W. (1999). Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *The New England Journal of Medicine*, 341, 1097-1105.
- Capaldi, E.D., y Davidson, T.L. (1979). Control of instrumental behavior by deprivation stimuli. *Journal of Experimental Psychology*, 5(4), 355-367.
- Carlson, N. (2006). *Fisiología de la Conducta* (8ª ed). México: Pearson.
- Colantuoni, C., Schwenker, J., McCarthy, J., Rada, P., Ladenheim, B., Cadet, J.L., Schwartz, G.J., Moran, T.H., y Hoebel, B.G. (2001). Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu- opioid receptors in the brain. *NeuroReport*, 12, 3549-3552.
- Colantuoni, C., Rada, P., McCarthy, J., Patten, C., Avena, N.M., Chadeayne, A., y Hoebel, B.G. (2002). Evidence that intermittent excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence. *Obesity Research*, 10, 478-488.
- Colpaert, F.C. (1999). Drug discrimination in neurobiology. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 64(2), 337-345.

- Colpaert, F.C., Niemegeers, C.J.E., y Janssen, P.A.J. (1976). Theoretical and methodological considerations on drug discrimination. *Psychopharmacology*, 46, 169-177.
- Corwin, R.L. (2006). Bingeing rats: A model of intermittent excessive behavior? *Appetite*, 46, 11-15.
- Corwin, R.L., Avena, N.M., y Boggiano, M.M. (2011). Feeding and reward: Perspectives from three rat models of binge eating. *Physiology & Behavior*, 104, 87-97.
- Corwin, R.L., y Buda-Levin, A. (2004). Behavioral models of binge-type eating. *Physiology & Behavior*, 82, 123-130.
- Corwin, R.L., y Rice, H.B. (1998). Effects of enterostatin in non-food deprived rats with limited or continuous access to oil or sucrose. *Physiology & Behavior*, 65(1), 1-10.
- Corwin, R.L., Woovelton, W.L., y Schuster, C.R. (1990). Effects of cholecystokinin, d-amphetamine and fenfluramine in rats trained to discriminate 3 from 22 hr of food deprivation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 253, 720-728.
- Cottone, P., Sabino, V., Roberto, M., Bajo, M., Pockros, L., Frihauf, J. B., y Zorrilla, E. P. (2009). CRF system recruitment mediates dark side of compulsive eating. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(47), 20016-20020.
- Coutinho, W. (2009). The first decade of sibutramine and orlistat: a reappraisal of their expanding roles in the treatment of obesity and associated conditions. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 53(2), 262-270.
- Davidson, T.L. (1987). Learning about deprivation intensity stimuli. *Behavioral Neuroscience*, 101(2), 198-208.
- Davidson, T.L., y Carretta, J.C. (1993). Cholecystokinin, but not bombesin, has interoceptive sensory consequences like 1-h food deprivation. *Physiology Behavior*, 53, 737-745.
- Davidson, T.L., Jarrard, L.E., y Flynn, F.W. (1992). Potency of food deprivation intensity cues as discriminative stimuli. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 18(2), 174-181.

- Davidson, T. L., Kanoski, S. E., Tracy, A. L., Walls, E. K., Clegg, D., y Benoit, S. C. (2005). The interoceptive cue properties of ghrelin generalize to cues produced by food deprivation. *Peptides*, 26(9), 1602-1610.
- De Castro, J.M. (1988). Physiological, Environmental, and Subjective Determinants of Food Intake in Humans: A Meal Pattern Analysis. *Physiology & Behavior*, 44, 651-659.
- Díaz, J.L., y Velázquez, D.N. (2000). La discriminación del efecto de las drogas y la conciencia animal. *Salud mental*, 23(2), 1-7.
- Dietrich, M.O., y Horvath, T.L. (2009). Feeding signals and brain circuitry. *European Journal of Neuroscience*, 30, 1688-1696.
- Fisher J.O., y Birch L.L. (1969). Restricting access to palatable foods affects children's behavioral response, food selection, and intake. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69, 1264. 72.
- Gutiérrez, R., Lobo, M.K., Zhang, F., y de Lecea, L. (2011). Neural Integration of Reward, Arousal, and Feeding: Recruitment of VTA, Lateral Hypothalamus, and Ventral Striatal Neurons. *IUBMB*, 63(10), 824-830.
- Hajnal, A., Smith, G.P., y Norgren, R. (2004). Oral sucrose stimulation increases accumbens dopamine in the rat. *American Journal of Physiology. Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 286(1), R31. R37.
- Heal, D.J., Gosden, J., y Smith, S.L. (2009). Regulatory challenges for new drugs to treat obesity and comorbid metabolic disorders. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 68(6), 861-874.
- Humphries, D., y Prescott, T.J. (2010). The ventral basal ganglia, a selection mechanism at the crossroads of space, strategy, and reward. *Progress in Neurobiology*, 90(4), 385-417.
- Ifland, J.R., Preuss, H.G., Marcus, M.T., Rourke, K.M., Taylor, W.C., Burau, K., Jacobs, W.S., Kadish, W., y Manso, G. (2009). Refined food addiction: A classic substance use disorder. *Medical Hypotheses*, 72, 518-526.
- Jewett, D.C., Hahn, T.W., Smith, T.R., Fiksdal, B.L., Wiebelhaus, J.M., Dunbar, A.R., Filtz, C.R., Novinska, N.L., y Levine, A.S. (2009). Effects of sibutramine and rimonabant in rats trained to discriminate between 22- and 2-h food deprivation. *Psychopharmacology*, 203, 453-459.
- Jewett, D.C., Lefever, T.W., Flashinski, D.P., Koffarnus, M.N., Cameron, C.R., Hehli, D.J., Grace, M.K., y Levine, A.S. (2006). Intraparaventricular

- neuropeptide Y and ghrelin induce learned behaviors that report food deprivation in rats. *NeuroReport*, 17, 733-737.
- Johnson, P.M., y Kenny, P.J. (2010). Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature Neuroscience*, 13(5), 635-641.
- Kanoski, S. E., Walls, E. K., y Davidson, T. L. (2007). Interoceptive "satiety" signals produced by leptin and CCK. *Peptides*, 28(5), 988-1002.
- Kenny, P.J. (2011). Reward mechanisms in obesity: New insights and future directions. *Neuron*, 69, 664-679.
- Kringelbach, M.L., y Berridge, K.C. (2010). The Functional Neuroanatomy of Pleasure and Happiness. *Discovery Medicine*, 9(49), 579-587.
- Koob, G.F., y Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropharmacology*, 35, 217-238.
- Languren, N.G., y Levario, E.N. (2010). Efecto de fármacos serotoninérgicos sobre la discriminación de señales interoceptivas producidas por 2 y 22 h de privación de alimento en ratas. Tesis de licenciatura no publicada. Universidad Nacional Autónoma de México, México.
- Lesmes, J.B., García, P., Camblor, M., y de la Cuerda, C. (2006). Balance energético. En Moreno, B., Monereo, S., Alvarez, J. La obesidad en el tercer milenio (3ª ed). España: Médica Panamericana.
- Lemmens, S. G., Schoffelen, P. F., Wouters, L., Born, J. M., Martens, M. J., Rutters, F., y Westerberp-Plantenga, M. S. (2009). Eating what you like induces a stronger decrease of 'wanting' to eat. *Physiology & Behavior*, 98(3), 318-325.
- Leung, W.Y.S., Thomas, N.G., Chan, J.C.N., y Tomlinson, B. (2003). Weight management and current options in pharmacotherapy: Orlistat and Sibutramine. *Excerpta Medica*, 25 (1), 58-80.
- Mark, G.P., Rada, P., Pothos, E., y Hoebel, B.G. (1992) Effects of feeding and drinking on acetylcholine release in the nucleus accumbens, striatum, and hippocampus of freely behaving rats. *Journal of Neurochemistry*, 58, 2269-2274.
- Orozco, G., López, M., y Velázquez, D.N. (1998). Control de estímulos con fármacos: aplicaciones en psicofarmacología. *Salud Mental*, 21(5), 1-6.

- Oswald, K. D., Murdaugh, D. L., King, V. L., y Boggiano, M. M. (2011). Motivation for palatable food despite consequences in an animal model of binge eating. *International Journal of Eating Disorders*, 44(3), 203-211.
- Overton, D.A. (1999). A historical perspective on drug discrimination. En Glennon, R.A., Jarbe, T.U.C., Frankenheim, J (Eds.), *Drug discrimination: applications to drug abuse research* (pp. 5-24). Editores EUA: National institute on Drug Abuse Research.
- Palmiter, R. D. (2007). Is dopamine a physiological relevant mediator of feeding behavior? *TRENDS in Neurosciences*, 30(8), 375-381.
- Peciña, S. (2008). Opioid reward 'liking' and 'wanting' in the nucleus accumbens. *Physiology & Behavior*, 94(5), 675-680.
- Peciña, S., y Berridge, K.C. (2005). Hedonic hotspot in nucleus accumbens shell: where do  $\mu$  opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *The Journal of Neuroscience*, 25(50), 11777-11786.
- Petri, H.L., y Govern, J.M. (2006). *Motivación: Teoría, investigación y aplicaciones* (5ª ed). México: Thomson.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., y Flower, R.J. (2008). *Rang y Dale Farmacología* (6a ed). España: Elsevier.
- Richardson, D.K. Reynolds, S.M., Cooper, S.J., y Berridge, K.C. (2005). Endogenous opioids are necessary for benzodiazepine palatability enhancement: naltrexone blocks diazepam-induced increase of sucrose-'liking'. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 81(3), 657-663.
- Roberts, W.A. (1998). *Principles of animal cognition*. EUA: McGraw-Hill.
- Schechter, M.D. (1986). Fenfluramine discrimination in obese and lean Zucker rats: serotonergic mediation effect. *European Journal of Pharmacology*, 125, 135-141.
- Schuster, Ch., y Balster, R. (1977). The discriminative stimulus properties of drugs. En Thompson, T.I (Ed.), *Advances in behavioral Pharmacology* (pp. 85-139). New York: Academic.
- Schuster, C.R., y Johanson, C.E. (1988). Relationship between the discriminative stimulus properties and subjective effects of drugs. *Psychopharmacology*, 4, 161-175.
- Slucki, H., Adam, G., y Porter, R.W. (1965). Operant discrimination of an interoceptive stimulus in rhesus monkey. *Journal of the Experimental*

*Analysis of Behavior*, 8(6), 405-414.

Small, C., y Bloom, S.R. (2004). Gut hormones and the control of appetite. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism*, 15(6), 259-263.

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

Solinas, M., Panlilio, L.V., Justinova, Z., Yasar, S., y Goldberg, S.R. (2006). Using drug-discrimination techniques to study the abuse-related effects of psychoactive drugs in rats. *Nature protocols*, 1(3), 1194-1206.

Solinas, M., Tanda, G., Wertheim, C.E., y Goldberg, S.R. (2010). Dopaminergic augmentation of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) discrimination: possible involvement of D<sub>2</sub>-induced formation of anandamide. *Psychopharmacology*, 209, 191-202.

Spangler, R., Wittkowski, K. M., Goddard, N. L., Avena, N. M., Hoebel, B. G., y Leibowitz, S. F. (2004). Opiate-like effects of sugar on gene expression in reward areas of the rat brain. *Molecular Brain Research*, 124(2), 134-142.

Squire, L.R., Berg, D., y Bloom, F.E., du Lac, S., Ghosh, A., y Spitzer, N.C. (2008). *Fundamental Neuroscience* (3<sup>a</sup> ed). EUA: Academic Press.

Staddon, J.E.R. (1983). *Adaptive behavior and learning*. EUA: Cambridge University Press.

Stratford, T.R., y Kelley, A.E. (1997). Evidence of a Functional Relationship between the Nucleus Accumbens Shell and Lateral Hypothalamus Subserving the Control of Feeding Behavior. *The Journal of Neuroscience*, 19(24), 11040-11048.

Suzuki, K., Simpson, K.A., Minnion, J.S., Shillito, J.C., y Bloom, S.R. (2010). The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocrine Journal*, 57(5), 359-372.

Tuccy, S.A., Kobells, L., y Kirkham, T.C. (2010). Peptides involved in appetite modulation. Recuperado en <http://www.tocris.com/reviews/feedingReview.php#.UCPk62O5AnF>

Voet, D., y Voet, J.G. (2006). *Bioquímica* (3<sup>a</sup> ed). España: Médica Panamericana.

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

- Volkow, N.D., Wang, G., y Baler, R.D. (2011). Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(1), 37-46.
- Weissman, A. (1976). The discriminability of aspirin in arthritic and nonarthritic rats. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 5, 583-586.
- Wojnicki, F. H., Roberts, D. C., y Corwin, R. L. (2006). Effects of baclofen on operant performance for food pellets and vegetable shortening after a history of binge-type behavior in non-food deprived rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 84(2), 197-206.