

# EFFECTOS DE LA 5-HT CON PRETRATAMIENTO DE CIPROHEPTADINA SOBRE LA ESTRUCTURA DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA EN RATAS<sup>1</sup>

*EFFECTS OF 5-HT ON THE STRUCTURE OF FEEDING BEHAVIOR OF RATS PRETREATED WITH CYPROHEPTADINE*

JUAN MANUEL MANCILLA DÍAZ,<sup>2</sup>  
RODRIGO ERICK ESCARTÍN PÉREZ  
VERÓNICA LÓPEZ ALONSO<sup>3</sup>

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## RESUMEN

En el presente estudio se examinaron los efectos de la 5-HT en animales pretratados con ciproheptadina, sobre algunos de los parámetros alimentarios en ratas. Los fármacos fueron administrados en el núcleo paraventricular hipotalámico (NFH). Los animales, bajo un paradigma de auto selección dietaria, tuvieron libre acceso a fuentes separadas para proteínas, carbohidratos, grasas y agua. Las ratas fueron mantenidas bajo un ciclo invertido de luz-oscuridad de 12 horas y bajo una temperatura ambiental de  $21 \pm 1^\circ\text{C}$ . Los resultados indican que la administración de ciproheptadina atenuó el efecto supresor de la 5-HT sobre la ingesta de carbohidratos, incluyendo el arranque natural del período de alimentación (oscuridad). La ciproheptadina aumentó la duración de los episodios alimenticios asociado a una disminución en la frecuencia de los episodios alimenticios de carbohidratos. Indicando esto, que el proceso que probablemente se afecta es el de satisfacción. La tasa local de alimentación disminuyó.

*Palabras clave:* serotonina (5-HT), ciproheptadina, ingestión, parámetros alimentarios.

1. Proyecto financiado parcialmente por DGAPA IN301798 e IN304300. Recibido por la RMAC el 8 de octubre de 2000 y aceptado el 4 de junio de 2001.
2. Correspondencia: Juan Manuel Mancilla Díaz en ENEP Iztacala UNAM, Div. De Investigación y Posgrado, UIICSE. Av. De los Barrios s/n, Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Edo. de México CP. 54090. Teléfono particular 5562 9788, oficina 5623 1152. E-mail: jmmd@servidor.unam.mx
3. Universidad Nacional Autónoma de México, FES Iztacala, División de Investigación y Posgrado, Proyecto de Investigación en Nutrición, UIICSE.

**ABSTRACT**

In the present study, we examined the effects of 5-HT in animals pretreated with cyproheptadine (5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist) on the patterns of feeding behavior of rats. The drugs were injected into the nucleus of paraventricular hypothalamus (NPV). The animals were maintained on a self-selection feeding paradigm and provided with freely available and separate sources of protein, carbohydrate, fat and water. The rats were kept at  $21 \pm 1^\circ\text{C}$  on a 12-h light: 12-h dark cycle. Our results indicate that the administration of cyproheptadine into NPV attenuated the suppressive effect of 5-HT on carbohydrate intake, including the onset of the natural (dark) feeding period. The cyproheptadine increased the meal duration associated with a decreased meal frequency of carbohydrate. This indicated an effect on the satiation process. The local rate of eating decreased.

*Keywords:* Serotonin (5-HT), cyproheptadine, food intake, meal patterns.

La evidencia acumulada sobre la mediación de la serotonina (5-HT) en la ingestión de alimento es numerosa. Particularmente se ha encontrado que la estimulación de esta monoamina reduce la ingestión de alimento y el peso corporal, tiene efecto sobre los patrones temporales de alimentación y en el apetito por nutrimentos específicos (Leibowitz, & Alexander, 1998); los estudios en roedores indican que la administración intrahipotalámica o sistémica de la 5-HT o de drogas que aumentan la liberación de este neurotransmisor, preferencialmente inhibe la ingestión de carbohidratos más que la de grasas o proteínas (Blundell, 1984, 1986; Li & Anderson, 1984; Shor-Posner, Grinker, Marinescu, Brown & Leibowitz, 1986; Weiss, Rogacki, Fueg, Buchen & Leibowitz, 1990, 1991; Wurtman & Wurtman, 1977). Este fenómeno fue inicialmente demostrado en ratas al darles acceso a dos dietas isocalóricas bajo el paradigma de autoselección dietaria, primero administrando periféricamente fenfluramina y fluoxetina (Wurtman & Wurtman, 1977), y posteriormente con la administración de 5-HT o norfenfluramina en el núcleo hipotalámico paraventricular (NFH) (Leibowitz, Weiss & Suh, 1990; Shor-Posner, Grinker, Marinescu, Brown & Leibowitz, 1986; Weiss, Rogacki, Fueg, Buchen & Leibowitz, 1990). Por otro lado, Kennett y Curzon (1988) señalan que la administración de la 5-HT en el NFH termina específicamente la ingestión de carbohidratos, reduciendo la tasa de alimentación y aumentando los valores de saciedad de este nutrimento.

Aunque las evidencias de la mediación de la 5-HT sobre la ingestión de alimento son abundantes, aún no es claro el papel de los diferentes receptores en este mecanismo. Actualmente se asume que, la estimulación hipotalámica de los receptores 5-HT<sub>2C</sub> o 5-HT<sub>1B</sub> conductualmente lleva a efectos hipofágicos específicos, por la aceleración del proceso de saciedad, mientras que la estimulación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> conduce a la interrupción de la alimentación en cascada, en tanto que, la estimulación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub> induce efectos hiperfágicos (De Vry & Schreiber, 2000).

La ciproheptadina, antagonista de los receptores a serotonina con mayor afinidad por los receptores del tipo 5-HT<sub>2</sub>, ( $K_A = 7.9$  para 5-HT<sub>2C</sub>; Hoyer, Clarke, Fozard, Hartig, Martin, Mylechrane, Saxena, & Humprey, 1994), clínicamente ha sido empleada para incrementar la ingestión de alimento y aumentar el peso corporal en humanos (Noble, 1969; Silverstone & Schuyler, 1975). Sin embargo, en los roedores el efecto de la ciproheptadina es contradictorio (Konstandi, Dellia-Sfikaki & Varonos, 1996; Comer, Haney, Fischman & Foltin, 1997), ya que en algunas investigaciones se reportan aumentos en la ingestión de alimento (Shor-Posner, Grinker, Marinescu, Brown & Leibowitz, 1986), aumento en la duración de la ingestión de alimento (Baxter, Miller & Soroko, 1970), así como aumento en la ingestión de agua y ganancia de peso (Ghosh & Parvathy, 1973); mientras que en otras se muestra que no afecta o disminuye la ingestión de alimento (Blavert, DeFeudis & Clostre, 1982; Fletcher, 1988). Con metodologías que implican el uso de programas de reforzamiento continuo o mixto, se ha reportado una reducción en la presión de la barra para obtener el reforzador al aplicar dosis bajas de ciproheptadina; mientras que con una dosis alta, suministrada subsecuentemente de una dosis baja; falla en inhibir la presión de la barra bajo programas de reforzamiento mixto o continuo (Radha, Rai, & Thombre, 1982).

Ju & Tsai (1995), al investigar sobre los mecanismos serotoninérgicos involucrados en la supresión de la ingestión de alimento, observaron que la administración de ciproheptadina (4 mg/kg, i.p.), en ratas, antagonizó el efecto anoréxico producido por la aplicación (100 mg/kg, i.p.) del 5 hidroxitriptófano (5-HTP), precursor de la serotonina. Indicando estos resultados que la acción anoréctica del 5-HTP es mediada por receptores 5-HT<sub>2</sub>. En otro estudio, Prelusky, Rotter, Thompson & Trenhol (1997) reportaron la capacidad de la ciproheptadina para antagonizar el efecto anoréxico producido por el deoxynivalenol (agonista de la 5-HT). En pichones se ha reportado que la ciproheptadina antagoniza los efectos producidos por la aplicación de zimeldina, agonista serotoninérgico (Gunturkun, Grothues, Hautkappe, Vise, Wawrzyniak, & Zwilling, 1989). También en pollos se ha reportado que la ciproheptadina aumenta la ingestión de alimento (Injidi, & Forbes, 1987).

La caracterización del papel que juegan los diferentes subtipos de receptores 5-HT<sub>1/2</sub> sobre el control de la conducta alimentaria y los mecanismos conductuales desencadenados por la estimulación de éstos, requiere de estudios farmacológicos que esclarezcan los resultados contradictorios con los que actualmente se cuenta al emplear agonistas y antagonistas 5-HT. Por lo que el propósito del presente trabajo fue determinar los efectos de la 5-HT en ratas pretratadas con ciproheptadina (antagonista de los receptores 5-HT<sub>2</sub>); administrados ambos fármacos en el NFH, sobre los parámetros alimentarios.

## MÉTODO

### *Sujetos*

Se utilizaron 30 ratas macho de la cepa Wistar de 200-230 g al inicio del experimento. Los animales fueron provistos por el Bioterio de la UNAM, FES Iztacala.

### *Dietas*

Hidratos de carbono (harina de maíz Maseca, maíz nixtamalizado, Molinos Azteca de Chalco SA de CV, planta Teotihuacan), proteínas (proteína aislada de soya 91.5% marca Supro 500 E, distribuido por Protein Technologies International, SA de CV Checkerboard Square, St. Louis, MO), grasas (manteca vegetal Inca. Elaborado por Anderson Clayton & Co. SA de CV, Tultitlán, Estado de México).

### *Fármacos*

5-Hidroxitriptamina (5-Hydroxytryptamine, creatinine sulfate salt), y ciproheptadina (cyproheptadine, hydrochloride; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). Ambos fármacos fueron disueltos en solución salina a una dosis de 2 µg/µl de salina antes de su aplicación; los fármacos se infundieron a una velocidad de 1µl/3min. Para asegurar una difusión completa de las sustancias el microinyector permaneció un minuto adicional dentro de la cánula guía, luego fue retirada. La administración de los fármacos se realizó con una jeringa digital para fluidos de alta precisión (Hamilton Digital Syringe).

### *Procedimiento*

Se colocaron a las 30 ratas de manera aleatoria en cajas habitación individuales, con tres comederos movibles y mantenidas en un ciclo invertido de luz-oscuridad de 12x12 hr con libre acceso a agua y comida. Los animales se pesaron a las 8:00 hr, una hora antes de iniciar el ciclo de oscuridad (9:00 hr). Las ratas tuvieron acceso a una dieta de fuentes separadas para carbohidratos, proteínas y grasas. Para evitar que los animales aprendieran en donde se localizaba el alimento de su preferencia y desarrollaran "preferencia de lugar", cada día se cambió el orden de localización de los comederos que contenían los nutrimentos de acuerdo a un orden preestablecido. El tiempo bajo estas condiciones fue de una semana. Los animales que consumieron menos del 15% o más del 50% del total de su dieta no entraron en el experimento.

Después de lo anterior, los animales se anestesiaron con hidrato de cloral (1.5 mg/kg ip). Una vez anestesiados, se fijaron a un estereotáxico y se les implantó una cánula (1.5 cm de longitud), 2 mm por arriba del NFH del lado

derecho. Las coordenadas sugeridas se tomaron del Atlas estereotáxico de Paxinos & Watson (1986), posterior a bregma -1.40; lateral a la línea media 0.3 y de profundidad a partir de dura madre -7.7. Las coordenadas fueron corregidas previamente, en un grupo piloto por ensayo y error, inyectando azul de metileno a través de la cánula guía hasta teñir el NFH. Posterior a la corrección, las coordenadas fueron las siguientes: posterior a bregma -1.30; lateral a la línea media 0.4 y de profundidad a partir de dura madre -6.4. Finalmente se aplicaron 50.000 u/kg, im de penicilina benzatínica para prevenir infecciones.

Después de cuatro días, posterior a la cirugía (período de recuperación), los 30 animales se asignaron aleatoriamente a tres grupos de diez animales cada uno: 1) vehículo 2) vehículo 5-HT y 3) vehículo 5-HT pretratado con ciproheptadina. La aplicación intracerebral de 5-HT se realizó 10 min. antes de iniciar el periodo de oscuridad (9:00 h); la ciproheptadina se administró diez minutos antes de la 5-HT. En esta fase se realizaron registros de duración continua, a las 9:00 (registro 1) y a las 10:00 h (registro 2); cada registro tuvo una duración de 20 min., al finalizar estos registros se pesaron y rellenaron los comederos (cuidando de recolectar lo que cayera del comedero), a las 9:20 (registro 1) y a las 10:20 h (registro 2) para determinar el consumo de alimento de cada uno de los períodos de registro.

Las cajas habitación de los sujetos experimentales estaban conectadas a una computadora para recolectar los datos del registro continuo, auxiliados por un programa que permite cronometrar el momento de acceso a los comederos, al bebedero y el tiempo que permanece el sujeto en cada uno de ellos, consecuentemente también se conoce el alimento seleccionado por la rata. Al mismo tiempo se filmaron todos los sujetos a través de una cámara de circuito cerrado para bajas intensidades, para cuantificar el tiempo que pasaban inactivos (durmiendo). Todo esto se realizó desde un cuarto contiguo para no interferir la conducta de los sujetos experimentales.

Aplicando la técnica del análisis microestructural (Blundell & Latham 1980; Blundell, 1984; Blundell & Hill 1986, López & Mancilla, 1995), se consideró como un episodio alimenticio, a un período de alimentación no interrumpido por otra conducta. Los parámetros considerados a partir de esta primera definición fueron frecuencia de los episodios alimentarios y duración de éstos en segundos, tiempo entre episodios alimentarios, tasa local de la alimentación, beber y descansar. La frecuencia se definió como el número de episodios alimentarios presentes en un período de registro; la duración del episodio alimentario (s) quedó definida como el tiempo total de ingestión (de cada uno de los alimentos); el tiempo entre episodios alimentarios, se definió como el tiempo que transcurre entre un episodio alimentario y otro; la tasa local de alimentación se definió como la cantidad de alimento consumido en gramos dividido por la duración de los episodios alimentarios en segundos (g/s); beber fue definido como el tiempo que permaneció el sujeto en contacto con el bebedero; y descansar como el tiempo en el que el sujeto se echaba en el extremo contrario a los comederos y se mantenía



*Análisis de resultados*

Posteriormente a la verificación del sitio de implantación 8 (Figura 1), los grupos quedaron conformados de la manera siguiente: grupo vehículo (control, n=10), grupo vehículo 5-HT (n=10) y grupo vehículo 5-HT pretratado con ciproheptadina (n=8). El análisis histológico reveló que en dos de los sujetos del grupo vehículo 5-HT, pretratado con ciproheptadina, la cánula estaba desviada del lugar de implantación, por lo que los datos de estos no se incluyeron en el análisis.

Cada unidad de análisis (ingestión de proteínas, carbohidratos y grasas), así como cada una de las estructuras alimentarias (tiempo entre episodios alimenticios; duración de los episodios alimenticios; frecuencia de los episodios alimenticios; tasa local de alimentación; tiempo que dedican a beber agua y tiempo que dedican a descansar) se analizaron bajo un análisis de varianza de una entrada (ANOVA) y la comparación por pares se hizo con la prueba de Tukey (López-García & Ato-García, 1994). El procesamiento estadístico se llevó a cabo con el paquete SPSS (versión 8.0 para Windows).

Tabla 1  
Medias de ingestión de proteínas, carbohidratos y grasas

INGESTIÓN (G)		
Vehículo	5-HT	Ciproheptadina + 5-HT
<b>Periodo 1</b>		
<b>Proteínas</b>		
0.03±0.02	0.05±0.03	0.09±0.04
<b>Carbohidratos</b>		
0.96±0.27	0.18±0.11*	0.8±0.25
<b>Grasas</b>		
0.42±0.25	0.42±0.17	0.3±0.11
<b>Periodo 2</b>		
<b>Proteínas</b>		
0.06±0.050	0.11±0.08	0.06±0.06
<b>Carbohidratos</b>		
0.35±0.17	0.22±0.11	0.25±0.12
<b>Grasas</b>		
0.12±0.06	0.07±0.05	0.09±0.09

Efectos de la 5-HT, de la 5-HT con pretratamiento de ciproheptadina y del vehículo sobre el parámetro de ingestión. Los valores representan las medias  $\pm$  SEM de la ingestión en gramos de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos periodos de medición. \*p.05, al comparar el grupo control con el grupo vehículo 5-HT.

## RESULTADOS

### Ingestión

En la Tabla 1 se presentan los resultados obtenidos con los fármacos en términos de las medias de ingestión de proteínas, carbohidratos y grasas. Los datos obtenidos para la ingestión de proteínas no revelaron diferencias estadísticas significativas. En la ingestión de carbohidratos (registro 1) se encontraron diferencias significativas [ $F(2,25)=3.6$ ;  $p.05$ ]; en la comparación por pares se observó una disminución de la ingestión en el grupo vehículo 5-HT en comparación con el grupo control. La aplicación de ciproheptadina bloqueó el efecto supresor de la 5-HT sobre la ingestión de carbohidratos. Para la ingestión de grasas no se observaron efectos.

Tabla 2  
Medias de frecuencia de episodios alimenticios de los tres nutrientes

TIEMPO ENTRE EPISODIOS ALIMENTICIOS (s)		
Vehículo	5-HT	Ciproheptadina + 5-HT
<b>Registro 1</b>		
<b>Proteínas</b>		
1104±95.60	1026.26±110.62	921.73±182.55
<b>Carbohidratos</b>		
289.42±151.96	763.18±172.37	139.80±49.28*
<b>Grasas</b>		
695.32±178.42	783.84±171.56	569.25±189.18
<b>Registro 2</b>		
<b>Proteínas</b>		
1051.35±115.75	1082.14±117.86	1056.22±143.78
<b>Carbohidratos</b>		
865.36±170.53	993.79±138.25	661.32±204.54
<b>Grasas</b>		
997.16±135.42	979.86±147.04	1060.68±139.32

Efectos de la 5-HT, de la 5-HT con pretratamiento de ciproheptadina y del vehículo sobre la frecuencia de los episodios alimenticios. Los valores representan las medias  $\pm$  SEM de la frecuencia de los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos periodos de medición. \* $p.05$ , al comparar el grupo control con el grupo vehículo 5-HT.

*Frecuencia*

En la Tabla 2 se muestran las medias de la frecuencia de los episodios alimenticios de los tres nutrimentos evaluados. En la frecuencia de los episodios alimenticios de carbohidratos (registro 1), se encontraron diferencias significativas [ $F(2,25)=4.6$ ;  $p < 0.05$ ] entre el grupo control y el grupo vehículo 5-HT; resultando menor la frecuencia de los episodios en el grupo vehículo 5-HT. El pretratamiento con ciproheptadina bloqueó la reducción de la frecuencia observada con la administración de 5-HT. En la frecuencia de los episodios alimenticios de proteínas y grasas no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 3  
Estadísticas de la media de duración de los episodios alimenticios

TASA LOCAL DE ALIMENTACIÓN (INGESTIÓN/DURACIÓN [g/s])		+
Vehículo	5-HT	Ciproheptadina + 5-HT
<b>Registro 1</b>		
<b>Proteínas</b>		
0	0.0022±0.0022	0.0038±0.0023
<b>Carbohidratos</b>		
0.0478±0.019*	0.0073±0.0045	0.0094±0.0022
<b>Grasas</b>		
0.0078±0.0047	0.0046±0.0026	0.0069±0.0028
<b>Registro 2</b>		
<b>Proteínas</b>		
0.0012±0.0012	0	0.0006±0.0006
<b>Carbohidratos</b>		
0.020±0.0098	0.0046±0.0034	0.0022±0.0009
<b>Grasas</b>		
0.0038±0.0033	0.0013±0.0009	0.0010±0.0010

Efectos de la 5-HT, de la 5-HT con pretratamiento de ciproheptadina y del vehículo sobre la duración de los episodios alimenticios. Los valores representan las medias  $\pm$  SEM de la duración (s) de los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos períodos de medición. \* $p < 0.05$ , al comparar el grupo control y el grupo vehículo 5-HT con el grupo ciproheptadina+5-HT. \*\* $p < 0.0001$  al comparar el grupo ciproheptadina+5-HT.

*Duración*

Para la media de duración de los episodios alimenticios (ver Tabla 3) se observaron diferencias estadísticas significativas para carbohidratos en el registro 1 [ $F$

(2,25)=25.9; *pplain* 0.0001]. En la comparación por pares, se encontró que el grupo 5-HT pretratado con ciproheptadina aumentó significativamente la media de la duración de los episodios alimenticios en comparación con los otros dos grupos. En el segundo registro, el grupo 5-HT pretratado con ciproheptadina, aumentó significativamente [ $F(2,25)=5.1$ ; *pplain* 0.05] la media de duración de los episodios alimenticios en comparación con el grupo control y el grupo vehículo 5-HT. El análisis no reveló cambios para la duración de los episodios alimenticios de proteínas y grasas.

Tabla 4  
Análisis estadístico del tiempo entre episodios alimenticios

FRECUENCIA DE LOS EPISODIOS ALIMENTICIOS		
Vehículo	5-HT	Ciproheptadina + 5-HT
<b>Registro 1</b>		
<b>Proteínas</b>		
0.20±0.20	0.50±0.40	1.13±0.58
<b>Carbohidratos</b>		
9.50±2.65	2.20±0.96*	4.75±0.67
<b>Grasas</b>		
1.70±0.73	1.50±0.62	2.38±0.78
<b>Registro 2</b>		
<b>Proteínas</b>		
0.40±0.31	0.80±0.80	0.63±0.63
<b>Carbohidratos</b>		
1.80±0.93	1.50±1.20	2.13±0.90
<b>Grasas</b>		
0.90±0.64	0.70±0.47	0.75±0.75

Efectos de la 5-HT, de la 5-HT con pretratamiento de ciproheptadina y del vehículo sobre el parámetro de tiempo entre episodios alimenticios. Los valores representan las medias  $\pm$  SEM del tiempo entre episodios alimentarios (s) de los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos periodos de medición. \* $p < 0.05$  al comparar el grupo vehículo 5-HT con el grupo ciproheptadina+5-HT.

#### *Tiempo entre episodios alimenticios*

El análisis estadístico del tiempo entre los episodios alimenticios (ver Tabla 4), de carbohidratos (registro 1), reveló diferencias significativas [ $F(2,25)=5.05$ ; *pplain* 0.05] observándose una disminución del tiempo entre los episodios alimen-

ticios del grupo vehículo 5-HT pretratado con ciproheptadina en comparación con el grupo vehículo 5-HT. El análisis no reveló cambios para el tiempo entre los episodios alimenticios de proteínas y grasas.

*Tasa local de alimentación (ingestión/duración)*

El análisis de la tasa local de alimentación (ver Tabla 5) para carbohidratos (registro 1), mostró una disminución estadística significativa [ $F(2,25)=9.9$ ;  $p$ plain 0.01], en los grupos: vehículo 5-HT y vehículo 5-HT pretratado con ciproheptadina en comparación con el grupo control. Indicando esto, una menor cantidad de alimento consumido por unidad de tiempo. En la tasa local de alimentación para proteínas y grasas no se encontraron cambios importantes.

Tabla 5  
Análisis de la tasa local alimenticia

DURACIÓN (s) DE LOS EPISODIOS ALIMENTICIOS		
Vehículo	5-HT	Ciproheptadina + 5-HT
<b>Registro 1</b>		
<b>Proteínas</b>		
0.65±0.65	3.25±2.18	12.37±7.49
<b>Carbohidratos</b>		
19.60±4.31	8.47±3.39	79.27±12.90
<b>Grasas</b>		
28.14±14.24	32.97±17.12	45.63±15.49
<b>Registro 2</b>		
<b>Proteínas</b>		
2.43±1.77	2.88±2.88	12.48±12.47
<b>Carbohidratos</b>		
7.82±3.81	6.83±4.67	53.84±21.79*
<b>Grasas</b>		
3.76±2.51	12.95±9.61	10.92±10.92

Efectos de la 5-HT, de la 5-HT con pretratamiento de ciproheptadina y del vehículo sobre el parámetro de tasa local de alimentación. Los valores representan las medias  $\pm$  SEM de la tasa local de alimentación (ingestión/duración [gramos/segundo]) de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos períodos de medición. \* $p$ 0.01 al comparar el grupo control con los grupos vehículo 5-HT y ciproheptadina+5-HT.

*Beber y descansar*

El análisis estadístico de las conductas de beber y descansar (Tabla 6), no reveló diferencias significativas, aunque hay una tendencia a aumentar la media del tiempo de ambas conductas en el grupo vehículo 5-HT con respecto a los otros grupos.

Tabla 6  
Análisis Estadístico de las conductas de beber y descansar

<b>BEBER Y DORMIR (s)</b>		
<b>Vehículo</b>	<b>5-HT</b>	<b>Ciproheptadina + 5-HT</b>
<b>Registro 1</b>		
<b>Beber</b>		
29.70±10.94	83.90±27.12	30.63±11.64
<b>Dormir</b>		
25.20±25.50	310.10±152.63	51.50±36.08
<b>Registro 2</b>		
<b>Beber</b>		
21.30±14.49	30.60±20.56	16.63±15.25
<b>Dormir</b>		
347.80±141.51	701.60±186.35	341.57±156.46

Efectos de la 5-HT, de la 5-HT con pretratamiento de ciproheptadina y del vehículo sobre los parámetros de beber y descansar. Los valores representan las medias  $\pm$  SEM del tiempo que dedican los animales a beber y descansar (s).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La ciproheptadina ha sido utilizada terapéuticamente como un estimulante del apetito, el cual parece estar mediado por una actividad antiserotonérgica. Un aumento en el consumo de alimento después de la administración de ciproheptadina ha sido reportado en varios trabajos, tanto en humanos como en animales (Chakrabarty, Pillai, Anand & Singh, 1967; Bergen, 1969; Baxter, Miller & Soroko, 1970; Noble, 1969; Silverstone & Schuyler, 1975; Orthen-Gambill, 1987). Sin embargo, el rol por el cual la ciproheptadina juega un papel en la regulación del apetito aún no es claro. Estudios previos han mostrado que la administración de este fármaco reduce la ingestión de líquidos (Konstandi, Dellia-Sfikaki & Varonos, 1996). También se ha reportado que la ciproheptadina incrementa la frecuencia de lamer un botella de agua (Flaherty, Turovsky & Krauss, 1994). Se ha reportado

(Radha, Rai & Thombre, 1982) con ratas como sujetos, que dosis de ciproheptadina de 5 y 10 mg/kg reducen significativamente la tasa de presionar una palanca mantenida con programas de reforzamiento continuo y con mixtos de dos componentes. Sin embargo, una dosis alta de ciproheptadina (20 mg/kg) que se inyecta después de haber administrado una dosis baja, no inhibe la respuesta de presionar la palanca mantenida por los mismos programas de reforzamiento (Radha, Rai & Thombre, 1982).

En un modelo de conducta alimentaria condicionada la administración oral de ciproheptadina (1-100 mg/kg), 30 minutos antes de la presentación de alimento, produce (dependiendo de la dosis) una reducción en la ingestión de alimento en ratas (E50 congruente a 17 mg/kg durante la primera hora de prueba). Este efecto anoréxico persiste por 24 hr. Esto es una evidencia de que bajo ciertas condiciones la ciproheptadina puede producir anorexia (Blavet, DeFeudis & Clostre, 1982). Otros estudios (Ghosh & Parvathy, 1973) han mostrado incrementos en el peso corporal y en la ingestión de agua en ratas adultas posterior a la administración de ciproheptadina, pero esto no ocurre con ratas jóvenes. También sabemos que la administración de 5-HT suprime la ingestión de alimento, principalmente a través de una disminución en la ingestión de carbohidratos (Wurtman & Wurtman, 1977). La 5-HT en el núcleo paraventricular de ratas tiene un efecto supresor sobre la conducta alimentaria y causa una disminución selectiva en la ingestión de carbohidratos, específicamente en el arranque natural del período de alimentación (Shor-Posner, Ian, Brennan, Cohn, Moy, Ning & Leibowitz, 1993; Tempel Shor-Posner, Dwyer & Leibowitz, 1989). Esto muestra que el efecto supresor de la ingestión de carbohidratos debido a la administración central de 5-HT, es bloqueado con el pretratamiento de ciproheptadina en el período de arranque de la ingestión; mientras que la ingestión de proteínas y grasas no es alterada.

Los datos obtenidos en el presente estudio son consistentes con un experimento que evaluó el efecto de la administración periférica de zimelidina, agonista de la 5-HT y la ciproheptadina sobre el consumo de alimento y agua en pichones (Gunturkun, Grothues, Hautkappe, Vise, Wawrzyniak & Zwillig, 1989). En ese experimento se mostró que la administración de ciproheptadina facilita el consumo de alimento y agua a dosis dependiente por arriba de una dosis de 160 microgramos por 100 g de peso corporal en pichones no privados, dosis mas altas reducen la ingestión, probablemente mediados por una depresión conductual. El mismo estudio (Gunturkun, Grothues, Hautkappe, Vise, Wawrzyniak & Zwillig, 1989) también reportó que el efecto de la zimelidina es antagonizado por la ciproheptadina. Nuestros datos también son consistentes con los reportado por Ju & Tsai (1995) en donde el efecto anoréxico del 5-HTP fue antagonizado por la ciproheptadina.

Los cambios que caracterizaron a los patrones alimentarios de carbohidratos, posterior a la administración de 5-HT, fue una disminución de la frecuencia de episodios alimenticios; así como una tasa local menor, en comparación con el

grupo control lo cual indica un consumo de alimento menor por unidad de tiempo. Los parámetros alimentarios en el grupo 5-HT, pretratado con ciproheptadina, mostraron una disminución en el tiempo entre los episodios alimenticios en comparación con el grupo vehículo 5-HT, y una disminución en la tasa local de alimentación en comparación con el grupo control. En los parámetros de alimentación de proteínas y grasas no se encontraron cambios importantes.

Algunos autores (Klodzinka & Chojnacja-Wojcik, 1990) han sugerido que los receptores antagonistas 5-HT<sub>1</sub> parecen bloquear el efecto anoréxico. Por ejemplo, Halford, Lawton & Blundell (1997) señalan que la activación de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> al administrar drogas serotoninérgicas inducen saciedad. Por otro lado Kelley & Porter (1997), sugieren que la ciproheptadina bloquea los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>; mientras que Baxter, Kennett, Blaney & Blackburn (1995) proponen que los receptores bloqueados son los 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, Barnes & Sharp (1999) reportan que en sus cuadros de conductas asociadas a los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2B</sub> no aparece la conducta de alimentación y que esta conducta la asocian con la activación de los receptores 5-HT<sub>2C</sub>. Sin embargo, otros autores (Kennett, Wood, Brighth, Trail, Riley, Holland, Avenell, Stean, Upton, Bromidge, Forbes, Brown, Middlemiss, & Blackburn, 1997) concuerdan en que la conducta de alimentación está asociada con la activación de los receptores 5-HT<sub>2C</sub>. Considerando estos trabajos y los datos de la presente investigación, nosotros sugerimos que los receptores 5-HT<sub>2C</sub> son más sensibles en el control de la alimentación de las ratas. En el tiempo que dedican los animales a beber (Registro 1) y a descansar (Registro 2), se observó una tendencia a aumentar en el grupo de animales con vehículo 5-HT en comparación con el grupo control; mientras que con los animales pretratados con ciproheptadina se observó, que ésta, fue capaz de contrarrestar dicha tendencia. Los datos observados en la conducta de beber son acordes a lo reportado por Konstandi, Dellia-Sfikaki & Varonos (1996).

En otros estudios se ha reportado que la metergolina que actúa en los receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>, bloquea el efecto supresor de la 5-HT aplicado en el NFH sobre la ingestión de carbohidratos (Leibowitz, Alexander, Cheung & Weiss, 1993). Esto es consistente con los datos del presente estudio en donde el pretratamiento de ciproheptadina bloqueó el efecto supresor de la 5-HT y extiende la generalidad de los datos encontrados en nuestro laboratorio que muestran que la administración de ciproheptadina (ip) bloquea el efecto supresor de la aplicación de 5-HT en el NFH (Mancilla, 1994). En resumen, estos datos en conjunto asociados a los cambios encontrados en la duración y la tasa local de alimentación en los animales pretratados con ciproheptadina, sugieren la posible existencia de receptores 5-HT<sub>2C</sub> postsinápticos en el NFH.

En conclusión, los datos del presente estudio mostraron que el efecto supresor de la 5-HT sobre la ingestión de carbohidratos, incluyendo el período de "arranque" de la alimentación, fue bloqueado por la aplicación de ciproheptadina. La administración de la ciproheptadina en el NFH incrementó la duración de los

episodios alimentarios y esto se asoció a una disminución en la frecuencia de los mismos. Estos datos sugieren que el proceso que se afecta es el de satisfacción que se refleja en una inhibición tardía en el cese de la alimentación. La disminución en tasa local de alimentación indicó una reducción en el consumo de alimento por unidad de tiempo. En los parámetros de alimentación de proteínas y grasas no encontramos cambios significativos, lo cual sugiere que los receptores 5-HT<sub>2C</sub> juegan un papel importante en la conducta alimentaria

## REFERENCIAS

- Barnes, N.M. & Sharp, T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38, 1083-1152.
- Baxter, G., Kennett, G., Blaney, F., & Blackburn T. (1995). 5-HT<sub>2</sub> receptors subtypes: a family re-united? *Trends in Pharmacological Sciences*, 16(3), 105-110.
- Baxter, M.G., Miller, A.A. & Soroko, F.E. (1970). The effect of cyproheptadine on food consumption in the fasted rat. *British Journal of Pharmacology*, 39(1), 229P-230P.
- Bergen, S. S. (1969). Appetite stimulating properties of cyproheptadine. *American Journal Disorders Child*, 108, 270-273.
- Blavert, N., DeFeudis, F.V. & Clostre, F. (1982). Inhibition of food intake in the rat by cyproheptadine. *Experientia*, 38(2), 264-265.
- Blundell, J. E. (1984). Serotonin and appetite. *Neuropharmacology*, 23, 1537-1551.
- Blundell, J. E. (1986). Serotonin manipulation and the structure of feeding behaviour. *Appetite*, 7, 39-56.
- Blundell, J. E. & Hill, A.J. (1986) Behavioural pharmacology of feeding: relevance of animal experiments for studies in man. En: M.E. Carruba & J. E. Blundell (Eds.) *Pharmacology of eating disorders: Theoretical and clinical developments* (pp. 51-68). New York: Raven Press.
- Blundell, J. E. & Latham, C.J. (1980). Characterisation of adjustments to the structure of feeding behaviour following pharmacological treatment: Effects of amphetamine and fenfluramine and the antagonism produced by pimozide and methergoline. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 12, 717-722.
- Chakrabarty, A. S., Pillai, R. V., Anand, B. K & Singh, B. (1967). Effect of cyproheptadine on the electrical activity of hypothalamic feeding centres. *Brain Research*, 6, 561-569.
- Comer, S. D., Haney, M., Fischman, M. W. & Foltin, R. W. (1997). Cyproheptadine produced modest increase in total caloric intake by humans. *Physiology and Behavior*, 62(4), 831-839.
- De Vry, J. & Schreiber (2000). Effects of selected serotonin 5-HT<sub>1</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptor agonist on feeding behavior: possible mechanisms of action. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 341-353.
- Flaherty, C. F., Turovsky, J. & Krauss, K. L. (1994). Relative hedonic value modulates anticipatory contrast. *Physiology and Behavior*, 55(6), 1047-54.
- Fletcher, P.J. (1988). Increased food intake in satiated rats induced by the 5-HT antagonists methysergide, metergoline and ritanserin. *Psychopharmacology*, 96, 237-242.

- Ghosh, M. N. & Parvathy, S. (1973). The effect of cyproheptadine on water and food intake and on body weight in the fasted adult and weanling rats. *British Pharmacological Society*, 48(2), 328-329.
- Gunturkun, O., Grothues, A., Hautkappe, A., Vise, F., Wawrzyniak, N. & Zwillig, U. (1989). Serotonergic modulation of ingestive behavior in pigeons. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 32(2), 415-20.
- Haldford, J.C.G., Lawton, C.L. & Blundell, J.E. (1997) The 5-HT<sub>2</sub> receptor agonist MK-212 reduces food intake and increases resting but prevents the behavioural satiety sequences. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 56(1), 41-46.
- Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylechane, E. J., Saxena, P. R. & Humprey, P. A. (1994). *VII International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin)*. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, 46(2), 157-202.
- Injidi, M.H. & Forbes, J.M. (1987). Stimulation of food intake and growth of chickens by cyproheptadine: lack of interaction with the effects of pinealectomy and melatonin. *British Poultry Sciences*, 28(1), 139-45.
- Ju, C.Y. & Tsai, C.T. (1995). Serotonergic mechanisms involved in the suppression of feeding by 5-HTP in rats, *Chinese Journal of Physiology*, 38(4), 235-40.
- Kelley, B. & Porter J.H. (1997) The role of muscarinic cholinergic receptors in the discriminative stimulus properties of clozapine in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 57(4), 707-719.
- Kennett, G.A. & Curzon G. (1988). Evidence that mCPP may have behavioural effects mediated by central 5-HT<sub>1C</sub> receptors. *British Journal of Pharmacology*, 94, 137-147.
- Kennett, G.A., Wood, M.D., Brigh, F., Trail, B. Riley, G., Holland, V., Avenell, K.Y., Stean, T., Upton, N., Bromidge, S., Forbes, I.T., Brown, A.M., Middlemiss, D.N. & Blackburn, T.P. (1997). SB 242084, a selective and brain penetrant 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist. *Neuropharmacology*, 36(4-5), 609-620.
- Klodzinska, A. & Chojnacja-Wojcik, E. (1990). Anorexia induced by M-trifluoromethyl-phenyl-piperazine (TFMPP) in rats. *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy*, 42(1), 17-43.
- Konstandi, M, Dellia-Sfikaki, A. & Varonos, D. (1996). Effect of cyproheptadine hydrochloride on ingestive behaviors. *Pharmacology Research*, 33(1),:35-40.
- Leibowitz, S.F., Alexander, J.T., Cheung, W.K. & Weiss, G.F. (1993). Effects of serotonin and the serotonin blocker metergoline on meal patterns and macronutrient selection. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 45(1), 185-194.
- Leibowitz, S.F. & Alexander, J.T. (1998). Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biology and Psychiatry*, 1, 44(9), 851-64.
- Leibowitz, S.F., Weiss, G.F. & Suh J.S. (1990). Medial hypothalamic nuclei mediate serotonin's inhibitory effect on feeding behavior. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 37, 735-742.
- Li, E.T. & Anderson, G.H. (1984). 5-Hydroxytryptamine: A modulator of food composition but not quantity? *Life Science*, 34, 2453-2460.
- López, A.V. & Mancilla, D.J.M. (1995) Análisis microestructural: Un método para la investigación de la conducta alimenticia. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 21(2), 129-144.

- López-García, J.J. & Ato-García, M. (1994). Modelos de diseño experimental. En M. Ato-García & J. J. López-García (Coords.). *Fundamentos de estadística con SYSTAT* (pp. 281-344). Madrid: RA-MA.
- Mancilla, D.J.M. (1994). *Efectos de la 5-HT y la ciproheptadina: Un análisis microestructural de la conducta alimenticia*. Tesis de maestría, ENEP Iztacala. México: UNAM.
- Noble, R.E. (1969). Effect of cyproheptadine on appetite and weight gain in adults. *Journal American Medical Association*, 209, 2054-2055.
- Orthen-Gambill, N. (1987). Antihistaminic drugs increase feeding, while histidine suppress feeding in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 31, 81-86.
- Paxinos, G. & Watson Ch. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. New York: Academic Press.
- Paxinos, G. & Watson Ch. (1998). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. New York: Academic Press, fourth edition.
- Prelusky, D.B., Rotter, B.A., Thompson, B.K. & Trenhol, H.L. (1997). Effect of the appetite stimulant cyproheptadine on deoxynivalenol-induced reductions in feed consumption and weight gain in the mouse. *Journal of Environmental Science and Health Part B*, 32(3), 429-448.
- Radha, B. S., Rai, U. C. & Thombre, D. P. (1982). Effect of ciproheptadine on bar-pressing for food rewards in rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 26(3), 215-220.
- Shor-Posner, G., Grinker, J.A., Marinescu, C., Brown, O. y Leibowitz, S.F. (1986). Hypothalamic serotonin in the control of meal patterns and macronutrient selection. *Brain Research*, 17, 663-671.
- Shor-Posner, G., Ian, C., Brennan, G., Cohn, T., Moy, H., Ning, A. & Leibowitz, S. F. (1993). Self-selection albino rats exhibit differential preferences for pure macronutrient diets: Characterization of three subpopulations. *Physiology and Behavior*, 50, 1187-1195.
- Silverstone, T. & Schuyler, D. (1975). The effect of cyproheptadine on hunger caloric intake and body weight in man. *Psychopharmacology*, 40,335-340.
- Tempel, D. L., Shor-Posner, G., Dwyer, D. & Leibowitz, S. F. (1989). Nocturnal patterns of macronutrient intake in freely feeding and food deprived rats. *American Journal of Physiology*, 256, R541-R548.
- Weiss, G.F., Rogacki, N., Fueg, A., Buchen, D. & Leibowitz S.F. (1990). Impact of hypothalamic d-norfenfluramine and peripheral d-fenfluramine injection on macronutrient intake in the rat. *Brain Research Bulletin*, 25, 849-859.
- Weiss, G.F., Rogacki, N., Fueg, A., Buchen, D., Suh, J.S. & Wong, D.T. (1991). Effect of hypothalamic and peripheral fluoxetine injection on natural patterns of macronutrient intake in the rat. *Psychopharmacology*, 105, 467-476.
- Wurtman, J. D. & Wurtman, R. J., (1977). Fenfluramine and fluoxetine spare protein consumption while suppressing caloric intake by rats. *Science*, 198, 1178-1180.