Los agentes anorexígenos, ¿realmente suprimen el apetito?

Virginia Velasco Ariza,
Facultad de Medicina, UNAM

Introducción

El estudio de la conducta de alimentación en la especie humana, así como en otras especies de animales, es muy antiguo y abarca una variedad de campos que van desde la fisiología de los procesos de hambre-saciedad, la psicología de la motivación por los alimentos hasta, más recientemente, las teorías del aprendizaje de preferencias y aversiones.

Un campo relativamente nuevo, pero no menos rico es el de la Farmacología de la Alimentación. Según la literatura publicada, existen cientos de agentes químicos que modifican la conducta de alimentación de una manera o de otra. La forma de acción más común es la supresión del consumo de alimentos por medio de sustancias llamadas agentes anorexígenos. Sin embargo, un animal puede dejar de comer por muchas razones que pueden o no tener relación directa con el hecho de que tenga hambre o no. Tal sería el caso de las drogas que actúan inhibiendo respuestas motoras, haciendo imposible la conducta consumatoria de llevarse el alimento hasta la boca, o aquellas que provocan demasiada somnolencia o, por el contrario, un estado de excitación exagerada, situaciones todas que son incompatibles con las conductas de acercarse a la

comida y comerla.

La interpretación del enorme número de datos estadísticamente significativos acerca de los gramos de alimento consumidos o no consumidos por acción de diversas drogas anorexígenas es por lo tanto muy difícil. Por ello, es recomendable que la investigación en el área de la farmacología de la anorexia sea más objetiva en sus supuestos fundamentales, más específica en la localización del sitio de acción de los agentes anorexígenos y más puntual en la elección de las conductas sobre las que se medirán los efectos de una droga.

A continuación se ofrece una visión crítica del problema de la anorexia como resultado de la acción de fármacos, revisando las drogas más comúnmente usadas y las metodologías de las que se han derivado los principios sobre la farmacología de la anorexia.

ANOREXIA, HAMBRE, SACIEDAD Y APETITO

La anorexia se define como la pérdida del apetito, lo que se manifiesta como una supresión total o un decremento sustancial en la cantidad de alimento que ingiere un organismo.

Los agentes anorexígenos son sustancias que provocan

supresión o disminución importantes en la ingesta voluntaria de alimento. Los mecanismos, a través de los cuales estas sustancias ejercen su acción, son muy diversos y pueden tener poca relación con la pérdida del apetito, aunque supriman la ingesta de alimento. La razón de esta contradicción entre la definición de la anorexia y la acción de los agentes anorexígenos radica en la vaguedad de la definición del apetito, del hambre y de otros conceptos relacionados.

El hambre ha sido un tópico favorito en los tratados de Medicina y Psicología, como prototipo de motivación primaria y como uno de los más importantes mecanismos de regulación homeostática. En estos términos se le definía clásicamente, y de manera no menos confusa, como un "complejo de sensaciones"²⁶. Lo único que aclaraban ese tipo de definiciones era que la ingesta de sustancias nutritivas es una condición necesaria para la sobrevivencia de los organismos vivos y que, llegado el momento, esa necesidad se manifestaba mediante dolor, sensación de vacío o movimiento del estómago². La contraparte de este concepto es la saciedad, que se entiende como el estado de plenitud que se tiene después de una ingesta suficiente de alimento. El apetito, por su parte, suele considerarse como una disposición más amplia y más psicológica hacia la comida. Entre todos éstos, quizá el concepto de antojo sea el más claramente entendido y el más objetivamente definido, ya que se ha descrito como "hambre específica". Definiciones como las anteriores han conducido a confusión y a dificultad en la interpretación de los datos derivados de las investigaciones realizadas por diversos autores. Para entender lo que es el hambre, la saciedad, el apetito y el antojo, es necesario no perder de vista que cada uno de estos conceptos quiere describir un estado determinado del organismo en un momento particular, y no pensar que son mecanismos independientes que ocurren por sí solos y aisladamente. Según Blundell⁸ toda conducta tiene lugar en un contexto de actividad cerebral continua y dinámica. Este ambiente neuroquímico ha sido denominado el "flujo neuroquímico" por Blundell y Rogers¹² y es análogo al "flujo metabólico" descrito por Sullivan y Triscari⁴². Así, siguiendo el mismo principio, puede ser útil usar el término "flujo conductual" para referirse a la red de procesos que hacen posible la actividad de un organismo en su ambiente. El siguiente cuadro representa esquemáticamente los

diferentes niveles dentro de lo que se sugiere en este trabajo que deberían interpretarse las manipulaciones farmacológicas*.

Flujo Conductual	Acicalarse-moverse-COMER- -dormir-beber-	
Flujo Neuroquímico	Neurotransmisores y Neuromodulares	Fase tónica
Flujo Metabólico	Actividades Metabólicas	Corto Plazo Largo Plazo

Tomado de: Biogrammar of Feeding: Pharmacological manipulations and their interpretation. J.E. Blundell, en: *Theory in Psychopharmacology* Vol. 1, Ed. Cooper, Academic Press, London 1981.

En este esquema se ilustran tres niveles de eventos que suceden simultáneamente y que interactúan. El nivel superficial o flujo conductual incluye las características cualitativas de la conducta de alimentación, como la duración y frecuencia de conductas particulares como sujetar el alimento, morderlo, caminar, husmear, acercarse de nuevo a la comida, etcétera en el caso de otros animales distintos del hombre. En el caso de los seres humanos, el periodo alimenticio incluye conductas como sentarse a la mesa, servirse los alimentos, probar un bocado, platicar, partir los alimentos, agregarles sal, comer otro bocado, etcétera. Así mismo se ubican en este nivel las conductas que anteceden y que suceden a cada episodio alimenticio.

Estos últimos constituyen los episodios de saciedad, de sueño, etcétera. De esta manera, las drogas pueden usarse como herramientas para intervenir en los flujos neuroquímico y/o metabólico con el fin de crear ajustes de algunos elementos del flujo conductual.

Tomando este punto de vista, es fácil comprender que, cuando un animal está comiendo, la conducta consumatoria de llevarse el alimento a la boca se convierte, en ese momento en particular, en una conducta prioritaria aunque necesariamente pasajera. Pasado un cierto tiempo, será desplazada por otras conductas. Pero las consecuencias de haber ingerido alimentos van a modular lo que sucederá en el flujo metabólico y en el flujo neuroquímico. En este sentido, no deben conservarse definiciones de hambre y saciedad en los términos descritos arriba,

* La noción de estructuras profundas y superficiales en la conducta de alimentación es una paráfrasis de la idea original de Chomsky (19) en el sistema que él propone para entender el lenguaje.

porque se refieren a procesos que sólo ocurren tal cual en algún diagrama de algún libro. Para definir el hambre hace falta describir lo que ocurre en los niveles conductual, neuroquímico y metabólico, dentro del contexto de un ambiente físico. Solamente así podremos entender que cuando un animal deja de comer, no lo hace solamente porque "presenta anorexia" o "está saciado", ni que come porque "tiene hambre", sino porque existen una serie de factores (de los cuales conocemos sólo algunos) que originan una conducta en un momento dado.

2. LA ACCION DE LOS AGENTES ANOREXIGENOS

Muchos de los procedimientos farmacológicos más usados actúan en diferentes sitios en el cuerpo y modifican la ingesta de alimentos. Por ejemplo, para citar algunas manipulaciones farmacológicas usuales, el ácido ($\pm$)-transepoxiacónico actúa disminuyendo la velocidad a la que se vacía el estómago, reduciendo así el consumo de alimento en ratas. Otro compuesto, el (-)-hidroxicitrato, reduce los niveles de triglicéridos circulantes, lo cual disminuye el consumo de alimentos y el peso corporal.

El mazindol por su parte decrementa la ingesta de alimento e incrementa el gasto de energía en ratones; mientras que las drogas que funcionan bloqueando los receptores de dopamina reducen el gasto de energía y también la ingesta de alimento ²⁵.

Esto ejemplifica una situación muy común en la farmacología de la alimentación: se administra una sustancia y se evalúa su efecto con una medida muy gruesa, como por ejemplo la disminución o aumento del peso. O bien se utilizan otras medidas ligeramente más finas, como son el aumento o la disminución en la ingesta de alimento.

Derivado de este tipo de resultado, es común que se usen y se recomienden drogas para quitar el hambre. Sin embargo, cada uno de los fármacos, usados habitualmente en la clínica, actúan a través de diferentes vías fisiológicas y sólo uno de sus efectos es el de reducir la ingesta de alimento; ninguno de ellos actúa exclusivamente "quitando el hambre".

Probablemente, el problema del uso de drogas con efectos no específicos no es solamente una incorrecta definición de término, sino que también se involucran aspectos metodológicos. Es decir, la mayor parte de los estudios sobre este tema implican la administración de una droga a un grupo de animales que están privados de alimento por un número de horas mayor de lo habitual en el medio natural. Se les administra alimento en cantidades conocidas y se pesa los comederos a intervalos.

La cantidad de alimento que queda en el comedero se resta la cantidad que se dejó y se deduce la cantidad que consumió el animal. Después los datos de estos sujetos se comparan con los de animales que no recibieron la droga.

Existe otra aproximación al estudio de la conducta de la alimentación que ayuda a resolver el problema de la interpretación de la acción de drogas anorexígenas. Se trata del análisis de la microestructura de la alimentación. La intención de esta corriente es la de contrarrestar la tendencia general de interpretar los resultados de las manipulaciones farmacológicas por la sola referencia a la acción de una droga sobre algunos neurotransmisores, sin tomar en cuenta otros factores contextuales. Bajo este punto de vista, se puede demostrar que la conducta de alimentación de los mamíferos comprende secuencias complejas de conductas que tienen lugar de manera discontinua, alternando episodios en los que el animal come con períodos en los que no come. Así pues, es posible tomar medidas de diferentes parámetros como el número de comidas hechas en un periodo determinado, el tamaño de tales comidas, la duración de éstas y el intervalo entre comidas, así como las interrelaciones de algunas de estas variables, como la magnitud de una comida con respecto al intervalo que le seguirá antes de que se efectúe la siguiente.

Además, pueden medirse algunas características en cada comida como el número, tamaño y duración de los episodios o minutos que pasa comiendo sin parar, el intervalo entre ellos, etcétera. De esta forma se puede caracterizar de manera más exacta lo que constituye un periodo de alimentación a fin de evaluar la acción real de una droga cuyo efecto grueso es el de "quitar el hambre". Más adelante se ilustrará lo dicho en este apartado con resultados de la administración de algunas drogas.

3. SUPRESION FARMACOLOGICA DE LA INGESTA DE ALIMENTO

A partir del interés de algunos laboratorios de encontrar una droga efectiva contra la obesidad, se ha estimulado sensiblemente el estudio de la supresión farmacológica de la ingesta de alimentos, buscando un agente de acción anorexigénica que actúe lo más específicamente posible, es decir, sin efectos colaterales molestos o peligrosos. Para ello se ha supuesto la existencia, en el cerebro, de un centro del hambre y de un centro de saciedad. La historia de los esfuerzos por localizar estos centros hipotéticos reguladores del hambre y de la saciedad es muy amplia y puede conocerse con detalle en otros textos (Por ejemplo,

ver a Grossman²⁶) Sin embargo, en términos generales puede decirse que los resultados de un vasto número de estudios establecieron con cierta certeza que el núcleo ventromedial del hipotálamo funciona como el centro de saciedad¹⁴. Por su parte, el hipotálamo lateral ha sido considerado como el centro del hambre². En consecuencia, se han administrado fármacos de diferentes tipos para intentar estimular o inhibir estos dos supuestos centros de control del ciclo hambre-saciedad, con el objeto de modular la ingesta de alimento desde su sustrato neuroquímico^{31 32 33}. Como conclusión de los diferentes resultados de tales estudios, Blundel⁸ los resume en tres principios: Primero: la mayor parte de las drogas anorexígenas que se han usado clínicamente, tales como la anfetamina, el dietilpropión, el mazindol y la fenfluramina, producen efectos dramáticos sobre los neurotransmisores cerebrales, particularmente sobre las monoaminas.

Segundo: las manipulaciones farmacológicas y neurológicas, que alteran la actividad de las aminas en el cerebro, ajustan de manera significativa la potencia de las drogas anoréxicas para producir una supresión de la ingesta de alimento⁷.

Tercero: al parecer, varios agentes neuroquímicos están involucrados en la acción de diferentes drogas. En términos generales, las catecolaminas tienen un papel determinante en la acción de drogas como la anfetamina, la fentermina, el mazindol y el dietilpropión, mientras que la acción de la fenfluramina está mediada por sistemas serotoninérgicos².

El siguiente cuadro muestra los principales agentes anorexígenos usados clínicamente y experimentalmente en México y en otros países:

Nombre genérico	Nombre Comercial
Anfetamina	Benzedrina Bifetamina T Obocel Complex
Clobenzorex	Asenlix
Dextroanferamina	Dexedrina
Dietilpropión, clorhidrato de	Neobés Nofem Tenuate Dospam
Fenetilina (Teofilina)	Captagón
Fenfluramina	Ponderex
Fenproporex	Preludin
Fentroporex	Esbelcaps Fenisec Lebil Magronil Pesex
Fentermina, Clorhidrato de	Aleroxina
Mazindol	Sanorex Diestest
Propilhexedrina	Colloidine Laleuf

La mayor parte de la investigación con respecto a estos fármacos ha estado centrada en la anfetamina (que es considerada como el agente anorexígeno prototipo) y en la fenfluramina. Dado que ambas drogas disminuyen o suprimen el apetito, pero, al parecer, a través de diferentes mecanismos como se ha supuesto a partir de sus diferentes propiedades exhibidas en situaciones clínicas y experimentales se ha propuesto que pueden ser usadas administrándolas por pares, para explorar los mecanismos que subyacen el control de la ingesta de alimento²⁸. El principal mecanismo de acción de la anfetamina es a través de la liberación de dopamina. Cuando se administra a dosis bajas, la droga produce alerta y actividad locomotriz muy característica, consistente en pararse sobre las patas traseras, conducta que alterna con la de olisquear. Al mismo tiempo, la rata adopta una postura con el lomo arqueado y la cabeza baja. En un estudio de Kelly y sus colaboradores³⁰ se describe cómo los cambios en la locomoción se deben a la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, mientras que la estereotipia es producto de la liberación de dopamina también, pero en el núcleo caudado. A dosis muy altas, la administración de anfetamina puede producir además liberación de serotonina, lo cual puede ser, al menos en parte, responsable del efecto anoréxico de la anfetamina.

Por otro lado se ha propuesto que el mecanismo de acción de la fenfluramina está relacionado con la estimulación de los receptores serotoninérgicos del SNC a través de la liberación del neurotransmisor, así como de la inhibición de la retoma del neurotransmisor en las neuronas serotoninérgicas (Ver Garattini y Samanin)²⁴.

Las diferencias de estas drogas se han demostrado en diversos campos como son la estimulación y lesión cerebrales, la intervención neuroquímica, el pretratamiento farmacológico y el análisis conductual. Así, se sabe que la acción de la anfetamina puede ser contrarrestada por lesiones de las vías noradrenérgicas ventrales¹ o por bloqueo farmacológico de los sistemas dopaminérgicos^{24 15}. Sin embargo ni éstos, ni otros hallazgos son prueba suficiente de que la anorexia inducida por la droga obedeció a la activación de un mecanismo igual al de la saciedad normal.

Como se menciona arriba, la anfetamina ha sido considerada como la droga anoréxica por excelencia, pero, en otros campos de estudio, algunos autores han probado que la anfetamina tiene efectos sobre una amplia variedad de parámetros fisiológicos y conductuales¹⁵. Abundando sobre los efectos conductuales de la anfetamina, Norton³⁷ observó que tanto la frecuencia de ciertas con-

ductas, como su duración, se veían reducidas según la dosis administrada de anfetamina. Además, a partir de los estudios de Lyon y Robbins³⁴ y de otros autores, aquellos formularon la hipótesis de que, a medida que aumenta la concentración de anfetamina en el sistema nervioso central, "el organismo tenderá a exhibir incrementos en la tasa de respuestas dentro de un número decreciente de categorías conductuales". Por lo tanto, el decremento en la ingesta de alimento, que característicamente es producido por la anfetamina, podría ser producto de un reajuste o modificación de los patrones normales de comportamiento.

Todavía más preocupante puede ser el hecho de que la administración de anfetamina no necesariamente e invariablemente produce un efecto consistente sobre la ingesta de alimento. Es interesante notar que, usando el análisis de la microestructura de la alimentación, se ha demostrado que las ratas privadas de alimento reaccionan incrementando su tasa de alimentación (episodios de alimentación/ tiempo) aunque el resultado en el consumo total sea un decremento, después de haber recibido anfetamina^{9 10}. Existen también informes en los que la administración de anfetamina ha producido un aumento en el consumo de alimento en ratas alimentadas ad libitum²⁰ o en ratas a las que se han practicado lesiones del hipotálamo lateral³². Posiblemente, el estado de actividad y de alerta que produce la droga es responsable de estos resultados.

Lo que resulta claro, de entre todos estos informes, es que el efecto de la anfetamina varía de acuerdo al estado interno del organismo.

En otras situaciones experimentales, los efectos de la anfetamina han sido también ambivalentes. Por ejemplo, es conocido el hecho de que la estimulación eléctrica del hipotálamo produce hiperfagia³⁶. La anfetamina antagoniza el incremento de la ingesta de alimento producida por estimulación eléctrica³⁹ pero no afecta el comer producido por otras formas de estrés, consideradas como formas de estimulación cerebral²⁹.

Usando un procedimiento de observación continua, propio del análisis de la microestructura de la alimentación, algunos autores⁹ han clasificado en categorías y han medido los episodios particulares de la conducta de alimentación. Con base en estos registros, se han logrado identificar parámetros como la ingesta total de alimento, el tiempo que el animal tarda comiendo, el número de episodios alimenticios, el tamaño de éstos, así como su duración y la tasa local de ingestión¹². La ventaja de tomar medidas como éstas es que permiten observar diferencias sutiles en el efecto de una droga en compara-

ción con otra.

En 1978, Blundell y Latham⁹ inyectaron dosis equianoréxicas de anfetamina, fenfluramina, manzindol y dietilpropión. Los cuatro compuestos produjeron decrementos similares en la ingesta total de alimentos, pero su efecto sobre diferentes parámetros microestructurales fue diverso. La anfetamina aumentó marcadamente la latencia para empezar a comer pero hizo que, una vez habiendo empezado a comer, los animales lo hicieran más rápidamente de lo normal. La fenfluramina por su parte disminuyó la tasa de consumo o, lo que es lo mismo, hizo que los animales comieran más despacio. Este efecto puede notarse con otras drogas neurolépticas como el pimozide, o la ORG 6582⁴¹, pero estas últimas no tienen acción anoréxica, ya que el animal tiene a compensar el tiempo que tarda comiendo hasta que su ingesta es igual a la de los controles. En cambio, cuando los animales reciben fenfluramina, no prolongan el tiempo que pasan comiendo. En otro estudio²³ en el que se administró fenfluramina sistémicamente, se describe un decremento en la ingesta de alimento selectivamente sobre el tamaño y en la duración de los episodios. En contraste, observaron que la administración de metisergida atenuó la acción anoréxica de la serotonina, elevando la frecuencia de los episodios así como el tamaño y la duración de los efectos. Dado que la serotonina no puede atravesar la barrera hematoencefálica, los autores concluyen que la serotonina posiblemente está involucrada en el control de la saciedad, desde un mecanismo periférico.

4. ESPECIFICIDAD DE LA ACCION ANOREXICA SOBRE NUTRIMENTOS

Otra forma de evaluar la acción anoréxica de un fármaco es probarlo con respecto al consumo de nutrimentos particulares. En este tipo de investigaciones se ha demostrado que algunas drogas actúan decrementando la ingesta solamente de ciertos nutrimentos, pero no afectan el consumo de otros. La metodología propia de la mayor parte de estos estudios es diferente de la de los estudios tradicionales en farmacología de la anorexia. Básicamente se ha utilizado la metodología de "cafetería", original de Richter³⁸, que consiste en ofrecer al sujeto una variedad de nutrimentos en comederos separados y permitir al animal que escoja libremente tanto los nutrimentos como las cantidades que desee comer de cada uno de éstos. De esta forma, se puede administrar a un animal una sustancia y observar si come o no y qué come cuando elige comer, así como en qué cantidad. La

mayor parte de los estudios, que se han realizado usando esta metodología, han estado encaminados a tratar de resolver el problema que planteó una hipótesis desarrollada por Wurtman y Wurtman⁴⁶ a raíz de algunos descubrimientos que ellos hicieron. Es decir, estos autores suponen que las neuronas serotoninérgicas del cerebro pueden discriminar entre diferentes efectos metabólicos de las dietas. Así, cuando un animal ingiere una comida rica en carbohidratos, los niveles del aminoácido esencial, triptófano, y del neurotransmisor cerebral, serotonina, aumentan²¹.

Al parecer, a consecuencia de estos aumentos, el animal deja de comer carbohidratos. Por lo tanto, suponen que la ingesta voluntaria de carbohidratos está regulada por un mecanismo neuroquímico de naturaleza serotoninérgica.

El aumento en la disponibilidad de serotonina cerebral puede lograrse a través de varias formas. De hecho, la administración de drogas como la fenfluramina y otras como la fluoxetina y la MK212, cuya vía de acción es similar a aquélla, es decir, favoreciendo la disponibilidad de serotonina a nivel sináptico, producen un efecto anoréxico específico sobre la ingesta de carbohidratos sin afectar la de proteína⁴⁶⁻⁴⁷. Lo más importante de esos hallazgos es la implicación de que el efecto de retroalimentación de la síntesis de este neurotransmisor, con respecto a la conducta de alimentación del sujeto, puede estar relacionado con ajustes cualitativos, más que cuantitativos en cuanto a la ingesta de alimento. Es decir, no sólo se afecta cuánto come, sino qué come el animal.

Existen resultados de un número de experimentos que prueban en forma indirecta la veracidad de la hipótesis de los Wurtman. Por ejemplo, Ashley y Anderson⁵ demostraron, en la rata recién destetada, que la proporción de triptófano en el plasma, con respecto a los otros aminoácidos neutrales, es dependiente de la cantidad de proteína que la rata elige comer. Por lo tanto, las neuronas serotoninérgicas participan en el control de la conducta de alimentación, ajustando la cantidad de proteína que se come, en relación con el resto de la energía ingerida³⁻⁴, o bien, como opina Wurtman, controlando el equilibrio proteína-carbohidratos en la dieta²². Según el punto de vista que nos ocupa en este escrito, éste es un campo en el que la farmacología de la anorexia tiene mucho que decir. Si a un animal se le ofrecen dos dietas iguales en todo, pero con concentraciones distintas de carbohidratos y de proteínas, y se administra un agente anorexígeno, el sujeto tendrá oportunidad de expresar cuál es el efecto cualitativo de la droga sobre su ingesta de alimento. De esta forma, diversos estudios han demostrado una acción ano-

réxica selectiva sobre la ingesta de carbohidratos sin afectar la de proteínas, usando sustancias como la fenfluramina⁴⁶ en ratas privadas de alimento³⁵, o usando el precursor de la serotonina, 5-hidroxitriptófano⁴³ o bien, mediante drogas como la fluoxetina y la MK-212⁴⁶⁻⁴⁷. En comparación, la administración de anfetamina ha producido una supresión equivalente de la ingesta de proteínas y de carbohidratos¹¹. Los anteriores estudios constituyen una evidencia en favor de la hipótesis de los Wurtman. Todos ellos describen que la administración de agentes agonistas de la 5-hidroxitriptamina, de una u otra forma, favorece la neurotransmisión serotoninérgica. Lógicamente, los agentes antagonistas de la serotonina deberían producir efectos contrarios a los mencionados arriba. Así, se sabe que la depleción de la 5-hidroxitriptamina cerebral, mediante inyecciones sistémicas de 5, 7 hidroxitriptamina, produce un decremento selectivo en el consumo de proteínas⁶. Además, la inyección, i.p., de ciproheptadina, una sustancia que bloquea los receptores serotoninérgicos de las neuronas cerebrales, produce un aumento en la ingesta de energía, particularmente a partir de carbohidratos⁴⁴. Todos estos estudios constituyen una muestra de los esfuerzos que se han hecho por administrar un mosaico de agentes anorexígenos con diversas acciones, pero cuyo resultado es el de disminuir o suprimir la ingesta de alimento.

5. CONCLUSIONES

La intención de este trabajo no es la de hacer una revisión exhaustiva de todos los agentes anorexígenos que se han estudiado, sino más bien la de hacer una reflexión acerca de los logros que se han obtenido a través de las principales metodologías utilizadas y con la administración de los principales agentes usados. Una revisión cronológica completa pondría en evidencia los errores en que se ha incurrido y el ingenio de los científicos para desentrañar las causas fundamentales de la anorexia, pero rebasaría con mucho el número de páginas de este trabajo. En cambio, el énfasis en la especificidad de los agentes anorexígenos conocidos permite una interpretación madurada de los resultados descritos tan diversos, así como determinar directrices que idealmente deberían guiar la investigación farmacológica en el área de la alimentación. Ya en la introducción de este trabajo se hacen algunas recomendaciones en cuanto a la claridad que debe tenerse con respecto a conceptos, técnicas y medidas. Más adelante se habló del contexto en que deberían hacerse las interpretaciones de los resultados

obtenidos. Ahora sólo queda hacer hincapié en lo ventajoso que puede ser para el avance científico la delimitación cada vez más clara y específica del sustrato fisiológico afectado por una sustancia en relación con su efecto, medido sobre modalidades de la conducta de alimentación verdaderamente pertinentes desde el punto de vista cuantitativo y cualitativo, puesto que comer, para el hombre y muchas otras especies de animales, es un fenómeno

que responde, por un lado, a necesidades fisiológicas de demanda de energía y de diferentes nutrimentos, por otro lado, involucra aspectos psicológicos por sus implicaciones de satisfacción o displacer y finalmente afecta factores sociales por cuanto puede significar estatus o adecuación al medio, y tiene un lugar principal en gran parte de los episodios conductuales que implican la reunión de grupos de personas.

Referencias

1. Ahiskig, J.E. y Hoebel, B.G. Overeating and obesity from damage to a noradrenergic system in the brain. *Science* 182: 166-169, 1973.
2. Anand, B.K. y Brobeck, J.R. Localization of a "feeding centre" in the hypothalamus of the rat, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 77: 323-324, 1951.
3. Anderson, G.H. Regulation of protein intake by plasma amino acids. *Adv. Nutr. Res.* 1: 145-166, 1977.
4. Anderson, G.H. Control of protein and energy intake: role of plasma amino acids and brain neurotransmitters. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 57: 1043-1957, 1979.
5. Ashley, D.V.M. y Anderson, G.H. Correlation between the plasma tryptophan to neutral amino acid ratio and protein intake the self-selecting weanling rat. *J. Nutr.* 105: 1412-1421, 1975.
6. Ashley, D.V.M., Coscina, D.V. y Anderson, G.H. Selective decrease in protein intake following serotonin depletion. *Life Sci.* 24: 973-984, 1979.
7. Blundell, J.E. Is There a Role for Serotonin (5-HT) in Feeding? *Int. J. of Obesity*, 1: 15-42, 1977.
8. Blundell, J.E. Bio-grammar of feeding; pharmacological manipulations and their interpretations. En *Theory in Psychopharmacology*, Vol. I. S.J. Cooper (Ed.) Londres Academic Press, pp. 233-276, 1981.
9. Blundell, J.E. y Lathan, C.J. Pharmacological manipulation dopamine on food intake. En: *Central Mechanisms of Anorectic Drugs* S. Garattini y R. Samanin (Eds), pp 83-109. Nueva York, 83-109, 1978.
10. Blundell, J.E. y Lathan, C.J. Characterization of the adjustment to the structure of feeding behavior following pharmacological treatment: effects of amphetamine and fenfluramine and the antagonism produced by pinozide and metrhergoline. *Pharmacol Biochem. Behav.* 12: 717-722, 1980.
11. Blundell, J.E. y McArthur, R.A. Investigation of food consumption using a dietary self-selection procedure: effects of pharmacological manipulation and feeding schedules. *Br. J. Pharmacol.* 67: 436-438, 1979.
12. Blundell, J.E. y Rogers, P.J. Pharmacological approaches to the understanding of obesity. *Psychiat. Clin. Am.* 1: 629-650, 1978.
13. Burton, J.J. Cooper, S. J. y Popplewell, D.A. The effect of Fenfluramine on the microstructure of feeding and drinking in the rat; *Br. J. Pharmacol.* 72: 621-623, 1981.
14. Brobeck, J.R., Tepperma, J., y Long, C.N.H. Experimental hypothalamic hyperphagia in the albino rat. *Yale, J. Biol. Med.*, 15: 831-853, 1943.
15. Burrige, S.L. y Blundell, J.E. Amphetamine anorexia: antagonism by typical but not atypical neuroleptics. *Neuropharmacology*, 18: 453-457, 1979.
16. Cannon, W.B. u Washburn, A.L. An explanation of hunger. *Amer. J. Physiol.* 29: 444-454, 1912.
17. Costa, E. y Garattini, S. (Eds) "Amphetamines and Related Compounds" Raven Press, Nueva York, 1970.
18. Creese, I. e Iversen, S.D. The pharmacological and anatomical substrates of the amphetamine response in the rat. *Brain Res.* 83: 419-436. 1975.
19. Chomsky, N. "Aspects of the Theory of Syntax" MIT Press, Cambridge, Mass. 1965.
20. Dobrzanski, S. y Doggett, N.A. The effects ($\pm$) amphetamine and fenfluramine on feeding in starved and satiated mice. *Psychopharmacology* 48: 283-286, 1976.
- 21.- Fernstrom, J.B. y Wurtman, R.J. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science* 178: 414-416, 1972.
22. Fernstrom, J.D. y Wurtman, R.J. Nutrition and the brain. *Sci. Am* 230: 84-91, 1974.
23. Fletcher, P.J. y Burton, M.J. Microstructural Analysis of the Anorectic action of Peripherally Administered 5-HT. *Pharmacol Biochem Behav.* 24: 1133-1136, 1986.
24. Garattini, S. y Samanin, R. Anorectic drugs and neurotransmitters. En: "Food and Appetite" T. Silverstone, (Ed) pp. 82-108. Berlin, Dahlen Konferenzen, 1976.
25. Green, A.R. y Costain, D.W. Pharmacology and Biochemistry of Psychiatric Disorders. Wiley & Sons, pp 18-27, Londres 1981.
26. Grossman, M.I. Integration of current views on the regulation of hunger and appetite. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 63: 76-91, 1955.
27. Grossman, S.P. Hunger and the regulation of the organism's energy balance. En: "A textbook of Physiological Psychology". S.P. Grossman (Ed.), Londres Wiley and Sons, 1967.
28. Hoebel, B.G. Three anorectic drugs: similar structures but different effects on brain and behavior. *Int. J. Obesity* 2: 157-166, 1978.
29. Katz, R.J. Tail pinch versus brain stimulation: problems of comparison. *Science* 201: 840-841, 1978.
30. Kelly, P.H. Seviour, P.W. e Iversen, S.D. Amphetamine and apomorphine responses in the rat, to 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. *Brain Res.* 94: 507, 1975.
31. Leibowitz, S. Amphetamine's anorexic vs hunger inducing effects mediated respectively by hypothalamus beta vs alpha adrenergic receptors. *Proceedings of the 78th Annual Congress of the American Psychological Association*, 813-814, 1970.
32. Leibowitz, S. Brain catecholaminergic mechanisms for control of hunger. En: D. Novin, W. Wrywicka y G. Bray (Eds) *Hunger: Basic Mechanisms and Clinical Implications*. Nueva York, Raven Press 1976.
33. Stricker, E.M. y Zigmond, M.J. Recovery of function after damage to central CA-containing neurons: A neurochemical model for the lateral hypothalamus syndrome. En: *Progress in Psychobiology and*

- Physiological Psychology. 6, 121-188, 1976.
34. Lyon, M. y Robbins, T. The action of central nervous system stimulant drugs: A General theory concerning amphetamine effects. En: "Current Developments in Psychopharmacology" W.V. Essman y L. Valzelli (Eds) Vol. 2. pp. 79-163 Nueva York Spectrum, 1975.
  35. Mc Arthur, R.A. The effect of varying diet texture on diet selection and response to senfluramine. Conferencia dictada en la Reunión de la Asociación British Association for the Study of Obesity. Brighton, Sussex Inglaterra 1982.
  36. Miller, N.E. Motivational Effects of brain stimulation and drugs. Fed. Proc. 19: 846-853, 1960.
  37. Norton, S. Amphetamine as a model for hyperactivity in the rat. Physiol Behav. 11: 181-186. 1973.
  38. Richter, S. Total self-regulatory functions in animals and human beings. Harvey Lect. 1942-1943. 38, 63-103, 1943.
  39. Stark, P. y Totty, C.W. Effects of amphetamines on eating elicited by hypothalamic stimulation J. Pharmacol. Exp. Ther. 158: 272-278. 1967.
  40. Stricker, E.M. y Zigmond, J.J. Recovery of function after damage to central catecholamine-containing neurons: a neurochemical model for the lateral hypothalamyc'syndrome En. "Progress in Psychogiology and Physiological Psychology" J.M. Sprague y A.N. Epstein (Eds). Vol. 6, pp. 121-188, Nueva York, Academic Press. 1976.
  41. Sugrue, M.F., Goodlet, I. y Mireylees, S.E. On the selective inhibition serotonin uptake in vivo by ORG 6582 Eur. J. Pharmacol. 40: 121-130. 1976.
  42. Sullivan, A.C. y Triscari, J. Possible interrelationship between metabolite flux and appetite. En: "Hunger-Basic Mechanisms and Clinical Implications" D. Novin, W. Wrywicka y G.A. Bray (Eds) pp. 115-125. Nueva York Raven Press. 1976.
  43. Velasco-Ariza, V., Mejía J., Mancilla, J.M. Zaragoza, E. y Posadas-Andrews, A. Autoselección de macronutrientes: efectos de la administración de 5-hidroxitriptófano. En: Memorias del IV Coloquio Interno de Investigación. UNAM CONACYT, 71-72. México. 1985.
  44. Velasco-Ariza, V. y Castro-Gutiérrez, F. Mecanismos que regulan la autoselección dietaria: efectos de la administración de ciproheptadina. Memorias del V Coloquio de Investigación, UNAM-CONACYT, 90, México 1985.
  45. Wiepkema, P.R. Behavioral factors in the regulation of food intake. Proc. Nutrit. Soc. 30: 142-149. 1971.
  46. Wurtman, J. y Wurtman, R.J. Fenfluramine and Fluoxetine spare protein consumption while suppressing caloric intake by rats. Science 198: 1178-1180. 1977.
  47. Wurtman, J.J. y Wurtman, R.J. Fenfluramine and other serotonergic drugs depress food intake and carbohydrate consumption while sparing protein consumption. Curr. Med. Res. Opinion 6, suppl. 1: 28-33 1979a.
  48. Wurtman, J.J. y Wurtman, R.J. Drugs that enhance serotonergic transmission diminish elective carbohydrate consumption by rats. Life Sci. 24: 895-904 1979b.