



Facultad de Estudios Superiores

IZTACALA

La activación sistémica de los receptores a dopamina D2-like disminuye la ingesta de alimento en ratas

Systemic activation of dopamine D2-like receptors decreases food intake in rats

Tejas-Juárez, Juan Gabriel¹, Cruz-Trujillo, Refugio^{2,3}, Díaz-Gandarilla, José Alfredo¹, Escartín-Pérez, Rodrigo Erick⁴, Florán-Garduño, Benjamín⁵

¹ División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Comalcalco, Tabasco, México.

² Escuela de Ciencias Químicas Ocozocoautla. Universidad Autónoma de Chiapas (UNACH), Ocozocoautla de Espinosa, Chiapas, México.

³ Departamento de Químicos Farmacobiólogos. Universidad Pablo Guardado Chávez (UPGCH), Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México.

⁴ División de Investigación y Posgrado, Universidad Nacional Autónoma de México, FES-Iztacala, Tlalnepantla, México

⁵ Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, CINVESTAV-IPN, México.

Recibido: 2024-04-24

Revisado: 2024-06-13

Aceptado: 2024-06-29

Autor de correspondencia: jgtejas@gmail.com (J.G., Tejas-Juárez)

Financiamiento y Agradecimientos: Ninguno

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Resumen.

México ocupa el quinto lugar en incidencia de obesidad a nivel mundial. Esta condición es un factor de riesgo para la ocurrencia de cardiopatías, Diabetes Mellitus tipo II, cáncer, complicaciones reproductivas y trastornos psicológicos, entre otras patologías. Dado que la dopamina regula el comportamiento alimentario, es crucial investigar cómo los receptores dopaminérgicos pueden mejorar las intervenciones farmacológicas contra la obesidad. En consecuencia, en el presente trabajo se estudió el efecto de la activación farmacológica sistémica de los receptores dopaminérgicos de la familia D2-like (D2, D3 y D4) sobre la ingesta de alimento estándar y la expresión de la saciedad. Se usaron ratas macho (cepa Wistar) con un peso de 220-240 g, a las que se les administraron subcutáneamente dosis de 0.03, 0.1 o 0.3 mg/kg de quinpirole (agonista D2-like) al inicio de la fase oscura del ciclo luz/

oscuridad. Durante un periodo de dos horas, se evaluó tanto la ingesta de alimento estándar como la secuencia de saciedad conductual (SSC). Nuestros resultados indican que las dosis de 0.03 y 0.1 mg/kg disminuyen la ingesta de alimento sin alterar la expresión de la saciedad postprandial. Sin embargo, la dosis de 0.3 mg/kg desestabiliza la SSC, impidiendo la expresión de la saciedad debido a un efecto motor. Nuestros hallazgos sugieren que dosis bajas de quinpirole podrían ofrecer una opción para el tratamiento de la obesidad sin afectar la expresión de la saciedad postprandial.

Palabras Clave: Secuencia de Saciedad Conductual, dopamina, receptores D2-like, ingesta de alimento, homeostasis de energía

Abstract

Mexico is one of the top five countries in the world in terms of obesity rates. Obesity is a well-established risk factor for various health issues, including cardiovascular diseases, type II Diabetes Mellitus, cancer, reproductive complications, and psychological disturbances. As dopamine regulates eating behavior, it is crucial to investigate how dopaminergic receptors can improve pharmacological interventions against obesity. Thus, this study aimed to examine the effects of pharmacological systemic activation of D2-like dopamine receptors on standard food intake and satiety expression. Male Wistar rats weighing between 220-240 g were administered subcutaneous doses of 0.03, 0.1, or 0.3 mg/kg of quinpirole, a D2-like receptor agonist, at the beginning of the dark phase of the light/dark cycle. Over two hours, we evaluated standard food intake and behavioral satiety sequence (SSC). Our results indicated that doses of 0.03 and 0.1 mg/kg reduced food intake without affecting postprandial satiety expression. However, the dose of 0.3 mg/kg destabilized SSC, preventing the expression of satiety due to a motor effect. Therefore, we suggest that low doses of quinpirole may be a viable treatment option for obesity without affecting postprandial satiety expression.

Keywords: Behavioral Satiety Sequence, Dopamine, D2-like family receptors, feeding behavior, energy homeostasis

Introducción

En la actualidad, la mayoría de las sociedades tienen acceso a alimentos hipercalóricos que, pese a su bajo valor nutricional, pueden adquirirse a un bajo costo. Se ha documentado de manera extensa que el consumo frecuente de estos productos, combinado con un estilo de vida sedentario, está estrechamente vinculado con la generación de sobrepeso y obesidad. La relación entre el peso corporal y el balance de energía es innegable, ya que el exceso del consumo de alimentos conlleva a un aumento de peso cuando sobrepasa el requerimiento calórico esencial para el funcionamiento óptimo del organismo.

De acuerdo con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y nutrición 2021 (Shamah-Levy, et-al.

2022) se puede observar una relación directa entre la edad y la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad. Esta prevalencia se sitúa en un 7.8% en menores de 5 años, asciende al 37.4% en la población escolar de 5 a 11 años, llega al 42.9% en la población de 12-19 años, para finalmente alcanzar un alarmante 72.4% en individuos mayores de 20 años (75% en mujeres y 69.6% en hombres). Es importante subrayar que el sobrepeso y la obesidad no sólo están asociadas con el exceso de peso, sino también con otras patologías, tales como la Diabetes Mellitus tipo II, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares, entre otras (Alcalde, et al., 2018). Adicionalmente, es pertinente destacar que algunas personas que luchan contra la obesidad recurren a la restricción de alimento como estrategia para perder peso. Sin embargo, esta práctica conlleva con

frecuencia al desarrollo de episodios de sobreingestión de alimento en los que se consume una cantidad excesiva de energía en un periodo de tiempo reducido, resultando en un aumento del balance energético positivo (Valdés, et al., 2022).

Existen pocos fármacos aprobados para el tratamiento terapéutico de la obesidad. Entre ellos se encuentra liraglutida, un agonista de los receptores GLP-1 cuyo mecanismo de acción se relaciona con la disminución del apetito y el incremento de la saciedad producidos por la activación de estos receptores en el núcleo arqueado (Ladenheim, 2015). En contraste, el bupropion, identificado como un inhibidor de la recaptura de dopamina y norepinefrina, también estimula la síntesis de la pro-opiomelanocortina (POMC), precursor de la hormona estimulante de melanocitos α (efectos anorexigénicos). Adicionalmente, el efecto anorexigénico del bupropión se asocia al bloqueo del receptor para melanocortina-4, además de que la combinación de bupropion con naltrexona ha mostrado resultados clínicamente aceptables (Barrea, et al., 2020). Por otro lado, la fentermina, un análogo de la anfetamina se propuso como otro candidato entre las alternativas terapéuticas contra la obesidad; este compuesto, al bloquear el transportador de dopamina (DAT) incrementa los niveles de dopamina en el espacio sináptico. Fentermina se puede combinar con dosis bajas de topiramato para lograr una reducción en el consumo de alimento (Gadde, et al., 2018).

Es evidente que el tratamiento farmacológico para la obesidad enfrenta limitaciones notables, lo cual resalta la urgencia de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para abordar las condiciones vinculadas con la desestabilización de la homeostasis energética. Interesantemente, gran parte de los mecanismos de acción de los tratamientos farmacológicos antes mencionados se relacionan con la dopamina. En este contexto, la dopamina es considerada como una pieza crucial en la regulación del balance energético, tal como lo han mostrado diversos estudios. Entre dichos reportes, uno de los primeros que mostró sistemáticamente el papel de los receptores a dopamina (en ratas sometidas a un régimen de restricción de alimento), encontró que el agonista D2 N-0347, disminuyó significativamente la ingesta de alimento en un periodo

de observación de 30 minutos, utilizando tres dosis distintas (0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) (Rusk & Cooper, 1988). En otro estudio se evaluó el efecto de los agonistas D2-like, bromocriptina y quinpirole, en ratas con acceso al alimento durante un periodo de 4 horas al día. Los resultados mostraron que las dosis utilizadas de ambos fármacos disminuyeron significativamente la ingesta de alimento en las horas registradas (1, 2 y 4 horas) (Zarrindast, et al., 1991).

De manera similar, el agonista D2-like quinpirole disminuyó significativamente la ingesta de alimento total cuando se administró (por vía intraperitoneal) dos veces al día a lo largo de cinco días, utilizando dos dosis diferentes (0.4 y 0.8 mg/kg) observando su efecto en un periodo de 24 horas (Kuo, 2003). En consistencia con lo anterior, posterior a la aplicación de un protocolo de preferencia de alimento, se administraron diferentes dosis de quinpirole (0.03, 0.1 y 0.3 mg/kg, subcutáneo) con las cuales se observaron efectos inhibitorios de la ingesta total de alimento de manera dosis dependiente en un lapso de registro de 15 minutos (Cooper & Al-Naser, 2006).

Cabe destacar que los estudios antes mencionados se centran únicamente en el efecto del tratamiento farmacológico sobre el consumo de alimento medido en gramos, sin embargo, es muy importante señalar que no se aborda el efecto del tratamiento sobre la expresión de la saciedad. La secuencia de saciedad conductual (SSC) es una herramienta útil para el análisis conductual fino de los efectos de los fármacos sobre procesos y estados motivacionales de la alimentación, ya que a partir de registros conductuales se puede obtener información del efecto del tratamiento sobre la saciedad postprandial. Adicionalmente, a partir de la SSC se puede obtener información sobre los posibles efectos farmacológicos inespecíficos relacionados con la disminución en la ingesta de alimento, por ejemplo, aquellos relacionados con hiperactividad, aversión al alimento e incluso efectos sedantes (Halford, et al., 1998). A partir de lo anterior, se desprende el objetivo del presente estudio, determinar si la activación sistémica de los receptores a dopamina D2-like produce cambios sobre la ingesta de alimento estándar y sobre la expresión de la SSC en ratas sometidas a un protocolo de restricción de alimento.

Método

Sujetos

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar, 5-6 ratas por grupo experimental con un peso de 220-240 gramos al inicio de las sesiones de habituación. Las ratas se colocaron en cajas habitación individuales en un bioterio con el ciclo de luz/oscuridad de 12 x 12 horas invertido (luces apagadas de 08:00-20:00 horas) a una temperatura de $23 \pm 2^\circ\text{C}$. Las ratas fueron proporcionadas por el Bioterio del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN (CINVESTAV). Todos los procedimientos en el presente estudio se realizaron en concordancia con lo establecido en la norma oficial mexicana NOM-062-ZOO-1999, sobre las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

Dieta y alimentación

Las ratas se habituaron en el bioterio en cajas individuales durante tres días, durante los cuales tuvieron acceso *ad libitum* al agua y alimento estándar. La implementación del programa de alimentación restringida se llevó a cabo de la siguiente manera: el día 1 las ratas tuvieron acceso *ad-libitum* al alimento, en el día 2 las ratas fueron privadas del alimento por 24 horas, para el día 3 las ratas tuvieron acceso al alimento durante 2 horas. Este proceso se repitió durante los días 4, 5 y 6. Es importante destacar que, durante la privación y el acceso al alimento por 2 horas, las ratas pierden

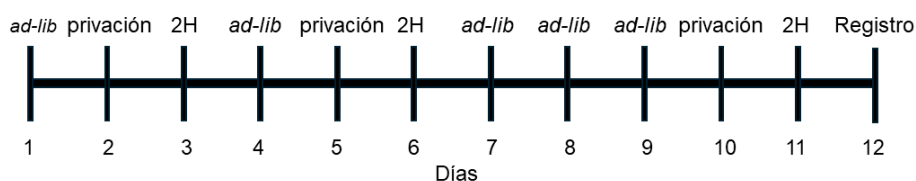
peso, por lo cual, para contrarrestarlo los días 7, 8 y 9 las ratas tuvieron alimentación *ad libitum*. Finalmente, después de la privación de alimento (día 10) y del acceso al alimento durante 2 horas (día 11) se realizó la administración del tratamiento y los registros conductuales en el día 12 (Figura 1). Es relevante señalar que el protocolo de alimentación restringida posibilita una observación robusta del efecto inhibitor de los tratamientos experimentales en la ingesta de alimento, al mantener una ingesta basal alta con una disminución del peso corporal inferior al 20%.

Las ratas tuvieron acceso *ad libitum* al agua, mientras que la dieta estándar (Formulab diet 5008, Labdiet® compuesta por un 26.6% de proteínas, 16.5% de lípidos y 56.8% de carbohidratos), estuvo disponible de acuerdo con el programa de alimentación restringida. Durante el proceso de habituación, se llevó a cabo un registro del consumo de alimento en gramos, durante cada hora (Hora 1 y Hora 2).

Fármacos

En el presente estudio se utilizó el agonista D2-like, quinpirole ([*trans*-(–)-(4aR)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-Octahydro-5-propyl-1H-pyrazolo[3,4-g]quinoline monohydrochloride)] (SigmaAldrich®, Toluca, México). La administración del fármaco se realizó 15 minutos antes del acceso al alimento estándar, al inicio de la fase oscura del ciclo luz/oscuridad. El fármaco se disolvió en solución salina al 0.9% como vehículo, justo antes de su aplicación por vía subcutánea.

Figura 1.
Programa de habituación a las condiciones experimentales



Protocolo de alimentación restringida. *ad-lib* indica alimentación *ad libitum*, 2H indica acceso al alimento durante dos horas (Hora 1 y Hora 2), privación indica que el alimento fue retirado del comedero de la caja habitación por 24 horas. Registro indica que se administraron subcutáneamente los diferentes tratamientos y se registró el alimento consumido, así como las categorías conductuales.

Registros conductuales

Se utilizaron cuatro grupos de ratas. El grupo control recibió una inyección de solución salina al 0.9% (1mL/kg), mientras que a los demás grupos se les administró el quinpirole en dosis de 0.03, 0.1 o 0.3 mg/kg respectivamente, de acuerdo con lo reportado en estudios previos (Cooper & Al-Naser, 2006). Después de la administración de los tratamientos, se realizaron dos sesiones de registros, cada una con una duración de 60 minutos (abarcaron las 2 horas de acceso al alimento). Para llevar a cabo la grabación se utilizó una cámara de video conectada a un grabador DVR, en un cuarto oscuro con iluminación roja. Los videos resultantes de cada condición de tratamiento fueron analizados posteriormente utilizando una computadora de escritorio. El análisis se centró en la caracterización de la SSC. La ingesta de alimento (g) se evaluó de manera independiente durante la primera (H1) y segunda (H2) hora de cada sesión de registro. El alimento se pesó con una balanza electrónica y se colocó en el comedero de la caja. Después de la primera hora de registro, el alimento fue retirado y se pesó nuevamente para determinar el consumo neto de alimento. El procedimiento se repitió para la segunda hora de registro. Para ambas mediciones se recuperó el alimento derramado. Durante el transcurso de los experimentos, se garantizó que las ratas tuvieron acceso *ad libitum* de agua.

Para la SSC, cada hora de registro se dividió en 12 segmentos de 5 minutos. En estos segmentos se cuantificó la duración en segundos de 5 categorías conductuales mutuamente excluyentes: 1) ingesta de alimento: acción de roer el alimento en la zona del comedero o morder el alimento sostenido por la rata con las patas delanteras, 2) ingesta de agua: se registró cuando los sujetos tenían contacto con el bebedero, 3) acicalamiento: comportamiento de asear el pelaje o frotar la cara utilizando las patas delanteras, 4) actividad no alimentaria: se consideraron tanto el movimiento ambulatorio como el no ambulatorio y 5) descanso: se identificó cuando la cabeza del sujeto reposaba sobre la cama de la caja, ya fuera con los ojos abiertos o cerrados.

A partir de los datos obtenidos, se calculó la tasa local de alimentación (TLA) en gramos/minuto, la cual

se define como la cantidad de alimento consumido en gramos, dividido entre la duración total de los episodios de ingesta de alimento en minutos.

Análisis estadístico

Los datos resultantes se expresaron en términos de medias $\pm$ el error estándar de la media (EEM) para la ingesta en gramos y la TLA, al igual que para las duraciones (s) de las categorías conductuales de la SSC en cada periodo. Además, se calculó el área bajo la curva (ABC) en segundos por periodo para todas las categorías conductuales registradas, expresando también los valores en términos de medias $\pm$ EEM. Los datos que se obtuvieron en los periodos de registro (H1 y H2) se analizaron mediante un análisis de varianza de una vía (ANOVA). En caso de que el ANOVA revelara significancia estadística, se procedió a aplicar la prueba post hoc de Dunnett para realizar comparaciones entre grupos. El nivel de significancia estadística se estableció en $p \leq 0.05$. El procesamiento y análisis de los datos se llevó a cabo utilizando el *software* Graph Pad Prism 8.0.

Resultados

Ingesta de alimento

La administración subcutánea de quinpirole generó modificaciones en la ingestión de alimento, observándose una disminución estadísticamente significativa ($F_{(3,19)} = 37.28$; $p < 0.001$) de la ingesta de alimento en la primera hora de registro con las dosis de quinpirole de 0.03, 0.1 y 0.3 mg/kg. No obstante, en la segunda hora no se encontraron diferencias significativas (Figura 2).

Análisis de la secuencia de saciedad conductual

Con base en el análisis de la SSC, durante la primera hora de registro se encontró que en el grupo control (Vh), los sujetos dedicaron la mayor parte del tiempo a alimentarse, mostrando poca ingesta de agua y actividad no alimentaria, así como acicalamiento y descanso

mínimo. Al final de la primera hora de registro, entre los periodos 10-11, se evidenció una disminución en el tiempo de alimentación y un aumento en el tiempo de descanso (Figura 3A).

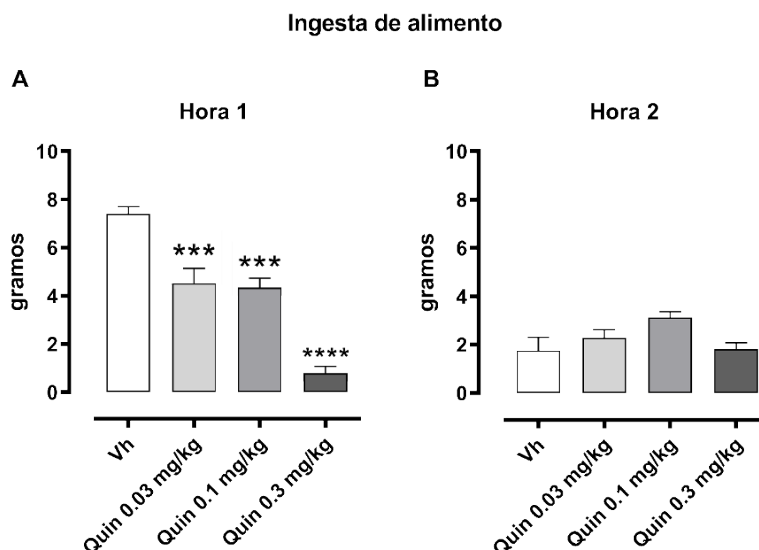
Posteriormente, a partir de la segunda hora de registro, se observó que los sujetos inician nuevos periodos de alimentación y descanso, no obstante, la categoría conductual que predomina al inicio de la segunda hora es la actividad no alimentaria y, a partir del periodo 4, el tiempo empleado para el descanso incrementa paulatinamente (Figura 3B). Este patrón conductual caracterizado por una mayor proporción de tiempo dedicado al descanso después de la ingesta de alimento refleja una transición ordenada de la alimentación al descanso.

En el grupo experimental con las dosis de 0.03 mg/kg de quinpirole se observó que el proceso de satisfacción (finalización de la ingestión de alimento) se presentó durante el periodo 7-8 en la primera hora de registro, sin alterar el patrón característico de la SSC. Esto se refleja en el hecho de que, tras iniciar el primer periodo de registro con una mayor proporción del tiempo dedicado al consumo de alimento, esta

disminuye progresivamente a medida que aumenta el tiempo para el descanso (Figura 3C). Durante la segunda hora de registro, encontramos patrones conductuales de la SSC que son similares al del grupo control, no obstante, se observa que en este grupo se adelanta la aparición de la saciedad, ya que la transición ordenada de la alimentación al descanso aparece entre el periodo 2-3 (Figura 3D).

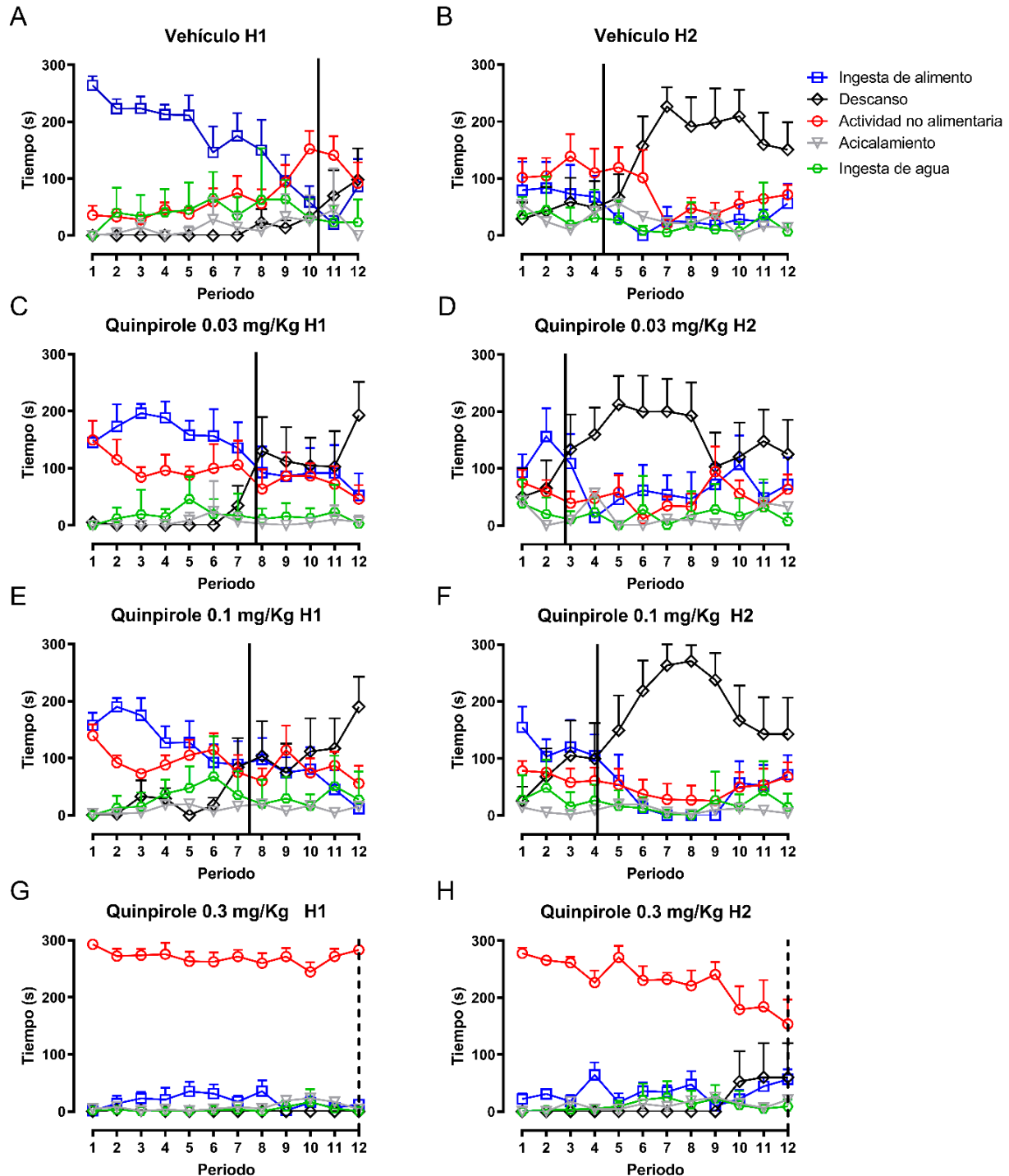
Para la dosis de 0.1 mg/kg de quinpirole en la primera hora de registro se observa una disminución en el tiempo de alimentación aunado a un incremento en el tiempo de descanso en el periodo 7-8 sin alteraciones de la SSC (Fig. 3E) de manera similar al grupo con la dosis de 0.03 mg/kg, durante la segunda hora de registro la transición de la alimentación al descanso se observó en el periodo 4-5 (Fig. 3F) al igual que el grupo control. En contraste con lo anterior, la dosis de 0.3 mg/kg de quinpirole, aunque también produjo reducción significativa del consumo de alimento (g), generó una desestabilización en la transición ordenada de la alimentación al descanso, esto resultó en la ausencia de la expresión del patrón característico de la SSC. Al respecto, esta dosis de quinpirole ocasionó

Figura 2.
Ingesta de alimento



Consumo de alimento (g) para los periodos de registro que corresponden a la primera y segunda hora, los datos se expresan en términos de medias $\pm$ EEM. Quin=quinpirole; Vh=vehículo (salina 0.9%). Vh (n=6), Quin 0.03 mg/kg (n=6), Quin 0.1 mg/kg (n=6) y Quin 0.3 mg/kg (n=5). La significancia de las diferencias fue determinada por un ANOVA de una vía, seguida de una prueba *post hoc* de Dunnet (***) $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$ vs Vh).

Figura 3.
Secuencia de saciedad conductual



Duración media de tiempo $\pm$ EEM que emplean los sujetos en las categorías conductuales de ingesta de alimento, descanso, actividad no alimentaria, ingesta de agua y acicalamiento en las diferentes condiciones: Vehículo (Salina 0.9 %) y Quinpirole en dosis de 0.03, 0.1 y 0.3 mg/kg. La línea vertical continua indica el periodo en el que se observa la transición ordenada de la ingesta de alimento al descanso, es decir, la expresión de la saciedad postprandial, mientras que la línea discontinua denota que la expresión de la saciedad postprandial no se observó durante el periodo de registro.

una disminución en el tiempo dedicado a la alimentación durante ambas horas de registro, y aumentó la proporción del tiempo dedicado a la actividad no alimentaria. Como resultado de lo anterior, los sujetos experimentales no pudieron expresar el estado de saciedad de manera prototípica (Figura 3G y 3H). La desestabilización de la SSC correlaciona con la disminución de la ingesta de alimento y se manifiesta conductualmente de manera inespecífica, reflejando una hipofagia inducida por hiperactividad.

El análisis cuantitativo de las categorías conductuales presentadas en la SSC se llevó a cabo mediante el análisis del área bajo la curva (ABC). Los resultados muestran que la administración de quinpirole produce efectos significativos ($F_{(3,19)} = 6.43$; $p < 0.01$) sobre el ABC en la categoría conductual de ingesta de alimento durante la hora 1. La prueba post hoc reveló una disminución significativa del ABC que corresponde a la ingesta de alimento con la dosis de 0.3 mg/kg de quinpirole ($p < 0.01$) (Tabla 1).

En la categoría conductual del descanso, se encontró un efecto estadísticamente significativo en la hora 2 ($F_{(3,19)} = 8.177$; $p < 0.01$), ya que la dosis de 0.3 mg/kg de quinpirole disminuyó significativamente la duración de este parámetro ($p < 0.01$). En la actividad no alimentaria, la administración de quinpirole de 0.3 mg/kg incrementó significativamente el ABC que

corresponde a la duración de esta categoría conductual en ambos periodos de registro ($F_{(3,19)} = 12.08$; $p < 0.001$; $F_{(3,19)} = 20.13$; $p < 0.001$).

Así mismo, la administración de las dosis de 0.03 y 0.3 mg/kg de quinpirole disminuyeron significativamente la duración de la ingesta de agua durante la primera hora de registro ($F_{(3,19)} = 5.921$; $p < 0.01$). Paralelamente, la duración del acicalamiento disminuyó significativamente en la hora 1 con la administración de la dosis de 0.03 mg/kg de quinpirole ($F_{(3,19)} = 3.233$; $p < 0.05$) (Tabla 1).

Tasa Local de Alimentación

El tratamiento con 0.3 mg/kg de quinpirole produjo efectos estadísticamente significativos sobre la TLA en ambos periodos de registro, disminuyéndola en la hora 1 ($F_{(3,19)} = 3.533$; $p < 0.05$) y aumentándola en la hora 2 ($F_{(3,19)} = 3.84$; $p < 0.05$) (Figura 4).

Discusión

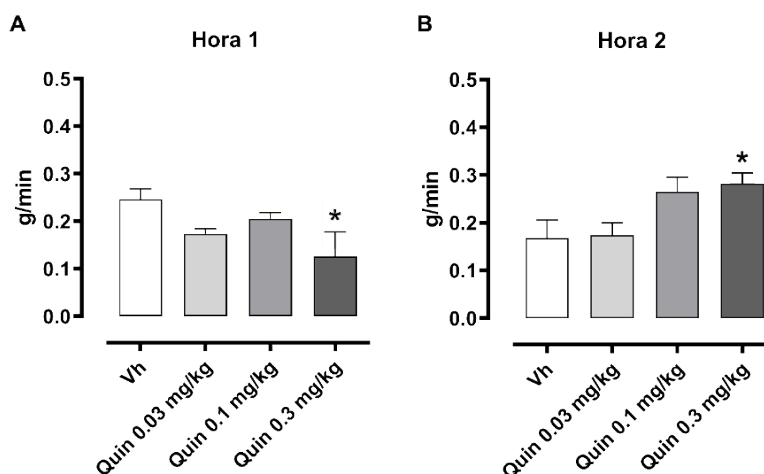
El presente estudio se diseñó con el propósito de establecer la contribución de los receptores a dopamina D2-like en el desarrollo de la saciedad en sujetos

Tabla 1. Área bajo la curva de las duraciones que corresponden a las categorías conductuales de la SSC en los periodos de registro

Categoría conductual	Tiempo	Duración (ABC ± EEM)			
		Vehículo	Quinpirole 0.03 mg/kg	Quinpirole 0.1 mg/kg	Quinpirole 0.3 mg/kg
Ingesta de alimento	H1	1693 ± 134.9	1469 ± 177.2	1184 ± 80.62	521 ± 346.7 **
	H2	443 ± 144	797 ± 152	624 ± 65.2	449.8 ± 60.88
Descanso	H1	188.1 ± 105.1	583.8 ± 195.7	669.1 ± 178.5	52.64 ± 46.41
	H2	1451 ± 181.8	1621 ± 219.5	1806 ± 202.1	143.0 ± 143.0 **
Actividad no alimentaria	H1	785.8 ± 69.65	995.7 ± 157	981.9 ± 139.6	2567 ± 437.9 ****
	H2	885.8 ± 92.68	535.1 ± 102	541.9 ± 145.3	2267 ± 327.9 ****
Ingesta de agua	H1	454 ± 37.93	191.8 ± 73.18 *	346.5 ± 37.33	132.0 ± 84.38 **
	H2	226.3 ± 60.39	199.4 ± 50.92	227.2 ± 39.57	159.6 ± 23.09
Acicalamiento	H1	179.2 ± 23.51	60.25 ± 22.26 *	124.6 ± 38.83	87.63 ± 27.67
	H2	295.1 ± 75.88	165.3 ± 39.48	101 ± 18.16	175.2 ± 44.39

Nota. Los datos son expresados en términos de medias del área bajo la curva (ABC) ± errores estándar de la media (EEM). La significancia de las diferencias fue determinada por un ANOVA de una vía, seguida de una prueba *post hoc* de Dunnett (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$ vs Vh).

Figura 4.
Tasa local de alimentación



Tasa Local de Alimentación (g/min) para la condición control y las diferentes dosis de quinpirole. Vh=vehículo (salina 0.9%), Quin=quinpirole. %. Vh (n=6), Quin 0.03 mg/kg (n=6), Quin 0.1 mg/kg (n=6) y Quin 0.3 mg/kg (n=5). Los datos se expresaron en términos de medias $\pm$ el error estándar de la media (EEM). Posterior al ANOVA de una vía significativo se utilizó la prueba *post hoc* de Dunnet (* $p < 0.05$ vs Vh).

experimentales sometidos a un protocolo de alimentación restringida. El hallazgo principal de nuestra investigación reveló que la administración subcutánea del agonista farmacológico D2-like, quinpirole, ejerce un efecto inhibitor sobre el consumo de alimento estándar y acelera la expresión de la SSC. Este efecto se evidenció al administrar dosis de 0.03 y 0.1 mg/kg del quinpirole.

La dosis de 0.03 mg/kg produjo un efecto conductualmente selectivo ya que disminuyó la ingesta de alimento significativamente durante la primera hora de registro sin desestabilizar la SSC, esta dosis aceleró la progresión ordenada de la alimentación al descanso durante la primera hora de registro, ya que se observó entre el periodo 7-8 (Fig. 3C) cuando en el grupo control se aprecia entre el periodo 10-11 (Fig. 3A), durante la segunda hora de registro adelanto la aparición de la saciedad postprandial aproximadamente en dos periodos, ya que la transición ordenada de la alimentación al descanso se observa en el periodo 2-3 (Fig. 3D) mientras que en el grupo control se observa entre el periodo 4-5 (Fig. 3B).

Adicionalmente con esta dosis (0.03 mg/kg) se observaron cambios significativos en el ABC que corresponde con las conductas de ingesta de agua y

acicalamiento (Tabla 1) lo cual implica que la dopamina se encuentra ligada con estas conductas. Al respecto, se ha observado que el agonista no selectivo D2-like apomorfina disminuye el consumo de agua cuando se administra sistémicamente en ratas (Ukai, et al., 1988), por su parte el fármaco mazindol (el cual es un inhibidor de la captura de dopamina) disminuye la ingesta de alimento y de agua en ratas (Wellman, 2008), lo cual es parecido a lo que observamos con quinpirole con la ingesta de agua y de alimento. Por otro lado, se ha relacionado a la dopamina con la conducta de acicalamiento, siendo estimulada por la activación de receptores D1 y disminuida con la activación de receptores D2-like (Starr & Starr, 1986), interesante-mente nuestros resultados indican que sólo la dosis de 0.03 mg/kg disminuye de manera significativa esta conducta.

Con la dosis de 0.1 mg/kg también disminuyó significativamente la ingesta de alimento durante la primera hora de registro sin afectar la SSC, con esta dosis se aceleró la progresión ordenada de la alimentación al descanso durante la primera hora de registro al mismo nivel que la dosis de 0.03 mg/kg (periodo 7-8, Fig. 3E), no obstante, para la segunda hora de registro la aparición de la saciedad postprandial se mantuvo

similar a la del grupo control (periodo 4-5), cabe destacar que con esta dosis no se presentaron diferencias significativas en el ABC de las diferentes categorías conductuales (Tabla 1).

Es muy importante mencionar que sólo la dosis de 0.03 mg/kg de quinpirole acelera la aparición de la saciedad postprandial en ambas horas de registro y que, hasta la fecha de este estudio, no se había reportado previamente ningún otro trabajo que demostrara la capacidad de dosis bajas-moderadas de quinpirole para reducir el consumo de alimento sin interferir en la secuencia conductual típica de la saciedad.

Es evidente que la dopamina se erige como un neurotransmisor de gran relevancia para la regulación de la conducta alimentaria. Tal afirmación halla respaldo en múltiples investigaciones que han arrojado luz sobre el papel de este neurotransmisor y de la manipulación farmacológica de sus receptores sobre la alimentación en modelos animales (Palmiter, 2007; Terry et al., 1995). Los receptores a dopamina se subdividen en dos familias, la familia D1-like, que comprende los receptores D1 y D5, y la familia D2-like, en la que se incluyen los receptores D2, D3 y D4 (Missale, et al., 1998). De acuerdo con hallazgos previos, queda claro que los agonistas dopaminérgicos ejercen un efecto diferenciado sobre la conducta alimentaria. Este efecto depende en gran medida del subtipo de receptor activado y de su localización anatómica específica (López-Alonso, et al., 2023; Mirmohammadsadeghi, et al., 2018; Saebi, et al., 2020; Tejas-Juárez, et al., 2014; Yonemochi, et al., 2019).

Se tiene evidencia sólida que respalda la noción de que la activación de los receptores a dopamina de la familia D2-like con diferentes dosis de fármacos administrados periféricamente, como N-0437, (+)-PHNO, bromocriptina y quinpirole, disminuyen significativamente la ingesta de alimento en ratas parcialmente pre-saciadas (Rusk & Cooper, 1988; Terry, et al., 1995; Zarrindast, et al., 1991). Por otro lado, en un modelo experimental de preferencia alimentaria, se encontró que el quinpirole inhibe la ingesta total del alimento de manera dosis dependiente (Cooper & Al-Naser, 2006). En consonancia con estos hallazgos, nuestros resultados mostraron un efecto inhibitorio sobre la ingesta de alimento. Concretamente, la administración subcutánea de quinpirole mostró una disminución

significativa en la ingesta de alimento estándar, demostrando una relación dosis dependiente (0.03, 0.1 y 0.3 mg/kg) durante la primera hora de registro.

Es importante resaltar que, en los estudios previamente citados, se activa a los receptores D2-like con diferentes fármacos, centrándose principalmente en cuantificar la cantidad de alimento consumido, sin abordar en profundidad el análisis de las conductas incompatibles con la alimentación como la hiperactividad. Interesantemente, la dosis de 0.3 mg/kg de quinpirole produce un efecto inhibitorio más pronunciado sobre el consumo de alimento, a través de un mecanismo conductualmente inespecífico, vinculado al incremento de la actividad no alimentaria (Figura 3G y 3H, Tabla 1). Este hecho cobra importancia debido a que, al analizar la SSC, se evidencia la ausencia de la expresión de la saciedad postprandial, es decir, la transición ordenada de la alimentación al descanso no se presentó.

Siguiendo esta línea de razonamiento, múltiples estudios han mostrado pruebas concluyentes acerca de los efectos del quinpirole en la actividad motora. Específicamente, se ha observado que dosis altas de quinpirole se asocian con un incremento en la actividad locomotora (Eilam & Szechtman, 1989; Rowlett, et al., 1995; Stuchlik, et al., 2007). En este sentido, se ha planteado la hipótesis de que dicho efecto podría estar relacionado con la activación de los receptores a dopamina D2 presinápticos en terminales dopaminérgicas. La evidencia sugiere que el quinpirole genera un efecto excitatorio en el estriado, una región intrínsecamente vinculada al control del movimiento (Huang, et al., 2013). Por lo tanto, es plausible plantear la hipótesis de que la dosis elevada de quinpirole (0.3 mg/kg) podría activar los receptores D2 tanto en el estriado como en otros núcleos de los ganglios basales, lo que a su vez podría inducir un incremento en la locomoción (hiperactividad).

En el contexto de este estudio, es importante destacar que las dosis bajas de quinpirole (0.03 y 0.1 mg/kg) no afectaron la TLA ni la SSC. Esto implica que los sujetos en estudio mantuvieron la misma velocidad en la ingesta de alimento. Sin embargo, es importante mencionar que ambas dosis presentaron una tendencia a la disminución de este parámetro durante la hora 1, al igual que la duración de la alimentación, lo cual

concuera con los efectos sobre la ingesta de alimento. Por otro lado, la dosis de 0.3 mg/kg de quinpirole afectó la TLA de manera opuesta en las dos horas de registro. En la primera hora, se observó una disminución significativa en la TLA, lo cual es consistente con la disminución tanto de la ingesta de alimento como en la duración de la alimentación, en contraste, durante la segunda hora, la TLA aumentó. Este patrón puede entenderse al considerar que, en la primera hora, el grupo al que se le administró 0.3 mg/kg de quinpirole consumió en promedio 0.785 gramos de alimento, en contraposición con el grupo control que consumió 7.41 gramos. Como resultado, en la segunda hora, este grupo exhibió una mayor motivación para consumir una mayor cantidad de alimento en el menor tiempo posible, debido al déficit acumulado en la primera hora.

Es fundamental mencionar que quinpirole exhibe diferentes afinidades por los receptores de la familia D2-like, presentando una mayor afinidad para los receptores D2/D3 (Baladi, et al., 2010; Malmberg & Mohell, 1995). Estudios previos realizados por nuestro grupo de trabajo demostraron que la activación de los receptores D2/D3 en el núcleo paraventricular del hipotálamo disminuyó significativamente la ingesta de alimento sin desestabilizar la SSC (Tejas-Juárez, et al., 2010). A partir de esto, es posible argumentar que los efectos conductuales de las dosis bajas de quinpirole sobre la ingesta de alimento cuando se administra sistémicamente, pueden estar relacionados con la activación de los receptores D2/D3 en áreas relacionadas con la homeostasis de energía, como el núcleo arqueado y el núcleo paraventricular. En tal sentido, es probable que el tratamiento con dosis bajas de quinpirole pudiera reducir la expresión y/o liberación de neuropéptidos anorexigénicos como NPY (Kuo, 2002; Kuo, 2003) en estas áreas relacionadas con la conducta alimentaria. Mientras tanto, los efectos de quinpirole sobre la actividad motora podrían relacionarse con la activación de los receptores D2-like en áreas específicas que controlan el movimiento, como el estriado y los ganglios basales.

En consonancia con la evidencia previamente presentada, es importante reconocer las limitaciones inherentes de este estudio para interpretar adecuadamente los resultados. Los experimentos se realizaron con el agonista no selectivo de los receptores D2-like,

quinpirole, el cual tiene una constante de inactivación (K_i) similar para los receptores D2 (4.8 nM) y D3 (5.1 nM) mientras que para el receptor D4 es mucho mayor (30 nM) (Vallone et al., 2000). Esto implicaría que la administración sistémica de quinpirole probablemente se activarían los receptores D2/D3 en mayor proporción que el receptor D4. No obstante, esto es incierto, ya que las dosis utilizadas en el presente estudio fueron del orden milimolar, lo que podría activar a todos los receptores de la familia D2-like. Por otro lado, no se realizó el experimento bloqueando a los receptores D2-like con el antagonista correspondiente para corroborar que la activación estos receptores y su efecto sobre la ingesta de alimento fuera bloqueado.

Una aproximación más precisa para determinar el efecto de los receptores D2 sobre la ingesta de alimento podría ser el uso de un agonista selectivo D2/D3 como quinlorane, en presencia de un antagonista selectivo D3, este último, preferentemente administrado de manera central a nivel del hipotálamo. Estudios adicionales podrían analizar si el efecto del quinpirole sobre la ingesta de alimento (a dosis bajas) puede ser revertido por el pretratamiento con un antagonista selectivo de los receptores D2.

Además, sería interesante evaluar la expresión de neuropéptidos relacionados con la alimentación en el núcleo arqueado y el núcleo paraventricular tras la administración sistémica de quinpirole a dosis bajas. El núcleo arqueado es un núcleo hipotalámico involucrado en la homeostasis de energía que es altamente sensible a señales periféricas como leptina e insulina, mientras que el núcleo paraventricular es considerado como un centro integrador de vías orexigénicas y anorexigénicas. Acorde a lo anterior, es posible que quinpirole pueda ejercer efecto sobre neuropéptidos orexigénicos (NPY/AgRP) y anorexigénicos (POMC, CART) presentes en ambos núcleos. Esta línea de investigación nos ayudaría a comprender mejor el mecanismo neuroquímico subyacente que conecta a los receptores D2-like con la supresión de la ingesta de alimento y la homeostasis de energía cuando se administra de manera sistémica.

En conclusión, los hallazgos de este estudio evidencian que la activación de los receptores D2-like disminuye la ingesta de alimento estándar a dosis bajas de quinpirole sin afectar la aparición de la saciedad

y la SSC. Por consiguiente, una estrategia farmacológica prometedora para abordar el tratamiento de patologías como la obesidad podría radicar en la administración de dosis reducidas de este fármaco, para evitar efectos adversos sobre la actividad motora y, de manera simultánea, preservar la expresión de la saciedad posprandial.

Referencias

- Alcalde-Rabanal, J. E., Orozco-Núñez, E., Espinosa-Henao, O. E., Arredondo-López, A., & Alcayde-Barranco, L. (2018). The complex scenario of obesity, diabetes and hypertension in the area of influence of primary healthcare facilities in Mexico. *PLoS One*, 13(1), e0187028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187028>
- Baladi, M. G., Newman, A. H., & France, C. P. (2010). Dopamine D3 receptors mediate the discriminative stimulus effects of quinpirole in free-feeding rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 332(1), 308–315. <https://doi.org/10.1124/jpet.109.158394>
- Barrea, L., Pugliese, G., Muscogiuri, G., Laudisio, D., Colao, A., & Savastano, S. (2020). New-generation anti-obesity drugs: naltrexone/bupropion and liraglutide. An update for endocrinologists and nutritionists. *Minerva Endocrinologica*, 45(2), 127–137. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.20.03179-X>
- Cooper, S. J., & Al-Naser, H. A. (2006). Dopaminergic control of food choice: contrasting effects of SKF 38393 and quinpirole on high-palatability food preference in the rat. *Neuropharmacology*, 50(8), 953–963. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.01.006>
- Costall, B., Hendrie, C. A., Kelly, M. E., & Naylor, R. J. (1987). Actions of sulpiride and tiapride in a simple model of anxiety in mice. *Neuropharmacology*, 26(2-3), 195–200. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(87\)90209-7](https://doi.org/10.1016/0028-3908(87)90209-7)
- Eilam, D., & Szechtman, H. (1989). Biphasic effect of D-2 agonist quinpirole on locomotion and movements. *European Journal of Pharmacology*, 161(2-3), 151–157. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(89\)90837-6](https://doi.org/10.1016/0014-2999(89)90837-6)
- Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H. R., & Heymsfield, S. B. (2018). Obesity: Pathophysiology and Management. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(1), 69–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>
- Halford, J. C., Wanninayake, S. C., & Blundell, J. E. (1998). Behavioral satiety sequence (BSS) for the diagnosis of drug action on food intake. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 61(2), 159–168. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(98\)00032-X](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(98)00032-X)
- Huang, J. J., Yen, C. T., Liu, T. L., Tsao, H. W., Hsu, J. W., & Tsai, M. L. (2013). Effects of dopamine D2 agonist quinpirole on neuronal activity of anterior cingulate cortex and striatum in rats. *Psychopharmacology*, 227(3), 459–466. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-2965-4>
- Kuo, D. Y. (2002). Co-administration of dopamine D1 and D2 agonists additively decreases daily food intake, body weight and hypothalamic neuropeptide Y level in rats. *Journal of Biomedical Science*, 9(2), 126–132. <https://doi.org/10.1007/BF02256023>
- Kuo, D. Y. (2003). Further evidence for the mediation of both subtypes of dopamine D1/D2 receptors and cerebral neuropeptide Y (NPY) in amphetamine-induced appetite suppression. *Behavioural Brain Research*, 147(1-2), 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.04.001>
- Ladenheim, E. E. (2015). Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 1867–1875. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S58459>
- López-Alonso, V. E., Hernández-Correa, S., Escobar, C., Escartín-Pérez, R. E., Mancilla-Díaz, J. M., & Díaz-Urbina, D. (2023). The central blockade of the dopamine DR4 receptor decreases sucrose consumption by modifying the microstructure of drinking behavior in male rats. *IBRO Neuroscience Reports*, 14, 195–201. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2023.02.001>
- Malmberg, A., & Mohell, N. (1995). Characterization of [3H] quinpirole binding to human dopamine D2A and D3 receptors: effects of ions and guanine nucleotides. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 274(2), 790–797.
- Mirmohammadsadeghi, Z., Shareghi Brojeni, M., Haghighiparast, A., & Eliassi, A. (2018). Role of paraventricular hypothalamic dopaminergic D₁ receptors in food intake regulation of food-deprived rats. *European Journal of Pharmacology*, 818, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.10.028>
- Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological reviews*, 78(1), 189–225. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.1.189>
- Palmiter, R. D. (2007). Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior?. *Trends in Neurosciences*, 30(8), 375–381. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.004>
- Rowlett, J. K., Mattingly, B. A., & Bardo, M. T. (1995). Repeated quinpirole treatment: locomotor activity, dopamine synthesis, and effects of selective dopamine antagonists. *Synapse*, 20(3), 209–16. doi: 10.1002/syn.890200304. PMID: 7570352.
- Rusk, I. N., & Cooper, S. J. (1988). Profile of the selective dopamine D-2 receptor agonist N-0437: its effects on

- palatability- and deprivation-induced feeding, and operant responding for food. *Physiology & Behavior*, 44(4-5), 545-553. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(88\)90317-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(88)90317-4)
- Saebi Rad, F., Haghparast, A. & Eliassi, A. (2020). Ventral Tegmental Area Microinjected-SKF38393 Increases Regular Chow Intake in 18 Hours Food-Deprived Rats. *Basic and Clinical Neuroscience*, 11(6), 773-780. <https://doi.org/10.32598/bcn.11.6.2226.1>
- Shamah-Levy, T., Romero-Martínez, M., Barrientos-Gutiérrez, T., Cuevas-Nasu, L., Bautista-Arredondo, S., Colchero, M.A., Gaona-Pineda, E.B., Lazcano-Ponce, E., Martínez-Barnette, J., Alpuche-Arana, C., Rivera-Dommarco, J. (2022). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales*. Instituto Nacional de Salud Pública.
- Starr, B. S., & Starr, M. S. (1986). Grooming in the mouse is stimulated by the dopamine D1 agonist SKF 38393 and by low doses of the D1 antagonist SCH 23390, but is inhibited by dopamine D2 agonists, D2 antagonists and high doses of SCH 23390. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 24(4), 837-839. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(86\)90421-1](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90421-1)
- Stuchlik, A., Rehakova, L., Rambousek, L., Svoboda, J. & Vales, K. (2007). Manipulation of D2 receptors with quinpirole and sulpiride affects locomotor activity before spatial behavior of rats in an active place avoidance task. *Neuroscience Research*, 58(2), 133-9. doi: 10.1016/j.neures.2007.02.006. Epub 2007 Feb 16. PMID: 17360063.
- Tejas Juárez, J. G., Mancilla Díaz, J. M., Florán Garduño, B. & Escartín Pérez, R. E. (2010). Los receptores dopaminérgicos D2/D3 hipotalámicos participan en la regulación del comportamiento alimentario. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 36(2), 53-69. Recuperado en 17 de agosto de 2023, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-45342010000200005&lng=es&tlng=es.
- Tejas-Juárez, J. G., Cruz-Martínez, A. M., López-Alonso, V. E., García-Iglesias, B., Mancilla-Díaz, J. M., Florán-Garduño, B. & Escartín-Pérez, R. E. (2014). Stimulation of dopamine D4 receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of male rats induces hyperphagia: involvement of glutamate. *Physiology & Behavior*, 133, 272-281. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.04.040>
- Terry, P., Gilbert, D. B. & Cooper, S. J. (1995). Dopamine receptor subtype agonists and feeding behavior. *Obesity Research*, 3 Suppl 4, 515S-523S. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1995.tb00221.x>
- Ukai, M., Nakayama, S., & Kameyama, T. (1988). Apomorphine markedly potentiates naltrexone-induced hypodipsia in the rat. *Brain Research*, 451(1-2), 357-360. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90784-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90784-6)
- Valdés Miramontes, E.H., Enciso Ramírez, M.A., Fonseca Bustos, V. & Pineda Lozano, J.E. (2022). Obesity, energy intake and eating behavior: A review of the main factors involved / Obesidad, ingesta energética y comportamiento alimentario: Una revisión de los principales factores involucrados. *Revista Mexicana de Trastornos Alimentarios/Mexican Journal of Eating Disorders*. 10(3), 308-320. <https://doi.org/10.22201/fesi.20071523e.2019.2.563>
- Wellman P. J. (2008). Systemic mazindol reduces food intake in rats via suppression of meal size and meal number. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 22(5), 532-535. <https://doi.org/10.1177/0269881107083837>
- Yonemochi, N., Ardianto, C., Yang, L., Yamamoto, S., Ueda, D., Kamei, J., Waddington, J. L. & Ikeda, H. (2019). Dopaminergic mechanisms in the lateral hypothalamus regulate feeding behavior in association with neuropeptides. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 519(3), 547-552. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.09.037>
- Zarrindast, M. R., Owji, A. A. & Hosseini-Nia, T. (1991). Evaluation of dopamine receptor involvement in rat feeding behaviour. *General Pharmacology*, 22(6), 1011-1016. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(91\)90570-v](https://doi.org/10.1016/0306-3623(91)90570-v)