

**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, PEDIATRÍA Y RADIOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

Dpto. Farmacología, Pod. y Rad.
Facultad de Medicina

13 - □ - 1998
13 Febrero

27-



[Handwritten signature]
ANTONIO HEVIA ALONSO
DIRECTOR DPTO.

**IMPLICACIÓN DE LOS RECEPTORES GABAÉRGICOS DE LA AMÍGDALA
BASOLATERAL EN EL CONTROL DE LA INGESTA**

11
279
23 ENE. 1998

[Handwritten signature]

ISABEL MARÍA CWIERZ LÓPEZ
Sevilla, 1997

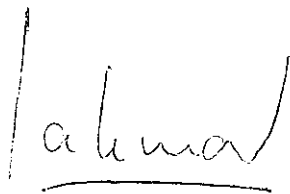
JOSÉ S. SERRANO MOLINA, Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

F. JAVIER MIÑANO SÁNCHEZ, Profesor Titular de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

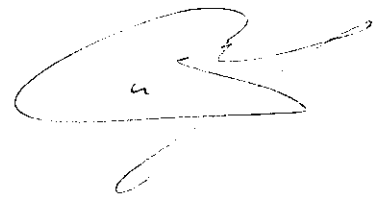
CERTIFICAN:

Que *D^a. ISABEL MARÍA CWIERZ LÓPEZ*, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su tutela y dirección el trabajo "Implicación de los receptores GABAérgicos de la amígdala basolateral en el control de la ingesta", que consideramos satisfactorio para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Sevilla, Diciembre 1997



Prof. J. Miñano Sánchez



Prof. J. Serrano Molina



Isabel María Cwierz López

AGRADECIMIENTOS

A los Directores de esta tesis, Prof. Dr. D. Javier Miñano Sánchez y Prof. Dr. D. José S. Serrano Molina, por su orientación y consejos durante la realización de este trabajo.

Al Prof. F. López Valpuesta, por su colaboración en este estudio.

Al Prof. J. A. Armengol por su asesoramiento en el estudio histológico y anatómico.

A la Secretaria del Depto. Regla Vera Guerrero.

A todo el personal del Área de Farmacología, del Depto. de Farmacología, Pediatría y Radiología.

A José Manuel y Javier por su paciencia.
A mis padres, suegros y cuñada por su apoyo.
A mis hijos, Lydia y Alejandro.

Índice de abreviaturas utilizadas

AA: Área anterior amigdaloidica	GP: Globo pálido
AH: Área hipotalámica anterior	GS: Sensibles a la glucosa
ACo: Núcleo cortical amigdaloidico anterior	GTP: 3',5'-guanointrifosfato
ACTH: Hormona adrenocorticotropa	GVG: γ -vinil-GABA
ADP: Adenosín difosfato	HL: Hipotálamo lateral
AGL: Ácidos grasos libres	5HT: Serotonina
AH: Área hipotalámica anterior	HVM: Hipotálamo ventromedial
AHi: Área de transición amígdala-hipocampo	ICV: Intracerebroventricular
AMPc: 3',5'-adenosinmonofosfato cíclico	IGF: Factor de crecimiento insulínico
ANG II: Angiotensina II	IL: Interleuquina
AOAA: Ácido amino-oxiacético	IP: Intraperitoneal
APir: Área de transición amigdalopiriforme	K⁺: Potasio
3-APA: Ácido 3-aminofosfónico	La: Núcleo lateral de la amígdala
3-APMPA: Ácido 3-aminopropilmetilfosfónico	LaVL: Parte ventrolateral del núcleo lateral
3-APPA: Ácido β -(p-clorofenil) 3-aminopropilfosfónico	LCR: Líquido cefalorraquídeo
BAC: Baclofén	LHRH: Factor liberador de hormona luteinizante
BBS: Bombesina	LOT: Tracto olfatorio lateral
BCCE: β -carbolina-3-carboxilato etil éster	Me: Amígdala medial
BHE: Barrera hematoencefálica	MSH: Hormona estimulante de los melanocitos
BL: Núcleo basolateral de la amígdala	NA: Noradrenalina
BLA: Amígdala basolateral	NMDA: N-metil-D aspartato
BM: Núcleo basomedial de la amígdala	NVM: Núcleo hipotalámico ventromedial
BST: Bed nucleus stria terminalis	NPV: Núcleo paraventricular hipotalámico
BSTI: Bed nucleus stria terminalis (división intermedia)	NPY: Neuropeptido Y
BSTL: Bed nucleus stria terminalis (división lateral)	NT: Neurotensina
BSTM: Bed nucleus stria terminalis (división medial)	O: Oxitocina
BSTV: Bed nucleus stria terminalis (división ventral)	2-OH-S: 2-hidroxi-saclofén
BZD: Benzodiazepina	PAG: Cerebro medio gris periacueductal
Ca²⁺: Calcio	PHAC: Phaclofén
CACA: Ácido cis-4-aminocrotónico	PLCo: Núcleo cortical amigdaloidico posterolateral
CCK: Colecistoquinina	Po: Núcleo talámico posterior
CeA: Núcleo central de la amígdala	PP: Polipeptido pancreático
CGRP: Péptido relacionado genéticamente con la calcitonina de rata	P4S: Ácido piperidina-4-sulfónico
Cl: Ión cloruro	PYY: Péptido YY
ClNa: Cloruro sódico	SLSI: Sustancia innominada sublenticular
CRH: Hormona liberadora de corticotropina	SNC: Sistema nervioso central
DA: Dopamina	SON: Núcleo supraóptico
DAVA: Ácido δ -aminovalérico	SP: Sustancia P
DBI: Inhibidor de la fijación del diazepam	SSADH: Semialdehido succínico dehidrogenasa
DIN: Dinorfina	TACA: Ácido trans-4-aminocrotónico
DMN: Núcleo hipotalámico dorsomedial	TBPS: T- butilbencilfosforotionato
EH: Enfermedad de Huntington	TC: Temperatura corporal
GABA: Ácido γ -aminobutírico	THIP: 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo-(5,4c)piridin-3-ol
GAD: Descarboxilasa del ácido glutámico	TNF: Factor de necrosis tumoral
GABA-T: GABA-transaminasa	TRH: Factor liberador de tirotropina
Gal: Galanina	VIP: Péptido intestinal vasoactivo
GH: Hormona del crecimiento	VPA: Ácido valproico
GHRII: Hormona liberadora de GH	

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. INGESTA	3
1.1. Concepto	3
1.2. Generalidades sobre las bases anatómicas	4
1.3. Regulación de la ingesta de alimentos	6
1.3.1. Sistema central de ingesta	9
1.3.2. Sistema periférico de saciedad	10
1.3.3. Sustancias implicadas en la ingesta	11
1.3.4. Mecanismos intrínsecos	23
1.3.5. Sistema de monitorización metabólico	33
1.3.6. Farmacología	34
1.4. Transcendencia del tema	36
1.4.1. Obesidad	37
1.4.2. Anorexia	44
1.4.3. Bulimia nerviosa	47
1.5. Regulación de la ingesta de agua	47
1.5.1. Control central de la sed	50
1.5.2. Trastornos de la sed	53
2. EL ÁCIDO γ-AMINO BUTÍRICO (GABA)	54
2.1. Historia e importancia	55
2.2. Neuropsicofarmacología	56
2.2.1 Epilepsia	56
2.2.2 Espasticidad	65
2.2.3. Nocicepción	66
2.2.4. Ansiedad	67
2.2.5. Depresión	68
2.2.6. Enfermedad de Huntington	72
2.2.7. Enfermedad de Alzheimer	72
2.2.8. Esquizofrenia	72

2.3. Actividad comportamental y fisiológica	73
2.3.1. Temperatura corporal	73
2.3.2. Otras	73
2.4. Distribución en la amígdala	74
2.5. Síntesis y metabolismo del GABA	76
2.6. Receptores GABAérgicos	80
2.6.1. Receptores GABA _A	83
2.6.2. Receptores GABA _B	89
2.6.3. Receptores GABA _C	92
3. AMÍGDALA	94
3.1. Introducción anatómica	94
3.2. Grupo basolateral	95
3.3. Funciones	98
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	103
MATERIAL Y MÉTODOS	107
1. MATERIAL UTILIZADO	109
1.1. Animales	109
1.2. Fármacos	110
1.3. Instrumental y material quirúrgico	111
1.4. Equipo estereotáxico	111
1.5. Material de microinyección	112
2. CONSTRUCCIÓN DEL MATERIAL	112
1.3. Fabricación de cánulas guías	112
1.4. Fabricación del estilete y caperuzón	113
1.5. Fabricación de cánulas inyectoras	113

3. PROCEDIMIENTOS	114
3.1. Quirúrgicos	114
3.2. Experimentales	115
3.3. Microinyección	116
3.4. Análisis histológico	117
3.5. Análisis estadístico	118
RESULTADOS	119
DISCUSIÓN	191
CONCLUSIONES	201
RESUMEN	205
BIBLIOGRAFÍA	209

INTRODUCCIÓN

1. INGESTA

1.1. CONCEPTO

La ingesta es una forma de comportamiento que tiene una estructura y patrón definidos ¹⁶³, debe ser suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas, pero no demasiada para causar obesidad ¹⁰³. Es por ello que el gasto energético, que es continuo, se contrapesa mediante actos discontinuos, las comidas, que se caracterizan por dos parámetros esenciales ¹⁷⁸.

a) El desencadenamiento, relacionado en primera instancia con el **hambre** que determina el intervalo entre dos comidas ¹⁷⁸. El término hambre significa anhelo vehemente de alimentos y se acompaña de sensaciones o signos físicos, como las contracciones por hambre del estómago, sensación de tensión o corrosión en la boca del estómago (que a veces provocan verdaderos dolores) y mayor tensión e intranquilidad.

b) El cese de la ingesta alimentaria, tomado como criterio de la aparición de la **saciedad** que determina la dimensión de las comidas ¹⁷⁸. Significa satisfacción en la búsqueda del alimento ¹⁰³. Se puede diferenciar entre una saciación somática (presión en el estómago, sensación de repleción) y una saciación psicológica (pérdida de apetencia) ¹⁵³.

En el ser humano actual, el intervalo entre las comidas se halla fijado por las condiciones de comportamiento de la sociedad de la que forma parte. Al individuo no se le exige que tenga hambre para servirle la comida; por otra parte, llega a estar condicionado, como la mayoría de los animales domésticos, para tener hambre a las horas convenidas. En este marco los ajustes de la ración sólo pueden conseguirse modificando la dimensión de la comida. En estado natural, los animales alimentados *ad libitum* presentan una modulación doble, en volumen o cantidad y en frecuencia, de la ingesta de 24 horas. El estudio sistemático de estos dos parámetros (volumen e intervalos) en la rata ha mostrado la existencia de una correlación positiva entre la cantidad de la comida y el intervalo que le sigue. Cabe deducir de ello que el intervalo entre dos comidas se halla en función de la cantidad de metabolitos almacenados a raíz de la comida precedente.

El término **apetito** se utiliza generalmente con el mismo significado que hambre, pero implica deseo por tipos específicos de alimentos en lugar de nutrientes en general. Ayuda a determinar la calidad del alimento a consumir ¹⁰³.

En la rata existe un ciclo circadiano de lipólisis-lipogénesis, de tal forma que este animal desarrolla su actividad y come en exceso durante la noche para poder dormir y esconderse durante el día. El exceso alimentario nocturno va acompañado de lipogénesis y se produce un escape interno de metabolitos. En el curso del día, en cambio, se manifiesta una movilización del exceso acumulado como reserva a lo largo de la noche anterior, los aportes orales se refuerzan mediante un aporte endógeno (lipólisis). El resultado es un acortamiento durante la noche y un alargamiento durante el día de los intervalos posteriores a una cuantía determinada ¹⁷⁸. El movimiento de los metabolitos hacia las reservas lipídicas puede provocarse artificialmente con la inyección de insulina durante el período diurno. También en este caso se constata un acortamiento de los intervalos y, en consecuencia, la disminución de la relación existente entre el intervalo y la dimensión de la comida precedente ¹⁷⁸.

1.2. GENERALIDADES SOBRE LAS BASES ANATÓMICAS

Los centros que desempeñan un papel en el comportamiento alimentario han sido estudiados desde 1939, aunque ya habían sido postulados desde el siglo pasado por los datos derivados de casos de traumatismos y tumores hipotalámicos. Las investigaciones realizadas posteriormente sustentaron la idea de la existencia de un centro específico del hambre (hipotálamo lateral (HL)) y otro de la saciedad (hipotálamo ventromedial (HVM)) ¹⁷⁸, basándose en la reproducibilidad y nitidez de los resultados obtenidos en el hipotálamo, así como en la comodidad conceptual que suponía ese sistema. Las distintas exploraciones demostraron la participación de estructuras extrahipotalámicas, límbicas y corticales, en la manifestación del comportamiento alimentario. Ello es más evidente cuanto más evolucionado sea el animal ¹⁷⁸.

Se cree que las estructuras límbicas suprahipotalámicas ejercen una influencia moduladora sobre los centros hipotalámicos, que transmiten a su vez órdenes a las estructuras límbicas mesencefálicas responsables de la incitación específica y de la ejecución motora del comportamiento apropiado ¹⁷⁸. Esta influencia aumenta en proporción con el grado de "encefalización" de la especie. Así en los mamíferos más evolucionados el comportamiento alimentario puede verse alterado por la sexualidad, las emociones, la cólera, la alegría, y las demás manifestaciones vitales en las que el sistema límbico y la corteza desempeñan un reconocido papel ¹⁷⁸. La regulación del apetito a nivel cerebral hipotalámico (Anand y Brobeck 1951) se

realiza a través de dos centros, un "centro del hambre, de iniciación de la ingesta o alimentario", localizado en la región hipotalámica lateral y un "centro de la saciedad" situado en la región hipotalámica ventromedial ⁸⁷. La estimulación del primero provoca el acto de comer y su destrucción anorexia. La estimulación del segundo, por el contrario, produce cesación de comer, y su lesión hiperfagia, pudiéndose ocasionar el "síndrome de obesidad hipotalámica" (Fig.1). Sin embargo esto no está tan claro, y existen teorías que indican que lo que regula el hipotálamo es el peso corporal y no el consumo de alimentos ⁹¹. Actualmente esta hipótesis bicentral se considera demasiado simplista y lo sabido es que la información y el tratamiento de las informaciones referentes al hambre o saciedad pasan por el hipotálamo ¹⁴¹.

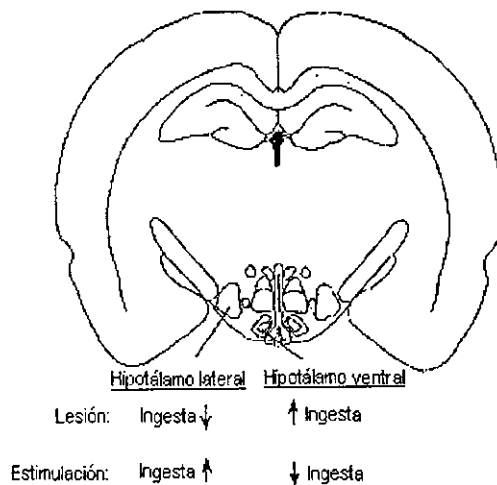


Fig. 1. Sección coronal de un cerebro de ratona mostrando cómo son opuestos los efectos en el HVM e HL resultado de la lesión y estimulación de estas zonas ²⁰².

Apoyando esta hipótesis se ha visto que en el síndrome de Fröhlich (bulimia y obesidad), el HVM es la zona más afectada ²⁰². La hiperfagia y obesidad consecuencia de la lesión del HVM, puede reducirse de modo importante por una vagotomía o por lesión de las células beta de páncreas, por ello parecen estar causadas, en parte, por la hiperinsulinemia ^{122, 202}.

El HL y la sustancia innominada (por registros neuronales realizados en el primate) contienen neuronas que responden a los estímulos de recompensa que representan la visión o el gusto del alimento. Sin embargo estas neuronas cesan de responder si el animal está saciado ²⁰².

Además de las áreas hipotalámicas intervienen de forma más o menos específica en el comportamiento alimentario la amígdala, el putamen, el globus pallidus, el área preóptica, los límites posteriores del hipotálamo, diversas estructuras del tegmento y los núcleos intralaminares del tálamo ¹⁷⁸. La lesión bilateral de los núcleos laterales de la amígdala produce una hiperfagia, que recuerda a la que resulta de la lesión del área medioventral hipotalámica ¹⁷⁸, consumiendo incluso alimentos adulterados y podridos ⁹¹. La lesión bilateral de la porción dorsomediana de la amígdala da lugar a un síndrome de afagia que se parece al obtenido mediante lesiones hipotalámicas laterales ¹⁷⁸. También desempeñan un importante papel las estructuras situadas en la posición más baja del tronco cerebral, como las áreas paramedianas que se encuentran en la proximidad inmediata del núcleo del tracto solitario en el que desembocan las aferencias vagales y gustativas ¹⁷⁸.

Esta base anatómica de la ingesta adquiere una nueva dimensión a raíz del desarrollo de la neuroquímica, haciendo posible la configuración de nuevas vías de comunicación cerebral ¹⁷⁸. Estos mediadores químicos desempeñan un papel fundamental en la ingesta alimentaria y más aún a partir del descubrimiento en el hipotálamo de hormonas conocidas en la periferia. Así la concentración de la insulina es veinte veces mayor a este nivel que en el plasma. Ello da a pensar que el cerebro utilice localmente los mismos péptidos que el cuerpo humano entero para asegurar las funciones metabólicas de sus propias células ¹⁷⁸.

Es de gran importancia considerar que los neurotransmisores implicados en el control de la ingesta de agua y comida producen sus efectos en función de la vía utilizada y del lugar de inyección, además de la influencia de la composición de la comida y de las condiciones previas de saciedad o ayuno del animal.

1.3. REGULACIÓN DE LA INGESTA DE ALIMENTOS

La ingesta de alimentos está controlada, en general en todos los animales, a partir de un peso que se conserva bastante fijo por períodos largos ⁹¹. Así en la naturaleza no existen animales obesos ¹⁴¹. En algunas especies, como la rata, el volumen de alimentos absorbidos se ajusta perfectamente a las necesidades energéticas, ya que el fin es equilibrar el aporte calórico con los gastos de energía, para mantener dicho peso corporal. Hoy día sabemos que las fluctuaciones fisiológicas del peso guardan una relación esencial con las de las reservas energéticas. En

consecuencia, es más correcto hablar de homeostasis energética que ponderal ¹⁷⁷. Sin embargo esta relación es indirecta, e incluso a veces no guardan una relación inmediata ⁹¹.

Una de las grandes nociones introducidas por Claude Bernard es la existencia necesaria de un "medio interno" en torno a las células del organismo que, dentro de ciertos límites, es independiente del medio externo en el que evoluciona el organismo. El medio interno se caracteriza por su gran estabilidad, a pesar de las variaciones del medio externo. Esta estabilidad se describe a menudo mediante el término propuesto por Cannon de homeostasis. La homeostasis de cada componente del medio interno es defendida intensamente por un conjunto de funciones y órganos que aseguran su regulación. Así pues, la regulación es el conjunto de acciones que, en un sistema, tienden a mantener constante un componente ¹⁷⁷.

La ingesta de alimentos depende de factores homeostáticos como p. ej. la concentración baja de glucosa en plasma, y de factores no homeostáticos tales como el sabor de la comida y la variedad de alimentos ²⁰².

Por todo ello, nos interesa conocer cuáles son los mecanismos que adaptan el volumen de las tomas alimentarias a los consumos fisiológicos, y cuáles son pues los factores de regulación del apetito y la saciedad ¹⁴¹. En los humanos, el comportamiento de ingesta diario es constantemente alterado por un número de factores, tanto internos como ambientales, y también por una considerable entrada de conocimientos. Estos moduladores participan en los procesos de toma de decisión y a veces son tan predominantes que ellos mismos determinan el comportamiento. Curiosamente, la forma por la que estos factores moduladores actúan sobre el mecanismo básico está menos investigada y es menos entendida ¹⁷⁸.

Si se consideran períodos relativamente cortos, el peso corporal varía. Lo hace a lo largo del día, en el curso del ciclo sexual y, en especial, en un plazo de varios días en torno a un valor medio (en el sentido estático del término). El período de estas oscilaciones depende de las especies animales y de los individuos y se sitúa entre unos días y unas semanas. Es esta media la que constituye el valor estable de la homeostasis energética ¹⁷⁸. El valor regulado de la energía corporal y en cierta medida del peso, no es obligadamente una línea horizontal, en meseta. Puede ser ascendente (como p. ej. en los animales en crecimiento) o constituir una función matemática cualquiera y característica de la especie (escalonada p. ej. en los animales que hibernan o migran). Cuando la media de las oscilaciones es horizontal, se habla de "homeostasis" del valor en cuestión. Si otra función lineal (en pendiente) o no lineal viene a sustituir a la horizontal habitual, se trata

de una "homeorreusis" (del griego "reusis", flujo, en lugar de "stasis", estancamiento). La homeorreusis representa el aspecto dinámico de la homeostasis ¹⁷⁸.

Mientras muchos agentes parecen inhibir la ingesta en animales, sólo algunos demuestran ser buenos moduladores de la ingesta a largo plazo en humanos. Existen dos principales razones para esta discrepancia: la primera, la mayoría de los experimentos en animales son realizados sobre una única comida, mientras que los estudios en humanos duran semanas; ya que en la mayoría de los casos, los animales sujetos a la administración crónica de incluso los más potentes inhibidores de la ingesta rápidamente desarrollan algún grado de tolerancia. Segundo, cuando se calcula en base a los kilogramos de peso, las dosis administradas a los animales son generalmente mucho más altas y más tóxicas que las administradas al hombre ¹⁶⁶.

La activación de comportamientos de búsqueda de comida parece depender de la interacción de neurotransmisores dentro del sistema nervioso central (SNC). Este sistema ha sido denominado el *sistema central de ingesta*. Un sistema hormonal periférico, implicando fundamentalmente a hormonas gastrointestinales y denominado *sistema periférico de saciedad*, parece ser predominante en la implicación de la tasa de ingesta y mostrando al SNC cuándo son suficientes los nutrientes que han sido ingeridos. Otros sistemas tales como el *sistema de saciedad específico sensorial* permite al organismo llegar a la saciedad para un nutriente pero todavía mantiene el apetito para un nutriente diferente. Finalmente, el *sistema de monitorización metabólica* provee información al sistema de ingesta central concerniente a la utilización de energía ¹⁶⁹ (Fig. 2).

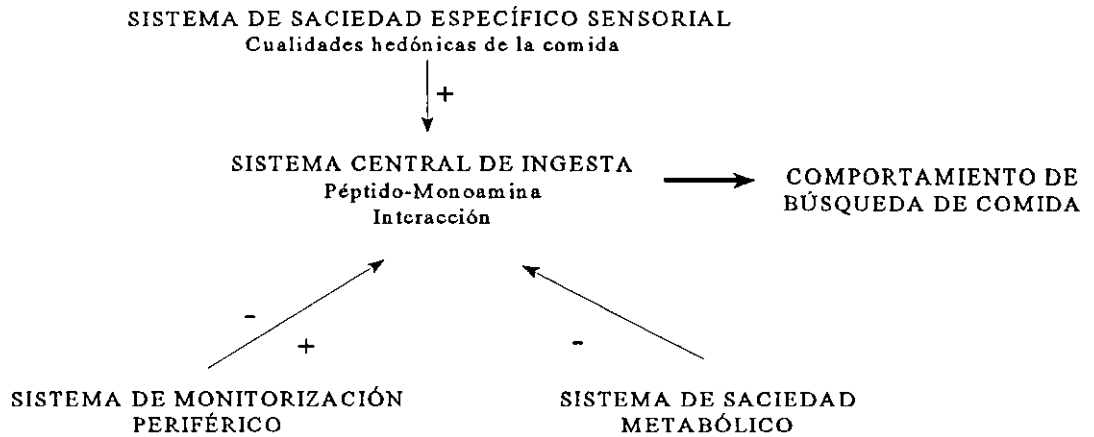


Fig. 2. Representación esquemática de la integración de los componentes que intervienen en la ingesta.

1.3.1. Sistema central de ingesta

Se suele considerar al hipotálamo como el centro de integración de la conducta relacionada con la ingestión de alimentos ⁸⁷. La conducta alimentaria está determinada por factores muy variados, que constituyen un complejo conjunto de estímulos metabólicos y nerviosos, los cuales vehiculizados por vía humoral y nerviosa, llegan al hipotálamo donde se integran e interpretan ⁸⁷ (Tabla I). La historia de los trabajos experimentales sobre los mediadores químicos a nivel central se inicia en los primeros años 60, cuando Grossman implantó en el HL microcánulas que permitían introducir cantidades mínimas de sustancias. Este autor observó que las sustancias colinérgicas (carbacol) provocaban una toma de agua casi inmediata, en tanto que las sustancias noradrenérgicas introducidas por la misma cánula suscitaban la toma de alimento, incluso en ratas saciadas ¹⁷⁸.

Tabla I. Sustancias que aumentan o disminuyen la ingesta tras su administración central ^{161, 166, 240}.

	<u>Aumentan la ingesta</u>	<u>Disminuyen la ingesta</u>
Monoamina	Noradrenalina (α -agonista) Dopamina	Adrenalina β -agonistas Dopamina Serotonina
Péptidos	Péptidos opioides Neuropéptido Y Galanina Hormona liberadora de hormona del crecimiento	Factor liberador de corticotropina Hormona liberadora de tirotropina Histidil prolina diciticlopiperazina Neurotensina Bombesina Calcitonina Colecistoquinina (variabilidad de especies) Glucagón Insulina Factor de crecimiento insulínico
Aminoácidos	GABA (muscimol)	GABA
Miscelánea	Acetilcolina Benzodiazepinas Calcio	Acetilcolina Adenosina Prostaglandinas D-fenfluramina

1.3.2. Sistema periférico de saciedad

El sistema periférico de saciedad parece enviar sus señales al cerebro a través tanto de sistemas mensajeros neuronales como hormonales. Se han utilizado diferentes tipos de experimentos para demostrar la existencia de un sistema de saciedad periférico. Estos estudios han demostrado claramente la presencia de factores circulantes de saciedad. Además, han demostrado que estos factores pueden ser liberados desde el estómago, duodeno e ileón ¹⁶⁹. Así pues, el alimento en el aparato digestivo puede causar la secreción de hormonas gastrointestinales y de otra proveniencia que inhiben el consumo de otros alimentos ⁹¹. Los estudios pioneros de Gibbs y Smith (1973) sugirieron que uno de estos factores liberados desde el duodeno era la

colecistoquinina. Subsecuentemente, otras hormonas gastrointestinales han mostrado inhibición de la ingesta. Éstas incluyen la bombesina, el péptido liberador de gastrina, somatostatina y glucagón.

1.3.3. Sustancias implicadas en la ingesta

1.3.3.1. Monoaminas

La inyección de *noradrenalina (NA)* en el SNC aumenta la ingesta de comida, con particular preferencia de comida rica en carbohidratos^{166, 169}; el incremento de la ingesta es debido más a un aumento en el tamaño de la comida que de la frecuencia¹⁶⁶. Este efecto es mediado a través de receptores α_2 -adrenérgicos dentro del núcleo paraventricular hipotalámico (NPV)¹⁶⁹. La NA endógena es liberada en el hipotálamo medial en asociación con la ingesta. El sistema de ingesta α_2 -adrenérgico parece ser específicamente responsable del inicio de la ingesta siguiendo el comienzo del ciclo nocturno. Esto parece estar relacionado con un aumento de la liberación de NA endógena y una alteración en la sensibilidad del NPV¹⁶⁹. El NPV es el sitio más efectivo para aumentar la ingesta¹⁸⁸, respuesta mediada por los receptores α_2 -adrenérgicos¹³⁷. La glucosa parece específicamente modular la densidad del receptor α_2 -adrenérgico¹⁶⁹.

Los efectos facilitadores de la administración central de NA requieren un vago intacto y son abolidos por adrenalectomía, pudiendo ser restaurados con la administración de corticosterona¹⁶⁶.

La NA puede también suprimir la ingesta. Este efecto puede requerir dosis mayores de NA y parece surgir de localizaciones anatómicas diferentes: el lugar más sensible para la supresión adrenérgica de la ingesta es el área perifornical del HL^{136, 237}. En el HL la activación de receptores β -adrenérgicos disminuye el apetito¹³⁹. Las neuronas noradrenérgicas en el hipotálamo implicadas en la ingesta y saciedad son activadas por receptores gastrointestinales¹⁷³.

La *serotonina (5HT)* ha sido implicada desde hace muchos años en el control del SNC sobre la ingesta¹²¹. Así tratamientos farmacológicos que modifican el metabolismo de la 5HT provocan alteraciones cuantitativas y cualitativas de la ingesta. Agonistas y antagonistas de la 5HT, que incrementan las concentraciones sinápticas de ésta, provocan disminuciones dramáticas en la ingesta de humanos y animales^{91, 166, 220}. Además, los estudios de las características de esta

anorexia, para la mayoría, informan de una disminución preferencial en el consumo de carbohidratos con un ahorro e incluso potenciación de la ingesta de proteínas^{166, 220}. Por lo tanto, se ha argumentado que la 5HT juega un papel en la regulación de las proporciones relativas de macronutrientes de la ingesta animal, una hipótesis que algunos cuestionan²²⁰ y otros consideran un mito¹⁶⁹. La noción de que la 5HT está implicada en el comportamiento alimenticio está derivada de observaciones del descenso de ingesta con incrementos de 5HT²²⁰. Tales observaciones podrían ser el resultado, sin embargo, de una inhibición comportamental no específica^{139, 220}.

La administración intracerebroventricular (ICV) de 5HT es efectiva suprimiendo la ingesta de comida a altas dosis, de 30-100 µg. La inyección hipotalámica de 18-20 µg produce una reducción significativa de la ingesta. Otras investigaciones con dosis más bajas a nivel hipotalámico, de 5 µg, son generalmente inefectivas en esta supresión²⁵⁵. La privación de comida disminuye la respuesta facilitadora de las neuronas del HVM a la 5HT¹⁸¹.

Numerosos estudios han sugerido que la 5HT reduce la ingesta actuando dentro del NPV. Actualmente se considera que la activación del receptor 5HT_{1A} aumenta la ingesta. Es posible que esto ocurra secundariamente a la activación de receptores presinápticos, resultando en un descenso de 5HT sináptica¹⁶⁹.

También se quiere implicar como mediador, al menos en parte, a la hormona liberadora de corticotropina en la acción central anorexígena de la 5HT¹³⁵.

Los efectos del tratamiento agudo con 5HT en la ingesta han sido documentados e investigados con bastante profundidad. Es conocido que la administración sistémica de 5HT, que no cruza la barrera hematoencefálica (BHE) y debe, por consiguiente, actuar de forma periférica, produce un efecto anoréxico dosis dependiente, que no es causado por una alteración sensoriomotora o locomotora o por la producción de una aversión a gusto condicionada^{74, 121}. Además, la 5HT produce la secuencia comportamental completa de la saciedad y ha sido argumentado que la 5HT debe ser considerada como una posible señal periférica de saciedad, aunque se ha informado recientemente que la 5HT no proporciona una señal adecuada de completa saciedad en ausencia de entrada postingesta, como puede ocurrir en ratas a las que se les ha puesto una cánula gástrica. El efecto anoréxico de la 5HT es atenuado, aunque no bloqueado completamente, por el antagonista específico 5HT₂ periférico xilamidina, sugiriendo la implicación en su mediación de subtipos de receptores tanto 5HT₂ como no-5HT₂⁷⁴.

Investigaciones más recientes en los sistemas 5HT han demostrado que el agonista al receptor postsináptico 5HT no solamente produce una marcada anorexia en ratas, sino que también aumenta la respuesta anoréxica de ratas a dietas desequilibradas en aminoácidos. El subtipo de receptor 5HT₃ fue el primer mediador implicado en el efecto anorexígeno de la dieta desequilibrada en aminoácidos. El receptor 5HT₄ no está implicado en este mecanismo¹²¹. Respecto al receptor 5HT₁, se disminuye la ingesta con la activación del 5HT_{1B} y 5HT_{1C}, pero no con el 5HT_{1A}¹¹⁵.

Bajas dosis de *agonistas dopaminérgicos* aumentan la ingesta, mientras que dosis más altas producen estereotipias e inhibición de la ingesta. Los niveles de *dopamina (DA)* aumentan en el núcleo accumbens durante la ingesta^{45, 164} y la estimulación eléctrica del HL. Estos estudios sugieren que, al menos en algunas áreas, la DA incrementa fisiológicamente la ingesta. Los efectos de la DA en la ingesta parecen estar muy relacionados con los efectos de opioides sobre ésta¹⁶⁹.

Los efectos de DA y agonistas del receptor dopaminérgico han generado de alguna forma resultados conflictivos. Tanto agonistas como antagonistas del receptor de DA disminuyen la ingesta de comida. La existencia de múltiples subtipos de receptores de DA ha permitido su evaluación en la ingesta de comida, particularmente de los subtipos D₁ y D₂. Se han estudiado los efectos sobre la ingesta en diferentes condiciones y en distintos tipos de comida de agonistas D₁ (SK-38393), D₂ (N-0437, RU-24926, (+)-4-propil-9-hidroxinaptoxazina y lisuride) y antagonistas D₁ (SCH-23390) y D₂ (haloperidol, YM-09151-2 y racloprida)¹¹¹.

1.3.3.2. Péptidos

A nivel central se conoce un gran número de péptidos que influyen en la ingesta de comida. El *glucagón* e *insulina* se sitúan entre los más potentes de aquellos que inhiben la ingesta de comida pero varios otros incluyendo *hormona liberadora de corticotropina*, *bombesina*, *calcitonina*, *factor liberador de tirotrópina*, *histidil prolina dicitropiperazina* y *neurotensina* también reducen la ingesta de comida. Solamente un pequeño número de péptidos incrementan la ingesta de comida, en los que se incluyen *β-endorfina*, *dinorfina*, *neuropéptido Y*, *galanina* y *hormona liberadora de hormona del crecimiento*^{240, 256}.

Está establecido que la inyección de *neurotensina (NT)* ICV suprime la ingesta de comida en ratas deprivadas. Tales hallazgos sugieren que la NT actúa en lugares dentro del SNC ²⁴⁷. La ingesta de comida es suprimida por inyección local de NT en varias regiones cerebrales incluyendo el HVM, el NPV ¹⁶⁶, y el área tegmental ventral ²⁴⁷. La sustancia negra también está implicada en el efecto anorexígeno de la NT ²⁴⁷. Quedan por investigar otros lugares que puedan mediar este efecto ²⁴⁷.

El *factor liberador de tirotrina (TRH)* y su metabolito, *histidil prolina diciticlopiperazina*, también disminuyen la ingesta de comida bajo ciertas circunstancias ¹⁶⁶.

Respecto al *sistema opioide de ingesta* está completamente establecido que los antagonistas opioides disminuyen la ingesta en una variedad de especies, incluyendo humanos ^{166, 169, 186}. Los opioides de acción central la incrementan ⁹¹; este efecto puede ser debido, al menos en parte, a que los opioides median un aumento en la palatabilidad o valor gratificante de la comida ^{21, 98}. Los estudios disponibles sugieren que los opioides juegan un papel en el reconocimiento de comidas grasas de gran apetencia y en el rechazo de comidas envenenadas. Los receptores opiáceos que afectan a la ingesta son más densos en el NPV e hipotálamo perifornical y menos densos o de menor respuesta en el dorsomedial y HVM ²⁶¹. Numerosos estudios farmacológicos sugieren que el receptor κ -opioide es el receptor predominante implicado en la modulación de la ingesta de comida ^{166, 169}. Así agonistas del receptor κ como la ketociclazocina y el tartrato de butorfanol pueden ser los más potentes incrementadores de ingesta en relación a otras clases de agonistas opiáceos. El endógeno κ -agonista, dinorfina, es un estimulador central potente de la ingesta, de su iniciación ^{24, 166, 169, 249}. En una comparación de los agentes κ , existe una relación inversa entre la especificidad del receptor y la cantidad de comida consumida ²⁰³. El sistema de ingesta κ -opioide parece estar situado en el NPV y en el núcleo accumbens, mientras que los receptores opioides μ dentro de la amígdala parecen también estar implicados en la modulación de la ingesta (particularmente ricos son los núcleos lateral y basolateral) ^{97, 169, 228}. Los opioides hiperpolarizan células no piramidales en la amígdala lateral ²²⁹. En el HVM son más importantes los μ agonistas y en el HL los κ ¹⁰² en relación a la ingesta. Otros péptidos opioides como la β -endorfina y el análogo del receptor δ D-ala2D-leu5-enkefalina también estimulan la ingesta tras su administración central ¹⁶⁶.

Los antagonistas opioides, como la naloxona y la naltrexona, reducen diferentes formas de ingesta ¹¹¹. La naloxona disminuye la ingesta de las ratas bajo una gran variedad de condiciones,

incluyendo la ingesta espontánea, inducida por inanición, inducida por NA, inducida por muscimol, inducida por 2-deoxiglucosa, e inducida por estrés ¹⁶⁶. Sin embargo, la naloxona antagoniza pobremente la ingesta inducida por inanición crónica, ingesta e hipoglucemia por insulina, sugiriendo que el sistema opioide no es el único sistema de ingesta ¹⁶⁶. Las reducciones pueden ser farmacológicamente moduladas por emparejamiento de un antagonista opioide con otro fármaco bioactivo, como un antagonista del receptor serotoninérgico. Por ejemplo, ocurren mayores reducciones en la hiperfagia siguiente a la privación de comida siguiendo un cotratamiento con naloxona y 5 hidroxitriptófano que con naloxona sólo. Además, también se obtienen mayores reducciones en la hiperfagia siguiente tanto a la privación de comida o 2-deoxi-D-glucosa siguiendo un cotratamiento de un antagonista 5HT₃, ICS 205930, y un antagonista opioide general en relación a un antagonista opioide sólo. El cotratamiento de un antagonista general serotoninérgico, o bien antagonistas de 5HT₂, con antagonistas opioides no produce tales efectos. Más aún, el cotratamiento de naltrexona con antagonistas 5HT₂ o 5HT₃ produce mayores reducciones en la hiperfagia por insulina que la producida por naltrexona sola. Por el contrario, mientras la naltrexona inhibió tanto la ingesta de sucrosa o dextrina maltosa, este efecto fue eliminado o retrasado cuando la naltrexona fue administrada con el antagonista de 5HT₂, ritanserina ¹¹¹.

También se observan relaciones entre los sistemas opioide y dopaminérgico para la ingesta de comida. Los agonistas opioides estimulan la ingesta cuando son administrados en células ricas en DA y regiones terminales como el área tegmental ventral y el núcleo accumbens ^{8, 111}. La microinyección de haloperidol en este último lugar también estimula la ingesta de comida. El cotratamiento de antagonistas D1, agonistas D2 o antagonistas D2 con naltrexona produce una mayor inhibición de la ingesta inducida por privación que la naltrexona sólo ¹¹¹.

El *Neuropéptido Y (NPY)* es un péptido de 36 aminoácidos, aislado originalmente del cerebro (hipotálamo) porcino por Tatemoto ^{134, 166}, que aumenta poderosamente la ingesta de comida tras su administración central ^{77, 169}. Pertenece a la familia de los polipéptidos pancreáticos y parece coexistir en las neuronas que contienen NA ¹⁶⁶. El NPY ha sido implicado también en la modulación del humor, excitabilidad cerebrocortical, relación hipotalámico-pituitaria, fisiología cardiovascular, función simpática ⁷⁷ y comportamiento sexual ¹³. El incremento de comida es altamente específico para las comidas ricas en carbohidratos ^{14, 138, 169}. Su lugar de acción parece

ser en el hipotálamo anterior ventromedial y en estructuras asociadas con el cuarto ventrículo. La administración de NPY revierte la anorexia producida por lesiones hipotalámicas laterales ¹⁶⁹.

La administración central repetida de NPY o de la sustancia relacionada con él, el péptido YY (PYY), permite continuar la hiperfagia y ganancia de peso ¹⁶¹. La tolerancia al efecto orexígeno de este péptido no aparece. Hay, sin embargo, distensión gastrointestinal masiva asociada con la administración repetida de estos péptidos. Esto sugiere que las señales centrales de ingesta pueden dominar las señales periféricas de saciedad. La hiperfagia pasiva, la distensión estomacal, y la selectividad por los carbohidratos producidas por la inyección central de NPY ha llevado a la sugerencia de que tanto NPY como PYY juegan un papel en la patofisiología de la bulimia ¹⁶⁹.

El NPY ejerce sus efectos a través de varios subtipos de receptores acoplados a proteínas G ¹⁴⁷. Sin embargo el significado biológico del NPY es difícil de establecer debido a la falta de antagonistas farmacológicos ⁷⁷ específicos que inhiban la ingesta inducida por el NPY; hasta el presente los desarrollados se enfocan al control vascular y es improbable que puedan cruzar la BHE ¹⁴⁷. Podrían representar un tratamiento potencial para las enfermedades cardiovasculares y la obesidad, de considerable atractivo para la industria farmacéutica ^{12, 147, 166}.

En un estado de saciedad, la ingesta de comida inducida por el NPY es suprimida por el antagonista opioide naloxona, sugiriendo que el NPY puede ejercer su efecto por la vía de activación de los péptidos endógenos opiáceos, que se sabe que actúan estimulando la ingesta de comida en varias especies ²¹¹.

El NPY aunque se encuentra ampliamente distribuido en las neuronas del sistema nervioso central y periférico, alcanza altas concentraciones dentro del NPV ^{14, 15} donde coexiste con un neurotransmisor clásico como es la 5HT ³⁶. Algunas líneas sugieren que el NPY hipotalámico y la 5HT pueden interactuar de forma contraria en el control de la ingesta. En el caso del NPY, es un potente estímulo que induce a la ingesta en ratas saciadas de cualquier manera cuando es inyectado en el NPV directamente. Contrariamente, la 5HT y sus agonistas inhiben la ingesta cuando se inyectan tanto periféricamente como directamente en el NPV. Sin considerar la consumición de macronutrientes específicos, la ingesta inducida por NPY en el NPV parece ser selectiva para carbohidratos mientras que el aumento de actividad neural central está asociado con la inhibición selectiva de ingesta de carbohidratos. Los modelos de variaciones diurnas en los niveles endógenos de NPY y 5HT en el NPV son similares, mostrando ambos un pico en la

máxima oscuridad, que es cuando las ratas normalmente inician su gran actividad de ingesta. En base a estas observaciones, algunos han sugerido que ambas sustancias neuroquímicas pueden estar implicadas en la regulación de la ingesta de comida y la homeostasis de energía. De hecho, se ha sugerido que el NPY puede ejercer su efecto hiperfágico actuando directamente en el sistema 5HT³⁶.

El efecto sobre la ingesta del NPY no es bloqueado por el antagonista α fentolamina⁴⁶, pero es disminuido por la naloxona y el antagonista de la DA, haloperidol¹⁶⁶. El antagonista α_2 -adrenérgico yohimbina reduce la ingesta inducida por NPY, pudiendo esta acción estar mediada por este receptor al menos parcialmente. Se sugiere también la participación del 3',5'-adenosinmonofosfato cíclico (AMPC) y la implicación de la proteína G sensible a la toxina pertusis⁴⁶.

La temperatura ambiente modifica la acción central del NPY sobre la ingesta cuando éste es administrado ICV²⁸.

La *galanina* (*Gal*), un péptido de 29 aminoácidos, se halla en altas concentraciones en el NPV¹⁶⁹. Tiene múltiples efectos biológicos. Inhibe la liberación de insulina inducida por glucosa, la liberación de acetilcolina y el glutamato hipocampal pero no la liberación de ácido gamma-aminobutírico, y baja la excitabilidad espinal y de disparo de las neuronas del locus coeruleus. Estimula la ingesta de comida y la liberación de hormona del crecimiento, ya sea intrahipotalámica o en inyección ICV. Las acciones de la Gal son mediadas por vía de su alta afinidad a la proteína G_i/G_o - receptores acoplados- implicando sistemas efectores tales como canales de K^+ , Ca^{2+} y adenilciclase¹¹. Inyecciones de Gal en el NPV activan el comportamiento de ingesta. Este incremento es parcialmente dependiente de la activación de receptores α_2 -noradrenérgicos^{169, 232}. Gal tiene efectos complejos en la ingesta de macronutrientes, con aumento de comida carbohidratada y grasa durante diferentes fases del ciclo de ingesta. Estos hallazgos son compatibles con un papel de la Gal en la modulación del ritmo circadiano de ingesta¹⁶⁹.

Los agonistas de los receptores de Gal tienen aplicaciones terapéuticas en el tratamiento del dolor crónico y en la prevención del daño isquémico. Los antagonistas del receptor de Gal tienen potencial terapéutico en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, depresión, y desórdenes de ingesta¹¹.

La *hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)* aumenta la ingesta de comida tras su administración central. Este efecto es atenuado por antagonistas opioides como la naloxona ¹⁶⁹.

La sustancia más importante implicada en el control hipotalámico de la función hipotalamo-hipofiso-adrenal es la *hormona liberadora de corticotropina (CRH)* ¹³⁵. Este neuropéptido, que es sintetizado y liberado desde la división parvocelular del NPV, es un potente liberador de hormona adrenocorticotropa (ACTH), y también muestra otras acciones extrahipofisiotropas que incluyen la inhibición de la entrada de energía y la activación del sistema nervioso simpático y por lo tanto el gasto energético ¹³⁵. La CRH administrada en el cerebro (específicamente produce su efecto en el NPV) inhibe potentemente la ingesta. Esta inhibición de la ingesta está asociada con un incremento del acicalamiento, lo que sugiere un efecto saciante. Es la única sustancia capaz de inhibir la ingesta estimulada por una gran variedad de condiciones, tales como el hambre, y la ingesta inducida por un alto número de agentes farmacológicos, como muscimol, NA, dinorfina o insulina ¹⁶⁹. Tanto los antagonistas CRH como el antisuero CRH revierten parcialmente la anorexia inducida por estrés, sugiriendo un papel fisiológico para la CRH en la modulación de la ingesta de comida ¹⁶⁹. Se ha postulado que la anorexia producida por 5HT es debida a la liberación de CRH, mientras que la NA aumenta la ingesta por inhibición de la liberación de CRH ¹⁶⁹.

La *colecistoquinina (CCK)* es la mejor estudiada de los posibles agentes de saciedad. Reduce la ingesta en muchas especies incluyendo la humana ^{166, 168, 169}. La CCK es una hormona polipeptídica que fue aislada por primera vez en 1971 por Mutt y Jorpes como una hormona de 33 aminoácidos del tracto gastrointestinal porcino ¹⁶⁷. Posteriormente se ha visto que la porción activa de la molécula consiste en los ocho aminoácidos carboxiterminales (CCK-8). También se ha demostrado que la CCK tiene acciones tanto a nivel del tracto gastrointestinal como en el SNC ^{166, 169}. El mecanismo por el que se limita la ingesta de comida es desconocido, parece ser diferente en las distintas especies ¹⁶⁶ y puede en parte estar relacionado con su capacidad para enlentecer el vaciamiento gástrico, pero esto no explica por completo los efectos de la CCK. Así, un componente más importante del efecto de la CCK en la naturaleza parece ser el paracrino o de lazo corto. La CCK liberada desde el duodeno parece estimular fibras vagales ascendentes llevando mensajes al núcleo del tracto solitario. Está ahora en controversia si el efecto más

importante de saciedad de la CCK es ejercido a este nivel o a través de proyecciones al NPV del hipotálamo ^{168, 169}. Existen evidencias de que la liberación de catecolaminas, parcialmente, media el efecto de la CCK-8 ⁷⁸.

Se han empleado muchos esfuerzos para demostrar que la CCK es un agente aversivo más que saciante ^{166, 169}. Debido a la imposibilidad de comprender que los efectos locales o paracrinos no puedan ser relacionados con los niveles de hormona circulante. En animales, Billington y cols., utilizando diferentes modelos de saciedad, finalmente demostraron convincentemente que la CCK-8 actúa como un verdadero agente de saciedad más que como un aversivo, como es el cloruro de litio ^{166, 169, 253}. Otro efecto de la CCK es el hallazgo un tanto sorprendente de los receptores de CCK median el aumento de retención de memoria producida por la ingesta ⁸⁵. Este efecto también parece estar mediado a través de fibras ascendentes del vago y posiblemente a través de proyecciones desde el núcleo del tracto solitario a través de la estría terminalis a la amígdala ^{79, 168}. El aumento de memoria parece estar mediado por la vía de los efectos de recompensa de comida ⁷⁹.

Recientemente, dos líneas de evidencia parecidas han dado un papel fisiológico para la CCK en la modulación de la saciedad. La primera, los niveles circulante de CCK hallados tras la administración intraperitoneal (IP) de CCK-8 a dosis que inhiben la ingesta de comida son similares a los niveles hallados tras la ingestión de comida. Segunda, un antagonista altamente específico de la CCK, la L-364,718, incrementa la ingesta de comida tras una comida normal. En general, estos y otros estudios sugieren que la CCK es responsable del 10 al 20% del efecto saciante implicado en la terminación de una comida.

La inyección de CCK en el hipotálamo disminuye también la ingesta, por lo que se piensa tiene acción central y periférica. Los receptores periféricos para esta hormona (CCC-A) son diferentes de los centrales (CCC-B), inhibiendo los antagonistas selectivos para uno y otro la saciedad; sin embargo aunque los antagonistas de los receptores CCC-A inhiben los efectos anorexígenos de la CCK inyectada en la perifería, los antagonistas de la CCK-B no lo hacen. Los antagonistas de los CCC-B son 100 veces más potentes para inhibir la saciedad que los antagonistas de los receptores CCC-A. Así pues los receptores centrales son los más importantes ^{91, 139}. Es posible que la CCK circulante llegue a los receptores centrales localizados en el HVM, ya que parte de éste se encuentra fuera de la BHE ⁹¹.

La *bombesina* (BBS) es un tetradecapéptido aislado originalmente de la piel de la rana *Bombina bombina*^{7, 166, 167}. Este péptido afecta a la ingesta de comida, bebida y a la temperatura en la rata^{7, 161, 226}. Su administración periférica reduce el tamaño de la ingesta de forma dosis-dependiente, incluso en el ser humano²²⁵. Su administración central también disminuye la ingesta¹⁵⁴. Parece ser que el lugar de acción periférico inicial es el intestino, ya que la desconexión de las vías neurales que conectan esta víscera con el cerebro bloquea el efecto de la BBS en la ingesta²²⁵. La BBS periférica no tiene efecto en la ingesta de agua, ni efectos significativos en la actividad locomotora de las ratas^{166, 167}. El lugar de acción de la BBS a nivel central parece ser el HL¹⁶⁶. Como la auténtica BBS no existe en los mamíferos, se considera al péptido liberador de gastrina como su representante endógeno al mostrar características inmunológicas parecidas⁷.

Lugar de liberación

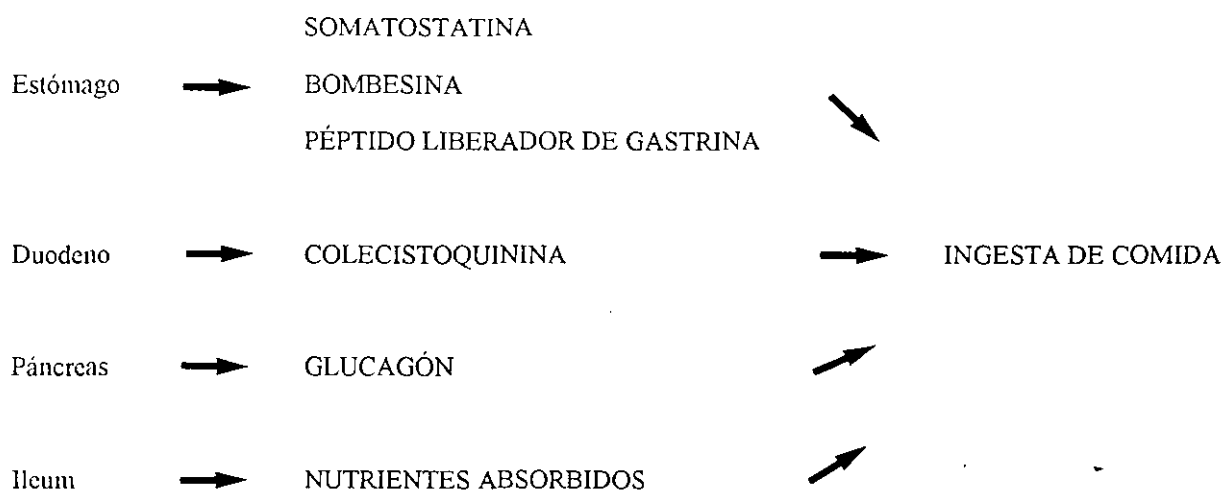


Fig. 3. Representación diagramática de los efectos aditivos de la liberación de hormonas gastrointestinales tras la ingesta de comida para producir saciedad en respuesta a la absorción de nutrientes¹⁶⁹.

Los efectos de la CCK, glucagón, y somatostatina parecen ser aditivos, alcanzando hasta el 50% del efecto saciante en una comida normal. BBS y el péptido liberador de gastrina parecen producir sus efectos tanto por promover la liberación de CCK como por una acción independiente de la liberación de CCK. Tanto BBS como glucagón inhiben la ingesta en humanos (Fig. 3).

La *somatostatina* inhibe pobremente la ingesta en animales deprivados de comida ¹⁶⁶. A nivel central los efectos son contradictorios, intentándose relacionarla con la GHRH ⁸¹.

En 1924 Babour demostró que la *insulina* estimulaba la ingesta tanto en niños malnutridos como normales. Este fenómeno es reconocido hoy, cuando la insulina dada a pacientes obesos tipo II con diabetes mellitus lleva a hiperfagia y aún más ganancia de peso, y puede más que los consejos médicos. Un hecho todavía no plenamente resuelto es que, en monos, la administración central de insulina disminuye la ingesta de comida. Es posible que este efecto de la insulina sea secundario a su capacidad farmacológica para activar receptores de *factores de crecimiento insulínicos* (IGF), ya que IGF es un agente anorexígeno importante cuando se administra ICV.

La *motilina* es un péptido de 22 aminoácidos que está asociado con complejos interdigestivos mioeléctricos, y que incrementa la ingesta tras su administración periférica, posiblemente debido a su capacidad para incrementar la tasa de vaciamiento gástrico ¹⁶⁷.

La *calcitonina*, hormona secretada por el tiroides y cuya función es reducir el nivel de calcio sanguíneo, es un potente agente anorexígeno en ratas, y su liberación sigue a la comida ¹⁴¹. Es un inhibidor muy potente de la secreción ácida gástrica cuando es administrado ICV ⁶⁰. El efecto anorexígeno de la calcitonina es mil veces más importante en inyección intracerebral que en inyección periférica, probablemente porque hay receptores de calcitonina en la superficie de las neuronas cerebrales ¹⁴¹. Parece producir este efecto por inhibición de la recaptación de Ca^{2+} en el hipotálamo ^{166, 169}. El péptido relacionado genéticamente con la calcitonina de rata (CGRP) inhibe la ingesta cuando es inyectado en el cerebro, sin embargo es mucho menos potente que la calcitonina de salmón como agente anorexígeno ⁴⁷. La amilina, un péptido de 37 aminoácidos de la familia de CGRP, aislado originalmente de los depósitos amiloides del páncreas de pacientes diabéticos no insulino dependientes, también inhibe la ingesta en inyección intrahipotalámica ⁴⁷.

Knoll ha aislado y parcialmente purificado dos glicoproteínas denominadas *sacietinas I y II*, del suero humano. La sacietina también está presente en la circulación de otras especies incluyendo roedores, ungulados y aves. Esta proteína reduce la ingesta de comida tras la administración ICV, intravenosa, subcutánea y oral ¹⁷. Sus efectos son particularmente duraderos (24 a 48 h) comparados con los efectos (15 a 60 min) de las hormonas gastrointestinales de saciedad. Se ha sugerido que la sacietina circula como una molécula inactiva y que es activada por "señales" generadas desde el tracto gastrointestinal durante la ingestión de comida ^{167, 169}. La sacietina no altera la ingesta de agua ¹⁶⁷. La infusión ICV de sacietina de rata, además de la

supresión de la ingesta conduce a una disminución prolongada del peso corporal ¹⁷. El estado exacto de "sacietinas" están a la espera de la caracterización completa de sus estructuras e identificación de sus lugares de acción ¹⁶⁹.

La *hormona del crecimiento (GH)* tiene efectos anabólicos e incrementa el apetito. Recientemente se ha demostrado que la GH produce una rápida ganancia de peso en individuos mayores con severa malnutrición.

1.3.3.3. Miscelánea

Las *hormonas esteroideas* también aumentan el apetito, posiblemente por modulación del tono opioide (esteroides sexuales) o por modulación de la actividad norepinefrínica y de CRH en el hipotálamo ¹⁶⁹, e incluso podría ser por la potenciación de los receptores GABA_A a nivel hipotalámico ^{148, 257}.

Aparte de las ya discutidas, otras sustancias han demostrado disminuir la ingesta tras su inyección central. Se incluyen las *prostaglandinas* y *péptidos relacionados con genes* ^{122, 167, 169}.

El aumento de ingesta es más marcado cuando la microinyección de un exceso de iones *calcio* se realiza a nivel del hipotálamo rostral y posterolateral ¹⁷².

Los antagonistas histaminérgicos estimulan el apetito, en particular el bloqueo de los H₁, no así de los H₂ y H₃. Estos tres tipos de receptores han sido detectados en el SNC ²²⁶.

El *factor de necrosis tumoral (TNF)* y la *interleuquina-1α (IL-1α)* suprimen la ingesta de comida de forma dosis-dependiente, tanto en administración central como periférica ²⁶⁶. Muchos efectos biológicos han sido atribuidos a *IL-1β*, incluyendo analgesia, disminución de la ingesta, hipoglucemia, e incremento de la temperatura. Sin embargo no está claro si estos efectos son directos y si están mediados de forma central o periférica ¹⁵⁹.

Aunque la anorexia es generalmente aceptada como un efecto indeseable de la infección, algunos autores como Murray y Murray demostraron un valor de supervivencia en la fase temprana de defensa del huesped, ya que así se disminuye la disponibilidad de los nutrientes esenciales para el crecimiento de los microorganismos ¹¹⁴.

1.3.4. Mecanismos intrínsecos

Son aquellas señales fisiológicas relacionadas con el control de la ingesta de alimentos. Así cuando ha surgido la necesidad de encontrar un estímulo interno, reflejo del metabolismo, los autores han dirigido su atención hacia tal o cual molécula cuyo contenido suponía la mejor explicación posible de los fenómenos observados. Sucesivamente se ha considerado que los glúcidos, los lípidos y los aminoácidos eran responsables del desencadenamiento del hambre y la saciedad como consecuencia del aumento o de la disminución de su concentración plasmática ¹⁷⁸. Este concepto representa una de las hipótesis más antiguas en lo que se refiere a la regulación del peso ¹⁶⁶.

- Hipótesis glucostática

A partir de estudios experimentales, se deduce que un descenso en la disponibilidad de la glucosa puede producir hambre. Por el contrario, su administración (con insulina) reduce la ingesta de alimentos en animales hambrientos ¹⁷⁸. Existe pues una cierta correlación entre la glucemia y los estados de hambre y saciedad ¹⁷⁸. Fue Carlson en 1916 quien sugirió esta hipótesis ¹⁶⁶.

Más tarde, fue Jean Mayer quien en 1955 llevó adelante la hipótesis, planteando que en algún lugar del organismo, como el cerebro, posiblemente en el hipotálamo, y en algunos órganos internos del cuerpo, existirían receptores sensibles al nivel de glucosa en sangre ²⁶³. Es un intento de explicar la hiperglicemia de la diabetes mellitus asociada con hiperfagia ¹⁶⁶. Se basa en el hecho de que el metabolismo de los carbohidratos juega un papel central en la regulación de la energía metabólica. Las reservas corporales de carbohidratos son muy pequeñas en comparación a las de grasas y proteínas; además, la glucosa sanguínea es utilizada preferencialmente por todos los tejidos y exclusivamente por el cerebro. La glucosa es como una gasolina esencial para el sistema nervioso ²⁶³. Esta hipótesis sobre la regulación de la ingestión del alimento puede ser a través de sistemas de control capaces de detectar las variaciones plasmáticas de la glucosa, quizás mediante células glucostáticas, situadas en los centros cerebrales ^{91, 202}. Así se explicaría el aumento del apetito en la diabetes ⁹¹.

Sin embargo, el nivel absoluto de glucemia no puede constituir en sí mismo el estímulo humoral del comportamiento. Estos glucorreceptores se mostrarían sensibles al nivel de disponibilidad celular de la glucosa, ya que son muy numerosos los casos en los que se manifiesta

una completa oposición entre glucemia y hambre o saciedad. Así, desde el comienzo de la comida y antes de que se haya producido absorción intestinal alguna, la glucemia se eleva (reflejo hiperglicemiante), a pesar de lo cual continúa la ingesta. Por otro lado, la hiperglucemia de los diabéticos nunca ha reducido el hambre, registrándose más bien el proceso contrario ¹⁷⁸. La inyección de 2-deoxi-D-glucosa bloquea la utilización de glucosa por las células, de tal forma que esta glucoprivación intracelular provoca en algunos minutos una toma de alimentos (en un animal que ya está harto), así como una hiperglucemia reactiva ¹⁷⁸.

Los estudios apoyando a la glucosa como un modulador del hambre neuronal comenzaron con uno que mostraba que la aplicación iontoforética de glucosa incrementaba los disparos de las neuronas del hipotálamo medial y bajaba la frecuencia de descarga del HL ¹⁶⁶. Así, hoy se sabe, que el área HL y el globo pálido (GP) están básicamente implicados en la regulación de la ingesta y procesos metabólicos ¹⁴⁰. En el HL hay neuronas sensibles a la glucosa (GS), cuya actividad es suprimida específicamente por aplicación electroforética de glucosa, y estas neuronas parecen estar también influenciadas por algunas señales neuroquímicas asociadas a la ingesta ¹⁴⁰. También se cree que existen células GS en el GP ¹⁴⁰. Sin embargo, neuronas de otras áreas del cerebro parecen ser también sensibles a la glucosa y por tanto participan en los circuitos cerebrales que controlan la ingesta. Estas neuronas se localizan en el tronco del encéfalo, cerca del área postrema o núcleo del tracto solitario. Así microinyecciones a este nivel de análogos de la glucosa son efectivas en inducir ingesta de comida en animales de experimentación ²⁰².

La observación de que ciertas lesiones hipotalámicas originan hiperfagia y obesidad, según los partidarios de la teoría glucostática se debería a la destrucción de los glucorreceptores, que a partir de entonces no serían capaces de detener la ingesta, con la hiperfagia consiguiente ¹⁷⁸. Sin embargo, se opone el hecho de que tras una destrucción completa de los centros que son los supuestos responsables de la glucorrecepción, el sujeto de experimentación reacciona perfectamente bien a la 2-deoxi-D-glucosa y a la insulina, las cuales provocan la toma de alimento en el animal saciado ¹⁷⁸.

Entre sus muchos efectos biológicos, los glucocorticoides inhiben la recaptación de glucosa por los tejidos periféricos. Esta acción se extiende también a la utilización cerebral de la glucosa ⁷¹.

- Hipótesis lipostática

Otra hipótesis a mencionar es la lipostática, propuesta por Kennedy en 1953 ²⁶³, según la cual el apetito sería controlado a través de señales que informarían al cerebro sobre el tamaño de los depósitos adiposos corporales o la fluctuación del contenido de tal o cual molécula de la familia lipídica ¹⁷⁸. En un principio las investigaciones se orientaron hacia la búsqueda de una correlación entre los lípidos circulantes y el comportamiento; pero hasta el momento ésta no ha podido ser establecida. Así la elevación de los ácidos grasos libres (AGL) acompaña tanto a los estados de anorexia como a los de hambre intensa ¹⁷⁸.

Si se produce una sobrealimentación en ratas, el resultado es una lipogénesis asociada a hiperinsulinemia y obesidad. Tras esta sobrealimentación, las ratas espontáneamente comen muy poco y se produce una lipólisis hasta que el peso corporal vuelve aproximadamente a su valor normal ²⁰².

Este control está muy relacionado con los niveles de insulina y el metabolismo de la glucosa, pero aún no está esclarecido lo que es verdaderamente detectado ²⁰².

- Hipótesis aminostática

Fueron Mellinkoff y cols., en 1956, quienes trabajando con voluntarios humanos, midieron los aminoácidos séricos y la concentración sanguínea de azúcar en varias situaciones, encontrando una relación inversa entre la concentración de aminoácidos en sangre y el apetito ²⁶³. Esto llevó a Mellinkoff a proponer la hipótesis aminostática del apetito. Él sugirió que excesos y deficiencias de aminoácidos juegan un papel en la iniciación e inhibición de la ingesta, en vista del hecho de que algunos aminoácidos, p. ej. el ácido γ -aminobutírico (GABA), actúa tanto como un neurotransmisor e inhibidor de la ingesta. Wurtman ha intentado conectar las hipótesis glucostática y aminostáticas basándose en que la glucosa facilita el transporte del triptófano, el precursor de la 5HT, a través de la BHE ¹⁶⁶.

Aunque es cierto que la ingestión o la inyección de aminoácidos posee una gran capacidad de saciedad, en los diabéticos un alto contenido de aminoácidos no neutraliza la hiperfagia, y la reducción de la concentración de estos metabolitos en ciertas enfermedades hepáticas va acompañada de anorexia. Cabe indicar que la administración de anfetaminas (anorexígenas)

coincide con un descenso de los aminoácidos circulantes. El aporte alimentario de aminoácidos puede modular la síntesis de 5HT cerebral (depende muy estrechamente de la relación entre el triptófano y el conjunto de los aminoácidos neutros) ¹⁷⁸.

- Hipótesis termostática

Los mamíferos y las aves son los únicos animales que han desarrollado la capacidad de regular su temperatura corporal (TC) manteniéndola constante a temperaturas próximas a los 37°C, incluso frente a temperaturas ambientales muy diferentes de la corporal. El proceso por el que los animales homeotermos son capaces de producir calor recibe el nombre de termogénesis. Para mantener la TC se aprovecha el calor producido en las reacciones de oxidación de los nutrientes, procedentes tanto de la dieta como de las reservas internas ¹.

Algunos autores piensan que la señal de hambre y de saciedad proviene de una de las consecuencias de la utilización de los sustratos metabólicos, la temperatura del hipotálamo. Un enfriamiento relativo de los centros sería señal de hambre, en tanto el calentamiento indicaría saciedad ¹⁷⁸. Así el frío provoca un aumento de la ingesta alimentaria, y el enfriamiento local del hipotálamo puede incitar a ingerir los alimentos; pero también se conocen un gran número de casos en los que están disociados los factores térmicos y la aparición del comportamiento alimentario ¹⁷⁸.

En un estudio de Brobeck (1958) ¹⁶⁶ las ratas fueron colocadas en jaulas individuales a una temperatura ambiental estrictamente controlada, y se midió tanto la ingesta de comida como sus temperaturas. Cuando la temperatura ambiente era de 18,3°C a 25,4°C las ratas aumentaban su ingesta y ganaban peso normalmente. Sin embargo, a temperatura entorno a los 33,3°C la ingesta de comida disminuía mientras la ingesta de agua a veces se incrementaba, y las ratas rápidamente perdían peso. Observaciones más recientes de Booth y Strang en sujetos humanos mostraron que tras la ingesta, la temperatura de la piel se incrementaba rápidamente y tenía lugar una dilatación de los vasos sanguíneos periféricos ²⁶³.

- Hipótesis osmostática

Esta hipótesis se basa en ciertas observaciones de un efecto anorexígeno de las soluciones hipertónicas de cloruro sódico (ClNa) o de glucosa. Los experimentos que respaldan esta hipótesis recurren a estimulaciones extremas. No obstante, es concebible que el apetito se inhiba

temporalmente en un momento en el que el medio interno se halla inundado de electrolitos y no puede permitirse la nueva agresión osmótica constituida por el alimento seco o demasiado denso que se ofrece a los sujetos de experimentación ¹⁷⁸.

- Hipótesis isquimétrica

Esta hipótesis es más reciente y tiende a conciliar las demás hipótesis metabólicas. La idea de que la señal fisiológica de hambre y saciedad podría ser isquimétrica fue primeramente publicada en 1974 ^{178, 179}. Su nombre procede del griego "ischys" que significa potencia, producción de energía. El mensaje de desencadenamiento de la ingesta alimentaria tendría por origen la disminución en el recambio de las moléculas ricas en energía a nivel de los receptores. La fuente de esta energía puede ser tanto glicídica como lipídica o proteica. Las células receptoras de este mensaje no deben verse influidas por el recambio relacionado con funciones específicas como la motricidad o la termogénesis periférica. Así su emplazamiento ideal estaría en las proximidades de los centros nerviosos o del hígado. Son numerosos los argumentos experimentales que respaldan esta hipótesis. La hipótesis isquimétrica permite integrar ciertas nociones, como la del papel de las hormonas en el hambre y la saciedad ¹⁷⁸.

De acuerdo con la hipótesis isquimétrica, el mensaje crítico de reducción viene de la tasa de utilización, a nivel celular, de todos los sustratos productores de energía ¹⁷⁹.

- Otras hipótesis

Tanto la administración periférica como central de purinas disminuye la ingesta. Como hay una extensa evidencia de la existencia de un sistema nervioso purinérgico, se ha propuesto, de forma un poco irónica, un modelo de ingesta purinostático. Algunos estudios apoyan el concepto de la modulación purinérgica de la ingesta pudiendo implicar una interacción con el receptor diazepínico, y recientemente se ha reportado la evidencia de una interrelación cerrada entre el sistema purinérgico de ingesta y el sistema opioide de ingesta. Finalmente los niveles de xantina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) están asociados con el escaso apetito de los pacientes deprimidos, sugiriendo por ello un posible papel de las purinas para la regulación del apetito humano ¹⁶⁶.

Otra teoría sobre la regulación a largo plazo del apetito sugiere que la insulina juega un papel clave como una señal del tejido adiposo. Esta hipótesis está basada en la impresionante

correlación entre el grado de adiposidad y los niveles plasmáticos de insulina. Woods y cols. informaron que, en contraste con los efectos de la administración periférica de insulina, cuando la insulina es administrada centralmente se produce una disminución marcada de la ingesta en monos y en ratas Zucker delgadas pero no obesas (fa/fa). La instilación de anticuerpos de insulina en el HVM de ratas resulta en un incremento de la ingesta. Tannenbaum y cols. encontraron que la administración central del IGF parcialmente purificado es un inhibidor de la ingesta extremadamente potente en ratas ¹⁶⁶.

La proliferación de teorías sobre el control de la ingesta por nutrientes sugiere que el cerebro posee múltiples mecanismos para la modulación de los niveles de los nutrientes esenciales. Tales mecanismos están en concordancia con la conocida posibilidad de los animales para seleccionar un adecuado balance de macronutrientes y micronutrientes cuando se alimentan libremente. Ultimamente se sugiere que son numerosas las ventanas en el cerebro que actúan como monitores del medio interno. La información desde estos sensores es entonces procesada dentro del SNC a través de un sistema de cascada que implica numerosos neurotransmisores ¹⁶⁶.

- Otras señales fisiológicas

- Sensaciones orofaríngeas.

Las sensaciones orofaríngeas desempeñan un importante papel en el gusto y demás sensaciones olfatóbucal que intervienen en la aceptabilidad al principio de una comida (palatabilidad), y en el rechazo a su final (aliestesia). El aparato sensorial orofaríngeo se muestra capaz de apreciar hasta cierto punto el valor calórico de la ingesta y de adaptarla a las necesidades internas. Sólo estas últimas determinan el grado de ingesta como respuesta al estímulo que representan los alimentos (palatabilidad) ¹⁷⁸.

La masticación y la deglución de alimentos causan cierta saciedad ⁹¹.

Las estimulaciones sensoriales pueden evocar actuando por sí mismas, respuestas antirreguladoras. Así si se realiza una fistula gástrica, el animal consume cantidades excesivas de alimentos, tanto mayores cuanto más agradable sea el sabor. En el animal intacto, es posible que haya una preferencia de las soluciones o los alimentos edulcorados con sacarina a los glúcidos nutritivos no azucarados como la lactosa. Una alimentación muy amarga puede originar una delgadez extrema y, a la inversa, cualidades olfátogustativas muy atractivas conducen en ocasiones

a una cierta obesidad. Los animales que se alimentan por sonda, autoinyectándose directamente el alimento en el estómago, llegan a lograr una regulación correcta de su peso en ausencia de sensaciones orales ¹⁷⁸.

Nachman y Ashe en 1974 mostraron que las lesiones en la amígdala basolateral debilita la adquisición del gusto aversivo. Ratas con lesiones bilaterales de la amígdala basolateral a las que se les ofreció una muestra de comida como la de laboratorio, cáscaras de naranja, verduras, pasas, patatas y coliflores, comieron significativamente menos comida de laboratorio pero más comidas nuevas (pasas y coliflores) que las ratas control. En otros experimentos se obtuvieron datos similares. Por ello concluyeron que la amígdala basolateral puede estar relacionada con la selección de la comida en base a experiencias previas ²⁶³.

La estimulación eléctrica o gustatoria de la lengua o nervios linguales producen respuestas eléctricas en el núcleo del tracto solitario en la médula, núcleos parabraquiales del puente, núcleo posteromedialis ventralis, en el tálamo, en el hipotálamo lateral, en los núcleos central y lateral de la amígdala, y en las áreas orbital y perihinal de la corteza cerebral ²⁶³.

- Sensación gástrica.

Numerosos sujetos, cuando tienen hambre, sienten contracciones o molestias gástricas que cesan con la saciedad. La inyección de insulina, que provoca hambre en razón de las necesidades metabólicas, suscita paralelamente contracciones y secreciones gástricas. La inyección intravenosa de glucosa puede inhibir la hiperreactividad gástrica en el hombre. Pero estas correlaciones se deben a que una causa común, de carácter metabólico, se halla en el origen tanto del hambre-saciedad como de las contracciones gástricas. En muchos sujetos el hambre no va acompañada de sensaciones gástricas desagradables. La distensión gástrica durante varios días con ayuda de un balón pequeño tiene un efecto de saciedad a corto plazo; a largo plazo la ingestión se adapta rápidamente y termina por ser normal (incluso con la presencia del balón, que origina una distensión enorme). La rata con sonda gástrica permanente aprende a administrarse, mediante presión sobre palanca, una cantidad de alimento adecuada, incluso aunque se varíe su dilución. La gastrectomía total no suprime la capacidad de los sujetos para apreciar las alternancias de hambre y saciedad, ni la aptitud para mantener un peso estable ¹⁷⁸.

- *Apetito de sustancias determinadas.*

Cuando existe un déficit de un constituyente esencial, aparece en el animal una necesidad de alimentos ricos en ese componente. Ello ha sido descrito para el calcio, proteínas, vitaminas y otros alimentos; pero el caso más estudiado es el del sodio. El apetito específico de soluciones saladas casi nunca ha sido experimentado por el hombre occidental, debido a su consumo excesivo de sodio. Este peculiar apetito no va acompañado de sensaciones gastrointestinales, de sequedad bucal, ni de otras manifestaciones somatovegetativas evidentes, lo que puede explicar el hecho de su estudio se haya descuidado durante mucho tiempo, hasta que en los años 30 Richter emprendió sus investigaciones en la rata suprarrenalectomizada. Así tras la adrenalectomía en ratas (provoca grave pérdida de sodio), éstas beben casi exclusivamente agua salada si tienen a su disposición ambos tipos de agua. Si a estas mismas ratas se les secciona los nervios del olfato y del gusto, no consiguen distinguir entre ambos tipos y mueren más rápidamente. Existen pues dos cuestiones de interés: la capacidad de detectar que hay un déficit de sal y la capacidad de conocer los alimentos ricos en la sustancia deficitaria. Todavía no se han desvelado todos los secretos del mecanismo del apetito específico por lo salado, de gran interés fisiológico, patológico y epidemiológico si se tienen en cuenta que el consumo excesivo de sal genera enfermedades como la hipertensión arterial, etc. ¹⁷⁸

Recientes datos sugieren que la 5HT puede tener una implicación significativa en el control de la ingesta de sal ⁵⁴. Algunos agonistas de 5HT_{1A} (8-hidroxi-2- (di-n-propilamino) tetralin, gespirona, e isapirona) aumentan el consumo salino hipertónico en ratas rehidratadas. Este efecto sobre la bebida salada no refleja un efecto general hiperdipsico de los agonistas 5HT_{1A} porque no incrementan la bebida ni de agua normal ni adulterada. Por el contrario, los agonistas de los receptores benzodiazepínicos aumentan la ingesta de bebida salada hipertónica en ratas deprivadas de agua, pero también estimulan la ingestión de agua y salino isotónico ⁵⁴.

Los mineralocorticoides son agentes natriorexígenos bien conocidos en la rata, y el daño de la región medial de la amígdala ha mostrado abolir selectivamente el incremento en la ingesta de sodio que es producida por dosis farmacológicas de aldosterona. Es por ello que la región medial de la amígdala es una parte del circuito neuronal específicamente sensible a los mineralocorticoides que atiende el apetito de sodio ¹⁸². También el órgano subfornical participa en el apetito por lo salado ²³⁵.

La NA, NPY y Gal estimulan cada una de ellas la ingesta de comida tras su inyección en el NPV de ratas. En aquellos animales a los que se les es permitido la selección de las tres clases de macronutrientes, tanto la NA como el NPY producen un incremento específico de ingesta de carbohidratos, mientras que la Gal en NPV aumenta preferencialmente la ingesta de grasas. Además de éstos, también los esteroides adrenales han sido asociados con cambios en el comportamiento de ingesta y en la selección de macronutrientes tanto tras su administración periférica como en el NPV ^{233, 234}. La interacción en el control de la ingestión de los nutrientes es sugerida por la evidencia que muestra que existen receptores de esteroides dentro de las neuronas del NPV que reciben inervaciones NA, NPY y Gal. Además, la inyección de NE, NPY y Gal altera los niveles circulantes de esteroides, con incremento de la adrenocorticotropina y corticosterona tras NE y NPY y disminución de la liberación tras Gal ²³⁴.

Los efectos estimuladores de NE y NPY en el NPV en la ingesta total de comida son fuertemente atenuados por la adrenalectomía y restaurados tras la administración periférica de corticosterona ²³⁴.

El glucocorticoide corticosterona se une a dos subtipos de receptores en el cerebro, el tipo I y el tipo II. El receptor tipo I tienen una alta afinidad por la corticosterona y también funciona como un receptor selectivo para mineralocorticoides. Por su alta afinidad para la corticosterona, parece estar extensamente ocupado por bajos niveles de hormona circulante. El receptor tipo II tiene menor afinidad por la corticosterona que el receptor tipo I y por ello solamente se ocupa cuando hay niveles mayores de corticosterona circulante, tales como el pico circadiano de liberación de corticosterona, o tras estrés. Los antagonistas altamente selectivos para estos dos receptores han sido recientemente desarrollados, incluyendo RU-28318, un antagonista para el receptor tipo I, y RU-486, un antagonista para el receptor tipo II. Estos compuestos permiten la diferenciación de los efectos mediados por ambos tipos de receptores. La corticosterona endógena tiene un efecto permisivo en las respuestas de ingesta de carbohidratos producidas por NA y NPY en el NPV y esta interacción es mediada por receptores glucocorticoides tipo II dentro de este núcleo ²³⁴.

El concepto de *saciedad sensorio-específica* indica que el fenómeno de la saciedad, como tal, no es un fenómeno general, sino relativamente específico para los distintos tipos de alimentos ingeridos. Curiosamente, el fenómeno de la saciedad sensorio-específica no se produce en los

pacientes que padecen bulimia nerviosa, enfermedad caracterizada por episodios recurrentes de ingesta compulsiva de alimentos y abstinencia ²⁰².

* Señales no homeostáticas

Son aquellos factores que no están directamente relacionados con las necesidades energéticas en ese momento por parte del organismo ²⁰²:

- Sabor o gusto de los alimentos.

De la palatabilidad se ha sugerido que juega un papel en la patogénesis de la obesidad ¹⁶⁶. Cuando se ofrece una dieta más sabrosa, la mayoría de las especies comen más y pueden llegar a ser obesas ¹⁵⁰. Si las comidas son más sabrosas, más calorías son consumidas. Los sujetos con sobrepeso ingieren más en respuesta a una comida altamente sabrosa que las personas con peso normal. Además, en las personas de peso normal la ingestión de glucosa transforma la sensación normalmente agradable de la sacarosa a desagradable, mientras que los sujetos obesos continúan percibiendo la sacarosa como agradable ¹⁶⁶.

Recientemente se realizan estudios para explorar la posibilidad de desarrollar agentes farmacológicos que sean sustitutos del sabor preferido sin contener tantas calorías, o que alteren la percepción del sabor, llevando de esta manera a una ingesta alterada ¹⁶⁶.

Se ha demostrado que sistemas de neurotransmisores modulan el gusto; los principalmente implicados son el sistema opioide y el sistema GABA/benzodiazepina (BZD) ²¹. El efecto antidipsogénico del antagonista opiáceo naloxona es aumentado por sabores dulce y salado, y la naltrexona, un antagonista opiáceo de larga actuación, reduce más eficientemente la ingesta de una comida apetecible comparada con una comida normal de laboratorio. Por el contrario, la morfina incrementa la ingesta de una solución sacarínica (10%) relativamente preferida, mientras no afecta a más bajas concentraciones, y las inyecciones repetidas de morfina con soluciones de sacarosa o quinina aumentan tanto la preferencia a la sacarosa como la aversión a la quinina. Estos resultados sugieren que los opioides endógenos pueden jugar un papel en la mediación o producción de los cambios del valor incentivo de ciertos gustos ¹⁶⁶.

La *sustancia P* (SP) es un undecapéptido presente en las fibras que inervan las papilas fungiformes y circunvalatas de la lengua de la rata así como en el núcleo del tracto solitario. La SP ha mostrado tener un efecto antidipsogénico selectivo. Este efecto se atenúa marcadamente

cuando se añade sacarosa o sacarina al agua de beber. De esta manera, como para el caso de los opioides endógenos, el sabor puede modular el efecto antidipsogénico de la SP ¹⁶⁶. Un papel establecido para la SP en el gusto es como un mediador del gusto ardiente del pimiento chili. El chili contiene capsaicina, un producto químico que bloquea la recaptación y promueve la liberación de SP en las terminales nerviosas. Esto produce concentraciones aumentadas de SP en la lengua, llevando a la sensación quemante asociada con el chili ¹⁶⁶.

La CCK es otro péptido que ha mostrado tener efectos en la percepción del gusto además de sus efectos mejor documentados sobre la saciedad. La CCK reduce el período corto de ingesta (tres minutos) de soluciones de sacarosa e inhibe la falsa ingesta, sugiriendo un componente pregástrico de su efecto saciante. Compatible con este concepto, la CCK inhibe la actividad de las neuronas en el núcleo del tracto solitario, y las infusiones intravenosas de CCK-8 aumentan las respuestas integradas a la sacarosa desde la cuerda del tímpano intacta de la rata. De esta manera, las cualidades orosensoriales de la comida parecen jugar un papel en la producción del efecto llenante de la CCK en el comportamiento de ingesta ¹⁶⁶.

- Comida en grupo.

- Intervalos de tiempo entre comidas.

Como ya se ha mencionado el intervalo entre las comidas se halla fijado por las condiciones de la sociedad de la que forma parte el individuo ¹⁷⁸.

1.3.5. Sistema de monitorización metabólico

Se sugiere la posibilidad de un mecanismo integrativo en el control metabólico ⁹⁰. Así existen receptores metabólicos tanto a nivel intracerebral como hepático ¹⁷⁷. Los receptores intracerebrales pueden ser directos p. ej. para la glucosa, o bien para sustancias intermedias que reflejan el estado de reserva energética como sacietinas, adiposina, etc. Hoy en día se sabe, que el hígado también alberga este tipo de receptores ⁶⁴, pero no se conoce el papel exacto en relación con los centrales ¹⁷⁸.

1.3.6. Farmacología

En los últimos años se ha llegado al descubrimiento de que una gran variedad de mensajeros químicos pueden modular la ingesta. Aunque el significado fisiológico de estas sustancias es aún desconocido, está claro que el desarrollo de agonistas y antagonistas farmacológicos de estas sustancias ofrece la esperanza de ser una poderosa herramienta para ayudar en la modulación del control del apetito. En vista de la multiplicidad de factores implicados en la regulación de la ingesta, parece claro que no hay un único regulador de la saciedad. La etiología de las alteraciones del apetito probablemente sea multifactorial, de ahí la necesidad de adaptar la farmacoterapia al individuo ¹⁶⁶.

Fármacos tales como los *GABA-miméticos o los bloqueantes de los receptores serotoninérgicos como la ciproheptadina o la metergolina*, estimulan la ingesta, aunque también inhiben la locomoción e incrementan el tiempo de descanso.

Es conocido que los agonistas del receptor benzodiazepínico como el *flunitrazepam, clordiazepóxido, clonazepam, y midazolam* incrementan la ingesta ²⁶⁷. Por el contrario, otros ligandos como el *CGS 8216 y β -carbolinas*, son anorexígenos y son agonistas inversos en este aspecto. *Ro15-1788* es un antagonista del receptor benzodiazepínico que no tiene un efecto intrínseco en la ingesta pero que bloquea los efectos tanto de agonistas como de agonistas inversos. Se está investigando la separación de los efectos ansiolíticos e hiperfágicos de los ligandos de receptores benzodiazepínicos ²⁶⁷. El efecto de incremento de la ingesta es por la interacción con el complejo GABA/canal del Cl⁻/BZD ²⁵⁶.

Fármacos que, incrementan la 5HT extracelular cerebral, liberadores de la 5HT (p. ej. la dl- o su isómero dextro la d- fenfluramina) e inhibidores de su recaptación (p. ej. la fluoxetina), reducen la ingesta de comida y de líquido apetecible ^{9, 10, 50, 53, 104}. Ultimamente se sugiere que la d-fenfluramina y su metabolito d-norfenfluramina pueden causar hipofagia por su actuación directamente en receptores 5HT inespecíficos y en recptores 5HT_{2C} respectivamente, mientras que la fluoxetina puede actuar independientemente de los receptores 5HT ⁵⁰. Estas hipofagias pueden implicar interferencias con la acción hiperfágica del NPY ⁵⁷. Siguiendo a la ingestión de alimento, las ratas normalmente tienen un modelo de comportamiento característico de actividad seguido de acicalamiento y terminando con descanso. Esta secuencia comportamental es tomada como un índice de saciedad. Parece que tanto la fenfluramina ⁹ como la fluoxetina producen una pronta

terminación del comportamiento de ingesta sin afectar a la iniciación, resultando en menos comida ingerida seguida por un más temprano inicio de la secuencia de saciedad completa ¹⁰⁹.

La *d-fenfluramina* es un fármaco supresor del apetito que actúa por liberación de la 5HT desde las terminales axónicas e inhibe su recaptación. Se especula que la d-fenfluramina bloquea el sistema de recompensa de ingesta estimulado por una dieta alta en grasas ⁸⁴. Sin embargo otros autores opinan que la anorexia es más selectiva hacia los carbohidratos ⁸⁷.

La fenfluramina y d-fenfluramina pueden producir estrangulamiento de las arterias pulmonares y aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar primaria. Es ésta una rara enfermedad que afecta a 2 de cada millón de personas. Si se toman estas píldoras adelgazantes durante tres meses, el riesgo se multiplica por treinta y pasa a ser de 60 por millón de personas ³⁸.

Las estructuras de muchos de los fármacos más ampliamente utilizados como anorexígenos en humanos están estrechamente relacionadas con el núcleo β-feniletilamina, como p. ej. anfetaminas y dietilpropión ¹⁶⁶.

Las *anfetaminas* son bien conocidas como agentes anorexígenos, pero conducen a una hiperactividad y estereotipia ¹⁶⁶. Pueden también tener efectos facilitadores en la ingesta que son generalmente vistos con menores dosis ²⁵⁹. Disminuyen el apetito actuando sobre el HL ^{91, 166}.

La administración periférica de altas dosis de feniletilamina inhibe la ingesta, aunque la especificidad de este efecto es desconocida. La feniletilamina parece ser el ligando endógeno para el receptor anfetamínico ¹⁶⁶.

En 1987 se demostró que el *óxido nítrico (NO)* era sintetizado y liberado por las células endoteliales y producía relajación de la musculatura lisa vascular. Desde entonces, el óxido nítrico ha demostrado ser un mediador, mensajero, o regulador de la función celular en una gran variedad de sistemas fisiológicos, incluyendo el SNC. La inhibición de la síntesis de óxido nítrico disminuye la ingesta ¹⁷⁰ y produce una pérdida de peso en ratones ¹⁷¹.

El *óxido nítrico (N₂O)* induce una respuesta de ingesta que es antagonizada por la naltrexona, lo que sugiere un mecanismo endógeno opioide implicado ⁵⁸.

1.4. TRANSCENDENCIA DEL TEMA

Si las bases biológicas de los desórdenes de ingesta implican una alteración en el funcionamiento de los neurotransmisores en el SNC, podría esperarse que estos desórdenes estuviesen asociados con alteraciones en el eje hipotálamo-pituitario, regulador del funcionamiento hormonal. La tabla siguiente (Tabla II) compara los grandes cambios endocrinos vistos en la obesidad, anorexia nerviosa, y bulimia. Los cambios hormonales de la anorexia nerviosa son compatibles con un papel de CRH en la patofisiología de este desorden. Esta hormona como elemento inhibidor del apetito puede formar parte de la respuesta al estrés. En pacientes bulímicos, se sugiere un excesivo tono dopaminérgico. No hay neurotransmisores candidatos únicos y claros para desempeñar un papel central en la patofisiología de la obesidad, por lo que se argumenta que la obesidad es un desorden multifactorial ¹⁶⁹.

El tejido adiposo marrón interviene en la termogénesis y en el control del peso corporal. Es posible que algunos importantes subgrupos de personas obesas tengan defectos en la termogénesis por mal funcionamiento del tejido adiposo marrón ¹.

El papel potencial de las hormonas gastrointestinales en la patofisiología de los desórdenes de ingesta ha sido escasamente estudiado. La CCK-8 no inhibe la ingesta de comida durante un atracón bulímico, y de hecho se ha sugerido una deficiencia en la liberación de CCK durante el atracón. Estos hallazgos son compatibles pero no aclaran el papel para la CCK en la bulimia. La CCK también parece jugar un papel en la anorexia asociada a otros procesos. La BBS puede ser una hormona ectópica implicada en la anorexia que se produce en el carcinoma de células en avena del pulmón ^{167, 169}.

Tabla II. Alteraciones hormonales en la obesidad, anorexia nerviosa y bulimia

	Obesidad	Anorexia nerviosa	Bulimia
Prolactina	N	N	↓
Hormona del crecimiento	↓	↑	↑
Somatomedina C	N	↓	N o ↓
Adrenocorticotropina	N	↑	N
Cortisol	N	↑	N
β-endorfina	↑	↑	↑↑
Hormona lutecizante	N o ↓	↓	↓
Tetosterona (varón)	↓	-	-
Tetosterona biodisponible (varón)	N	-	-
Estrógenos	↑	↓	-
Triyodotironina	↑	↓	N o ↓
Paratormona	↑	?	?
Norepinefrina	↑	↓	-
Insulina	↑	↓	-

N - no cambio
 ↑ - aumento
 ↓ - disminución
 ? - desconocido

1.4.1. Obesidad

El más gordo de los mamíferos es el ser humano, cuyo tejido adiposo del total de la masa corporal, varía entre un 8% y un 35%¹⁶⁹. La obesidad es el desorden nutricional más común en

la sociedad occidental. De cada diez adultos americanos más de tres superan en al menos un 20 % su peso ideal ²⁷⁰. La obesidad humana está definida por un índice de masa corporal superior a 27 o 30 según los diferentes autores; este índice se calcula dividiendo el peso de la persona en kg por su talla al cuadrado ^{38, 201}. Si está comprendido entre 20 y 25 el coeficiente es normal; si es mayor de 25 surge la necesidad de adelgazar, y si es mayor de 30 se considera obesidad ³⁸.

El miedo a engordar se está difundiendo en el mundo occidental. El impacto económico de este deseo por una imagen corporal delgada es reflejado en el rápido y continuado éxito de los libros sobre dietas ⁶. La obesidad es considerada hoy como un elemento perjudicial en lo que a salud se refiere, ya que influye negativamente en el curso de enfermedades como la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial, los accidentes cerebrovasculares, la diabetes no dependiente de insulina, las hipertrigliceridemias, la insuficiencia respiratoria, etc. Además de estas posibles patologías, psicológicamente, en una sociedad (occidental) donde lo que prima estéticamente es la delgadez, supone un gran problema, sobre todo en aquellas personas pendientes de su propia imagen ⁸⁷. Hay tal obsesión por la obesidad en algunos países que a algunas personas no les importaría arriesgar su salud e incluso la vida por adelgazar, llegando a decir que preferirían estar muertas y caber en su ataúd a volver a engordar ³⁸. Bajo este problema psicológico hoy hay evidencias de que existe un problema en la regulación del peso corporal de tipo fisiológico ²⁷⁰.

Durante mucho tiempo, la obesidad ha sido considerada como el resultado de una falta de voluntad por parte de las personas a quienes afecta ²⁰¹. Pero, ante la importancia creciente de este problema tanto en los países industrializados como en los que están en vías de desarrollo, esta idea ha empezado a cuestionarse. La obesidad afecta actualmente, según las regiones, a entre el 10% y el 30% de la población ²⁰¹. En Gran Bretaña sufre la obesidad una de cada siete personas y en Estados Unidos una de cada cuatro ³⁸. La obesidad no solamente supone un problema estético, sino que los obesos tienen una esperanza de vida menor. Se produce un deterioro de las articulaciones a consecuencia de un exceso de peso, de las cuales las que más se resienten son la rodilla y la cadera. También puede afectar a la respiración, sobre todo cuando la persona está tumbada, lo que se refleja en un síntoma denominado apnea del sueño ³⁸. Esta situación es más alarmante por cuanto que no existe en el mercado ningún tratamiento eficaz a largo plazo contra la obesidad ²⁰¹ y el pronóstico de un tratamiento severo de la obesidad humana en términos de mantenimiento tras la reducción del peso es generalmente pobre ²⁶⁵. Se intenta relacionar el tejido adiposo con los mecanismos moduladores de la disipación de la energía ²⁶⁵.

La necesidad de adelgazar supone sacrificio, por la supresión de aquellos alimentos que generalmente más placer nos producen, como el pan, los dulces..., así como la necesidad de cambiar los hábitos personales ⁶². Los fármacos anorexígenos actualmente desempeñan un papel secundario, ya que producen con frecuencia importantes reacciones adversas, lo cual hace que se sea reacio a su prescripción ⁶².

Tabla III. Causas identificables de obesidad humana

1.- Genéticas

Síndrome de Alstron

Síndrome de Bardet-Biedl

Síndrome de Prader Willi

2.- Daño hipotalámico

Trauma

Cirugía

Inflamación

Tumores

3.- Endocrinas

Hipogonadismo

Hipotiroidismo

Deficiencia de hormona del crecimiento

Síndrome de Cushing

Síndrome del ovario poliquístico

4.- Fármacos

Inhibidores de la mono-amino oxidasa

Bloqueantes serotoninérgicos (ciproheptadina)

Fenotiacinas

Litio

Glucocorticoides

Medroxiprogesterona

Insulina

La etiología de la obesidad en su forma más simple consiste en un desequilibrio entre la ingesta de comida y la utilización de energía. Si se produjese un incremento en la ingesta o un descenso en la utilización de energía llevaría al desarrollo de obesidad; pero en casi todos los casos de obesidad, lo habitual es la ingestión de más calorías de las que son requeridas para el mantenimiento de la masa corporal dentro de un rango aceptable ^{62, 169}.

Un resumen de las principales causas de obesidad humana se detallan en la Tabla III. En humanos podría parecer que las obesidades idiopáticas son el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales ¹⁶⁹.

Un número de obesidades poco frecuentes tienen relaciones genéticas altamente específicas. De particular interés es que la mayoría de esas obesidades genéticas parecen estar asociadas con hipogonadismo, estando detrás la estrecha relación entre hormonas gonadales y tejido adiposo. El más común de esos síndromes es el *Síndrome de Prader-Willi*, que se caracteriza por obesidad, retraso mental, estatura corta, estrabismo, manos y pies pequeños, criptorquidia, hipogonadismo, y diabetes mellitus tipo II ¹⁶⁹.

El daño directo al HVM por tumores, traumas, enfermedad inflamatoria, o neurocirugía llevará a hiperfagia, obesidad, e hiperinsulinemia. Los estudios en animales han sugerido que el desarrollo de la hiperfagia que sigue a la destrucción del HVM es dependiente de un vago intacto y de la presencia de hiperinsulinemia ¹⁶⁹.

Sin embargo la obesidad podría ser considerada como un enfermedad neurohormonal, desde que hace unos diez años, que se descubrió una hormona "quita-hambre", la leptina ²⁷⁰. La hormona se denominó leptina, del griego *leptos* (delgado), y a su gen se le llamó *ob* (de obeso). Esta hormona tiene la propiedad de provocar la saciedad y de disminuir la ingesta alimentaria ²⁰¹. La identificación y secuencia de este gen en el ratón por el grupo de Friedman ²⁷⁰ en 1994 abrió nuevos caminos en la investigación sobre la obesidad y ha permitido una actividad investigadora aplastante ^{38, 219}. En ratones homocigóticos *ob/ob*, la mutación del gen *ob* resulta en un incremento de la ingesta, reducción del gasto de energía, elevación de los niveles de insulina y cortisol, y consecuentemente, una importante obesidad y diabetes mellitus no insulino dependiente ²⁷⁰. El gen *ob* codifica una proteína, leptina, que es producida solamente por las células grasas y segregada a la sangre. Hay dos razas diferentes de ratones *ob/ob*: una con una mutación que establece una parada del codón dentro del gen *ob*, resultando en la producción de una proteína truncada e

inactiva; la otra mutación no produce ninguna proteína. La administración de leptina corrige los múltiples disturbios metabólicos ²¹⁹.

El hallazgo de un gen ob homólogo en humanos inmediatamente llevó a la cuestión de si mutaciones similares contribuirían a la obesidad humana. Sin embargo, varios estudios no han encontrado tales mutaciones, aunque se han encontrado dos raras que no parecen tener efectos biológicos. La mutación que produjo el parón del codón dentro del gen ob consistió en una simple sustitución de un nucleótido. Para un efecto similar en el humano el gen ob requeriría la sustitución de dos nucleótidos en el codón - una mutación muy infrecuente ²¹⁹.

Se piensa que la leptina es una señal sanguínea desde el tejido adiposo que informa al cerebro sobre el tamaño de la masa grasa. Se ha identificado un gen que codifica varias formas de receptores de leptina por expresión de los diferentes segmentos del gen. Los receptores son expresados alternativamente en diferentes tejidos de ratón, principalmente en el cerebro, corazón, testículos, y tejido adiposo. Uno de estos receptores parece ser el responsable del transporte de leptina a través de la BHE al hipotálamo. Este receptor es defectuoso en ratones diabéticos db/db obesos. La mutación del gen produce una proteína resumida del receptor que carece del segmento intracelular para la señal de transducción, implicando que el acople de la leptina a la parte extracelular del receptor no da lugar al proceso intracelular esperado ^{133, 219}.

Uno de los principales efectos de la leptina puede ser inhibir la síntesis y liberación del NPY hipotalámico, que incrementa la ingesta, disminuye la termogénesis, e incrementa los niveles de insulina y corticosteroides en el plasma ²¹⁹. Es uno de los principales estimulantes de la ingesta alimentaria, de la secreción de insulina (a través de su acción se produce el almacenamiento de las VLDL) y del almacenamiento de grasa. En un animal normal la tasa de NPY fluctúa: cuando asciende, la ingesta alimentaria aumenta y se estimula la secreción de insulina, como se estimula también el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo. Cuando la tasa de NPY disminuye, se produce lo contrario. Bajo la acción estimuladora de la insulina, la leptina es segregada por el tejido adiposo. Esta gran molécula llega a la circulación sanguínea para acceder luego al hipotálamo por medio de receptores. Es entonces cuando ejerce su efecto de saciedad, haciendo descender el nivel de NPY. Este descenso local del NPY disminuye no sólo la ingesta alimentaria, sino también la secreción de insulina y, por tanto, el almacenamiento de grasa. Algunos autores opinan que la leptina podría actuar sobre las células β del páncreas e inhibir la secreción de insulina directamente ⁸⁰. De este modo, un fino control en bucle entre el hipotálamo y el tejido adiposo

evita las diferencias de peso. Según esta teoría la obesidad tiene su origen en desarreglos que implican a la leptina y al NPY. En los animales obesos las tasas de NPY son muy altas, y como consecuencia está estimulada la ingesta alimentaria, así como la secreción de insulina por el páncreas; es por ello que se produce un excesivo almacenamiento de grasa y consecuentemente la obesidad. Se cree que es debido a que están alterados los receptores de la leptina y por ello no consigue descender al NPY. Estas experiencias se han realizado con roedores, pero es verosímil pensar que estos datos se pueden aplicar al hombre. Por tanto la obesidad humana se debería a la incapacidad de la leptina para ejercer su efecto sobre el hipotálamo. Todo esto conduce a nuevos enfoques para tratar la obesidad. Así p. ej. podrían usarse moléculas que bloqueasen al NPY (antagonistas) u otras capaces de imitar la acción normal de la leptina (agonistas), siempre para disminuir la ingesta alimentaria ²⁰¹.

La rata Zucker "adiposa o grasosa" es un linaje de ratas genéticamente obesas que aparecieron espontáneamente en un cruce entre ratas Merck Stock M y Sherman. Este rasgo de obesidad grasa es transmitido a través de generaciones como un rasgo recesivo mendeliano. Estos animales muestran hiperfagia, hiperinsulinemia y alteraciones de las funciones endocrinas, reproductivas y metabólicas. Se sugiere que el defecto puede localizarse en el SNC. La comparación de estos efectos con los que se producen en ratas a las que se les inyectó crónicamente NPY caudolateral al NPV, y el hallazgo de niveles de NPY elevados en el hipotálamo de ratas Zucker obesas lleva a pensar en la posibilidad de un NPY aberrante implicado en la patología presente de estos animales ²⁰⁵. Otros estudios han utilizado antagonistas opiáceos de forma subcutánea para reducir la ingesta y el peso de estas ratas e implicar a este tipo de receptores en su etiología ²¹³.

Pero la leptina puede tener otras metas y caminos tanto fuera como dentro del cerebro. Un efecto particularmente importante puede ser suprimir la ingestión de grasas sin afectar a la ingestión de carbohidratos ²¹⁹.

En varias especies animales, incluyendo la humana, los niveles de leptina en el suero están altamente correlacionados con el tamaño de la masa corporal grasa; y la expresión aumentada del gen *ob* en el adipocito de gente obesa sugiere que esto es debido al incremento de la síntesis de leptina ²¹⁹. Parece ser que se ha visto la existencia de una relación de la leptina sérica y los niveles de obesidad a partir de un estudio realizado en samoanos del oeste en el sur del Pacífico, una

población con una prevalencia particularmente alta de obesidad severa y diabetes no insulino dependiente^{219, 271}. En otros estudios, los niveles de leptina no fueron relacionados con la presencia de diabetes no insulino dependiente²¹⁹.

Ratones ob/ob que tienen una mutación que lleva a la producción de una proteína inactiva, y ratones con obesidad causada por el gen mutado db o por lesión química hipotalámica, tienen aumentada la expresión del RNA ob en sus adipocitos. Esto sugiere que la carencia de leptina induce una señal desde el hipotálamo que lleva a la expresión del gen ob en los adipocitos como parte de un bucle negativo de feedback²¹⁹. Los niveles de leptina alcanzados en las personas obesas han sido interpretados como una consecuencia de la insensibilidad relativa a la leptina endógena, posiblemente causada por deficiente función de los receptores de leptina en el cerebro²¹⁹. La razón entre leptina en el LCR y sangre disminuye con el aumento de la obesidad, sugiriendo que en la gente obesa la capacidad para el transporte de la leptina a través de la BHE está disminuida. Aunque la administración de leptina exógena puede resultar en pérdida de peso en animales sin obesidad o con dieta inductora de obesidad, la posibilidad de la resistencia a la leptina hace que la leptina exógena tenga menos posibilidades como tratamiento de la obesidad en humanos²¹⁹.

La señal crucial que induce la expresión del gen ob y la producción de la leptina en las células grasas es todavía desconocida. La insulina y los corticosteroides son los candidatos obvios²¹⁹. Varios estudios recientes han investigado la relación entre los cambios de peso espontáneos y forzados con los niveles de leptina en suero. Se ha visto que los niveles de leptina cambian más de lo que se podría esperar de los cambios en el tamaño de la masa grasa corporal. Por otro lado, los sujetos obesos que han reducido su peso a un rango normal y mantenido este peso por algún tiempo muestran unos niveles de leptina más altos que sujetos no obesos con la misma masa grasa. Un posible mecanismo que merece más investigación es que la producción de leptina vaya paralela al proceso de acumulación de la grasa en el adipocito más que al hecho de la cantidad de grasa almacenada. Esta relación también podría explicar las variaciones de la leptina sérica así como su correlación con los niveles de insulina sea cual sea el tamaño de las reservas de grasa corporales²¹⁹.

Por último, existe un gran número de fármacos cuya administración crónica se asocia con la ganancia de peso en humanos, entre estos se incluyen *inhibidores de la monoamino oxidasa, fenotiazinas, bloqueantes serotoninérgicos como la ciproheptadina, medroxiprogesterona,*

glucocorticoides, y *litio*. Estos hallazgos farmacológicos provienen de estudios incompletos y sugieren la implicación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y adrenal y de neurotransmisores como NA, DA y 5HT en la regulación del peso en humanos ¹⁶⁹. Los fármacos que más satisfactoriamente se han usado en el tratamiento de la obesidad humana son aquellos que alteran los sistemas de DA tales como *mazindol*, o aquellos que incrementan la actividad serotoninérgica, como *fluoxetina* y *fenfluramina*. Los estudios animales han confirmado muchas de estas conclusiones ¹⁶⁹.

El síndrome de abstinencia al tabaco lleva a una ganancia de peso, sugiriendo un papel de los receptores nicotínicos en el control de la ingesta y/o en la regulación de lipogénesis y/o lipólisis ¹⁶⁹. También se relaciona con la palatabilidad de comidas dulces ¹⁸⁹.

Las múltiples causas y curas de la obesidad humana están detrás de la naturaleza multifactorial de la ingesta de alimentos. La obesidad humana sugiere un mayor papel para las monoaminas y hormonas sexuales en la regulación del apetito ^{148, 169}.

Se acepta hoy que varias hormonas gastrointestinales juegan un papel fisiológico en la producción de saciedad que sigue a una comida normal. Mientras esto podría sugerir un posible papel para análogos de estos agentes en el manejo de la obesidad, estudios animales han mostrado que la administración de estos agentes no conduce a una pérdida de peso. En un estudio realizado por West y cols. se mostró que esto era debido a la aparición de tolerancia comportamental a la CCK-8. Así, mientras la CCK-8 continuase reduciendo el tamaño de la comida, las ratas incrementaron el número de comidas para mantener el peso corporal ¹⁶⁹.

En ratas genéticamente obesas el control de la ingesta está relacionado con el GABA ²⁴¹.

1.4.2. Anorexia

1.4.2.1. Anorexia nerviosa

En la especie humana, las personas afectadas de anorexia mental presentan una sobreactivación del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal ^{141, 169}. También se da en los depresivos, que a menudo son anoréxicos ¹⁴¹. La administración crónica de CRH en el cerebro (NPV) produce una disminución peso, de la secreción de la hormona luteneizante y del vaciamiento gástrico ¹⁶⁹. Todos estos efectos también aparecen en pacientes con anorexia nerviosa ¹⁶⁹. Los niveles de CRH

están elevados en el LCR de pacientes con anorexia nerviosa ¹⁶⁹. Por lo tanto hay evidencias de que la CRH juega un papel en la patofisiología de la anorexia nerviosa ^{141, 169}. Su péptido homólogo, la urocortina (homología del 45% con CRH), se une a receptores CRH₁, CRH_{2α} y CRH_{2β} carece prácticamente de acción ansiógena y sin embargo, ejerce su acción anorexígena cuando se administra directamente en el SNC ⁸⁷.

Está generalmente aceptada la importancia del estrés en una gran variedad de trastornos comportamentales de la alimentación tanto en animales como en humanos, aunque la forma particular de expresión de este trastorno puede variar considerablemente en función a la naturaleza del estrés ³⁷. Tanto el tipo como la duración del estrés parecen influir en la determinación del efecto sobre la ingesta de comida. También se ha postulado que un estrés psicosocial puede ser un importante factor precipitante en la etiología de la anorexia nerviosa y que la activación de los sistemas opiáceos y el eje hipotalámico-hipófiso-adrenal indican que la anorexia nerviosa puede ser un síndrome de estrés ¹⁴⁹. Tanto la CRH como la ACTH pueden ser consideradas como mediadores posibles en la anorexia inducida por estrés ¹⁴⁹.

Marrazzi y Luby han propuesto un modelo de anorexia nerviosa en la que los opioides endógenos juegan un papel crítico, con un periodo inicial de dieta en la que se liberan los opioides endógenos que causan un reforzamiento positivo de júbilo o plenitud y una posterior adicción a la dieta. Aunque de los opiáceos se conoce que aumentan la ingesta, pueden también adaptar el organismo a conservar la energía frente al hambre. Si estas repuestas opioides van desacopladas, la adicción podría conducir tanto a la anorexia nerviosa (adicción a la adaptación al hambre) o bulimia (adicción a la conducta de comer). De acuerdo con esta hipótesis, la interrupción del ciclo adictivo con antagonistas opiáceos podría ser útil en el tratamiento de estos desórdenes de ingesta ¹⁴⁹.

Los melanopéptidos (ACTH-(1-24) y α -MSH) inhiben marcadamente la ingesta de comida. Este efecto persiste varias horas y se observa tanto tras la administración ICV de ACTH-(1-24) a dosis iguales o superiores a 4 μ g en ratas hambrientas como tras la inyección directa del péptido en el HVM en ratas alimentadas normalmente durante la fase nocturna. La anorexia inducida por ACTH ocurre en varias especies animales: se ha observado en ratones, ratas y conejos, siendo el más susceptible el conejo. La ACTH-(1-24) y α -MSH también inhiben el efecto estimulador de la ingesta de los agonistas del receptor κ , pentazocina, bremazocina y trifluadón ²⁴⁸.

Sin embargo, sobre la administración ICV de ACTH se conoce que induce la aparición de un complejo síndrome comportamental, caracterizado por excesivo acicalamiento, ataques de estiramiento y bostezo y episodios repetidos de erección y eyaculación. Dado que el efecto anorexígeno se observó tras la administración de neuropéptidos, ha sido considerado indirecto y secundario a otros cambios que pueden afectar a la ingesta de comida (tales como un descenso en la locomoción, la tasa de vaciamiento gástrico alterado, excesivo acicalamiento, alteración en la presión sanguínea, y de la TC u otras funciones vegetativas como las sexuales) ²⁴⁸.

1.4.2.2. Anorexia de edad

Con el aumento de edad, hay a menudo un descenso en el deseo de comer. Mientras en algunos casos puede ser huella de enfermedades concomitantes, medicaciones (p. ej. digoxina), o desórdenes psiquiátricos (p. ej. depresión), parece que hay también una anorexia idiopática de la edad. Esta anorexia idiopática de la edad necesita ser distinguida de la anorexia nerviosa de inicio tardío, la anorexia tardía, que está asociada con una alteración de la imagen corporal y fallo en el reconocimiento de la presencia de pérdida de peso ¹⁶⁹.

En estudios animales se han examinado los cambios de neurotransmisores asociados con la anorexia idiopática de la edad. Así en roedores viejos el antagonista opioide, naloxona, no produce disminución de la ingesta de comida; y los animales responden pobremente a los agonistas opiáceos que normalmente incrementan la ingesta de comida en animales más jóvenes. Además, los ratones viejos muestran una respuesta excesiva de saciedad a la administración exógena de CCK-8. Los niveles de CCK están elevados en individuos más viejos. Así también ha sido sugerido que CCK puede ser un antagonista fisiológico de opioides endógenos; este efecto excesivo de la CCK es compatible con el descenso por opioides de la conducta de ingesta ¹⁶⁹.

Se han observado bajas concentraciones de NPY y reducida inmunoreactividad al NPY en ratas viejas, sugiriendo que la deficiencia de NPY puede ser un factor responsable de la anorexia de edad ¹⁹⁵.

1.4.3. Bulimia nerviosa

El PYY, un péptido de 36 aminoácidos estructuralmente similar al NPY y el polipéptido pancreático (PP), han sido implicados en la neurobiología de la bulimia nerviosa. Por ejemplo, se han visto altas concentraciones de PYY en LCR de bulímicos. Además del posible papel del PYY en la bulimia nerviosa, también tiene un potente efecto hiperfágico y causa una reducción de la latencia para comer cuando es inyectado en los ventrículos y en diversos lugares hipotalámicos en ratas ¹⁰⁴.

Al contrario que el PYY, los agonistas de 5HT e inhibidores de su recaptación y los bloqueantes opiáceos son agentes anoréxicos y han sido probados en el tratamiento de la bulimia nerviosa. Sin embargo, se conoce poco acerca de los efectos de tales agentes sobre la ingesta inducida por PYY. Se sugiere que la ingesta estimulada por PYY requiere la acción de opioides endógenos y que puede ser inhibida por la función serotoninérgica ¹⁰⁴.

El mecanismo de la hiperfagia puede tener por intermediario la liberación de endorfinas ¹⁷⁸, ya que experimentalmente pinzando ligeramente la cola de una rata en dos sesiones diarias de una decena de minutos, el animal se vuelve hiperfágico y obeso, y esto es inhibido si se administra naloxona en paralelo a los pinzamientos. Se ha establecido un paralelismo entre esta agresión física a la que es sometida la rata y la agresión psicológica incesante del ser humano que vive en un mundo al que no está adaptado ¹⁷⁸.

1.5. REGULACIÓN DE LA INGESTA DE AGUA

El agua es el más esencial de todos los nutrientes. Para muchas especies, la ingesta de agua está fuertemente acoplada a la ingesta de comida y esto se lleva a su último extremo en especies tales como el koala, que extrae todo el agua de su comida altamente hidratada. El estímulo para la ingesta de agua sólo parece jugar un papel en la selección del nutriente, así algunos estímulos farmacológicos causan un ansia por la sal y el agua, p. ej. la angiotensina II (ANG II), mientras otros parecen producir una sed pura, p. ej. el carbacol. Como la ingesta de sólidos, la regulación de la ingesta de líquido implica múltiples neurotransmisores y entradas hormonales. En muchos casos los neurotransmisores implicados en la modulación del comportamiento de beber son los

mismos que aquellos implicados en la regulación de otros comportamientos de ingesta, proveyendo las bases moleculares para la asociación de la ingesta de comida y agua ¹⁶⁹.

El funcionamiento fisiológico del organismo origina una pérdida continua de agua (y electrolitos) fundamentalmente en forma de diuresis, de humidificación del aire espirado, de transpiración insensible y, por último de sudoración. Frente a ello, se adopta un comportamiento apropiado de búsqueda y consumo de agua que se denomina "comportamiento dípico". Tal comportamiento está especialmente adaptado a las necesidades hídricas de la economía tanto en las condiciones normales de la vida diaria como en circunstancia inusuales (calor o trabajo excesivos) o incluso excepcionales (vómitos, diarrea, hemorragia). El comportamiento de consumo de agua adaptado a estas necesidades variables es un acto discontinuo, en tanto que las pérdidas hídricas son continuas ¹⁷⁷.

A largo plazo, la sensación de sed debe relacionarse con el contenido de agua en el organismo. Alrededor del 1900, Andre Meyer y Hugo Wettendorf demostraron que la sed estaba directamente relacionada con las alteraciones del agua del cuerpo ¹⁶⁹. Estos estudios llevaron al concepto de que había en principio dos grandes caminos responsables de la estimulación de la sed:

- la sed osmótica, en la que se produce un aumento del beber al incrementarse la presión osmótica efectiva del plasma (osmorreceptores del hipotálamo anterior);

- la sed volumétrica, en la que disminuye el volumen del líquido extracelular (sistema renina-ANG II, barorreceptores del corazón y de los vasos sanguíneos) ^{91, 169}.

Está ahora claro que la ingestión de comida también puede estimular la sed, independientemente de la osmótica o volumétrica ¹⁶⁹.

En el ser humano también podríamos incluir factores psicológicos o motivacionales, tales como aquellos asociados con la ingestión social de un fluido, que también parecen tener mecanismos de neurotransmisores separados ^{91, 169}. Además, la regulación de la ingestión de sal está intrínsecamente asociada con la regulación de la ingesta de fluido ¹⁶⁹.

Sin embargo conocemos muy poco acerca de los receptores que intervienen en la sensación de sed. Los que detectan la sequedad de la boca, tienen probablemente poca importancia, ya que el humedecimiento de la lengua, sin beber, influye poco en esta sensación. La absorción de agua a partir del intestino tiene un cierto papel. Es necesario un mecanismo que detecte, aproximadamente, la cantidad de agua bebida. Esto parecen llevarlo a cabo los receptores de la boca y del estómago. Una vez que el agua es absorbida, los receptores de volumen y

osmolaridad entran nuevamente en acción midiendo con exactitud qué cantidad del volumen perdido ha sido repuesta.

Los agonistas opiáceos alteran la ingesta de líquidos, cambiando la preferencia por determinados gustos o palatabilidad ¹⁸⁵.

La Tabla IV muestra algunos agentes farmacológicos que intervienen en la modulación de la bebida ¹⁶⁹.

Tabla IV. Neurotransmisores y hormonas que modulan la ingesta de fluidos

Incrementan bebida

- Solución salina hipertónica
- Angiotensina II
- Agonistas β -adrenérgicos
- Carbacol
- 5HT
- Histamina
- NT
- Prostaglandinas
- Opioides (estado-dependiente)
- NPY (especie-dependiente)

Disminuyen bebida

- Agonistas α -adrenérgicos
- Antagonistas dopaminérgicos
- SP
- Factor atrionatriurético
- Prostaglandinas
- Opioides (estado-dependiente)
- NPY (especie-dependiente)

1.5.1. Control central de la sed

El hipotálamo también regula la sed. Su lesión disminuye la ingestión de líquidos, y su estimulación eléctrica hace beber⁹¹. El área dentro del cerebro implicada en la regulación de la bebida ha sido extensamente estudiada. El osmoreceptor para la sed parece estar localizado en el núcleo preóptico del hipotálamo. Inyecciones de soluciones hipertónicas en esta área inducen a la bebida sin ingesta de comida, pequeñas cantidades de agua inyectadas en esta área suprimen la ingesta de líquidos inducida por deshidratación celular. Las lesiones del área preóptica inhiben la ingesta de líquidos en respuesta a la deshidratación. Otras regiones implicadas en la ingesta de líquidos inducida por deshidratación incluyen la zona incerta, el órgano circumventricular, y el organum vasculorum de la lámina terminalis. Hay también evidencia de que aproximadamente un 10% de las neuronas del HL están implicadas en la iniciación de la bebida. Lesiones del HL causan adipsia, así como afagia; y la estimulación de esta área causa bebida. Infusiones hipertónicas de salino en la arteria carótida alteran el disparo de las neuronas en el HL. Finalmente, algunas áreas del sistema límbico también modulan la ingestión de fluidos. Las lesiones de la amígdala basolateral impar conlleva a gustos aversivos, sugiriendo un papel de la amígdala en la determinación de cómo experiencias previas modulan la ingesta de líquidos. Lesiones septales resultan en sobrebebida en ratas en respuesta a estímulos extracelulares de sed, pero no en respuesta a estímulo celular¹⁶⁹.

La ANG II estimula la ingesta de sal y agua probablemente por un efecto directo en el órgano subfornical¹⁶⁹. El órgano subfornical participa en las respuestas homeostáticas que mantienen el volumen de fluido extracelular durante estados hipovolémicos. Estas respuestas incluyen ingesta de agua, secreción de vasopresina, e incremento de la tensión sanguínea en respuesta a la ANG II circulante. Además, parece existir una sustancia antidiurética en extractos del órgano subfornical²³⁵. Todo estímulo que produce hipovolemia extracelular activa el sistema renina-ANG. Los animales anéfricos, sin embargo, también beben tras una hipotensión a pesar de la pérdida del sistema renina-ANG, sugiriendo que la ANG representa solamente uno de los mecanismos implicados en la modulación de la sed. En vista de la facilidad con que la ANG atenúa la bebida inducida por múltiples manipulaciones, ésta debería ser un estímulo fisiológico relativamente menor para la bebida, a pesar de la gran atención empleada por los científicos que trabajan en el campo de la sed. Además, la evidencia de este punto de vista viene del hecho de que el uso generalizado del inhibidor del enzima convertidor de ANG, captopril, no conduce a un

marcado incremento de la deshidratación idiopática. Mientras ANG II induce bebida en muchas especies, el ratón no responde a ésta tanto tras su administración periférica como central ¹⁶⁹.

El carbacol induce la ingesta de líquido a través de receptores muscarínicos cuando se inyecta en diversas áreas dentro del SNC. Lesiones del órgano subfornical reducen la bebida inducida por el carbacol, sugiriendo que éste es un importante lugar de acción del sistema colinérgico de ingesta de líquidos. Saralasin, un agente bloqueante de la ANG II, no provoca la atenuación de la bebida inducida por el carbacol, sugiriendo que el sistema colinérgico actúa separadamente del sistema renina-ANG en la producción de su efecto sobre la ingestión de fluidos. La bebida inducida de forma colinérgica parece ser una vía importante solamente en la rata, mientras que otras especies son nada o apenas sensibles al carbacol ¹⁶⁹.

Los estímulos β -adrenérgicos inducen bebida, probablemente a través de la activación del sistema renina-ANG. Este efecto de los agonistas β es abolido tras nefrectomía bilateral. Los estímulos α -adrenérgicos reducen la ingesta a través de una acción directa en el NPV del hipotálamo ^{111, 169}. Esto ocurre a pesar del incremento de ingesta de comida asociado con estas inyecciones. La NA es un potente antidipsogénico, disminuye la bebida inducida por carbacol, ANG II, salino hipertónico, y polietilenglicol. La deplección central de catecolaminas reduce el efecto dipsogénico de la ANG II y del bloqueador α -adrenérgico, fentolamina, y también atenúa la bebida en respuesta a la ANG II ¹⁶⁹.

Los antagonistas de la DA disminuyen la bebida, aunque hay algunas cuestiones concernientes a su especificidad. La destrucción química del tracto nigroestriado dopaminérgico resulta en adipsia así como en afagia. Sin embargo, este sistema parece estar implicado más en la iniciación y control de los movimientos implicados en el comportamiento de bebida que en la regulación de la sed per sé. La 5HT aumenta la bebida tanto tras su inyección periférica como tras la inyección directa en el NPV. La histamina es otro potente dipsogénico ¹⁶⁹.

Han sido reacionados varios neuropéptidos con la modulación de la ingesta de líquidos. Estos incluyen el NPY ¹⁶⁶, opioides, NT, SP, y factor natriurético atrial. En la mayoría de las especies, el NPY es un potente dipsogénico; sin embargo, en el ratón, reduce tanto la bebida inducida por privación como por comida. Esto de nuevo resalta la gran diferencia en la regulación de la bebida entre ratones y ratas. La SP estimula la ingesta de agua en palomas pero la inhibe en ratas. El efecto en ratas podría ser secundario a la inhibición del sistema renina-ANG. El factor atrionatriurético produce una diuresis salina y es antidipsogénico ¹⁶⁹.

Parece clara la evidencia de que el sistema opioide está asociado con el comportamiento de ingesta^{243,244}. Por ejemplo, bajo ciertas condiciones experimentales la administración sistémica de agonistas de receptores μ y (especialmente) κ estimulan la ingesta de comida y agua en animales no deprivados²⁴³. Resultados similares se han producido tras la administración ICV de péptidos opioides selectivos para receptores opiáceos μ , κ o δ y por infusión de morfina o péptidos opiáceos en el núcleo hipotalámico. Sin embargo, en algunas ocasiones esos mismos tratamientos han disminuido el comportamiento de consumo²⁴⁴. En contraste con la variabilidad ocasional de los efectos de los agonistas opiáceos, los resultados obtenidos con antagonistas opiáceos han sido más consistentes, y llevan a la evidencia del importante papel de los sistemas opiáceos en el comportamiento de la ingesta²⁴⁴. Una observación consistente ha sido que los antagonistas opioides como la naloxona y naltrexona administrados sistémicamente, a dosis bajas, reducen tanto la ingesta como la bebida en una gran variedad de condiciones experimentales²⁴⁴, entre ellas, tras períodos de privación de comida y agua en diferentes especies animales²⁴³. La ingesta de agua parece ser más susceptible a las acciones supresoras de estos fármacos que la ingesta de comida. Las áreas hipotalámicas que tienen una alta densidad de péptidos opioides y receptores desempeñan un papel fundamental en la ingesta de agua y comida. Los núcleos hipotalámicos paraventriculares y supraópticos son lugares de acción importantes de la supresión de la ingesta de agua inducida por naltrexona (antagonista opioide)²⁴³. Parece que los opioides μ actuando en lugares específicos dentro del SNC son dipsogénicos. Por otro lado, la dinorfina, un agonista κ , parece ser antidipsogénica, particularmente en vista del hecho de que produce diuresis. Hay algunas evidencias que indican un papel más específico para los opioides en la regulación de la ingesta de sal, antes que en la modulación de la bebida per sé¹⁶⁹.

Naloxona y naltrexona han sido los antagonistas opiáceos usados más a menudo en los estudios de comportamiento de ingesta. Ellos tienen la más alta afinidad por los receptores μ opioides, pero también se unen fácilmente a otros tipos de receptores opiáceos. Consecuentemente, es difícil adscribir un papel funcional a un tipo específico de receptor opiáceo únicamente sobre la base de si ejerce o no una particular acción que sea bloqueada por naloxona o naltrexona²⁴⁴.

En 1936, Richter mostró que la adrenalectomía provocaba un apetito específico de sal. El sistema renina-ANG parecía jugar un mayor papel en la determinación del apetito de sal. Los mineralocorticoides actúan sinérgicamente con la ANG para producir el apetito por el gusto

salado. Tanto el hipotiroidismo como la administración de estrógenos están asociados con la apetencia de sal ¹⁶⁹.

La comida ingerida es un potente estímulo para la bebida. Kraly niega que la histamina sea el mayor mediador de la ingesta obligatoria de fluidos asociada a la comida. La histamina parece producir su efecto a través de la activación de fibras vagales ascendentes ¹⁶⁹.

Sobre toda la regulación de la ingesta de fluidos existe, como en la ingesta de comida, un proceso complejo que implica la interacción de múltiples neurotransmisores. Hasta el presente, ningún neurotransmisor único u hormona parece tener un papel de importancia primordial en la regulación del comportamiento de bebida ¹⁶⁹.

1.5.2. Trastornos de la sed

El agua es el nutriente más esencial. Como tal, trastornos que conduzcan a adipsia son muy raros. Los tumores y otras lesiones implicadas en la pared anterior del tercer ventrículo pueden llevar a hipodipsia y liberación deficiente de vasopresina. La hipodipsia ocurre con el envejecimiento normal en respuesta a la deshidratación nocturna. Ciertos sujetos mayores deshidratados tienen hipoangiotensinemia y deterioro de la secreción de arginina-vasopresina. Se ha encontrado que en sujetos ancianos, tanto animales como humanos, no hay descenso de la ingesta de fluidos asociado con la infusión de naloxona. Esto sugiere que con la edad hay una atenuación a la conducta de bebida opioide. Los pacientes con accidentes cerebrovasculares son particularmente propensos al desarrollo de deshidratación y a menudo muestran déficits en la percepción de la sed que se piensa son debidos a las lesiones corticales. Sobre todo, deben interactuar múltiples factores para producir la hipodipsia asociada con la edad ¹⁶⁹.

La polidipsia se observa en condiciones asociadas con pérdidas de agua de origen renal. También es vista en pacientes con extrema hiperreninemia, así como en algunas personas con hipertensión maligna. En ambas situaciones, el cerebro responde apropiadamente a las señales circulantes concernientes al estado corporal de hidratación. Tanto la hiperkaliemia como la hipercalcemia pueden resultar en polidipsia. Ambos disturbios electrolíticos estimulan potentemente la síntesis de prostaglandinas, sugiriendo un papel potencial para las prostaglandinas como mediadoras de la sed en estas condiciones.

Una polidipsia primaria es una situación en la que el deseo de beber persiste en ausencia de un estímulo fisiológico conocido. En algunos casos esto puede ser secundario a lesiones cerebrales. En la mayoría de los casos es psicogénico. Sus bases no han sido estudiadas ¹⁶⁹.

2. EL ÁCIDO γ -AMINOBUTÍRICO (GABA)

2.1. HISTORIA E IMPORTANCIA

Sintetizado en 1883, el ácido γ -aminobutírico (GABA) (Fig. 4) fue conocido durante muchos años como un producto del metabolismo de microbios y plantas ⁵². Hasta 1950 no se consiguió identificar el GABA como un constituyente normal del SNC de los mamíferos, y demostrar al mismo tiempo que ningún otro tejido de estos animales, con la excepción de la retina, contiene más que indicios de él (Tabla V). Obviamente, esto hizo pensar, que esta sustancia con una distribución inusual debía tener propiedades y efectos fisiológicos específicos en el SNC ⁵².

Más de treinta años después aún no disponemos de ninguna prueba definitiva acerca del exacto papel fisiológico que este componente juega en el SNC de los mamíferos. Sin embargo, la gran cantidad de evidencia acumulada apoya la hipótesis de que el GABA actúa en el SNC como un neurotransmisor inhibitorio ⁵². Para que los aminoácidos tengan propiedades inhibitorias deben tener un grupo amino terminal separado por dos a cinco átomos del grupo ácido. Son dos los componentes de esta clase, el GABA y la glicina, ambos neurotransmisores en el cerebro de los mamíferos; otros, tales como la taurina, prolina, serina, y la β -alanina, tienen también actividad fisiológica y se ha sugerido que son neurotransmisores ¹⁵⁸.

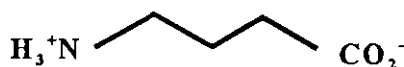


Fig. 4. GABA

Tabla V. Resumen histórico del GABA

FECHA	HECHO	AUTORES
1883	Síntesis del GABA	
1910	Síntesis por organismos vivos a partir del ácido glutámico	Ackermann y Kutscher ^{52, 125}
1950	Existencia de GABA en el tejido cerebral	Roberts y Frankel ¹⁹⁹
1953 / 54	Factor I	Florey ³⁰
1957	GABA, principal responsable de la actividad del Factor I	Bazemore, Elliot y Florey ⁸⁶
1958	La acción del GABA equivale a la de otros transmisores fisiológicos ¿neurotransmisor inhibitorio?	Kuffler y Edwards ¹⁵⁸
	Estudio de las vías metabólicas del GABA en el cerebro	Roberts y cols. ⁵²
1963	GABA es el único aa. inhibitorio en nervios inhibitorios de crustáceo. Su potencia inhibitoria es debida a su contenido en GABA	Kravitz y cols. ¹¹²
1966 / 67	GABA simula la actividad de neuronas inhibitorias. Técnicas microiontoforéticas	Krnjevic y Schwartz ^{75, 30, 131}
1969	GABA incrementa la conductancia al Cl ⁻	Dreifuss y cols. ³⁰
	Estímulo eléctrico de células de Purkinje en cerebelo – liberación de GABA al 4º ventrículo	Obata y Takeda ¹⁸³
1973	Identificación como transmisor	Otsuka ¹⁵⁸
1981	Receptor GABA _A y GABA _B	Hill y Bowery ¹²⁴
199	Receptor GABA _C	124, 254, 123

El GABA, prototipo de los aminoácidos inhibitorios del SNC, se encuentra ampliamente extendido por todo éste y en la mayor parte de los casos las neuronas GABA son de axón corto, actuando localmente sobre neuronas próximas. De esta forma crean una estructura inhibitoria generalizada y extensa, pero de acción muy localizada y circunscrita a una neurona o a un grupo

reducido de neuronas⁸⁸. El conocimiento de que la función del GABA sea como neurotransmisor inhibitorio en el cerebro ha estimulado a los investigadores para implicar al GABA en la etiología de multitud de enfermedades neurológicas y psiquiátricas (Tabla VI). Así el GABA ha sido implicado de forma directa o indirecta, en la patogénesis de la enfermedad de Huntington, Parkinson, epilepsia, esquizofrenia, disquinesia tardía y demencia senil así como en otras enfermedades comportamentales^{52, 61, 101}. Debido a la amplia distribución del sistema GABA, casi cualquier función del SNC - sensitivomotriz, vigilia, memoria, atención o emoción- está sometida a su ajuste^{88, 117, 118}. Se considera que un tercio de las sinapsis utilizan este neurotransmisor, que es producido casi exclusivamente en el cerebro y la médula espinal. Su eliminación provoca convulsiones como máxima expresión, mientras que su activación generalizada determina la depresión, con sueño y coma⁸⁸. Por ello el control y modulación del sistema GABA a través de la farmacología es de gran importancia, ya que algunos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos, anestésicos, relajantes musculares, etc., producen su efecto modificando dicha neurotransmisión GABAérgica.

2.2. NEUROPSICOFARMACOLOGÍA

2.2.1. Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad crónica que se caracteriza por episodios críticos recurrentes denominados crisis epilépticas. En principio se puede suprimir una crisis epiléptica mediante la depresión de la actividad neuronal en el foco de iniciación o mediante el bloqueo de los mecanismos de propagación. Una de las formas de conseguir esto es mediante la facilitación de la actividad de sistemas neuronales inhibidores, entre los que destaca el sistema GABA⁵. El aumento de la actividad inhibitoria se alcanza a nivel presináptico por incremento de la síntesis o de la liberación de GABA o por inhibición de su metabolismo o de su recaptación, y a nivel postsináptico por facilitación de fijación del GABA a su receptor. Utilizan alguno o algunos de estos mecanismos el valproato sódico, la vigabatrina, la progabida, las BZDs y el fenobarbital⁵. Se ha sugerido que los compuestos que incrementan la actividad GABA en el SNC por bloqueo de la recaptación de GABA al interior de las células gliales podrían tener efectos anticonvulsivos.

Sin embargo, actualmente los inhibidores de la recaptación del GABA glial disponibles no cruzan la BHE lo que limita sus aplicaciones clínicas potenciales ¹⁰⁶.

La epilepsia está asociada con descargas neuronales excesivas que conducen a ataques y convulsiones; muchos estudios muestran que deficiencias en el sistema GABA cerebral también produce efectos similares ¹⁵². Algunos que calcularon los niveles de GABA en pacientes epilépticos han aportado resultados conflictivos debido a problemas en la medición de los niveles de GABA en tejidos postmortem o a la carencia de grupos de control adecuados. Recientes estudios, sin embargo, apoyan una relación entre niveles bajos de GABA y epilepsia. Los niveles de GABA en el LCR de pacientes epilépticos y niños con convulsiones febriles son significativamente menores que en controles sin alteraciones neurológicas. Los niveles de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) en el foco epiléptico de pacientes con epilepsia intratable también son mucho más reducidos en comparación con los tejidos normales de los pacientes en el 60-70% de casos. Tales deficiencias en los niveles de GABA están de acuerdo con los informes de Tower acerca de que en la porción epiléptica de tejido cerebral es imposible mantener la síntesis de GABA aunque en el tejido normal del mismo paciente sí se puede. Estos estudios sugieren que al menos en algunas personas, deficiencias en los niveles de GABA están asociadas con epilepsia ¹⁵².

La literatura sobre humanos también involucra mecanismos no GABAérgicos en la etiología de la epilepsia. El tratamiento farmacológico de la epilepsia con fármacos GABAérgicos ha tenido éxitos limitados: efectivo en el tratamiento de algunas personas pero no de otras (p. ej. aquellas con epilepsia intratable). En muchos pacientes epilépticos no se han hallado deficiencias en los niveles de GABA por lo que pueden existir alteraciones en otros sistemas neuroquímicos ¹⁵².

Por lo tanto, aunque el GABA parece estar asociado con algunas formas de epilepsia, parece difícil que sólo los cambios en el sistema GABA expliquen la etiología de la epilepsia. Las deficiencias en el sistema GABA_A pueden ser probablemente una causa o componente de la epilepsia, aunque es también posible que niveles anormales en otro sistema transmisor contribuyan a la alteración. Es probable que varios sistemas transmisores estén detrás de los diferentes tipos o componentes de los ataques ¹⁵².

2.2.1.1. Epilepsia experimental

La relación entre los niveles de GABA y los ataques y convulsiones ha sido más rigurosamente estudiada en animales. Generalmente, los ataques y convulsiones, síntomas de epilepsia, son inducidas en animales experimentalmente para ser modelo de la epilepsia en humanos. Si la reducción de la inhibición GABAérgica es responsable de estos ataques y convulsiones, la actividad GABAérgica bloqueada experimentalmente podría inducir ataques en animales mientras que la activación de las sinapsis GABAérgicas protegerían contra ellos. Se han demostrado tales relaciones entre los niveles de GABA y la actividad de los ataques. La inhibición de la actividad GABAérgica por bloqueo de la síntesis de GABA, de los receptores GABA_A, o de los ionóforos Cl⁻ producen ataques en ratones y en ratas. La activación de la actividad GABAérgica, por otro lado, protege contra muchos tipos de ataques en animales ¹⁵².

Los estudios bioquímicos en animales también han demostrado una relación entre los niveles endógenos de GABA y la actividad de los ataques. El inicio de los ataques seguido de la inhibición de la GAD está relacionado a un decremento de la disponibilidad de GABA sintetizado de novo, y la subida postictal en el umbral de ataque siguiente al shock electroconvulsivo es acompañada por un incremento en los niveles de GABA en el cortex, hipocampo e hipotálamo. Estos hallazgos sugieren que los cambios en los niveles cerebrales de GABA afectan a la susceptibilidad de los ataques ¹⁵².

La farmacología de estos efectos sugiere un papel para el receptor GABA_A, pero no para los GABA_B. Por eso, barbitúricos, BZDs, y agonistas GABA_A como GABA, 4, 5, 6, 7-tetrahidroisoxazolo-(5,4c) piridin-3-ol (THIP) y muscimol (Fig. 5) protegen contra ataques inducidos por estímulos como pentilentetrazol, isoniacida, bicuculina, picrotoxina y ataques de electroshock máximos. Así pues, los ligandos que incrementan la actividad GABA_A protegen de muchos tipos de ataques en modelos experimentales de epilepsia. Por el contrario, las respuestas anticonvulsivas mediadas a través de receptores GABA_B aparecen en principio sólo in vitro. In vivo, los receptores GABA_B facilitan algunos de los efectos de otros anticonvulsivantes, aunque por sí sólo carecen de actividad anticonvulsiva y no son eficaces contra ataques obtenidos por mecanismos no GABAérgicos (ej. ataques inducidos por estriquina). Estos estudios, vistos en conjunto, sugieren una relación entre la pérdida de inhibición neuronal por vía de la supresión de los receptores GABA_A y el inicio de los ataques ¹⁵².

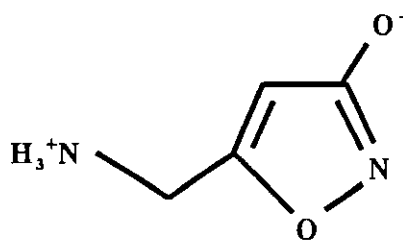


Fig. 5. Muscimol

Es importante comprender que los mecanismos GABAérgicos pueden ser una forma a través de la cual se obtiene la actividad de ataque, pero similares efectos pueden ser producidos por otros mecanismos. Así, se pueden inducir ataques en animales y protegerlos contra ellos a través de mecanismos no GABAérgicos (p. ej.: glicina, NA, 5HT, DA y adenosina)¹⁵².

El *kindling* fue descrito por Goddard, McIntyre y Leech (1969), como resultado de la estimulación eléctrica subconvulsiva repetida de ciertas áreas cerebrales. Por este proceso, en el animal que inicialmente muestra pequeñas o nulas respuestas a los estímulos, la repetición de dichos estímulos induce el desarrollo de progresivos ataques epilépticos cada vez más fuertes, culminando en ataques generalizados clónicos¹⁴³. Cuando el *kindling* está establecido, el aumento de la sensibilidad a los que inicialmente eran estímulos subconvulsivos persiste durante meses; ello sugiere que la estimulación repetida de ciertas estructuras cerebrales puede causar cambios permanentes en la función cerebral¹⁴³. Aunque se han realizado numerosos estudios morfológicos, electrofisiológicos, y bioquímicos, los mecanismos básicos subyacentes del fenómeno *kindling* son desconocidos^{93, 143}. La evidencia almacenada sugiere que la amígdala está íntimamente implicada en la epilepsia del lóbulo temporal en humanos y es uno de los lugares más sensibles para la inducción del *kindling*^{39, 93, 236}. Las sinapsis GABAérgicas en la sustancia negra están implicadas en la propagación de los ataques en las ratas “amígdala-kindled”^{39, 143}.

Existe un nuevo modelo de epilepsia parcial el denominado “síndrome de abstinencia al GABA”. Este modelo es original en cuanto la forma en que es inducido, sus características electroquímicas, y por la implicación fisiopatológica que representa. Consiste en que la

interrupción de infusiones de GABA en la amígdala de ratas kindled conduce a la aparición de actividad paroxística ³³.

2.2.1.2. Fármacos relacionados con GABA como antiepilépticos

2.2.1.2.1. PROGABIDA

La progabida (4-([4-clorofenil] (5-fluoro-2-hidroxifenil)-metilene]amino) butanamida) está estructuralmente relacionada con el GABA; su núcleo benzolideno asociado a la cadena lateral γ -aminobutiramida permite su absorción y el transporte a través del intestino y de la BHE, por lo que entra rápidamente en el cerebro. Es un agonista del receptor GABA y precursor de éste. En el cuerpo, progabida es metabolizado a tres metabolitos activos: SL 75102, gabamida y GABA. Progabida y SL 75102 entran rápidamente en el cerebro, y GABA y gabamida son formados dentro de éste órgano ^{88, 262}. Protege frente a diversos tipos de epilepsia experimental, incluido kindling. Además de este efecto antiepiléptico, modifica la actividad de algunos sistemas neuronales cerebrales implicados en la patogénesis de desórdenes neuropsiquiátricos. La acción de este fármaco en la clínica puede ser debida a las alteraciones que induce en las transmisiones noradrenérgicas y serotoninérgicas ²⁷².

2.2.1.2.2. PIRIDOXINA

Su administración aumenta la síntesis de GABA.

2.2.1.2.3. VALPROATO SÓDICO

El valproato sódico es la sal sódica del ácido valproico (VPA) (Fig.6) o dipropilacético que se halla estructuralmente relacionado con el GABA.

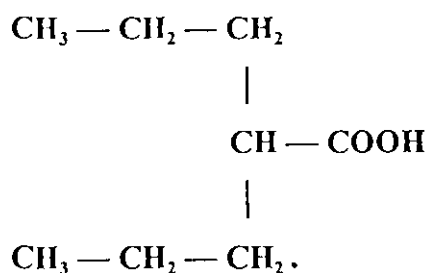


Fig. 6. Ácido Valproico

Puede ser considerado como un antiepiléptico de amplio espectro ¹⁴⁴. Protege frente a la inducción de activación propagada o kindling en la amígdala ¹⁴⁴ y reduce la intensidad de las convulsiones una vez que dicho fenómeno ha sido inducido. Su acciones posiblemente sean debidas a su capacidad de bloquear el mantenimiento de descargas repetidas de alta frecuencia y de incrementar la actividad inhibitoria GABA. La primera de estas acciones puede deberse a la inhibición de la corriente de Na⁺ o a la de una corriente de Ca⁺ que es K⁺ dependiente. En cuanto a la actividad GABA, el valproato incrementa la concentración cerebral de GABA por inhibir la actividad de sus enzimas metabolizadoras: la semialdehído succínico- deshidrogenasa y la GABA-transaminasa; a ello se suma una acción activadora de la glutámico-decarboxilasa, lo que aumenta su síntesis. El aumento de GABA tiene lugar en la fracción sinaptosomal, pero es todavía dudosa la relación del valproato y el aumento de GABA, ya que se requieren dosis muy altas para conseguirlo. Es posible que aumentos selectivos en áreas concretas ejerzan una influencia decisiva en la actividad frente a determinadas epilepsias. El VPA incrementa además la actividad inhibitoria del GABA sobre las neuronas, pero se desconoce todavía el mecanismo de su interacción con el receptor GABA.

2.2.1.2.4. BENZODIAZEPINAS

Facilitan la unión del GABA al receptor GABA_A y aumentan la frecuencia con que se abre el canal del Cl⁻.

2.2.1.2.5. FENOBARBITAL

Aumenta el tiempo de apertura del canal Cl^- (Fig. 7).

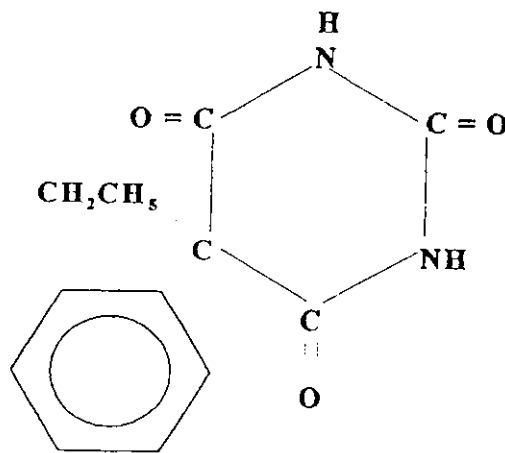


Fig.7. Fenobarbital

2.2.1.2.6. ESTIRIPENTOL Y TIAGABIDA

Inhiben la recaptación de GABA por la terminación nerviosa y la glía (Figs. 8 y 9).

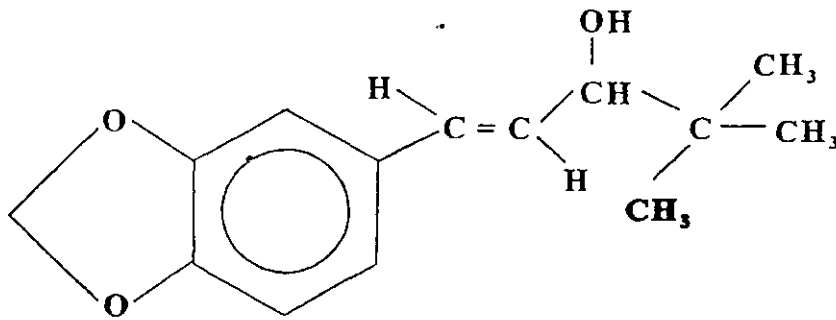


Fig. 8. Estiripentol

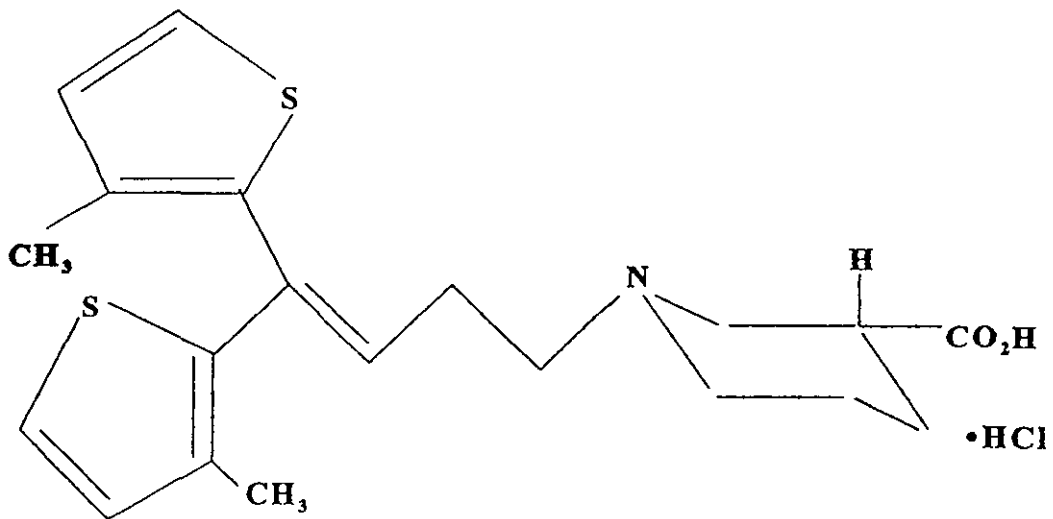


Fig. 9. Tiagabida

2.2.1.2.7. VIGABATRINA

Es el γ -vinil-GABA (GVG) (Fig. 10), un aminoácido sintético derivado del GABA que se administra como mezcla racémica, si bien sólo el enantiómero S⁺ es activo. La vigabatrina inhibe de forma irreversible y suicida la enzima metabolizadora del GABA, la 4-aminobutirati-2-oxoglutarato-aminotransferasa (GABA-T); la GABA-T neuronal es más sensible a la vigabatrina que la GABA-T glial. Eleva las concentraciones de GABA tanto en el cerebro como en el LCR pero este aumento no es homogéneo ni la intensidad alcanzada en cada estructura cerebral ni en el curso temporal con que se consigue. La vigabatrina también puede facilitar la liberación de GABA en ciertas estructuras.

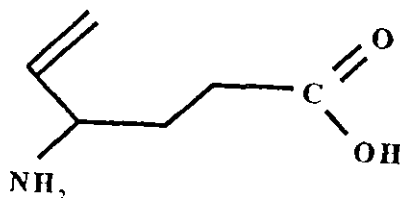


Fig. 10. Vigabatrina

2.2.1.2.8. GABAPENTINA

Es un aminoácido estructuralmente parecido al GABA que atraviesa la BHE pero sin claro efecto GABAérgico.

2.2.1.2.9. OTROS

Existen evidencias de que dosis farmacológicas de la hormona indolamina pineal, melatonina, produce efectos sedantes y anticonvulsivantes en hombres y animales de experimentación. Estos efectos recuerdan a los producidos por las BZDs y barbitúricos cuyas

acciones son debidas al aumento de la transmisión GABAérgica. Los efectos psicofarmacológicos de la melatonina pueden ser debidos, al menos en parte, a su capacidad de aumentar la transmisión GABAérgica central modulando la actividad del receptor GABA¹⁸⁰.

2.2.2. Espasticidad

La espasticidad se suele definir como una alteración motora en la que existe un aumento en la resistencia al estiramiento pasivo de los músculos, que se acompaña de hiperactividad en los reflejos tendinosos¹⁹¹.

La pérdida o desestructuración de los mecanismos de control supraespinales, que controlan los procesos espinales y sus correspondientes arcos reflejos, es el origen de esta patología. Es importante considerar que en esta alteración interviene a nivel de la médula espinal, el GABA, que está implicado en los procesos de inhibición presináptica. Se pueden apreciar dos tipos de receptores GABA, el A y el B; el A se observa con mayor frecuencia en localización presináptica, mientras que el B puede estar tanto en situación presináptica como en las dendritas.

2.2.2.1. Fármacos relacionados con GABA como antiespásticos

2.2.2.1.1. BACLOFÉN

Es un derivado lipófilo del GABA[β -(clorofenil) GABA] (Fig. 11) que atraviesa la BHE. En la médula deprime la excitación monosináptica y polisináptica de las motoneuronas e interneuronas. El baclofén o baclofeno (BAC) es un agonista estereoselectivo del receptor GABA_B siendo la forma (-) más activa farmacológica y bioquímicamente. El L-BAC es aproximadamente mil veces más potente que el D- para los receptores GABA_B²⁶⁰.

Reduce la espasticidad tanto en pacientes con sección espinal completa como incompleta, lo que indica que su acción se ejerce como mínimo a nivel espinal.

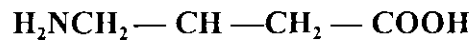


Fig.11. Baclofén

2.2.2.1.2. PROGABIDA

Se ha confirmado la actividad antiespástica de la progabida en la esclerosis múltiple ¹⁴⁶ y es útil en algunas formas de epilepsia.

2.2.2.1.3. BENZODIAZEPINAS

En la médula espinal provocan inhibición presináptica, debida a la potenciación de los mecanismos intrínsecos del GABA. El aumento de la inhibición presináptica en la médula de los pacientes espásticos debe reducir la liberación de transmisores excitadores de las fibras aferentes y, así, disminuir la amplificación de reflejos miotáticos y flexores. El nivel de acción es espinal y supraespinal.

Existen dos grandes clases de lugares de reconocimiento de las BZDs en el SNC: uno está localizado por fuera de la membrana de la mitocondria y participa en la regulación de la disponibilidad del colesterol para los enzimas situados en el interior de la membrana mitocondrial; el otro está localizado en una subunidad del receptor GABA_A ^{151, 212}.

2.2.3. Nocicepción

Los estudios implicando las sinapsis GABA y agonistas GABA en la nocicepción han avanzado en niveles preclínicos. La actividad analgésica de THIP, muscimol y BAC ha sido confirmada en el test del tail-flick ^{105, 146}. De ahí su interés, abriendo la posibilidad para el desarrollo de nuevos analgésicos no opioides ²¹⁰. Se añade a este efecto analgésico intrínseco que los GABA-agonistas (muscimol, fengabide) potencian la acción de la morfina en diferentes tests ¹⁴⁶. La localización anatómica de esta acción de los GABA agonistas puede no ser de origen central.

La inyección intracerebral de GABA agonistas en diferentes regiones tegmentales o medulares es hiperalgésica mientras que los antagonistas GABA_A son analgésicos ¹⁴⁶.

El GABA puede jugar un papel en la analgesia opiácea. Además de lo ya mencionado anteriormente, la administración aguda de morfina altera el contenido de GABA de ciertas regiones cerebrales y de la médula espinal que son importantes en el procesamiento de la información nociceptiva, mientras que la exposición crónica a morfina altera la unión al receptor GABA ²¹⁰. Además, la administración sistémica de agentes GABAérgicos aumenta la analgesia opiácea ²¹⁰ y la inyección de GABA en el cerebro medio gris periacueductal (PAG) activa las neuronas medulares que están implicadas en la inhibición del dolor y potencia la analgesia inducida por morfina. Behbehani expone que el PAG puede contener una red GABAérgica tónicamente activa que opera, al menos en parte, a través de receptores GABA_A. Este sistema GABAérgico puede modular la actividad en las vías inhibitoras del dolor descendente que vienen desde el PAG ¹⁶. Se ha observado que el GABA endógeno es liberado al cuarto ventrículo de la rata in vivo, en respuesta a estímulos perjudiciales. Presumiblemente este GABA liberado aumenta la transmisión nociceptiva .

En estudios clínicos, la acción del BAC en la neuralgia trigeminal es mediada por el receptor GABA_B ^{146, 210}. El BAC produce antinocicepción tras su administración IP en gran variedad de especies. Esta antinocicepción ha sido previamente atribuida a la activación de receptores GABA_B en base a la dosisdependencia y estereoespecificidad del efecto del BAC. Sin embargo, la reciente introducción de algunos antagonistas selectivos para el receptor GABA_B proporciona ahora nuevos significados para caracterizar más aún la especificidad farmacológica de la antinocicepción producida por el BAC ^{4, 63}.

2.2.4. Ansiedad

La ansiedad puede ser una respuesta emotiva a una situación de gran estrés. Los síntomas conocidos de ansiedad, incluyendo miedo y aprensión, están normalmente acompañados por síntomas fisiológicos como incremento de la frecuencia cardiaca, tensión sanguínea, frecuencia respiratoria, motilidad gastrointestinal, diaforesis, etc. ²⁰⁶.

Se ha sugerido que el GABA puede estar implicado en la ansiedad. Los cambios en la neurotransmisión GABAérgica pueden influir en algunos tipos de ansiedad en modelos animales.

Además, algunas formas humanas de ansiedad aguda pueden ser satisfactoriamente tratadas con BZDs. Tanto BZDs como barbitúricos son efectivos ansiolíticos y facilitan las acciones del GABA en estudios electrofisiológicos. Estos efectos ansiolíticos ocurren primariamente a través de receptor GABA_A ya que el agonista GABA_B, BAC, tiene una débil e inconsistente acción ansiolítica ¹⁵².

Los estudios que han investigado el papel del GABA en la ansiedad sugieren que los efectos ansiolíticos del GABA son probablemente indirectos. Los estudios anatómicos han mostrado que neuronas GABAérgicas terminan en células noradrenérgicas en el locus coeruleus y en neuronas serotoninérgicas en el rafe dorsal. La activación de los sistemas tanto noradrenérgicos como serotoninérgicos resulta en efectos ansiogénicos, y la inhibición de estos sistemas por el GABA tiene acciones ansiolíticas ¹⁵².

Si las BZDs y barbitúricos producen efectos ansiolíticos por facilitación de las acciones GABA, se podría esperar que los agonistas GABA_A produjesen similares efectos y que los antagonistas bloqueasen estas acciones. Los datos sobre este aspecto son conflictivos, sugiriendo que las BZDs y barbitúricos pueden no actuar puramente por influencia en la neurotransmisión GABAérgica ¹⁵².

El bloqueo de la función del receptor GABA_A en el área de la amígdala basolateral anterior de ratas produce unos cambios fisiológicos (incremento en la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea) y comportamentales similares a los síntomas de los estados de ansiedad en humanos ²⁰⁶. Otros resultados sugieren también que el GABA endógeno actúa tónicamente en los receptores GABA_A de este área para inhibir las respuestas de ansiedad ²⁰⁷. La amígdala ha sido asociada con la producción de respuestas comportamentales a estímulos de miedo ²⁰⁶. Se cree que el sistema septo hipocampal y la amígdala están implicados en el comportamiento valorador del riesgo, una respuesta para la posibilidad de amenaza potencial relacionada con la ansiedad. El GABA inhibe tónicamente el comportamiento defensivo en la amígdala, hipotálamo y PAG; es pues, un efecto contrario a los aminoácidos excitadores ¹⁰⁰.

2.2.5. Depresión

La hipótesis que explica la neuropatología de la depresión se ve favorecida por los cambios de los niveles de NA y 5HT. La implicación de estos sistemas neurotransmisores en la depresión

es inconsistente con una teoría monoamínica de la depresión. Así que además de la NA y la 5HT, la acetilcolina, DA e histamina también han sido implicadas en la neuropatología de la depresión. Ninguno de estos sistemas transmisores individualmente puede explicar de los datos de la literatura. Parece probable, por consiguiente, que NA, 5HT y otros transmisores comparten un mecanismo común en la neuropatología de la depresión. Ese eslabón parece ser una interacción con el receptor GABA_B ¹⁵².

Los cambios en la actividad del GABA están asociados con la depresión en humanos y en modelos animales de la enfermedad. A menudo se encuentran niveles más bajos de GABA en el LCR y en el plasma de pacientes depresivos que en adultos normales. Estos cambios en los niveles de GABA también aparecen en los modelos animales de depresión. Aunque las alteraciones en los niveles de GABA se asocian con la depresión, se ha rechazado la posibilidad de un mecanismo GABAérgico directo. La mayoría de los fármacos antidepresivos tienen una mínima afinidad por los receptores GABA; y terapéuticamente, algunos GABAagonistas fueron efectivos en el tratamiento de la depresión mientras otros son ineficaces ¹⁵². Estas discrepancias, sin embargo, pueden ser resueltas teniendo en cuenta los dos subtipos de receptores GABA. Hasta hace poco, los estudios de unión competitiva han usado [³H]muscimol, un ligando GABA_A, para indicar la actividad de los receptores GABA ²¹². Por tanto, la posibilidad de un mecanismo GABA_B no ha sido testada en los ensayos bioquímicos. Se puede predecir la eficacia terapéutica de los componentes GABAérgicos cuando tenemos en cuenta la actividad de los receptores GABA_A y GABA_B. Por ejemplo, muchos casos de depresión pueden ser satisfactoriamente tratados por el incremento de la actividad de los receptores GABA_B, pero los agonistas GABA_A son inefectivos. Los efectos antidepresivos de los agonistas GABA_B como la progabida parecen ser más útiles en el tratamiento primario de la depresión unipolar, aunque también alivian síntomas en algunos pacientes con depresión bipolar y episodios reactivos. Estos hallazgos dan a entender que los cambios en los receptores GABA_B de alguna manera contribuyen a disminuir la actividad GABA en personas depresivas y que los fármacos antidepresivos actúan contraatacando este efecto ¹⁵². El hallazgo de baja GAD en algunas áreas de pacientes depresivos no se ha observado en estudios similares de suicidas ¹⁴⁶. Se ha descrito un aumento en la densidad de receptores GABA_B tras el tratamiento antidepresivo crónico ⁶².

La rigurosa investigación de la neuropatología de la depresión es problemática debido a las consideraciones éticas cuando tratamos con sujetos humanos y la carencia de modelos animales

convincientes para la equivalencia humana de la enfermedad. Aunque los modelos animales pueden ser útiles, la interpretación de los datos puede ser confusa debido a las acciones de componentes GABAérgicos en otros sistemas fisiológicos ¹⁵².

Debido a estos problemas en la interpretación de los datos comportamentales disponibles, se enfoca esta investigación desde un punto de vista farmacológico y se sugiere la implicación de un mecanismo GABA_B en la mediación de los efectos antidepresivos de los fármacos ¹⁵².

En primer lugar, la administración crónica, no la aguda, de diferentes clases de fármacos antidepresivos y electroshock se regula por receptores GABA_B. El retraso en la eficacia terapéutica asociada a la terapia antidepresiva puede estar asociado con el tiempo necesario para la regulación de los receptores GABA_B. Una vez que estos cambios en los receptores GABA_B han ocurrido, los efectos terapéuticos de los fármacos son evidentes. La administración crónica de fármacos antidepresivos no tiene efecto en los receptores GABA_A ¹⁵².

El mecanismo exacto a través del que diversas clases de terapias antidepresivas producen regulación de los receptores GABA_B es desconocido, pero puede implicar un canal iónico común o sistema de segundo mensajero. Es evidente, sin embargo, que el descenso de los niveles GABA está asociado con muchos casos de depresión y que estos efectos pueden ser contrarrestados por el aumento de la actividad de los receptores GABA_B ¹⁵².

Tabla VI. Psicofarmacología de la sinapsis GABA ¹⁴⁶.

HALLAZGOS PRECLÍNICOS	CONDICIÓN PATOLÓGICA	HALLAZGOS CLÍNICOS	FÁRMACOS USADOS EN HUMANOS
GABA miméticos ejercen a baja dosis potenciación y a mayores dosis inhibición de la DA sináptica	Enfermedad de Parkinson		Progabida
GABA miméticos ejercen un efecto bifásico en la actividad neuroléptica.	Esquizofrenia		Muscimol Progabida THIP BAC VPA
	Disquinesia tardía	Disminuye la disquinesia en un alto porcentaje de pacientes	Muscimol Progabida THIP
	Epilepsia	El aumento de la función GABA _{A+B} es antiepiléptico	VPA Progabida Barbitúricos
	Espasticidad Acción antiespástica	Disminución de espasticidad e hiperreflexia	BAC Progabida BZDs
GABA agonistas muestran acción analgésica en algunos modelos animales y potencian los opiáceos	Dolor Analgésico	THIP muestra actividad variable. Baclofén es activo en la neuralgia trigeminal	THIP BAC
	Demencia		ZK 93426
	Depresión Efecto antidepresivo	Agonistas GABA _{A+B} equivalen a tricíclicos	Fengabide Progabida

2.2.6. Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurológico progresivo que se hereda de forma autosómica dominante. La enfermedad se caracteriza por tres síntomas principales: coreoatetosis (es decir, movimientos espontáneos irregulares, excesivos), demencia y cambios de personalidad o psicológicos. La patología principal en la EH es la atrofia del estriado y la corteza cerebral. En las autopsias, los ganglios basales de los pacientes con EH presentan una pérdida sustancial de GABA y de su enzima sintetizadora, la GAD.

También se sugiere la posibilidad de que el zinc en las proyecciones corticoestriatales podría jugar un papel en la muerte celular selectiva, posiblemente excitotóxica, de las proyecciones GABAérgicas vistas en esta enfermedad ²¹⁸.

2.2.7. Enfermedad de Alzheimer

La neuroquímica de la enfermedad de Alzheimer es muy sugestiva de una disfunción de las sinapsis GABA. Los niveles de GABA son bajos en el LCR y en algunas, pero no todas, las áreas corticales en los pacientes de Alzheimer ^{61, 146}. Los receptores GABA_A están disminuidos en el cortex frontal y tanto los GABA_A como GABA_B en el hipocampo. De forma parecida, la recaptación de GABA está disminuida en los tejidos cortical e hipocampal obtenidos postmortem de pacientes con Alzheimer. Sin embargo, la disminución en los parámetros GABAérgicos no es tan generalizada como la del sistema colinérgico ¹⁴⁶.

2.2.8. Esquizofrenia

Se han descrito déficits GABAérgicos en muestras postmortem de cerebros de pacientes con esquizofrenia. Estas alteraciones se localizan en estructuras del lóbulo temporal medial (p. ej. cortex temporal polar izquierdo, y amígdala e hipocampo bilateralmente), ganglio basal y en el cortex cingulado anterior. El hecho de que alprazolam, una BZD GABA positiva, posea propiedades terapéuticas coadyuvantes en el tratamiento de la esquizofrenia es coherente con la existencia de anomalías GABAérgicas en esta enfermedad. En cultivos primarios de células granulares del cerebelo de la rata la regulación de la expresión de varias subunidades

polipeptídicas del receptor GABA_A está controlada por la activación del complejo receptor N-metil-D aspartato (NMDA). Por ello, la actividad glutamérgica puede ser un importante regulador del tono GABAérgico en situ ⁶⁸.

2.3. ACTIVIDAD COMPORTAMENTAL Y FISIOLÓGICA

2.3.1. Temperatura corporal

La regulación de la TC en los mamíferos es el resultado de complejos procesos que implican tanto mecanismos centrales nerviosos como autonómicos periféricos ²⁶⁹. La localización primaria del control de la termorregulación en mamíferos está en el núcleo hipotalámico del cerebro, con sus aferencias de neuronas termosensitivas que reciben aferencias neuronales de sensaciones frías y calientes, tanto de la periferia como de otras partes del SNC. Existen evidencias considerables de la existencia de implicaciones colinérgicas centrales, dopaminérgicas y de los sistemas GABAérgicos en la termorregulación ^{69, 82, 94, 162}. Hay informes conflictivos de los efectos de la inyección ICV o IP en la TC de las ratas. Se ha observado hipotermia tras la inyección IP de GABA y GABA-agonistas tales como el ácido δ -aminovalérico (DAVA), valproato sódico y el ácido amino-oxiacético (AOAA) ^{69, 101, 269}. La hipertermia también ha sido vista en ratas inyectadas ICV. Además, en perros la inyección ICV de GABA produce hipertermia a bajas dosis, mientras que dosis más altas inducen una caída de la TC ^{69, 269}. La activación de lugares con receptores GABA_A o GABA_B puede inducir hipotermia o hipertermia respectivamente en ratas ²⁶⁹.

2.3.2. Otras

Además de las ya discutidos, son respuestas comportamentales y fisiológicas relacionadas también con GABA: la ingesta (tema objeto de este trabajo), regulación cardiovascular ¹⁴², comportamiento sexual, locomoción, sueño y efectos comportamentales del alcohol ^{40, 41, 44, 148}.

Se ha observado una reducción de los receptores GABA en el cerebelo como una posible respuesta adaptativa al estrés por privación de comida ²⁵⁶; así como un aumento de la actividad de la GAD en el VMH ²³.

Se implica al sistema neostriatal GABAérgico en la realización del comportamiento motor condicionado alimenticio ¹¹⁶.

2.4. DISTRIBUCIÓN EN LA AMÍGDALA

A las neuronas que sintetizan, almacenan, acumulan y liberan GABA se las denomina de forma específica neuronas GABAérgicas ^{76, 158}. Dicho aminoácido se encuentra ampliamente distribuido, aunque de forma irregular, desde la corteza hasta la médula espinal. Así en los mamíferos existen altas concentraciones en el cerebro y la médula espinal, pero está ausente o sólo en pequeñas cantidades, en tejidos nerviosos periféricos, tales como los nervios ciático y esplénico, o los ganglios simpáticos, y en otros tejidos periféricos como hígado, páncreas, bazo o corazón; se encuentra también en sangre, pero en bajas concentraciones ^{52, 76}.

A diferencia de lo que ocurre con otros importantes neurotransmisores cerebrales, como las monoaminas (DA, NA, 5HT) cuyas concentraciones en el cerebro son de nanomoles por gramo de tejido, las concentraciones de GABA (y de su precursor, el ácido glutámico) son del orden de micromoles por gramo, es decir, mil veces superiores. El GABA atraviesa con mucha dificultad la BHE, por lo que tras su administración sistémica es prácticamente imposible que aumente sus concentraciones cerebrales, a no ser que exista una alteración en la barrera.

Desde los primeros años cincuenta a los últimos sesenta, fueron realizados cientos de estudios describiendo los efectos de lesiones y estimulaciones amigdalares sobre variables tanto endocrinas, viscerales como comportamentales, mayormente en gatos. A pesar de las limitaciones técnicas de los equipos y los conocimientos anatómicos disponibles en ese tiempo, se alcanzó un consenso en relación con la existencia de dos regiones distintas en la amígdala que ejercían efectos opuestos en una gran variedad de procesos biológicos, llamada una región "excitadora" y otra "inhibidora", correspondientes más o menos a los sectores centromedial y basolateral de ésta, respectivamente.

Los estudios de ablación y estimulación han mostrado la existencia de proyecciones inhibitorias intramigdalares desde los sectores basolateral al centromedial de la amígdala, mientras que otras investigaciones han estudiado la organización del sistema GABAérgico amigdalares con técnicas neuroquímicas e inmunohistoquímicas. Primero, se observó que la amígdala contiene una concentración bastante alta de receptores GABAérgicos, un resultado posteriormente confirmado

con el desarrollo de experimentos electrofisiológicos llevados a cabo *in vitro*. Segundo, se encontró que los niveles de GABA y su enzima sintetizadora, GAD, eran más altos en el núcleo medial (ME) y central (CE) pero moderados en el resto del complejo amigdalario. Finalmente, la interrupción de las principales vías de unión de la amígdala con el resto del cerebro produjo sólo descensos de pequeña importancia en los niveles de GAD en el CE, lo cual se opone a la existencia de una gran entrada extrínseca GABAérgica a la amígdala.

Los resultados de estudios inmunohistoquímicos describiendo la distribución de GAD- o elementos amigdaloides GABA-positivos paralelizaron la susodicha distribución de la concentración de GAD. En la rata y en el mono, las estructuras inmunoreactivas consistieron en neuronas morfológicamente diversas. Con la excepción de comunicaciones celulares intercaladas, la más alta concentración de botones presumiblemente GABAérgicos fue encontrada en el CE y ME. Sin embargo, esta densa inervación GABAérgica contrastaba con el relativo silencio de las células intensamente inmunoreactivas de estos núcleos, ya que se han encontrado numerosas células inmunoreactivas en el complejo basolateral. Debido a las comunicaciones celulares intercaladas y el núcleo de la estria terminalis, se especuló que la inervación GABAérgica de la amígdala centromedial podría alcanzarse desde estos núcleos. Más recientemente, se ha sugerido que las colaterales locales emitidas por células GABAérgicas desde el CE y ME podrían constituir el origen de esta densa inervación GABAérgica.

Hoy en día, gracias al estudio de Paré y cols, se demuestra que la distribución de la inmunoreactividad GABA en el gato, la especie en la que la mayoría de los estudios de lesión y estimulación fueron realizados en primer lugar, es similar salvo algunas excepciones a las encontradas para las ratas y los monos.

Aunque la mayoría de las neuronas GABAérgicas son interneuronas, también se indican la existencia de un número de tractos axonales largos¹¹¹, siendo por tanto un sistema de regulación muy precisa para una función muy concreta.

Se ha estudiado la organización de los circuitos GABAérgicos de la amígdala del primate y son significativos porque alteraciones en la función en la amígdala humana han sido implicadas en la patogénesis de la epilepsia del lóbulo temporal y en la etiología de desórdenes afectivos y de comportamiento¹⁹⁶.

Estudios electrofisiológicos y farmacológicos han demostrado que la amígdala basolateral (BLA) contiene un sistema inhibitorio potente que utiliza el GABA como su principal

neurotransmisor ^{155, 156}. Existen evidencias de que el circuito de este sistema implica inhibición colateral recurrente por vía de interneuronas GABAérgicas interpuestas (circuitos neuronales locales) ¹⁵⁵.

Se ha usado la técnica inmunohistoquímica peroxidasa-antiperoxidasa junto con un antisuero para GABA para identificar estructuras contenedoras de GABA en la BLA. Las características morfológicas de las neuronas GABApositivas en BLA indican que se corresponden a la clase II, y quizás clase III, neuronas de circuitos locales observadas en estudios previos de Golgi. Se observaron estructuras puntas GABApositivas que parecían axones terminales en BLA. Estos resultados sugieren que la fuerte inhibición intrínseca notada en los estudios electrofisiológicos del BLA es debida primariamente a las sinapsis de las neuronas GABAérgicas clase II con proyecciones neuronales clase I ¹⁵⁵. La lesión de la estria terminalis no tiene efecto en el contenido de GABA en BLA, sugiriendo que estas neuronas son intrínsecas ¹⁸.

Las neuronas en la BLA (predominantemente piramidales) ²⁵¹ por lo tanto parecen recibir entradas sinápticas tanto excitatorias (glutamatérgicas) como inhibitorias (GABAérgicas) desde neuronas locales. Las neuronas responsables de estas entradas son ellas mismas en gran parte reguladas por entradas glutamatérgicas y GABAérgicas. La relevancia de este circuito neuronal en los ataques y epilepsia es discutida ²¹⁷.

La activación de receptores postsinápticos $5HT_{1A}$ en el núcleo basolateral de la amígdala (BL) puede producir efectos ansiogénicos, mientras que la activación de receptores BZDs en las mismas áreas produce efectos ansiolíticos ⁹⁶.

2.5. SÍNTESIS Y METABOLISMO DEL GABA

El único precursor conocido del GABA es el glutamato, uno de los principales neurotransmisores excitadores. El glutamato que se utiliza para la síntesis del GABA proviene del α -cetoglutarato o de la glutamina. Los niveles de GABA se mantienen gracias a un ciclo que continuamente suministra el glutamato para su síntesis. Este ciclo llamado "derivación del GABA", es una desviación particular del ciclo de los ácidos tricarboxílicos y en él se hallan implicados las células gliales y los terminales presinápticos ⁸⁹. El GABA liberado puede proceder de precursores entre los que se incluyen el piruvato, glutamato, glucosa y glutamina ²⁰⁹. El GABA puede también

ser formado desde la L-ornitina a través del ácido L-glutámico, pero no a través de la putrescina ²⁶⁸.

El GABA transportado al interior de la célula glial (por un mecanismo de alta afinidad dependiente de sodio, no por metabolización en metabolitos inactivos), se transforma por transaminación en succinato semialdehído por acción de la GABA- α -oxoglutarato transaminasa (GABA-T), una enzima que convierte el α -cetoglutarato en glutamato ^{26, 89} (Fig. 12). Esta enzima mitocondrial ha sido encontrada tanto en las neuronas como en las células gliales ²⁶. El glutamato se transforma entonces en glutamina y la glutamina se exporta de nuevo a la neurona donde vuelve a ser convertida en glutamato por acción de la glutaminasa ⁸⁹.

Con inhibidores selectivos se han podido encontrar diferencias entre la captación del GABA en neuronas y en glía, sugiriéndose que los transportadores expresados en las células gliales podrían ser diferentes a los neuronales. A mediados de los años 80 Kanner y cols. lograron la purificación de un transportador de GABA. La secuencia de esta proteína se utilizó para aislar un ADNc que condujo a la expresión de una proteína con actividad transportadora de GABA. Desde entonces se han aislado varios ADNc para otros transportadores de GABA dependientes de sodio. Las secuencias de aminoácidos de todos estos transportadores dependientes de sodio son similares a las secuencias de los transportadores de sodio de la NA, 5HT y la DA ⁸⁹.

El enzima que convierte el glutamato en GABA es la GAD. Se acepta en general que la modulación de este enzima controla la síntesis de GABA, puesto que la GAD está regulada por glutamato, nucleótidos de adenina, y cloruro ⁸⁹.

La concentración localizada de GAD se ha demostrado, de forma convincente, mediante inmunohistoquímica, utilizando a los anticuerpos frente a GAD purificada. GAD se encuentra presente tanto en los cuerpos celulares como en las terminaciones nerviosas de las neuronas GABAérgicas. Su selectividad y su correlación con la presencia de la transmisión nerviosa mediada por el GABA indican, de forma consistente, que sólo los terminales que liberan GABA contienen esta enzima; por tanto esta sustancia constituye un marcador químico ³².

Hasta el comienzo de la década de los setenta se pensaba que existían dos formas de GAD en distintos lugares del sistema nervioso; GAD I y GAD II. El GAD II se detectó en algunos tejidos no neuronales (corazón, riñón, hígado). Esta clasificación se basó en el hallazgo de que la forma GAD II era estimulada por aquellos agentes que se unen al carbonilo (p. ej. el ácido aminooxiacético) y por el ión cloruro, mientras que la otra forma era inhibida por estas sustancias.

Los trabajos experimentales demostraron que este hecho era un artefacto del método analítico utilizado en el que se recogía el $^{14}\text{CO}_2$ a partir del L-[1- ^{14}C]glutamato. Al purificar la sustancia marcada por el radionúclido se demostró que los contaminantes eran responsables de la mayor cantidad de $^{14}\text{CO}_2$ producida por los agentes estimulantes, debido al metabolismo a través de vías distintas a las catalizadas por la GAD (p. ej. el ciclo del ácido cítrico). Cuando se utilizó sustrato purificado, tanto el ión cloruro como el ácido aminooxiacético inhibían considerablemente la producción de $^{14}\text{CO}_2$ y la cuantía de la actividad GAD era similar en todas las regiones cerebrales estudiadas, tanto si era mediada por la formación de $^{14}\text{CO}_2$ a partir del L-[1- ^{14}C]glutamato o por la producción de [^{14}C]GABA a partir de L-[U- ^{14}C]glutamato³².

El GAD se ha aislado y purificado del cerebro de ratón y posee un peso molecular de 85000. Tiene un *Km* de 0,7 mM con respecto al glutamato y de 0,5 mM para el fosfato de piridoxal, lo que está muy por debajo de las concentraciones normales in vivo de estos compuestos. El fosfato de piridoxal está unido, de forma relativamente laxa, a la apoenzima de GAD, lo que lo hace más vulnerable a los antagonistas del piridoxal³².

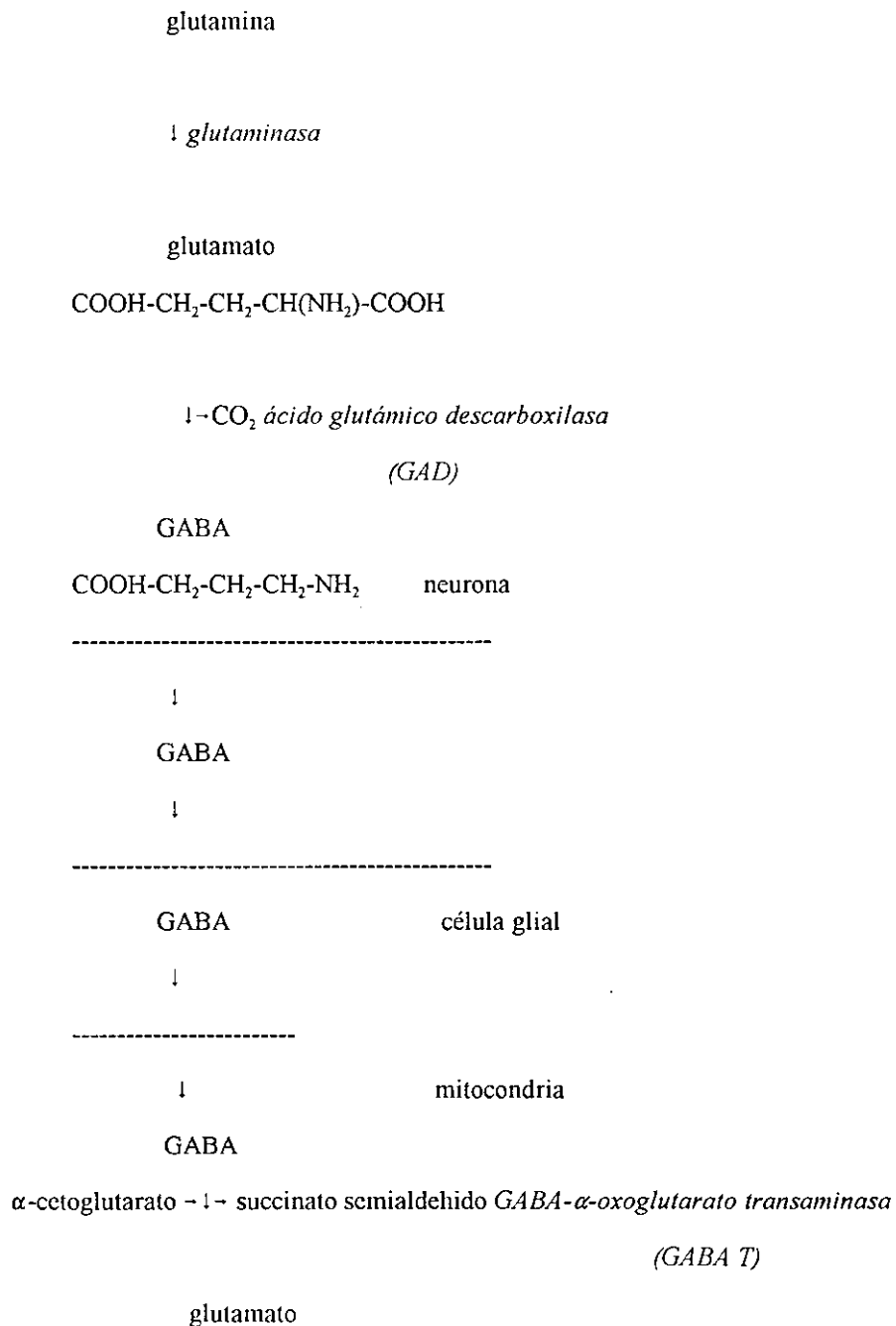


Fig. 12. Dibujo de las vías de síntesis y metabolismo del GABA

El GABA es metabolizado por la GABA-T que origina semialdehído succínico y regenera el ácido glutámico a partir del ácido α- cetoglutarico; el semialdehído succínico se puede convertir en ácido succínico, que entra en el ciclo de Krebs y se vuelve a formar α-cetoglutarato, o se convierte en ácido γ-hidroxi-butírico.

Se cree que en las terminaciones nerviosas existen al menos dos formas de almacenaje de GABA²⁰⁹. Estos pools tienen aparentemente diferentes funciones metabólicas. Uno es del GABA nuevo sintetizado a partir del glutamato por la GAD. Parece ser liberado de manera Ca²⁺ dependiente. Este pool no es afectado por la GABA-T. El otro se forma del GABA captado de las hendiduras sinápticas para ser degradado por la GABA-T. El GABA es liberado desde este último pool de una forma Ca²⁺ -independiente²⁰⁹.

Existe una gran variedad de mecanismos por los que se puede incrementar la actividad GABAérgica. Estos incluyen agonistas del GABA, inhibidores de la recaptación del GABA (CI-966 y tiagabide), inhibidores GABA-T (VPA, vigabatrina)^{20, 101}, que están ya en uso clínico para algunas formas de epilepsias.

2.6. RECEPTORES GABAÉRGICOS

La posibilidad de que existiesen dos tipos de receptores para el GABA fue expuesta por primera vez en 1981 por Hill y Bowery²⁶⁰. Los receptores GABA_A fueron definidos en base a su antagonismo por la bicuculina y su insensibilidad al BAC, mientras que los receptores GABA_B eran estimulados por BAC e insensibles a la bicuculina¹²⁴. Hoy día, se han identificado estos dos tipos de receptores, para el GABA, el receptor GABA_A localizado en un canal iónico que permite el paso de Cl⁻ y es antagonizado por picrotoxina (descrita por primera vez como antagonista GABA en el músculo de crustáceo²¹⁶) y bicuculina (descrita por Curtis y cols.²¹⁶), sustancias que causan convulsiones generalizadas; y el GABA_B que no está acoplado directamente a un canal y puede modificar los niveles de AMPc, y tal vez de otros mensajeros e, indirectamente, aumentar la permeabilidad al K⁺ y disminuir la permeabilidad al Ca⁺, vía proteínas G; el GABA_B puede ser activado de forma selectiva por el medicamento antiespástico BAC, y bloqueado por el antagonista phaclofén (PHAC)^{4, 27, 29}. Los receptores GABA_A y GABA_B están diferentemente distribuidos a través del SNC de los mamíferos, siendo los GABA_B entre un 20-39% del total de los receptores GABA, aunque predominan en algunas regiones. A nivel celular, se cree que los receptores GABA_A están primariamente localizados en terminaciones postsinápticas mientras que los receptores GABA_B están localizados tanto pre- como postsinápticamente. La activación de los receptores GABA_B presinápticos inhibe la liberación de neurotransmisores a nivel de las sinapsis GABAérgicas y glutamatérgicas, mientras que la activación de los receptores GABA_B

postsinápticos media potenciales postsinápticos de inhibición tardíos ¹⁶⁰. Se cree que las neuronas que contienen el GABA que estimula los receptores GABA_A y GABA_B pueden ser distinguibles en el SN de los mamíferos ²²⁷.

Profundizado sobre su estructura, ambos tipos de receptores poseen canales iónicos asociados, que son canales cuya apertura o cierre se asocia específica y directamente a la interacción de un ligando con un receptor situado en la membrana de la célula. En la actualidad se distinguen dos tipos:

a) Canales iónicos en los que el receptor forma parte de la estructura del canal, aunque está situado en un lugar de fácil acceso en la porción extracelular de la proteína. Entre ellos destaca el receptor GABA_A, un canal de Cl⁻ asociado al receptor del aminoácido inhibidor. La apertura del canal de Cl⁻ produce un flujo de cargas negativas hacia el interior de la célula provocando hiperpolarización. Se estabiliza el potencial de la célula durante la activación de canales excitadores o, al producir hiperpolarización, reducen la despolarización espontánea y las descargas de las neuronas. El canal de Cl⁻ induce por lo tanto inhibición.

b) Canales iónicos en los que el receptor y el canal forman parte de proteínas diferentes, si bien ambas se encuentran acopladas por una diversidad de elementos transductores, entre los que destacan las proteínas fijadoras de nucleótidos de guanina (proteínas G) y segundos mensajeros citoplasmáticos formados por la activación del receptor. Entre tales canales cabe citar el canal asociado al receptor GABA_B.

Recientemente se ha propuesto, por exclusión, un tercer tipo de receptor, GABA_C, al cual no se fijan los antagonistas del GABA_A (bicuculina) ni los agonistas selectivos del GABA_B (BAC) (Tabla VII). Incluso se habla de un cuarto tipo, resistente al BAC, acoplado a la proteína G ⁷⁰.

La mayoría de las inhibiciones mediadas por GABA que han sido bien caracterizadas utilizan receptores GABA_A, y, sólo más recientemente se describen algunas mediadas por los GABA_B. Bastantes de estas últimas se ejercen presinápticamente impidiendo la liberación de otros neurotransmisores, pero también parecen existir inhibiciones postsinápticas mediadas por receptores GABA_B.

Tabla VII. Características de los receptores del GABA

Receptor	GABA _A	GABA _B	GABA _C
Mecanismo	Ionotrópico (Canal Cl ⁻)	Metabotrópico (Acoplado a proteína G, Canales K ⁺ y Ca ²⁺)	Ionotrópico (Canal Cl ⁻)
Subunidades proteicas	α ₁₋₆ , β ₁₋₃ , γ ₁₋₃ , δ, ε, π	Desconocidas	ρ ₁ , ρ ₂
Tiempo medio abierto del canal	≈25 ms	-	≈125 ms
Agonistas	GABA ≈10μM (EC ₅₀) Muscimol (potente) Isoguvacina THIP (potente) P4S (potente)	GABA ≈10μM (EC ₅₀) L-BAC 3-APMPA (potente) 3-APPA (potente) 3-APA (parcial)	GABA ≈1μM (EC ₅₀) CACA (parcial) Muscimol (parcial) TACA (potente) CAMP
Antagonistas	Bicuculina (competitivo) Picrotoxina (no competitivo) SR 95531	Saclofén (competitivo) PHAC (competitivo) 2-OH-S CGP35348 CGP55845	Picrotoxina THIP P4S 3-APMPA (potente, competitivo) 3-APPA (potente, competitivo) 3-APA (potente, competitivo)
Funciones	Inhibiciones en el SNC	Inhibiciones en el SNC, muchas de ellas presinápticas	
Moduladores	Sitio de las BZDs Agonistas Diazepam Agonistas inversos β-carbolinas Antagonistas Flumacenil Otros sitios de fijación Barbitúricos Picrotoxina Otros convulsivos Neuroesteroides		

2.6.1. Receptores GABA_A

El receptor GABA_A es una proteína heterooligomérica compuesta por cinco elementos o subunidades polipeptídicas que pertenecen a seis familias: α , β , γ , δ , ϵ y π ^{89, 192, 214}. Existen numerosos subtipos de cada subunidad (hasta ahora un total de 15 descubiertos²¹⁴), habiéndose clonado seis subtipos de la α , tres de la β , tres de la γ , y dos de la δ ^{19, 112, 130, 145}. Se desconoce cuál de estas interacciona in vivo para formar el canal iónico, pero se asume que la $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ representa la isoforma adulta principal²¹⁴. Las subunidades α_1^- , α_2^- , α_3^- , α_6^- , γ_2^- , y $\beta_{2/3}$ fueron identificadas como proteínas de 50, 53, 60, 57, 43 y 56/57 kDa, respectivamente. Cada subunidad posee cuatro dominios transmembrana (M1 a M4); una o más de estas regiones (probablemente la M2) contribuye a formar parte del canal iónico. Las subunidades presentan secuencias de aminoácidos similares entre sí, así como en relación con el receptor nicotínico (15-19% de homología), y el receptor de glicina (34-39%). La similitud se extiende al analizar la estructura y disposición. La porción N-terminal está situada extracelularmente y se halla en gran parte glucosilada; existe un puente disulfuro entre las cisteínas 138 y 152, conformándose un bucle de 15 aminoácidos que, se supone, participa en la fijación de los ligandos. A partir del residuo 210 penetra en la membrana y establece las sucesivas porciones transmembrana. Entre M3 y M4 existe un dominio intracelular cuyo tamaño y secuencia son específicos para cada subunidad, y sobre la que se ejercen los mecanismos reguladores intracelulares, siendo susceptible de fosforilación por la proteincinasa A, la proteincinasa C y la tirosin-cinasa. La porción C-terminal es también extracelular. El receptor se ha caracterizado como sitio de acción de muchos fármacos neuroactivos, destacando entre ellos a las BZDs y los barbitúricos. También ocurren interacciones directas entre los receptores GABA_A y los esteroides anestésicos (alfaxalona, propofol...), esteroides volátiles y el alcohol^{102, 210}. La posibilidad de dos nuevas técnicas bioquímicas, como la unión al t-[³⁵S]butilbiciclofosforotionato ([³⁵S]TBPS) y la recaptación de ³⁶Cl⁻, han permitido un detallado examen de la regulación farmacológica del ionóforo cloro acoplado al GABA⁵⁵. Los estudios muestran que la unión de [³⁵S]TBPS es reducida por GABA_Amiméticos y BZDs, mientras que es aumentada por inhibidores de la función GABA y convulsivantes β -carbolinas. De forma similar, la recaptación de ³⁶Cl⁻ por las vesículas de membrana cerebral es modulada por fármacos psicoactivos con lugar de acción en el complejo receptor GABA_A^{55, 212}. Metabolitos con el anillo A reducido de naturaleza esteroidea modulan la conductancia del ión cloruro en el receptor

GABA⁶⁷. Estos esteroides con actividad GABA se unen en el dominio del canal hidrofóbico del complejo del receptor GABA_A. Los esteroides GABA positivos como el 5 α -pregnano-3 α ,21-diol-20-uno (alotetrahydrodeoxicorticosterona; 5 α -THDOC) potencian la conductancia del ión cloruro GABA-estimulada, aumentan la unión [³H] y [³H]flunitrazepan, e inhiben la unión de [³⁵S]TBPS⁶⁷.

El GABA se fija a la subunidad β , aunque su acción sólo se expresa si están presentes las subunidades α y β . Pero lo más característico del receptor GABA_A es la posibilidad de que la interacción de diversos ligandos con sus subunidades provoque una activación heteróloga del receptor GABA. En efecto, la presencia de BZDs, barbitúricos y otras moléculas en interacción con diversas subunidades potencian la acción y la actividad del ligando endógeno GABA sobre su sitio de acción. Curiosamente, para que la BZD que actúa sobre la subunidad α potencie el GABA sobre la β , se requiere la presencia de la subunidad γ . La subunidad γ_2 parece ser esencial para la modulación benzodiazepínica del receptor GABA_A¹³⁰. Esto indica el alto grado de interacción alostérica entre las diversas subunidades, y la complejidad de acción de este receptor. Estos subtipos de receptores presentan diferentes concentraciones según la zona del cerebro en la que estén localizados, mostrando respuestas diferenciales al GABA en términos de actividad electrofisiológica, y distintos perfiles farmacológicos para los compuestos benzodiazepínicos⁸⁹.

La primera BZD que se introdujo en la práctica clínica fue hace treinta y siete años, y desde entonces estos tranquilizantes no solamente han reemplazado a los barbitúricos sino que han llegado a ser los más ampliamente utilizados²¹⁴. La relación entre las BZDs y el GABA está establecida desde hace tiempo, desde la utilización de técnicas electrofisiológicas en las que las BZDs potenciaban la acción del GABA (1975), métodos bioquímicos (1978), métodos de ligandos (1977) y estudios autoradiográficos (1981). En estos últimos se sugería ya que los receptores benzodiazepínicos estaban acoplados a una subpoblación de receptores GABA²⁴⁵. Realmente los receptores benzodiazepínicos están localizados en una gran estructura, conocida como "el complejo macromolecular" (Fig. 13). Localizados en este complejo encontramos los receptores para el GABA y para otras sustancias, en particular barbitúricos⁸⁹. El complejo macromolecular también incluye una modulina polipeptídica del GABA que puede modular el acoplamiento entre el receptor de GABA y la proteína receptora de BZD²³⁹. Se cree que son las subunidades α y γ las que contribuyen al sitio de unión benzodiazepínico^{214, 258}.

Las BZDs tienen una acción sedante, hipnótica, ansiolítica, relajante muscular y anticonvulsiva, y desde una perspectiva terapéutica, se desearía poder separar estas acciones ²¹⁴. Se espera que el conocimiento preciso de la estructura de su lugar de acción permita una aproximación lógica a esta separación ²¹⁴. Las propiedades clínicas de las BZDs para reducir la ansiedad, produciendo sedación y ejerciendo protección contra las convulsiones, podrían ser directamente atribuibles a la potenciación de la acción del GABA sobre la actividad de los iones cloruro ⁸⁹. La identificación de los receptores de BZDs en el cerebro ha permitido que se caractericen tres tipos de ligandos de receptores para este fármaco ²³⁹:

1) Las BZD clínicamente útiles que ejercen efectos ansiolíticos, hipnóticos y anticonvulsivantes y que parecen actuar como *agonistas clásicos* de los receptores ²³⁹.

2) Los *antagonistas* del receptor de BZD - incluyendo la *imidazodiazepina*, el *flumazenil* (RO 15-1788) ⁸⁹, bloquean selectivamente las acciones de las BZDs sin ejercer por sí mismos efectos farmacológicos. Estas moléculas no bloquean las acciones de otros sedantes hipnóticos como los barbitúricos, el meprobano o etanol. Pueden tener aplicación clínica en el tratamiento de la intoxicación y sobredosificación por BZDs ²³⁹. Ciertas moléculas endógenas también pueden bloquear la interacción de las BZDs con sus receptores, incluyendo un péptido, el *inhibidor de la fijación del diazepam* (DBI) ^{83, 239}.

3) Un tercer grupo de ligandos *ansiógenos* de los receptores de BZDs está representado por diversas carbolinas. Estas moléculas pueden bloquear los efectos de los agonistas de las BZDs, y cuando se administran aisladamente producen efectos como reacción de ansiedad, actividad proconvulsiva y convulsiones ²³⁹. Así el compuesto *β-carbolina-3-carboxilato etil éster* (BCCE), recientemente descubierto, se considera un agonista inverso del receptor benzodiazepínico. El efecto producido por el BCCE cuando se administra en primates se asemeja a la respuesta de ansiedad en los humanos ⁸⁹. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que sustancias con propiedades parecidas a las del BCCE generadas de forma natural en el cerebro, podrían desempeñar un papel importante en la génesis de la ansiedad. Un candidato para desempeñar este papel es el DBI, que inhibe los efectos del GABA ⁸⁹.

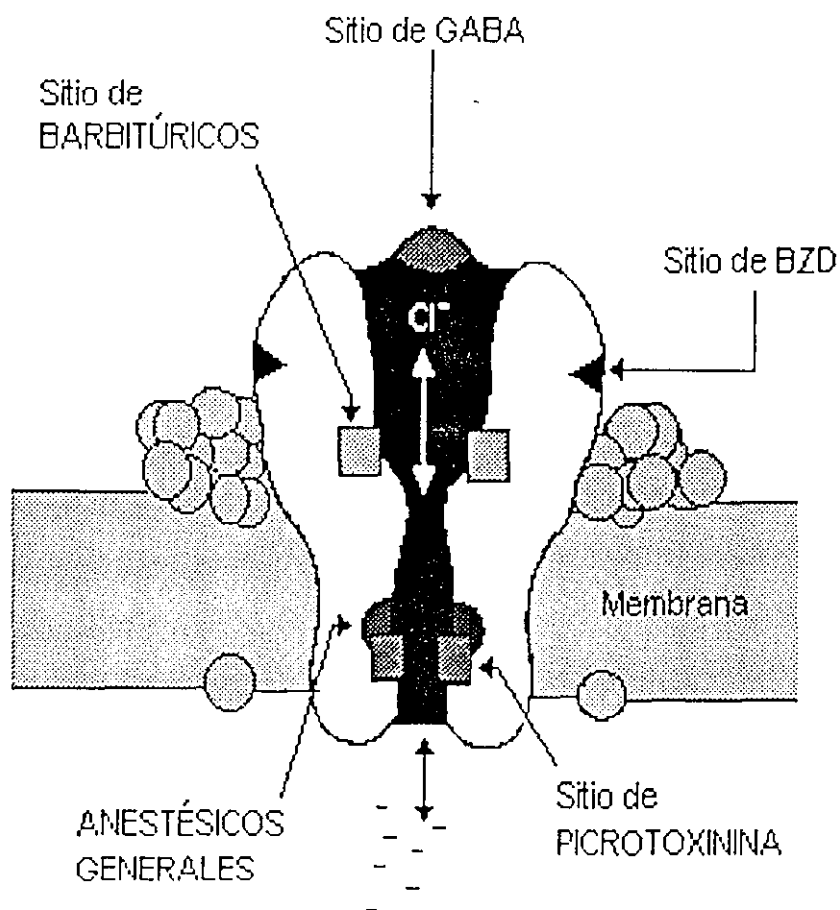


Fig. 13. Modelo propuesto del complejo receptor de GABA_A.

Las BZDs intensifican el cambio de la conductancia del ion cloruro inducida por la interacción del GABA con sus receptores lo que da por resultado un aumento de la frecuencia de los acontecimientos que abren los conductos ²³⁹. La tolerancia que se produce tras la administración crónica de las BZDs puede estar relacionada con alteraciones en este receptor ³⁴.

La existencia de dos subtipos diferentes de receptores benzodiazepínicos ha sido una hipótesis mantenida durante muchos años. Los receptores tipo I se caracterizan por tener una alta afinidad a los lugares de fijación para un subconjunto de sustancias relacionadas con las BZDs, mientras que los receptores tipo II presentan una baja afinidad a estos lugares de fijación ⁸⁹. El

primer tipo de estos receptores se encuentra solamente en el SNC, mientras que el segundo se halla en varios órganos y tejidos periféricos así como también en el SNC. En contraste a los receptores centrales de BZDs, el lugar de unión a la BZD de tipo periférico no es modulado por el GABA in vitro, ni tiene un sitio de unión para este neurotransmisor. La transmisión GABAérgica influencia los receptores periféricos BZDs, aunque indirectamente. Ellos pueden ser modulados por varios tipos de estrés y ansiedad, tales como natación forzada, que incrementa la densidad de receptores de BZDs en los riñones de las ratas. El muscimol aumenta la afinidad a los lugares de unión periféricos de las BZDs en el riñón y el cerebro, y el BAC también aumenta el número de estos lugares en el riñón de rata ²⁰⁴.

Es frecuente la asociación de las subunidades α_1 , $\beta_{2/3}$ - y γ_2 - sugiriendo que esta combinación es de relevancia fisiológica. La coexpresión de esta combinación subunitaria (α_1 , β_2 , γ_2) resultó en la modulación por los ligandos del receptor benzodiazepínico ^{19, 258}.

Las BZDs no son los únicos moduladores del receptor GABA_A. Los barbitúricos también "amplifican" las inhibiciones GABAérgicas en múltiples sitios del SNC, si bien actuando desde un sitio del receptor GABA_A distinto del receptor benzodiazepínico. Los estudios electrofisiológicos demuestran que, en contraste con las BZDs, prolongan las respuestas al GABA en vez de intensificarlas. Son mucho más eficaces que las BZDs (pueden aumentar la afinidad de los agonistas GABA_A mucho más que ellas) aunque menos potentes - es decir, necesitan dosis mayores- y, a determinadas dosis, pueden abrir directamente el ionóforo, aún en ausencia de agonista GABA_A, siendo GABAmiméticos. Por todo ello son más peligrosos que las BZDs. Los barbitúricos parecen ser menos selectivos en sus acciones que las BZDs, puesto que deprimen también las acciones de los neurotransmisores excitatorios y ejercen efectos no sinápticos en la membrana en paralelo con sus efectos en la transmisión del GABA ²³⁹.

La picrotoxina dificulta directamente la apertura del ionóforo, mientras que otros fármacos convulsivantes lo hacen desde otros sitios de fijación oponiéndose a la inhibición GABAérgica.

También se estudian moduladores "fisiológicos", como determinados esteroides, p. ej. los "neuroesteroides" o metabolitos de hormonas esteroideas, producidos en el SNC. Sus sitios de fijación en el receptor GABA_A no coinciden con el receptor benzodiazepínico, regulan directamente la actividad del complejo GABA_A receptor/ ionóforo de cloruro de un modo bimodal, pero la naturaleza de sus efectos no está tan clara ¹⁴⁸.

El alcohol potencia los efectos del GABA sobre el complejo GABA/receptor, e incrementa el flujo de iones de cloro en las neuronas. Esta acción aumenta el umbral excitatorio de la membrana⁸⁹.

El alcaloide convulsivante bicuculina (Fig. 14), extraído de la planta del género *Cordyalis*, bloquea las reacciones hiperpolarizantes del GABA. Este antagonista fue informado primariamente por Curtis y cols.^{216, 227}. Modelos moleculares muestran que el GABA es isostérico con una porción similar a GABA que existe en la molécula de bicuculina, sugiriendo una interacción competitiva sobre receptores GABA.

La bicuculina se ha utilizado en inyecciones en el hipotálamo ventral para ver su actuación en respuestas sociales en ratas, obteniéndose iguales resultados que con la estimulación eléctrica y demostrándose la implicación de las neuronas de inhibición tónica GABAérgica en el hipotálamo²⁰⁰.

Sin embargo, ni la bicuculina ni la picrotoxina son enteramente específicos para el receptor GABA_A, de ahí la necesidad de nuevos antagonistas GABA⁶⁶. Un nuevo antagonista del receptor GABA es el SR 95103, que pertenece a una familia química que tienen incorporada una molécula GABA por su grupo N-terminal dentro del heterociclo amin σ -fenil pirazona⁶⁶. Posteriormente estudios relacionados con la actividad de esta estructura llevaron al SR 42641, que es un potente antagonista competitivo del GABA, específico para el receptor GABA_A y que no actúa a nivel del ionóforo del cloro⁶⁶.

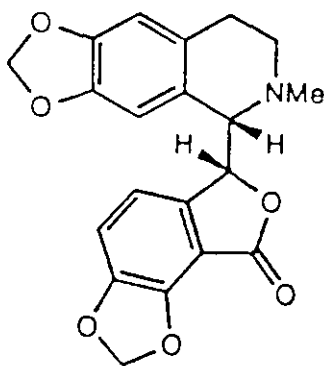


Fig. 14. Bicuculina

2.6.2. Receptores GABA_B

Con técnicas de clonación se ha podido identificar la estructura del receptor GABA_B, y en contraste con el receptor GABA_A, este receptor está asociado a proteínas G. Esta proteína está formada por tres subunidades denominadas α , β y γ . Como consecuencia de la interacción se produce una respuesta a través de un sistema efector. Se han identificado varios sistemas efectores para dicho receptor usando un limitado repertorio farmacológico GABA_B-específico. En la mayoría de los casos, tras su activación, los receptores GABA_B emplean 3',5'-guanosintrifosfato (GTP) para transferir una señal intracelular²⁶⁰.

Durante mucho tiempo los únicos agonistas conocidos para el receptor GABA_B han sido el mismo GABA y el BAC. Recientemente, se ha sintetizado un ácido fosfónico derivado del BAC, el ácido β -(p-clorofenil)-3-aminopropilfosfónico (3-APPA)^{187, 260}. Este compuesto no se ha caracterizado todavía completamente, aunque algunos investigadores apoyan que el 3-APPA difiere del BAC en ciertas respuestas; 3-APPA parece ser un potente agonista completo en un subtipo posible de receptor (presináptico/autoreceptor) y una mezcla de agonista/antagonista en otro subtipo de receptor (postsináptico)^{187, 260}.

Los sistemas efectores hasta ahora conocidos y relacionados con el receptor GABA_B son²⁶⁰:

1. Inhibición de la actividad de la adenil ciclasa (GABA y L-BAC). Esta inhibición no es bloqueada por la bicuculina, ni facilitada por el diazepam. El acople del receptor a la adenil ciclasa es a través de proteínas específicas G_{v0}. La adenosindifosfato (ADP)- ribosilación inducida por la toxina pertussis de las proteínas G_{v0} desacopló el receptor GABA_B activado para la inhibición de la adenil ciclasa. El receptor GABA_B que inhibe la adenil ciclasa puede pertenecer a la clase de receptores que cruzan la membrana plasmática siete veces y se acoplan a las proteínas G en los procesos de transducción (p.e. receptores β -adrenérgicos y muscarínicos).

Para los receptores GABA_B que inhiben la adenil ciclasa, los que han pretendido ser antagonistas GABA_B, el ácido 5-aminovalérico y el ácido 3-aminopropano sulfónico actúan como agonistas. Más aun, el PHAC es inactivo frente a este receptor GABA_B, no teniendo acciones ni agonistas ni antagonistas. Tanto 2-hidroxi-saclofén (2-OH-S) como CGP 35348 parecen ser antagonistas débiles. Las diferencias en la efectividad de estos antagonistas de los receptores

GABA_B que inhiben la adenil ciclasa en comparación con otras respuestas GABA_B puede apoyar la existencia de múltiples subtipos de receptor GABA_B.

2. Estimulación de la fosfolipasa A₂, cuyo resultado es la potenciación de muchos receptores que están positivamente acoplados a la adenil ciclasa. Ello ocurre en las preparaciones de cortes de la mayoría de regiones cerebrales de la rata, con excepción del cerebelo y el bulbo olfatorio.

3. La activación de canales de potasio con el resultado de una hiperpolarización celular. Este receptor GABA_B también parece estar acoplado al canal de potasio a través de la proteína G sensible a la toxina pertussis. El tipo de canal de potasio que está regulado por receptores GABA_B es aún desconocido aunque un reciente informe apoya la hipótesis de que es un canal de potasio activado por calcio.

4. La inactivación de canales de calcio voltaje dependiente. Este fue el primer sistema efector identificado. Esta inactivación de la conductancia al calcio mediada por el receptor GABA_B fue atenuada por un tratamiento previo con toxina pertussis, sugiriendo que estos receptores GABA_B utilizan proteínas G_{i/o}. Al menos tres mecanismos posibles de acción pueden ser propuestos para los receptores GABA_B que median la atenuación de los canales de calcio voltaje dependientes. Primero, el receptor GABA_B podría acoplarse, a través de una proteína G_{i/o}, directamente a los canales de calcio voltaje dependientes. Otra alternativa sería que el sitio de unión al receptor GABA_B podría estar localizado en el mismo canal de calcio y este canal podría ser alostéricamente regulado por proteínas G_{i/o}. Una tercera posibilidad es que el receptor GABA_B indirectamente inactive estos canales de calcio por la iniciación de múltiples acontecimientos intracelulares.

También hay algunos informes que describen que los receptores GABA_B modulan la hidrólisis del inositol fosfolipídico.

Se sugiere que los receptores GABA_B pueden jugar un papel modulador en la producción de segundos mensajeros por otros sistemas neurotransmisores, ya que los agonistas del receptor GABA_B potencian la respuesta del AMPc a la NA, isoprenalina, histamina y VIP⁹⁵.

Existen investigaciones sobre el papel del receptor GABA_B en la mediación de la autoinhibición de la liberación de GABA. La posibilidad que habría que considerar es que (-)-BAC no sólo interactúa con autoreceptores GABA presinápticos, sino que también puede interactuar con otros receptores GABA_B -presumiblemente somatodentríticos- los cuales farmacológicamente no son idénticos a los receptores sobre los que (-)-BAC ejerce sus efectos en la liberación de GABA.

De los antagonistas disponibles, solamente el PHAC y el 2-OH-S han sido extensamente caracterizados. Tanto el PHAC como el 2-OH-S antagonizan competitivamente el efecto del BAC en el ileón aislado del conejo de indias y desplazan la unión del BAC con potencia micromolar. PHAC y 2-OH-S también antagonizan la hiperpolarización de neuronas producidas por BAC en preparaciones de cortes del hipocampo, cortex, núcleo septal dorsolateral o núcleo lateral geniculado, así como la latencia de los potenciales inhibitorios postsinápticos producidos por la activación de entradas aferentes a estos núcleos. Sin embargo es evidente que estos dos antagonistas de receptor $GABA_B$ no son equivalentes. Por ejemplo, el 2-OH-S es un antagonista tanto presináptico como postsináptico de los receptores $GABA_B$ en el hipocampo, mientras que PHAC es un antagonista efectivo solamente de los receptores postsinápticos en el hipocampo^{4, 108, 107}. Esta última observación ha llevado a la sugerencia de que PHAC puede discriminar entre algunos subtipos de receptor $GABA_B$ ⁴. El PHAC no parece cruzar la BHE¹⁸⁴. Diez veces más potente que el PHAC es el 2-OH-S¹⁸⁴.

Uno de los primeros estudios que mostraban una respuesta celular de activación del receptor $GABA_B$ fue la inhibición de la actividad refleja en la espina dorsal de gatos. Este artículo especulaba que el lugar de acción del BAC es la aferencia sensorial terminal nerviosa localizada en el asta dorsal de la médula espinal. La activación de los receptores $GABA_B$ por el BAC podría inhibir la liberación del neurotransmisor desde la terminación nerviosa sensorial. La inhibición de la liberación del neurotransmisor mediada por los receptores $GABA_B$ ha sido observada en sinaptosomas, células de tejidos cultivadas, y cortes de varias regiones cerebrales. Desde los primeros estudios, pareció que la activación de los receptores $GABA_B$ era solamente para inhibir la liberación del transmisor excitatorio. Sin embargo recientes estudios también muestran al receptor $GABA_B$ como un autoreceptor en las terminaciones nerviosas GABAérgicas. Algunos informes recientes indican que la activación de los receptores $GABA_B$ que inactivan la conductancia presente en las terminaciones nerviosas presinápticas provocan la reducción del transmisor liberado.

La evidencia de que podrían existir múltiples subtipos de receptores $GABA_B$ viene dada por las diferentes observaciones entre los receptores $GABA_B$ presinápticos y postsinápticos en cuanto a sus acoples a las proteínas G y su sensibilidad al BAC. Ultimamente se ha descrito que el receptor $GABA_B$ postsináptico se acopla a la proteína $G_{i/o}$ sensible a la toxina pertussis y activa una conductancia al potasio. Respecto al receptor $GABA_B$ presináptico se cree que es insensible

a la toxina pertussis. Otra diferencia entre los receptores GABA_B presinápticos y postsinápticos es que solamente los receptores postsinápticos son antagonizados por el BAC.

El receptor GABA_B juega un papel fisiológico en el control basal de la secreción de hormona luteneizante³.

Muy poco se conoce sobre el papel de los receptores GABA_B en las enfermedades del SNC. La mayor parte de los datos clínicos y preclínicos provienen de observaciones sobre la efectividad del BAC en el tratamiento del síndrome del hombre-rígido, la neuralgia del trigémino, y posiblemente ataques y epilepsia. Además, otras estrategias han tratado de determinar si existe un cambio en los receptores GABA_B en la enfermedad de Alzheimer. Muchas de estas asociaciones entre los receptores GABA_B y las enfermedades neurológicas son incompletas. Sin embargo, la mejor evidencia clínica posible de los receptores GABA_B viene del uso del BAC en el tratamiento de la espasticidad resultado de la esclerosis múltiple o herida de la médula espinal^{222, 260}.

Las acciones de los receptores GABA_B en Psiquiatría están todavía sin explorar. Se ha visto, p. ej. una acción terapéutica del BAC en cuadros de pánico con una disminución del número de ataques y la reducción del nivel de la ansiedad. Se espera que el descubrimiento de nuevos fármacos actuando sobre estos receptores permitan un mejor tratamiento de estos problemas. También se ha observado un aumento en el número de los lugares de unión [³H]-BAC y [³H]-GABA, presumiblemente receptores GABA_B, en algunas zonas cerebrales tras el tratamiento por un período prolongado con fármacos antidepresivos; sin embargo esto no ha sido estudiado en humanos²⁶⁰. También se ha formulado la hipótesis, en base a observaciones realizadas en el laboratorio, de que algunos mecanismos mediados por el receptor GABA_B podrían estar implicados en la patogénesis de ataques generalizados de ausencias⁴³.

2.6.3. Receptores GABA_C

La hipótesis sobre el receptor GABA_C tiene sus orígenes en los estudios de actividad estructural basados en una serie de análogos del GABA que tenían acciones depresoras de la actividad neuronal y eran insensibles a la bicuculina. Era la conformación doblada la que era insensible a la bicuculina¹²⁴. Existe una considerable evidencia sobre este nuevo tipo de receptor, que desde el punto de vista farmacológico cae fuera de la clasificación definida como GABA_{A/B}.

Se le ha denominado con una variedad de nombres: GABAC, GABANANB (no-A,no-B), GAB rho ¹²³, y finalmente receptores GABA_C ²⁵⁴. Son insensibles tanto al BAC como a la bicuculina, no son modulados por barbitúricos, ni por BZDs o esteroides neuroactivos ^{123, 124, 224, 254} y han sido encontrados en la médula espinal, tectum óptico, retina, cerebelo e hipocampo ¹²³. No existen evidencias que sugieran la existencia de receptores GABA_C fuera del SNC ⁷⁶. Sin embargo pueden existir también en insectos y bacterias ¹²³. Pueden jugar un importante papel en la transmisión de información visual y su modulación, ya que hay una gran densidad de ellos en las vías ópticas ²⁵⁴. Son activados por el ácido cis-4-aminocrotónico (CACA) (Fig. 15), que es un análogo estructural del GABA en una conformación doblada y por el ácido trans-4-aminocrotónico (TACA) ^{70, 231}. El CACA tritiado se une a la membrana cerebelar de una forma GABA sensible y BAC insensible. Puede ser desplazado solamente por concentraciones relativamente altas de bicuculina. Estudios autoradiográficos muestran pronunciadas diferencias en la distribución regional entre los ligandos de CACA, el agonista GABA_A muscimol y el agonista GABA_B BAC ¹²³. La actividad del receptor GABA_C ha sido atribuida a la expresión de las subunidades ρ ⁷⁰. Se han clonado ρ_1 y ρ_2 desde la retina humana ¹²⁴.

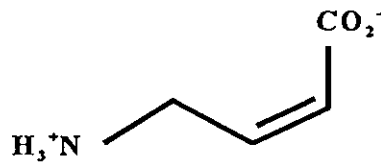


Fig. 15. CACA

Se ha caracterizado en el cultivo de neuronas de crustáceo un receptor para el GABA que se ajusta al perfil farmacológico del receptor propuesto tipo GABA_C encontrado en la retina de los vertebrados. Está asociado con un canal selectivo al ión cloruro y es bloqueado por la picrotoxina. Ni es inhibido por la bicuculina ni activado por el BAC, mientras que diazepam y fentobarbital no tienen efecto modulador sobre él. Al igual que el receptor GABA_C de la retina de vertebrado es activado por el análogo doblado del GABA, CACA ¹¹⁹.

3. AMÍGDALA

3.1. INTRODUCCIÓN ANATÓMICA

En la actualidad se denomina sistema límbico a las partes filogenéticamente más antiguas de los hemisferios cerebrales junto con las regiones adyacentes y sus conexiones a los centros subcorticales. No se trata, pues, de un sistema de vías cerrado y ordenado tópicamente, sino de un conjunto de núcleos y territorios corticales que se encuentran estrechamente unidos bajo el punto de vista funcional. Los nombres de cerebro visceral y cerebro emocional hacen referencia a este significado funcional. Dado que el énfasis está puesto en lo funcional, las estructuras anatómicas que componen el sistema límbico están vagamente definidas. El cuerpo amigdalino es un componente importante del sistema límbico, que también incluye el hipocampo y los núcleos septales. Antiguamente se le llamó rinencéfalo, debido a su relación con la olfacción.

La amígdala, como estructura, se compone de varios núcleos, formando dos partes principales: una de ellas, filogenéticamente más vieja, incluye los núcleos central medial y cortical; la otra, filogenéticamente más joven, incluye los núcleos lateral y basal ^{156, 263}.

El siguiente esquema (Tabla VIII .) se apoya en la histoquímica y en las conexiones de la amígdala ⁶⁵. Basándose en estas conexiones, el área transicional amígdala-hipocampo se puede agrupar en el complejo medial de la amígdala. Otros autores dividen la amígdala en lateral, basolateral, basomedial, medial, cortical y núcleo central, pudiendo a su vez este último dividirse en lateral capsular, lateral y medial ^{113, 197}.

TABLA VIII. División de la amígdala.

A) AMÍGDALA OLFATORIA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Área anterior amigdaloides (AA) 2. Núcleo del tracto olfatorio lateral (LOT) 3. Parte rostral del núcleo amigdaloides medial 4. Núcleos corticales amigdaloides anterior (ACo) y posterolateral (PLCo) 5. Área de transición amigdalopiriforme (APir)
B) GRUPO AMIGDALOIDEO MEDIAL	<ol style="list-style-type: none"> 1. Amígdala medial (Me) 2. Porciones posteromediales de la sustancia innominada sublenticular (SLSI) 3. Divisiones medial (BSTM) e intermedia (BSTI) del bed núcleo de la estria terminalis (BST) 4. Amígdala "vomeronasal" 5. Área de transición amígdala-hipocampo (AHi)
C) GRUPO BASOLATERAL DE LA AMÍGDALA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Núcleos lateral (La) y basolateral (BL) 2. Elementos del núcleo basomedial (BM)
D) GRUPO AMIGDALOIDEO CENTRAL	<ol style="list-style-type: none"> 1. Núcleo central de la amígdala (CeA) 2. Porciones ventrales de la sustancia innominada 3. Divisiones lateral (BSTL) y ventral (BSTV) del BST

3.2. GRUPO BASOLATERAL

El "grupo o complejo basolateral de la amígdala" (BLA) incluye los núcleos lateral (La) y basolateral (BL), así como elementos del núcleo basomedial (BM); este núcleo basomedial se puede asociar en parte con el complejo amigdaloides medial, así como con el BLA de la amígdala.

Un amplio rango de conexiones recíprocas con la corteza así como las extensas aferencias al estriado parecen distinguir al BLA del resto de la amígdala. Todos los núcleos del grupo amigdaloides basolateral reciben aferencias desde la corteza piriforme, la corteza agranular insular, y la corteza prefrontal. Mientras que sólo el núcleo ventral basolateral se proyecta a la corteza piriforme, todos los núcleos del BLA se proyectan a la corteza agranular insular y a la corteza prefrontal. En suma todos los núcleos del BLA proyectan a la corteza entorrinal ⁶⁵.

Subcorticalmente, todos los núcleos del BLA incluyendo al BM proyectan al dorsal y ventral estriado. Aunque estas proyecciones parecen ser pobremente recíprocas, las neuronas del pálido dorsal y ventral puede enviar información estriatal de vuelta al BL. Junto con las áreas palidales, las neuronas en el limbo horizontal de la banda diagonal y de la sustancia innominada sublenticular proyectan al BLA, llevando presumiblemente terminales colinérgicas y no colinérgicas ⁶⁵.

Por destacar, el BL aparece excepcional en el BLA ya que envía un grupo bastante distinto de proyecciones a las distintas dianas hipotalámicas mediales. Estas eferencias al hipotálamo medial que han sido adscritas al BL desde el punto de vista de De Olmos ⁶⁵ tales neuronas hipotalamopetales no pertenecen al BL, ni caen en la orientación más caudal de este núcleo, con interfases entre el área amigdalohipocampal y el polo más caudal del BL, en un área que podemos denominar la parte ventrolateral del núcleo lateral (LaVL). Este último subnúcleo tiene conexiones que no son típicas ni del La o BL, y ha sido recientemente agrupado con el La porque parece seguir la extensión rostrocaudal de la parte ventromedial de este núcleo. Interesantemente, su parte lateral y, posiblemente, el BL reciben aferencias desde el núcleo hipotalámico medial, mientras solamente unas pocas terminales del hipotálamo terminan en el BM ⁶⁵.

Considerando el tálamo, todos los núcleos del BLA reciben entradas desde el núcleo reuniens y el núcleo paramedial; sin embargo, las aferencias talámicas al BLA no se limitan a estos dos núcleos. Una serie de áreas hipotalámicas proyectan aparentemente dentro del BLA con una leve preferencia por dianas en los núcleos La y BL en contraposición al núcleo BM. Solamente una escasa proyección desde el BL y su división ventral parece inervar el tálamo, y esta eferencia termina en el núcleo mediodorsal del tálamo. Dentro de la amígdala el BLA recibe proyecciones desde todo el núcleo de la amígdala olfatoria, mientras que las aferencias desde los otros grupos amigdalares son esporádicas. El BLA devuelve parcialmente la proyección al grupo amigdalóideo medial. El BLA tiene una proyección bastante densa a la continuación formada por la amígdala central-SLSI-BSTL ⁶⁵.

En algunos aspectos, el núcleo BL y el La se parecen al cortex. Una gran parte de las neuronas en estos núcleos se asemejan a las neuronas piramidales con sus dendritas apicales directamente rostrales. De forma similar al cortex, ellas poseen una diversidad de entradas desde el tálamo que, sin embargo, es solo pobremente devuelta, y envían una extendida proyección al

estriado (dorsal y ventral). Interesantemente, el glutamato puede ser el transmisor usado en las proyecciones amigdaloesstriatales, como lo es en los caminos corticoestriatales. La estria terminalis desde el BLA tiende a ser más densa en el estriatum ventral, menos densa en las partes dorsomediales, y evita los sectores dorsolaterales del estriado a la vez. Esta topografía es consecuente con la idea de que el BLA proyecta más densamente a las mismas zonas del estriado que reciben entradas corticales desde áreas del cortex que son reciprocamente conectadas con los núcleos del BLA. Este enfoque de las áreas corticales relacionadas proyectando a zonas similares en el estriado ha mostrado ser característica para la rata así como para otras especies. Como en las áreas corticales, el BLA recibe aferencias desde células colinérgicas del tronco cerebral ventral, y aunque las proyecciones al núcleo BL puedan ser escasas, la proyección colinérgica al BL es una de las más densas en el cerebro. Finalmente, como en la asociación de las áreas del cortex, el núcleo BL envía eferencias a la corteza primaria motora, así que el BLA tiene tanto directa como indirecta influencias en la organización de los movimientos ⁶⁵.

Existe un modelo reciente sobre el papel de estructuras implicadas en la ansiedad y su relación con el mecanismo de acción de los ansiolíticos benzodiazepínicos. La presunción de este modelo es que hay estructuras en el cerebro, cuya actividad median la ansiedad. Las BZDs son presumiblemente para trabajar vía el complejo ionóforo BZD-GABA-Cl⁻ tal como aumentar los efectos inhibitorios de GABA estas estructuras mediadoras de la ansiedad ²⁶⁴. Algunas regiones cerebrales han sido propuestas como sitios posibles para la acción de las BZDs, incluyendo el núcleo del rafe, el sistema septohipocámpal, y la amígdala ²⁶⁴.

Respecto a la morfología general del BLA, basándonos en criterios de citoarquitectura, fibroarquitectura y quimioarquitectura, pueden ser reconocidos cuatro grandes núcleos como constituyentes del BLA: lateral (La), basolateral (BL), ventral basolateral (BLV) y basomedial (BM) ⁶⁵.

Esta reunión heterogénea de neuronas ocupan el 48,8% del volumen total de la amígdala de la rata. Parte desde el otro núcleo amigdalario y desde el fundus estriado por la asociación del haz longitudinal que corre a lo largo del borde medial del complejo. Este haz continúa ventralmente y tiende a separar el complejo nuclear medial del cortical. Celdillas de pequeñas neuronas, las células perinucleares intercaladas concentradas de la amígdala, se presentan a lo largo de los márgenes medial y ventral del BLA hacia el polo rostral, y de forma muy parecida los

nidos de células dentro de la asociación del haz longitudinal se insertan entre el BLA y la capsula externa lateralmente. Ventralmente, el BLA llega a ser continuado con el complejo cortical nuclear y ventrolateralmente con el núcleo endopiriforme ⁶⁵.

3.3. FUNCIONES

Numerosos estudios demuestran que el complejo amigdalario o amígdala, situado profundamente en la parte ventromedial de los lóbulos temporales, tiene un papel en la ingesta, así como en otras funciones como el comportamiento sexual, defensa y agresión ^{156, 263}.

La amígdala, junto con otras regiones cerebrales como la sustancia gris periacueductal, está implicada en los efectos antinociceptivos de los opioides ².

En los últimos años ha existido un creciente interés sobre el papel de la amígdala respecto a la memoria. El trabajo experimental en primates ha apoyado tal papel, enfatizado por algunos autores como Mishkin y Murray. Sin embargo, no todos los investigadores están de acuerdo en ello, así Morgan, Squire, Zola-Morgan y otros colegas disminuyen su importancia en este tema. Últimamente se apoya la hipótesis de que la amígdala está implicada en la modulación de la memoria de almacenaje a largo plazo ¹⁵⁷.

La amígdala y el sistema GABAérgico están implicados en la consolidación de la memoria tanto para experiencias afectivas positivas como negativas. Así el muscimol la atenúa y la bicuculina metionina la aumenta ²⁰⁸.

La destrucción bilateral circunscrita de la amígdala en humanos es rara, ya que la mayoría de los procesos patológicos que afectan a la amígdala (como encefalitis herpética o infartos) dañan otras estructuras claves en la región temporal anterior. Lo mismo sucede con las ablaciones quirúrgicas. Sin embargo, la enfermedad de Urbach-Wiethe (también conocida como proteinosis lipídica) proporciona una rara oportunidad de estudiar individuos con una lesión relativamente circunscrita a la amígdala. Inicialmente descrita por Urbach y Wiethe, esta rara enfermedad tiene una condición autosómica recesiva caracterizada por la deposición de material hialino en la piel y otros tejidos corporales. Se producen calcificaciones del material hialino de forma bilateral en la región de los lóbulos temporales anteromesiales que son patognomónicas. Tranel y cols.

realizando una investigación neuropsicológica de un caso de enfermedad de Urbach-Wiethe, llegaron a la conclusión de que la amígdala es un componente crucial del sustrato neuronal de la memoria en los humanos, pudiendo jugar un particular papel en la memoria espacial visual, no verbal.

Existe la posibilidad de que el cortex entorinal pueda ser una prolongación de la amígdala y el hipocampo de la expresión de la memoria ¹²⁰.

Recientes hallazgos indican que la deficiencia de memoria ocasionada por las BZDs puede implicar preferentemente al BL de la amígdala ²¹⁵.

La amígdala también interviene en la adquisición, consolidación y retención o expresión del miedo condicionado. Datos electrofisiológicos están comenzando a detallar los transmisores y las conexiones interamigdalares que transmiten la información dentro y fuera de la amígdala. En general, los tratamientos que aumentan la excitabilidad de la amígdala potencian a las neuronas en el BL (p. ej. por descenso de la transmisión opiácea y GABA, e incremento de la transmisión noradrenérgica) y mejoran condicionamientos aversivos, mientras que los tratamientos que disminuyen la excitabilidad de estas neuronas (por incremento de la transmisión opiácea y GABA, y decremento de la transmisión NMDA y noradrenérgica) retardan los condicionamientos aversivos así como la producción de efectos ansiolíticos en tests animales apropiados ⁵⁹.

La reacción de temor puede producirse en animales conscientes, por estimulación del hipotálamo y de la amígdala. A la inversa, las reacciones de miedo y sus manifestaciones autónomas y endocrinas faltan cuando se ha destruido la amígdala, en situaciones en las que serían evocadas normalmente ⁹¹. Se cree que dentro del complejo amigdalares el control de la reacción de defensa es probablemente restringido al BL.

Aunque los receptores benzodiazepínicos están ampliamente distribuidos en el SNC, son particularmente abundantes en la amígdala, implicada en la neurobiología del miedo y ansiedad. Los estudios comportamentales en animales sugieren que la amígdala está implicada en la mediación de los efectos antiansiedad de las BZDs. Sin embargo los efectos antiansiedad de los ansiolíticos benzodiazepínicos son diferentemente mediados en el Cea o en el BL de ésta ¹⁹⁴.

La amígdala y la sustancia gris periacueductal representan el polo rostral y el caudal, respectivamente, de un sistema neural organizado longitudinalmente, que es responsable de la integración de las manifestaciones de comportamiento y fisiológicas de las reacciones de defensa

contra las amenazas innatas y aprendidas⁹⁹. Aunque las respuestas emocionales son más complejas en los seres humanos que en los animales, puede ser que los sustratos neuronales sean los mismos. La estimulación de la amígdala y de algunas partes del hipotálamo en seres humanos conscientes produce sensaciones de cólera y temor. En Japón se realizaron lesiones amigdalares bilaterales de pacientes agitados y agresivos con problemas mentales, y dicen que estos pacientes se volvieron plácidos y fáciles de manejar⁹¹.

En relación a la epilepsia, las modificaciones en los sistemas inhibitorios de GABA están fuertemente implicadas en el progresivo establecimiento del kindling. Se ha observado una disminución en las neuronas GABA-inmunoreactivas y pérdida de los potenciales postsinápticos inhibitorios GABAérgicos en áreas límbicas, como el BL/La de ratas kindled^{134, 179}. La bicuculina metionina induce kindling químico cuando es inyectada repetidamente en la amígdala basolateral de la rata con un cierto periodo de tiempo²⁴².

Las estructuras cerebrales implicadas en la ingesta se pueden dividir atendiendo a los resultados experimentales obtenidos hasta el momento, en estructuras relacionadas con la iniciación de la ingesta, estructuras relacionadas con la facilitación de ésta y por último estructuras relacionadas con su inhibición (Tabla IX).

Lewinska analizó los efectos de la estimulación eléctrica en las regiones anterior, media y posterior de la amígdala sobre la ingesta diaria de 15 gatos. En estos animales, una disminución de la ingesta de comida como leche, cereal con carne, y carne cruda comenzó justo tras la implantación del electrodo, antes de que comenzaran los procedimientos de estimulación. Más aún disminuyó la ingesta cuando, dos semanas tras la implantación, la estimulación eléctrica fue aplicada a cada gato cada día durante sesiones de 30 min. La disminución total de la ingesta fue de 74 % para la leche y del 23 % para los cereales con carne. La pérdida del apetito para la carne cruda también se observó. Cuando los puntos efectivos fueron coagulados (lo cual produjo una pequeña lesión de esos sitios) la ingesta de leche y cereal aumentó y los gatos comenzaron a consumir porciones enteras de comida²⁶³.

Los experimentos realizados en ratas, por Grossman y Grossman en 1963, descubrieron que lesiones bilaterales en la región anterior de la amígdala producen un aumento de la ingesta de comida, pero un descenso de la ingesta de agua. Las lesiones situadas en la parte posteroventral de la amígdala producían hiperfagia e hiperdipsia que parecía ser permanente.

Muchos autores han informado que las lesiones de la amígdala producen hiperfagia. Green demostró en 1957 que las lesiones bilaterales en la región basolateral del complejo amigdalino producían hiperfagia en gatos. Estos animales comían vorazmente toda la comida que se les ofrecía. En algún caso se observó que el animal lesionado consumía tres libras de comida de gatos en una única sesión. Se produjo una subida de peso en estos gatos del 30% en los 40 días postoperatorios. Posteriormente Morgane y Kosman realizaron observaciones similares. Encontraron que las lesiones bilaterales en el área de unión del BL y La de la amígdala en gatos producía hiperfagia llevando a obesidad. Estos efectos eran similares a los de las lesiones del HVM. Los gatos con lesiones amigdalares ingerían de dos a tres veces lo que comían antes de la operación y tendían a ganar peso rápidamente en un período de 6 meses a un año; una menor ganancia de peso fue observada incluso tres años después de la operación.

Tabla IX. Estructuras cerebrales implicadas en la ingesta (basados en datos experimentales).

INGESTA	ESTRUCTURA CEREBRAL
INICIACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotálamo: - lateral <ul style="list-style-type: none"> - rostral y área preóptica - regiones posteriores: cuerpos mamilares y el área caudolateralmente a ella - Mesencéfalo: tegmentum ventral del área de Tsai, ventralmente al núcleo rojo, y en los bordes de la sustancia negra y el área adyacente a la gris central - Protuberancia: región anterior y media posterior - Cerebelo: desde el núcleo fastigial hasta el pedúnculo cerebeloso superior - Médula: región del borde ventral del núcleo motor dorsal del nervio vago, cerca del tracto solitario.
FACILITACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - Amígdala medial - Tálamo: parte media del núcleo ventral del tálamo, núcleo ventral posteromedial - Globus Pallidus - Estriado: núcleos caudado y putamen - Corteza cerebral: giro anterior y el labio lateral del surco pelviano, corteza orbitofrontal
INHIBICIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotálamo: - ventromedial <ul style="list-style-type: none"> - regiones posteriores: área de los cuerpos mamilares - Mesencéfalo: área del núcleo rojo, sustancia gris periacueductal dorsal - Amígdala lateral - Septum

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El control de la ingesta parece estar mediado por varios factores tanto de origen central como periférico que son integrados por el hipotálamo para generar una respuesta adecuada de comportamiento alimenticio ²⁵⁰. Dentro del hipotálamo, son de destacar por su implicación con el tema que nos ocupa, estructuras tales como el NPV, núcleo hipotalámico ventromedial (NVM), núcleo hipotalámico dorsomedial (DMN) y núcleo talámico posterior/ área hipotalámica anterior (Po/AH) ¹³⁶. La amígdala también entra a formar parte de la base anatómica que respalda este comportamiento y tiene conexiones con el hipotálamo ^{65, 230, 246}.

Del neurotransmisor inhibitor GABA, se ha demostrado su intervención en la ingesta ^{126, 127, 128, 129, 163}, además de otros neurotransmisores como NA, 5HT y DA ^{37, 49, 164, 237}. Este neurotransmisor se localiza tanto en la amígdala como en el hipotálamo ¹²⁹, demostrándose la existencia de receptores tanto GABA_A como GABA_B a nivel de BLA ^{198, 252}. El GABA y sobre todo el muscimol, agonista GABA_A, aumentan la ingesta cuando se inyectan en el hipotálamo ^{165, 250}. En el NVM de la rata el muscimol aumenta también la ingesta ^{126, 127}, y con bicuculina estos efectos son antagonizados ¹²⁸. Dentro de la amígdala, se ha observado que el muscimol a nivel del CeA produce una disminución dosis dependiente en la ingesta de comida y agua, y este efecto es antagonizado con el pretratamiento de bicuculina ¹⁶³. El BAC, agonista GABA_B, por el contrario en el CeA, sólo produce un ligero aumento en la ingesta de agua y comida ¹⁶³.

El objetivo de esta tesis es el estudio de agonistas GABA (A,B y C) a nivel de BLA, en donde estudios electrofisiológicos y farmacológicos han demostrado la existencia de receptores GABA_A y GABA_B ^{42, 152} mediante microinyección de muscimol, BAC y CACA, y observando sus efectos en la ingesta de agua y comida, tanto de animales saciados como en ayunas.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. MATERIAL UTILIZADO

1.1. ANIMALES

Se han utilizado ratas Wistar machos procedentes del Servicio de Animales de la Facultad de Medicina de Sevilla. Los animales estudiados tenían una edad comprendida entre 6 - 8 meses y un peso entre 270-320 g en el momento de los procedimientos quirúrgicos.

CONDICIONES AMBIENTALES:

Los animales fueron colocados en jaulas individuales con suelo de rejilla metálica a través de la cual las heces y comida derramada caían en una bandeja inferior, evitando así la posible coprofagia. Acondicionados en una cámara ambiental Kide con un fotoperíodo día/noche de 12 h (luces encendidas desde las 7:00 hasta las 19:00 h) y a una temperatura ambiente de 22 ± 1 °C; temperatura que se encuentra dentro de la zona de termoneutralidad de la rata ($18 \pm 1,9$ a $28 \pm 1,1$ °C), que es definida como la temperatura ambiente en la que el animal que desarrolla una actividad normal no precisa aumentar o disminuir la producción de calor.

La comida (pienso compuesto completo para ratas y ratones, Letica) y el agua les fueron suministradas *ad libitum* hasta el inicio de todos los experimentos.

CARACTERISTICAS DE LA DIETA PARA ANIMALES DE LABORATORIO Y
EXPERIMENTACION (LETICA):

Humedad	9,00 %
Proteína bruta	17,00 %
Lisina	0,00 %
Metionina + Cistina	0,50 %
Grasa bruta, min.	3,00 %
Fibra bruta, máx.	5,00 %
Cenizas	5,00 %
Calcio	0,80 %
Fósforo	0,65 %
Cloruros, máx.	0,60 %
Energía metabolizable	2950 Kcal./Kg

De forma habitual todos los animales fueron acostumbrados a las condiciones experimentales del laboratorio, durante al menos una semana antes del comienzo de los procedimientos quirúrgicos.

1.2. FÁRMACOS

Todas las soluciones de los fármacos microinyectados fueron preparadas con solución salina isotónica, libre de pirógenos (0,9% ClNa) (ampollas de 10 mL., Laboratorios Grifols) y pasadas a través de un filtro Millipore de 0,22 µm (Millipore Co., USA), inmediatamente antes de las inyecciones.

CONCENTRACIONES

1.2.1. **MUSCIMOL** (Fig. 5) * 0,05 nmol/0,5 µL
(Sigma Chemical Co., USA) * 0,25 "
(1 nmol=114,10 ng) * 0,5 "

1.2.2. **BACLOFÉN** (Fig. 11) * 0,05 nmol/0,5 µL
(Ciba-Geigy, Suiza) * 0,50 "
(1 nmol = 213,67 ng) * 5,00 "

1.2.3. **CACA** (Fig. 15) * 1 nmol/0,5 µL
(Toris Cookson, Bristol, UK) * 25 "
(1 nmol=101,1 ng) * 50 "

1.3. INSTRUMENTAL Y MATERIAL QUIRURGICO

- gasas
- mango y hojas de bisturí
- sutura
- tijeras
- pieza de mano
- micromotor
- fresa esférica
- tornillos Micro-57
- resina Duralay

1.4. EQUIPO ESTEREOTÁXICO

- mesa de estereotaxia David Kopf mod. 900, para animales pequeños
- adaptadores auriculares mod. 900
- portaelectrodos

1.5. MATERIAL DE MICROINYECCIÓN

- cánula guía
- cánula inyectora
- estilete
- tubo de polietileno (PE 10)
- jeringa Hamilton
- caperuzón

La implantación crónica supone la colocación de cánula guía que sirva de eje para la posterior introducción de la cánula inyectora (por la que se inyecta la solución), ya que el animal no está en este caso fijado a la mesa de estereotaxia, sino despierto y con movilidad.

2. CONSTRUCCIÓN DEL MATERIAL

2.1. FABRICACIÓN DE CÁNULAS GUÍAS

Para la fabricación de las cánulas guías se emplearon tubos de acero inoxidable con un diámetro externo de 24 ga (0,51 mm) y una longitud total de 15 mm. El extremo de localización intracerebral fue biselado y redondeado, con el fin de minimizar la lesión tisular durante su implantación intracerebral. El extremo opuesto se corta horizontal con objeto de servir de tope a la cánula inyectora. Así pues la cánula guía consta de dos segmentos a la hora de su colocación, uno intracraneal y otro externo. La separación entre ambos es un punto a una distancia de 6,5 mm desde el extremo en bisel; dicho punto será el que alcanzará el tope plástico. Se araña con papel de lija toda la superficie externa del tubo para que posteriormente la adherencia a dicha superficie se vea incrementada.

El tope plástico se fabrica a partir de la separación previa con alicates de la parte metálica de agujas dentales (27 G long; 0,4x38 mm, Bayer). La parte plástica (celest) que queda se recorta hasta dejarla en 6 mm, introducimos por ella el tubo de acero de tal forma que la parte más ancha llegue a la señal de los 6,5mm y la más estrecha permita un resalte de 2,5 mm del tubo, por su

extremo horizontal. Se fija en dicha posición (a nivel de la parte más estrecha) vertiendo una gota de pegamento Super Glue-3 (Loctite) entre el plástico y el tubo. Se deja secar.

Se rellena con pegamento Araldite Metal (Ciba-Geigy) el espacio hueco entre la funda plástica y el cilindro metálico, intentando que el pegamento no resalte en su última porción; para conseguirlo, y a su vez que la distancia se mantenga constante en todo el perímetro plástico, y que no se produzca lateralización o inclinación del tubo de acero, se puede utilizar una placa de Petri cubierta con Parafilm, donde se pincha la cánula guía hasta su completo secado.

Una vez seca, se comprueba su permeabilidad y se pulen rebabas de pegamento o plástico que pudiesen haber quedado.

2.2. FABRICACIÓN DEL ESTILETE Y CAPERUZÓN

El fiador o estilete para la obturación de la cánula guía se construye a partir del mismo tipo de aguja que la utilizada para la cánula inyectora. Se introduce por su extremo inyector en la cánula guía y se corta justo donde termine la guía. En el otro extremo se corta a nivel del estrechamiento de la caperuza, y se liman ambos extremos. Se comprueba la fácil introducción y salida del estilete en la cánula guía.

El caperuzón es la parte que queda del último corte.

2.3. FABRICACIÓN DE CÁNULAS INYECTORAS

Las cánulas inyectoras se construyeron a partir de agujas dentales metálicas 27 larga, Septojet, con 2 mm de longitud superior a la cánula guía, para evitar la retrodifusión del fármaco, acoplada mediante un tubo de polietileno (PE 10) a una jeringa Hamilton de 10 μ L.

3. PROCEDIMIENTOS

3.1. QUIRÚRGICOS

Cada animal tras ser pesado, fué anestesiado con pentobarbital sódico (40 mg/kg IP) y colocado en la mesa de estereotaxia mediante adaptadores auriculares, fijados las barras horizontales de la mesa, y con fijación del maxilar superior a 3 mm por debajo del plano horizontal cero.

Mediante procedimientos quirúrgicos asépticos (esterilización previa de todo el material a usar previamente en la cirugía) y estandarizados, se implantaron las cánulas guías unilateralmente, según coordenadas del atlas de Paxinos y Watson ¹⁹⁰.

Para ello se comienza cortando el pelo de la cabeza de la rata, realizando con el bisturí una incisión recta anteroposterior sobre la piel que cubre la calota craneal. Se levanta la piel bilateralmente y se rebate el periostio hasta exponer la superficie craneal. Se procede a la localización del punto bregma, como referencia para la obtención de las coordenadas estereotáxicas antero-posterior y lateral, necesarias para la implantación las cánulas guía ¹⁹⁰. Las coordenadas de implantación utilizadas para amígdala basolateral, fueron:

Antero-posterior: - 2,3 mm desde bregma

Lateral: +/- 0,6 mm desde la línea media

Vertical: 6,4 mm desde la duramadre

Fijadas las coordenadas anteroposterior y lateral, con la fresa de corona esférica se procede a la craneotomía perforando la calota hasta dejar expuesta la duramadre. Seguidamente se perforan otros tres puntos alrededor del primero (anterior, lateral y posterior), para el posterior emplazamiento de los tornillos Micro-57 necesarios para el anclaje y permanencia de la cánula guía, de forma que no se interfiera con la ulterior implantación de ésta. Tras enroscar un par de vueltas los tornillos, se dispone la cánula guía en el portaelectrodos, volviéndose a verificar las coordenadas anteroposterior y lateral, que deben coincidir con la perforación anteriormente realizada, situándose la punta inferior de la cánula guía sobre la superficie de la duramadre. A partir de este punto (considerado 0 vertical) se introduce la cánula a una profundidad de 6,4 mm

(dorso-ventral), situándose dicha cánula 2,0 mm justo por encima del BLA. A continuación, se fija la cánula al cráneo mediante resina acrílica dental, englobando tanto a las cabezas de los tornillos de fijación como a la parte inferior o base del protector plástico de la cánula guía. Se espera hasta que el cemento endurezca, luego se introduce en la cánula guía el estilete, con el objeto de mantenerla permeable, y se coloca el caperuzón metálico ligeramente enroscado sobre el protector plástico, recubriendo todo el implante, para evitar así la contaminación del mismo. Finalizado el procedimiento quirúrgico, los animales fueron envueltos y colocados en sus jaulas individuales, bajo una lámpara, unas dos o tres horas, hasta la completa recuperación de la anestesia. Para la recuperación postquirúrgica se esperan de 7 a 10 días. Durante este período, los animales fueron habituados a los procedimientos experimentales, controlándose asimismo y de forma diaria tanto el peso, como la ingesta de agua y comida.

3.2. EXPERIMENTALES

3.2.1. Generales

Los animales se fueron familiarizando con una comida altamente apetecible. Dicha dieta fue elaborada mezclando, completa e inmediatamente antes de serviría, 50 mL de leche condensada (La Lechera, Nestlé), 100 mL de agua y 100 g de pienso Letica perfectamente molida. La mezcla se colocaba en el interior de cada jaula en recipientes de cristal, que fueron los que posteriormente se utilizaron para medir la ingesta durante todo el experimento. La ingesta de comida, así como la de agua, fueron medidas a las 0,5, 1, 2, 4 y 24 h tras la microinyección de los distintos fármacos. La ingesta de comida se determinó mediante pesadas sucesivas ($\pm 0,01$ g), corregidas con la comida derramada y recogida sobre un papel limpio colocado bajo el suelo enrejado de cada jaula. Para el agua se emplearon tubos de cristal calibrados de 100 mL (AFORA).

3.2.2. Animales saciados

En este primer grupo de animales se estudió el efecto de diferentes fármacos en condiciones de saciedad total. Para estar seguros de que los animales estaban completamente saciados, al comienzo de cada sesión experimental, todos los animales tuvieron acceso libre durante 1 h, tanto a agua como a dieta fresca preparada inmediatamente antes. Generalmente, todos los animales comieron durante este período de saciación.

3.2.3. Animales en ayuno de 18 h

Un grupo de ratas fue estudiado bajo condiciones de privación de comida, pero no de agua, durante 18 h. Tras este período de ayuno, a los animales se les inyectaron las mismas dosis utilizadas en los animales saciados, y se les sometió a los mismos procedimientos generales señalados anteriormente y utilizados también en el grupo anterior.

3.3. MICROINYECCIÓN

Las inyecciones fueron realizadas en animales despiertos y habituados a los procedimientos experimentales colocados en su propia jaula. Antes de inyectar hemos de verificar que el tubo de polietileno y la cánula inyectora no estén obstruidos, ello se realiza con suero fisiológico. Posteriormente se carga del fármaco a experimentar. Previa retirada de caperuzón y estilete, se introduce la cánula inyectora en la cánula guía. La microinyección se realiza a través de una jeringa Hamilton con la que se infunde un volumen de 0,5 μL a un flujo de 1,0 $\mu\text{L}/\text{min}$ en todos los experimentos. La cánula inyectora permanece en el lugar de inyección un período adicional de 2 min, para asegurar la máxima difusión, siendo posteriormente reemplazada por el estilete con el objetivo de prevenir el posible reflujo y de mantener limpio dicho conducto. El caperuzón se coloca para evitar que el animal con su libertad de movimientos se quite el estilete. Después de cada inyección cada animal se colocó en la cámara ambiental, con agua y comida fresca medida

al tiempo de inyección. Todos los experimentos se iniciaron entre las 9:00 y las 11:00 h de la mañana.

3.4. ANÁLISIS HISTOLÓGICO

Finalizado cada grupo de experimentación, los cerebros fueron analizados histológicamente, procediéndose a la localización anatómica de las cánulas guía y de los lugares de microinyección. Las ratas fueron anestesiadas con una dosis de 100 mg/ kg de pentobarbital sódico administrado intraperitonealmente. A continuación, se procedió a la perfusión intracardiaca con solución salina isotónica hasta la total eliminación de sangre, seguido de formol al 10 %. Posteriormente se extrajeron los cerebros y se almacenaron en formol al 10 %, para completar la fijación del cerebro, durante al menos 48 h a temperatura ambiente. Se realizaron cortes seriados en secciones coronales de 40 μ m, mediante un microtomo de congelación. Las secciones fueron montadas sobre portaobjetos y teñidas con acetato de violeta de cresilo siguiendo los siguientes pasos:

- Inmersión de los portaobjetos en una solución de etanol al 95%, durante 2 s.
- Lavado de los cortes con agua destilada durante 5 s.
- Tinción de los cortes con acetato de violeta de cresilo, filtrado y calentado durante 15 s a 57 °C.
- Colocación de los cortes en tres soluciones sucesivas de etanol al 95%, durante 5 s cada una.
- Deshidratación de los cortes con etanol al 100% en dos pasos sucesivos, durante 5 s cada uno.
- Aclarado de los cortes en citrosol durante 20-60 min.
- Montaje de los “cubres” sobre los portaobjetos con Eukitt, removiendo las burbujas de aire suavemente y dejándolos secar.
- Limpieza de los portaobjetos con citrosol.

El lugar de inyección fue identificado con un microscopio óptico Nikon. Su localización anatómica se dedujo con la ayuda de un atlas estereotáxico de cerebro de rata Wistar ¹⁹⁰. Los lugares de microinyección se caracterizaron por la producción de un discreto daño tisular. Todos los animales, en los cuales la localización de la cánula guía o los lugares de microinyección se ubicaba fuera de las coordenadas establecidas, según el atlas de Paxinos y Watson ¹⁹⁰, fueron descartados del presente estudio.

3.5. ANALISIS ESTADÍSTICO

Los datos de todos los experimentos fueron analizados mediante el programa integrado Sigma Plot. Todos los resultados se representan como media \pm error estándar de la media. El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías (tiempo y dosis) para medidas repetidas, con el objetivo de analizar la significación global del efecto estudiado para cada fármaco, aplicándose posteriormente el Test de Student-Newman-Keuls. En todos los análisis se aceptó como estadísticamente significativo p menor de 0,05.

RESULTADOS

El análisis histológico de los cerebros de ratas en las que se microinyectaron los diferentes fármacos a las tres dosis utilizadas dió como resultado la localización de los puntos de microinyección en el BLA entre Bregma -2,1 y -2,8 (Fig. 16).

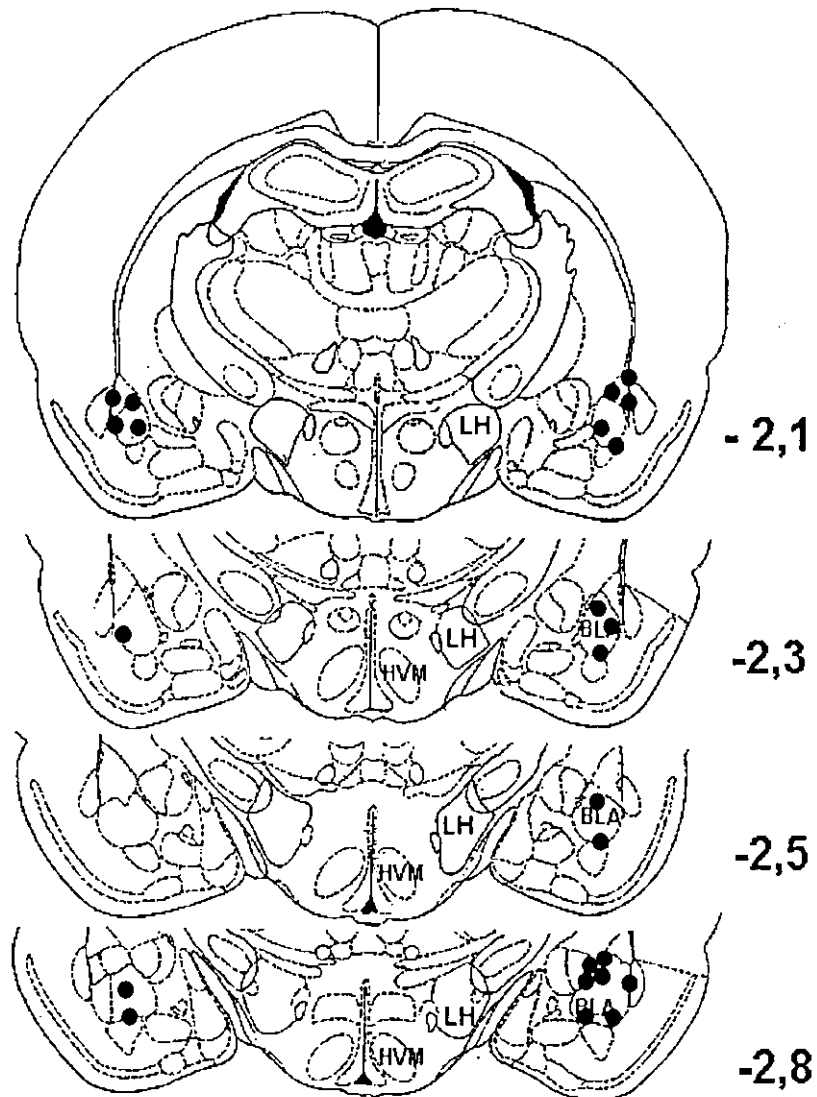


Fig. 16. Mapa anatómico en planos frontales mostrando los sitios de microinyección en el BLA

(de Bregma -2,1 a -2,8) ¹⁹⁰.

1. Efecto del muscimol sobre la ingesta.

A) Animales saciados

La Fig. 17, muestra los resultados de la microinyección de muscimol en el BLA de animales saciados, tal y como se observa se produce un ligero aumento de la ingesta de comida respecto al control en las primeras 4 horas, sólo significativa para la dosis menor de 0,05 nmol a las 0,5, 1, 2 y 4 horas ($F_{3,29}=3,55$, $p<0,05$; $F_{3,29}=3,71$, $p<0,05$; $F_{3,29}=4,17$, $p<0,05$; $F_{3,29}=4,47$, $p<0,05$). A las 8 horas disminuye la ingesta con las tres dosis utilizadas, siendo sólo significativa para la dosis de 0,25 nmol ($F_{3,29}=4,40$, $p<0,05$). No hubo diferencia significativa a las 24 horas ($F_{3,29}=5,05$, $p>0,05$) como se observa en la Fig. 18.

La ingesta de agua en animales saciados disminuyó con las diferentes dosis durante las primeras 8 horas respecto al control, excepto a las 4 horas para la dosis de 0,25 nmol (Fig. 19). Sólo es significativa para 0,5 nmol a las 8 horas ($F_{3,29}=3,55$, $p<0,05$) (Fig. 19). A las 24 horas no se observó diferencia significativa de las tres dosis respecto al control ($F_{3,29}=4,45$, $p>0,05$) (Fig. 20).

B) Animales en ayunas

En animales en ayunas de 18 horas, la ingesta de la comida apetecible disminuyó con las diferentes dosis comparadas con el control, siendo más apreciable a las 4 y 8 horas, tal y como se observa en la Fig. 21 pero siendo significativa esta diferencia sólo para las dosis de 0,05 y 0,5 nmol a las 8 horas respecto al control ($F_{3,19}=6,05$, $p<0,01$). En la Fig. 22, de las 24 horas, no se observa variación respecto al control ($F_{3,19}=1,27$, $p>0,05$).

La ingesta de agua en los animales en ayunas está reducida respecto al control con las diferentes dosis, como se observa en las Figs. 23 y 24, pero no es significativa ni en las primeras 8 horas ($F_{3,19}=3,11$, $p>0,05$; $F_{3,19}=3,95$, $p>0,05$; $F_{3,19}=3,56$, $p>0,05$; $F_{3,19}=2,76$, $p>0,05$; $F_{3,19}=2$, $p>0,05$), ni a las 24 ($F_{3,19}=3,25$, $p>0,05$).

2. Efecto del baclofén sobre la ingesta.

A) Animales saciados

El efecto del BAC (0,05, 0,5 y 5 nmol) sobre la ingesta de animales saciados produjo un incremento que fue significativo a las 0,5, 1, 2 y 4 horas para la dosis mayor respecto al control ($F_{3,24}=6,388$, $p<0,005$; $F_{3,24}=10,941$, $p<0,001$; $F_{3,24}=13,332$, $p<0,001$; $F_{3,24}=4,524$, $p<0,05$) y respecto a las dosis inferiores para el tiempo 0,5, 1 y 2 horas. A las 8 horas es significativa para las tres dosis respecto al control ($F_{3,24}=4,67$, $p>0,05$). A las 24 horas no hay diferencias estadísticamente significativas ($F_{3,24}=1,516$, $p>0,05$). Estos resultados se representan en las Figs. 25 y 26.

Las variaciones sobre la ingesta de agua en las ratas saciadas no es significativa para los tiempos 0,5, 1, 2, 4 y 24 horas ($F_{3,24}=0,337$, $p>0,05$; $F_{3,24}=1,58$, $p>0,05$; $F_{3,24}=1,03$, $p>0,05$, $F_{3,24}=3,43$, $p>0,05$; $F_{3,24}=1,71$, $p>0,05$) (Fig. 27 y 28). A las 8 horas es el valor intermedio de 0,5 nmol con el que se produce un aumento significativo tanto respecto al control como a las otras dosis ($F_{3,24}=8,63$, $p<0,005$).

B) Animales en ayunas

La dosis de 5 nmol de BAC en ratas con ayuna de 18 horas produjo un aumento de la ingesta de comida respecto al control en las primeras horas, siendo sólo significativo a las 8 horas ($F_{3,19}=38,5$, $p<0,005$). Por el contrario la dosis menor de 0,05 nmol disminuyó esta ingesta respecto al control también, a las 2, 4 y 8 horas de forma significativa ($F_{3,19}=8,28$, $p<0,005$; $F_{3,19}=9,97$, $p<0,05$; $F_{3,19}=38,5$, $p<0,005$; $F_{3,19}=52,8$, $p<0,005$), respecto a la dosis intermedia (0,5 nmol) a las 2, 4 y 8 horas, y por último respecto a la dosis mayor (5 nmol) a la 1, 2, 4 y 8 horas ($F_{3,19}=5,52$, $p<0,005$) (Fig. 29) Respecto al control no existen diferencias significativas para las tres dosis a las 24 horas (Fig. 30).

En ratas en ayuno de 18 horas la ingesta de agua se incrementó por la dosis de 0,05 nmol a la hora respecto al control y a la dosis de 5 nmol ($F_{3,19}=3,94$, $p<0,05$); y a las 2 horas respecto al control y resto de dosis ($F_{3,19}=5,38$, $p<0,05$);). A las 4, 8 y 24 horas el BAC no modificó de forma significativa esta ingesta respecto al control ($F_{3,19}=3,45$, $p>0,05$; $F_{3,19}=1,71$, $p>0,05$; $F_{3,19}=0,482$, $p>0,05$) (Figs. 31 y 32).

3. Efecto del CACA sobre la ingesta.

A) Animales saciados

Fue la dosis más alta de 50 nmol de CACA la que produjo un aumento de la ingesta de comida apetecible respecto al control en animales saciados en todos los tiempos en que se midió el consumo, siendo estadísticamente significativo para los tiempos 0,5, 1, 2, 4, 24 horas ($F_{3,23}=4,628$, $p<0,05$; $F_{3,23}=5,194$, $p<0,05$; $F_{3,23}=6,978$, $p<0,005$; $F_{3,23}=8,199$, $p<0,005$; $F_{3,23}=14,523$, $p<0,005$). Esta misma dosis respecto a la menor de 1 nmol de CACA también indujo un incremento significativo a las 0,5, 1, 2 y 4 horas ($F_{3,23}=4,628$, $p<0,05$; $F_{3,23}=5,194$, $p<0,05$; $F_{3,23}=6,978$, $p<0,005$; $F_{3,23}=8,199$, $p<0,005$). La dosis intermedia de 25 nmol respecto al control produjo un incremento significativo a las 2, 4 y 24 horas y respecto a la dosis de 1 nmol sólo a la hora (Figs. 33 y 34).

Respecto a la ingesta de agua en ratas saciadas el CACA produjo un efecto adípsico, en todas las dosis utilizadas, siendo significativo únicamente para la mayor dosis de 50 nmol respecto al control y la dosis de 1 y 25 nmol a la media hora ($F_{3,23}=4,92$, $p<0,05$), y respecto al control a las 4 y 24 horas ($F_{3,23}=5,47$, $p<0,05$; $F_{3,23}=4,23$, $p<0,05$) (Figs. 35 y 36).

B) Animales en ayunas

En ayunas la ingesta de comida aumenta respecto al control con la dosis de 50 nmol a las 4, y con 25 y 50 nmol a las 8 horas ($F_{3,23}=7,544$, $p<0,005$; $F_{3,23}=11,268$, $p<0,005$) (Fig. 37). No produciéndose modificaciones significativas de las distintas dosis también en relación al control a las 24 horas ($F_{3,23}=1,514$, $p>0,05$) (Fig. 38).

Por último la ingesta de agua en ayunas de la diferentes dosis de CACA respecto al control produjo un incremento para las dosis de 25 y 50 nmol y una disminución para la dosis menor de 1 nmol siendo significativas estas modificaciones, para la dosis mayor respecto a la menor a las 0,5, 1 y 8 horas ($F_{3,23}=4,736$, $p<0,05$; $F_{3,23}=4,125$, $p<0,05$; $F_{3,23}=6,021$, $p<0,05$) (Fig. 39 y 40).

4. Efecto comparativo del muscimol y baclofén sobre la ingesta.

A) Animales saciados

El efecto del BAC (5 nmol) respecto al muscimol (0,5 nmol) y al control sobre la ingesta en animales saciados, es de un incremento de ésta en todos los tiempos estudiados, 0,5, 1, 2, 4, 8 horas ($F_{2,31}=23,8$, $p<0,01$; $F_{2,31}=67,7$, $p<0,01$; $F_{2,31}=35,7$, $p<0,01$; $F_{2,31}=31,1$, $p<0,01$; $F_{2,31}=11,3$, $p<0,05$) (Fig. 41), excepto a las 24 horas donde no existen diferencias significativas (Fig. 42).

Respecto a la ingesta de agua en animales saciados ambos fármacos la disminuyen a la 0,5, 1, 2, 4, y 24 horas ($F_{2,31}=0,585$, $p>0,05$; $F_{2,31}=0,477$, $p>0,05$; $F_{2,31}=0,458$, $p>0,05$; $F_{2,31}=0,81$, $p>0,05$; $F_{2,31}=3,41$, $p>0,05$) (Figs. 43 y 44), pero esta disminución no es significativa salvo a las 8 horas y del muscimol respecto al BAC y control ($F_{2,31}=7,55$, $p<0,05$) (Fig. 43).

B) Animales en ayunas

Sobre la ingesta de comida en animales en ayuno se observan efectos similares a los observados en animales saciados, en el sentido de aumento con el BAC y disminución con el muscimol excepto a la 0,5 hora ($F_{2,19}=0,379$, $p>0,05$) (Fig. 45). A las 24 horas no existen diferencias significativas (Fig. 46). Así se establecen diferencias significativas a la hora, 2, 4 y 8 horas del BAC respecto al muscimol ($F_{2,19}=6,75$, $p<0,05$; $F_{2,19}=10,5$, $p<0,05$; $F_{2,19}=11,5$, $p<0,05$; $F_{2,19}=49,8$, $p<0,05$), y del BAC y muscimol respecto al control a las 8 horas ($F_{2,19}=49,8$, $p<0,05$) (Fig. 45).

La ingesta de agua en animales en ayunas sigue una gráfica parecida a la de la comida pero no es significativa para ninguno de los tiempos estudiados (0,5, 2, 4, 8 y 24 horas) ($F_{2,19}=4,35$, $p>0,05$, $F_{2,19}=6,76$, $p>0,05$; $F_{2,19}=4,16$, $p>0,05$; $F_{2,19}=4,46$, $p>0,05$; $F_{2,19}=11,1$, $p>0,05$)($F_{2,19}=5,41$, $p<0,05$) (Fig. 47 y 48), excepto a la hora para el BAC respecto al muscimol ($F_{2,19}=12$, $p<0,05$) (Fig. 47).

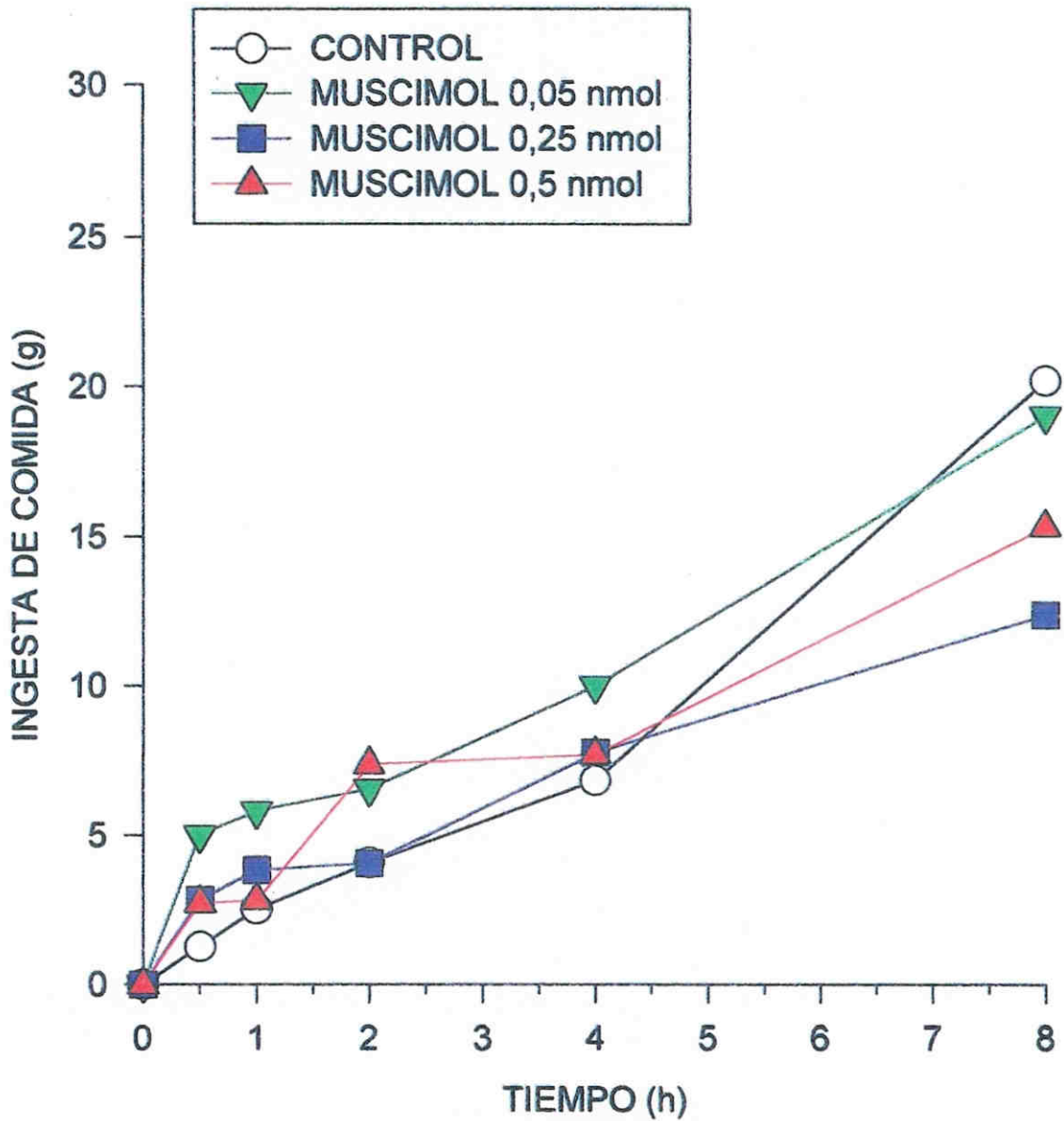


Fig. 17. Media de la ingesta acumulada de comida en gramos (g) durante las primeras 8 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o muscimol a las dosis de 0,05, 0,25, y 0,5 nmol. Se realiza en un grupo de 6 ratas saciadas previamente.

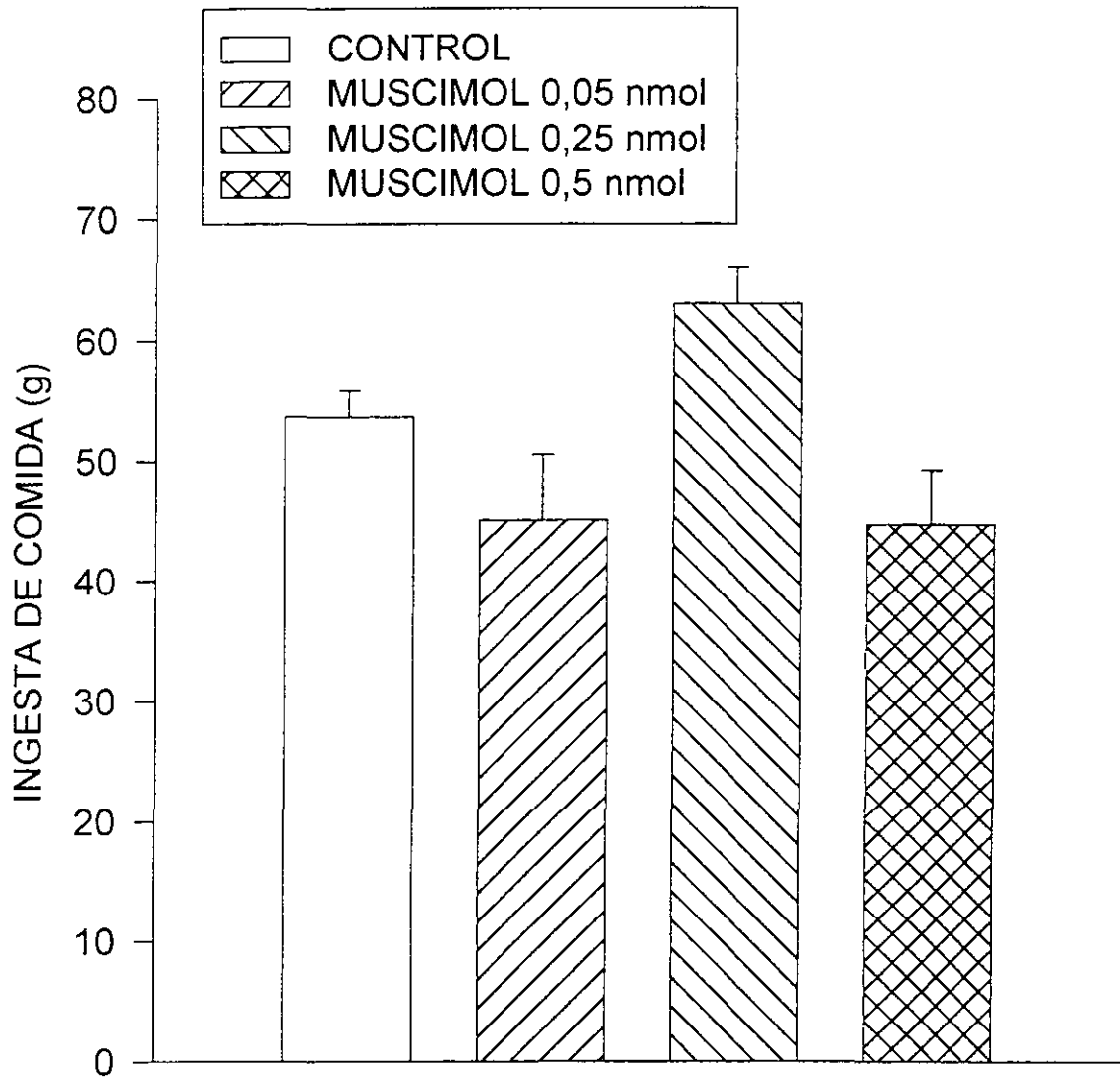


Fig. 18. Media \pm S.E.M. de la ingesta acumulada de comida en gramos (g) durante 24 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o muscimol a las dosis de 0,05, 0,25, y 0,5 nmol. Se realiza en un grupo de 6 ratas saciadas previamente.

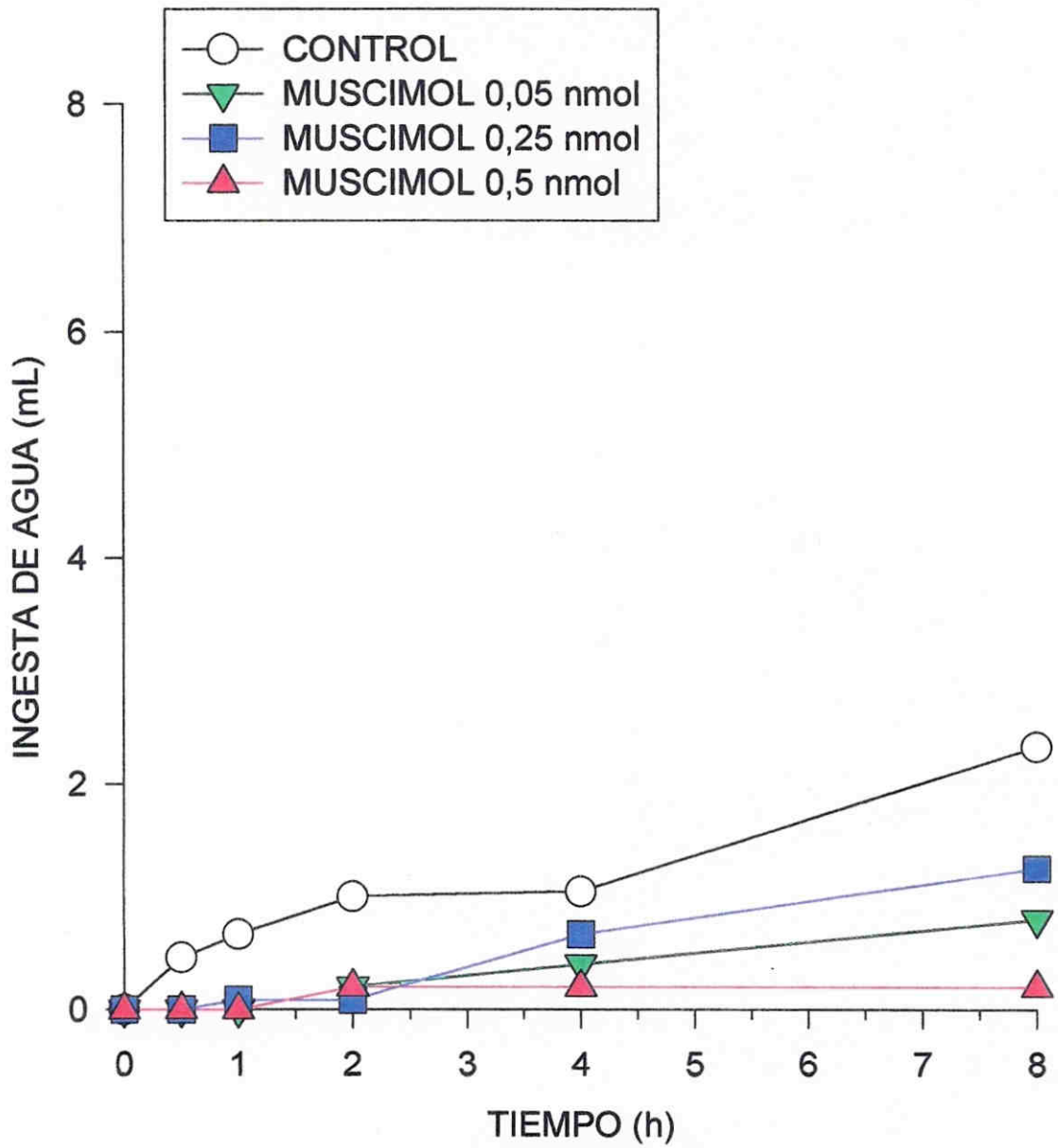


Fig. 19. Media de la ingesta acumulada de agua en mililitros (mL) durante las primeras 8 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o muscimol a las dosis de 0,05, 0,25, y 0.5 nmol. Se realiza en un grupo de 6 ratas saciadas previamente.

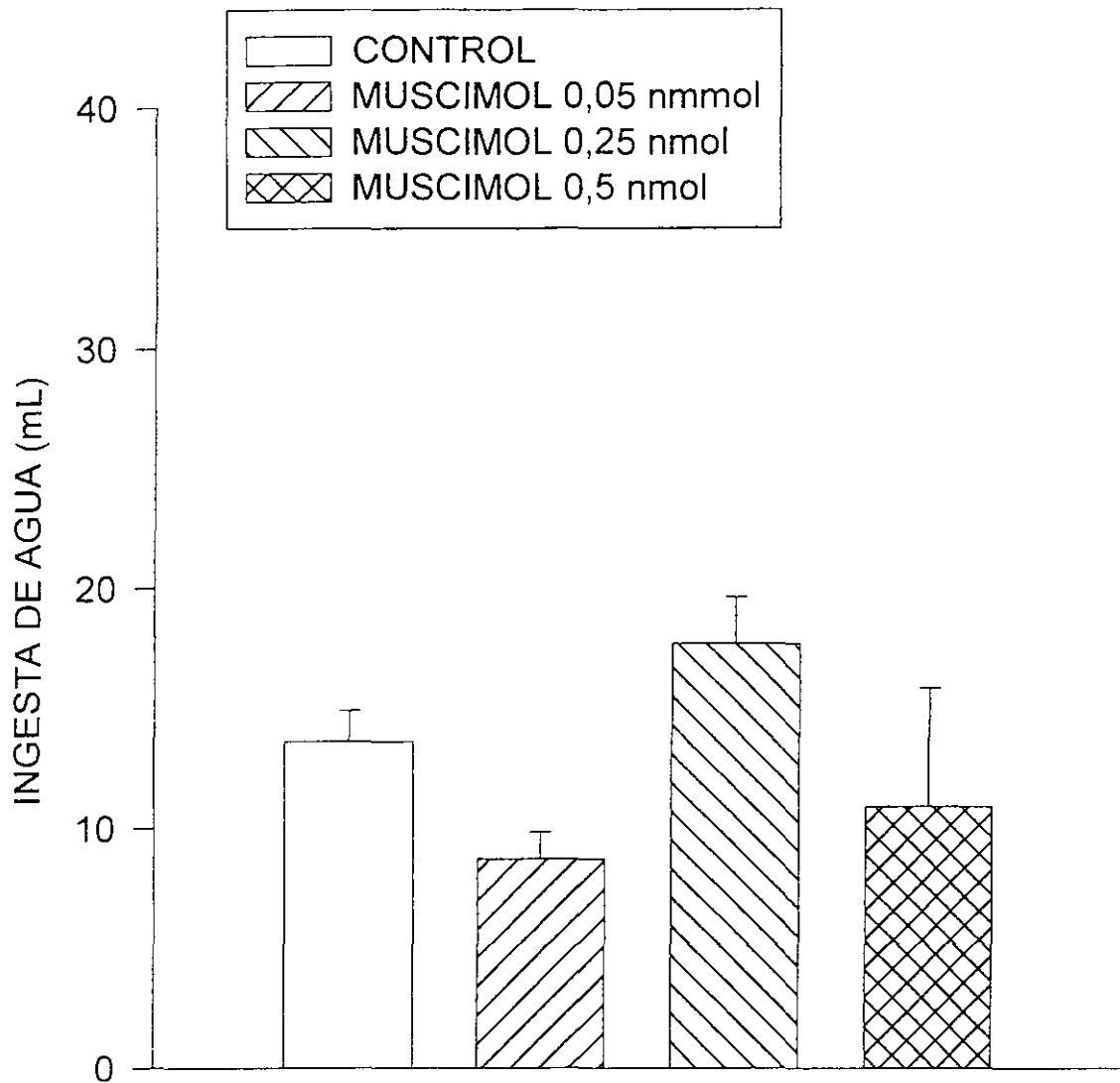


Fig. 20. Media \pm S.E.M. de la ingesta acumulada de agua en mililitros (mL) durante 24 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o muscimol a las dosis de 0,05, 0,25, y 0,5 nmol. Se realiza en un grupo de 6 ratas saciadas previamente.

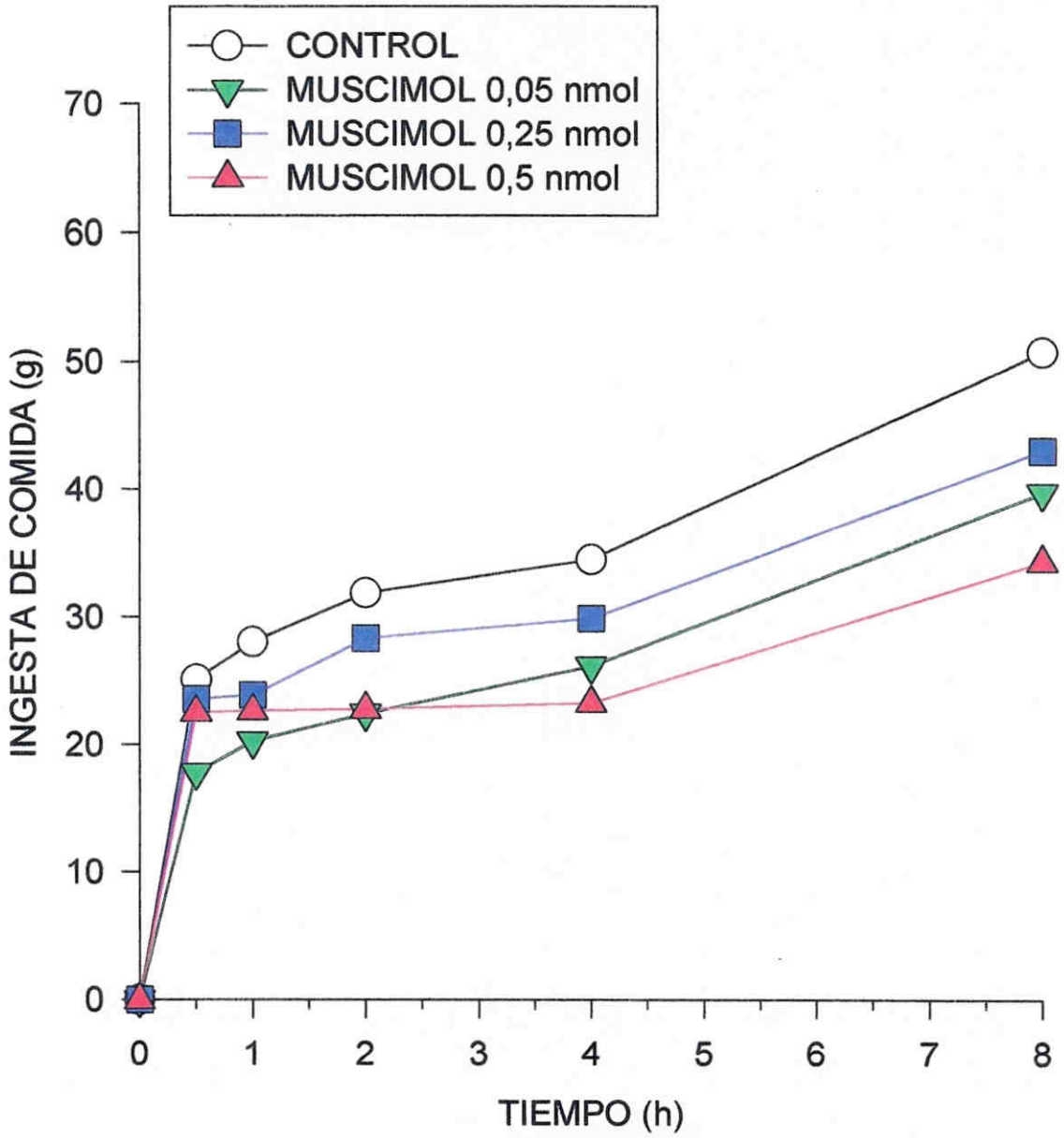


Fig. 21. Media de la ingesta acumulada de comida en gramos (g) durante las primeras 8 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o muscimol a las dosis de 0,05, 0,25, y 0,5 nmol. Se realiza en un grupo de 5 ratas en ayuno de 18 horas.

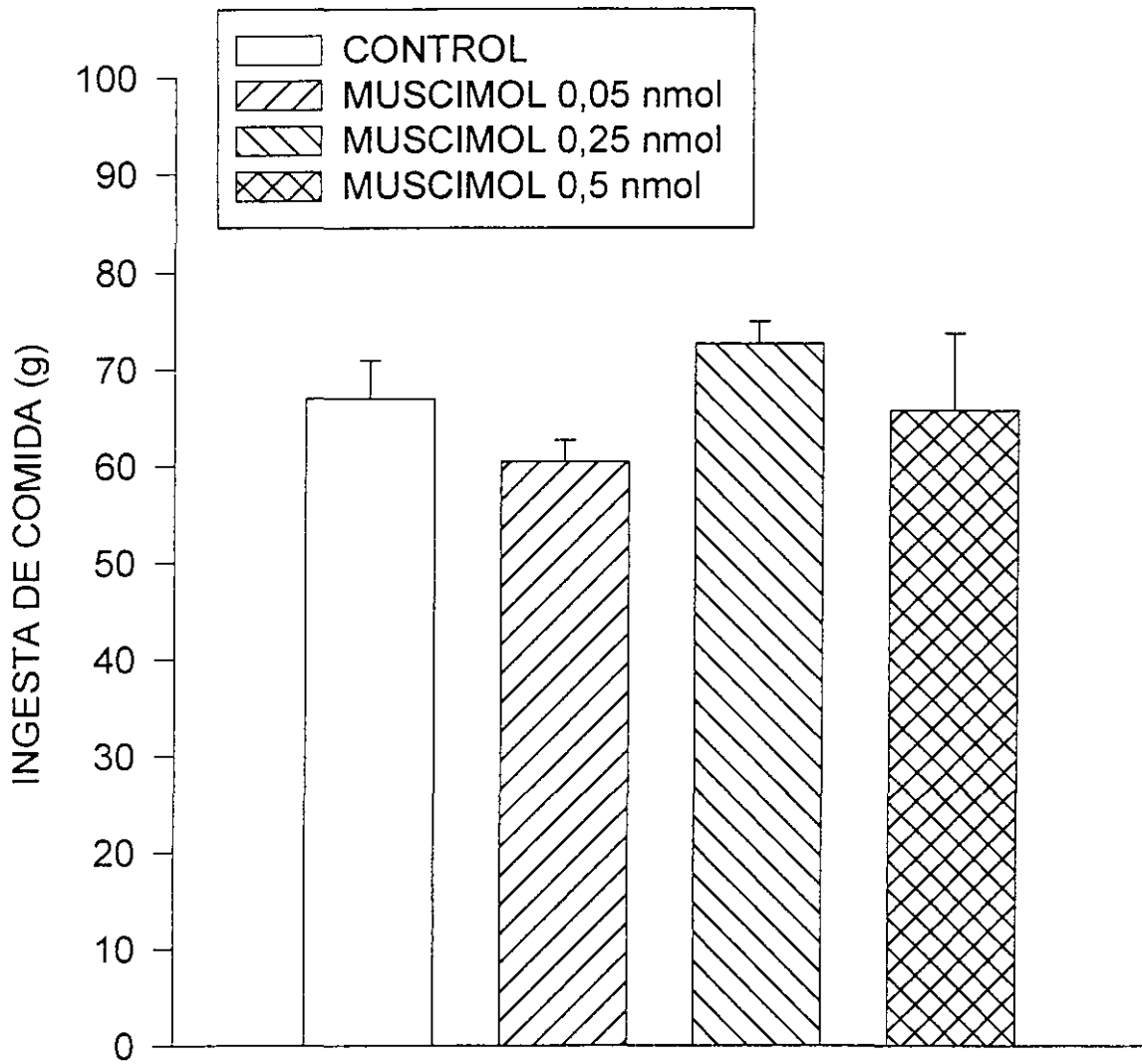


Fig. 22. Media \pm S.E.M. de la ingesta acumulada de comida en gramos (g) durante 24 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o muscimol a las dosis de 0,05, 0,25, y 0,5 nmol. Se realiza en un grupo de 5 ratas en ayuno de 18 horas.

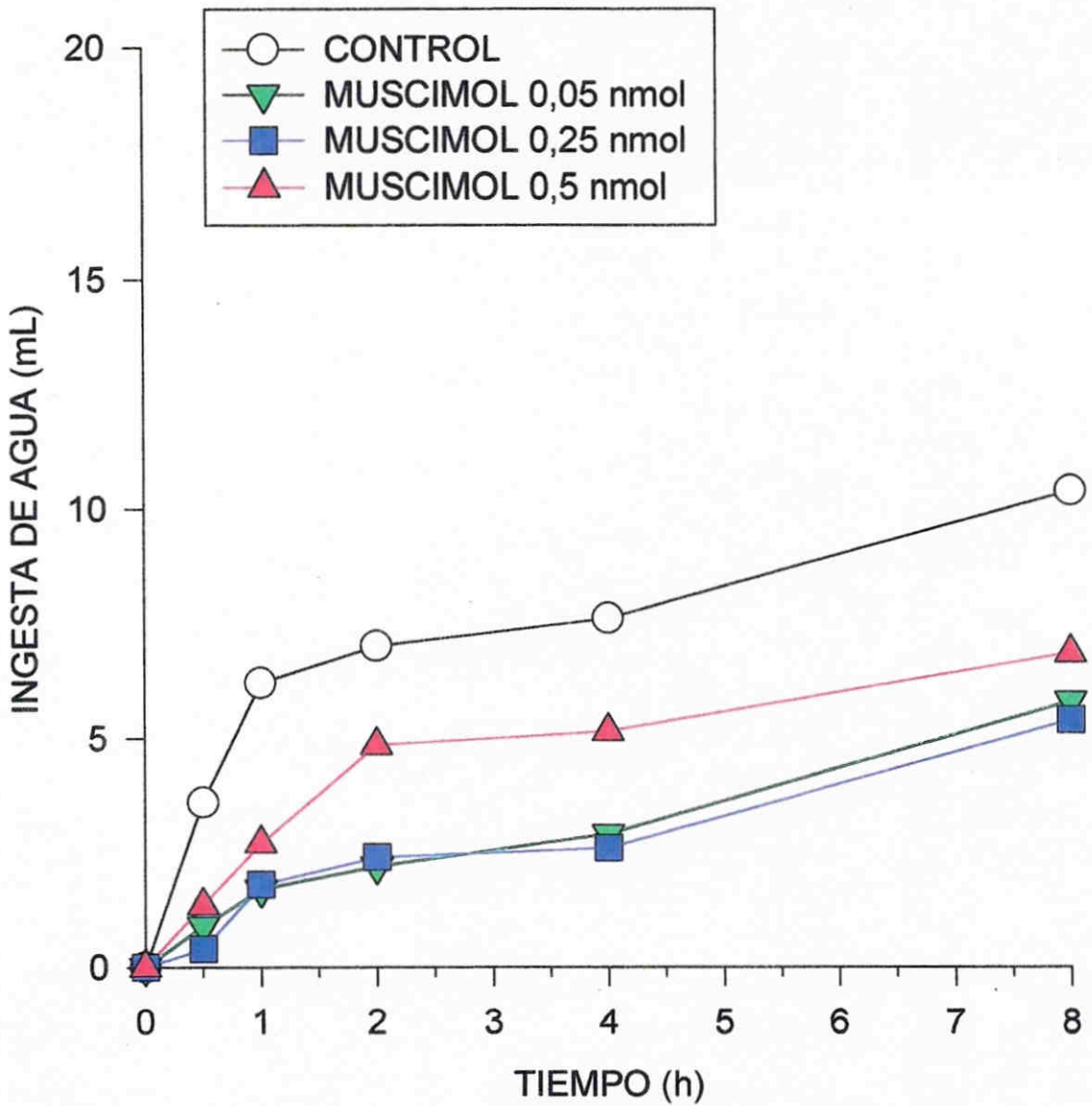


Fig. 23. Media de la ingesta acumulada de agua en mililitros (mL) durante las primeras 8 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o muscimol a las dosis de 0,05, 0,25, y 0,5 nmol. Se realiza en un grupo de 5 ratas en ayuno de 18 horas.

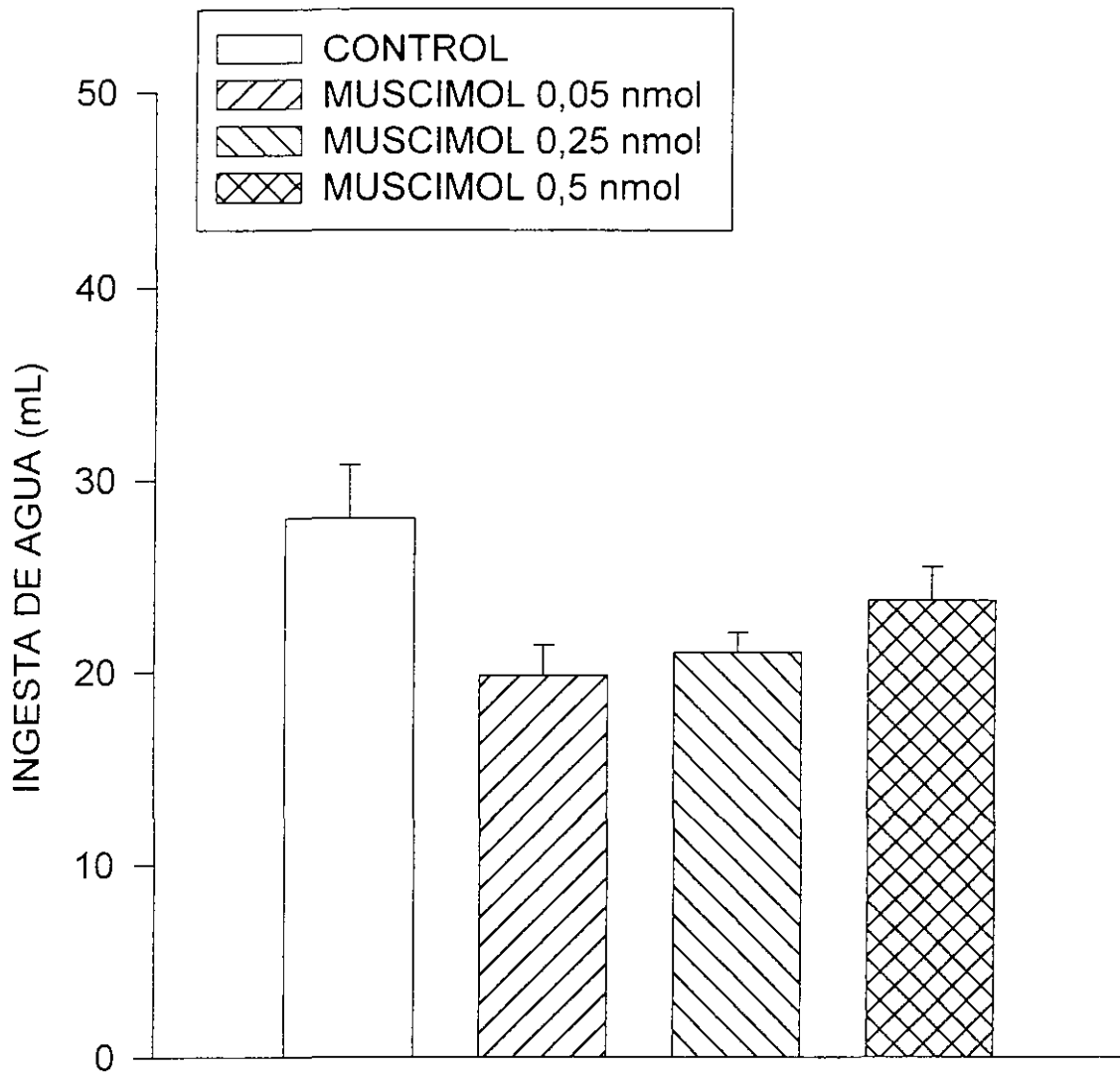


Fig. 24. Media \pm S.E.M. de la ingesta acumulada de agua en mililitros (mL) durante 24 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o muscimol a las dosis de 0.05, 0.25, y 1.0 nmol. Se realiza en un grupo de 5 ratas en ayuno de 18 horas.

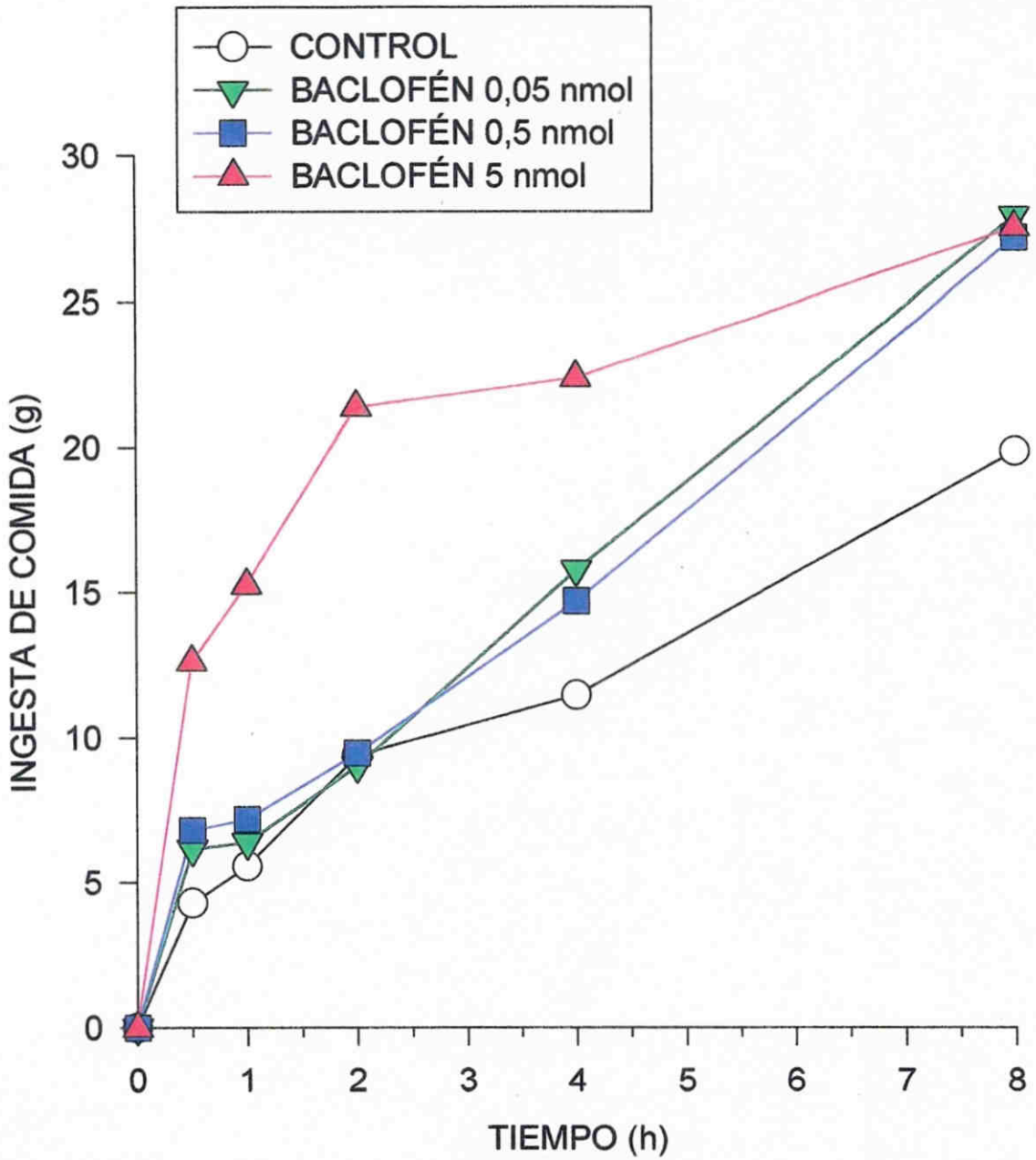


Fig. 25. Media de la ingesta acumulada de comida en gramos (g) durante las primeras 8 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o baclofén a las dosis de 0,05, 0,5, y 5 nmol. Se realiza en un grupo de 5 ratas saciadas previamente.

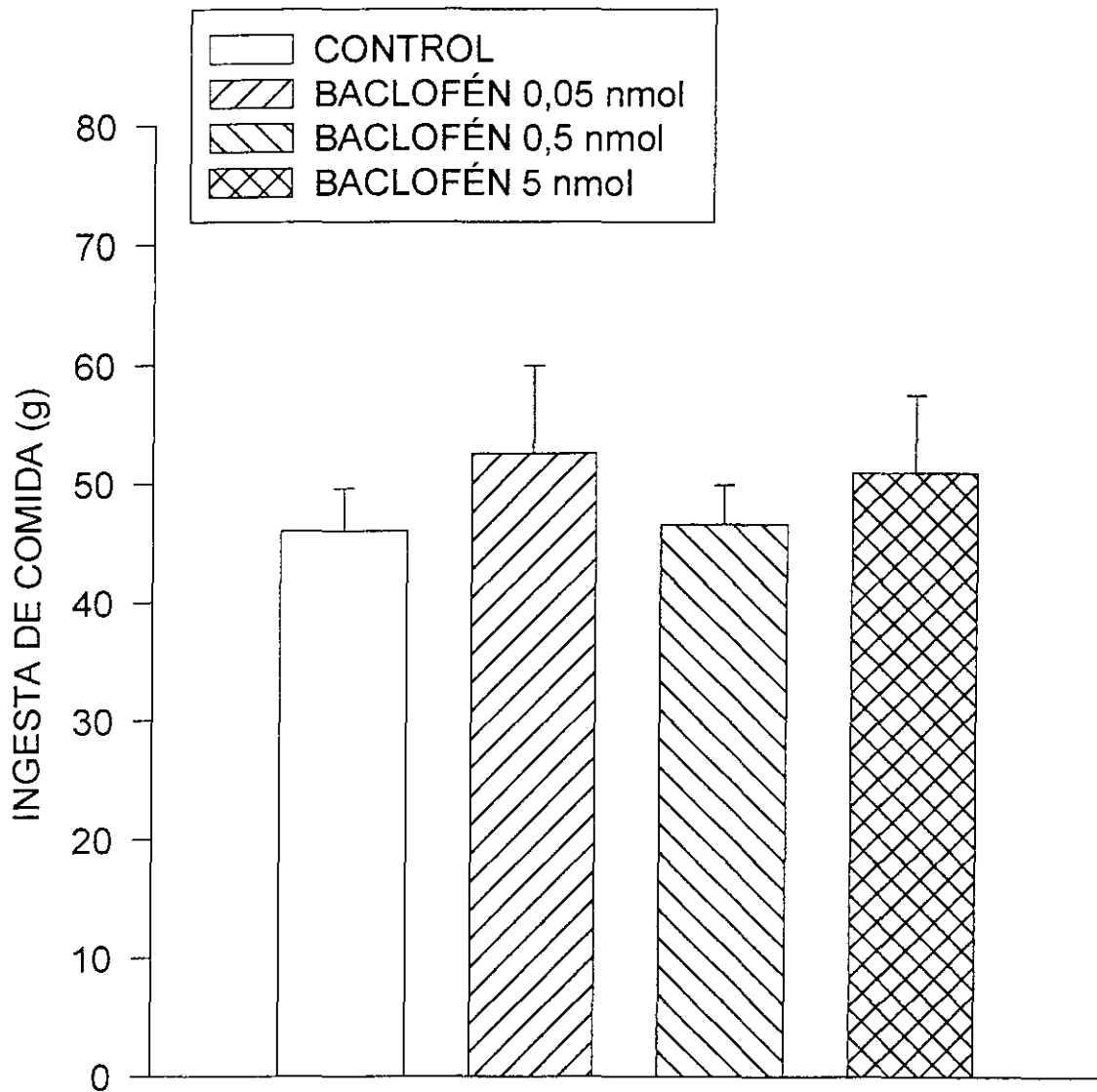


Fig. 26. Media \pm S.E.M. de la ingesta acumulada de comida en gramos (g) durante 24 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o baclofén a las dosis de 0,05, 0,5, y 5 nmol. Se realiza en un grupo de 5 ratas saciadas previamente.

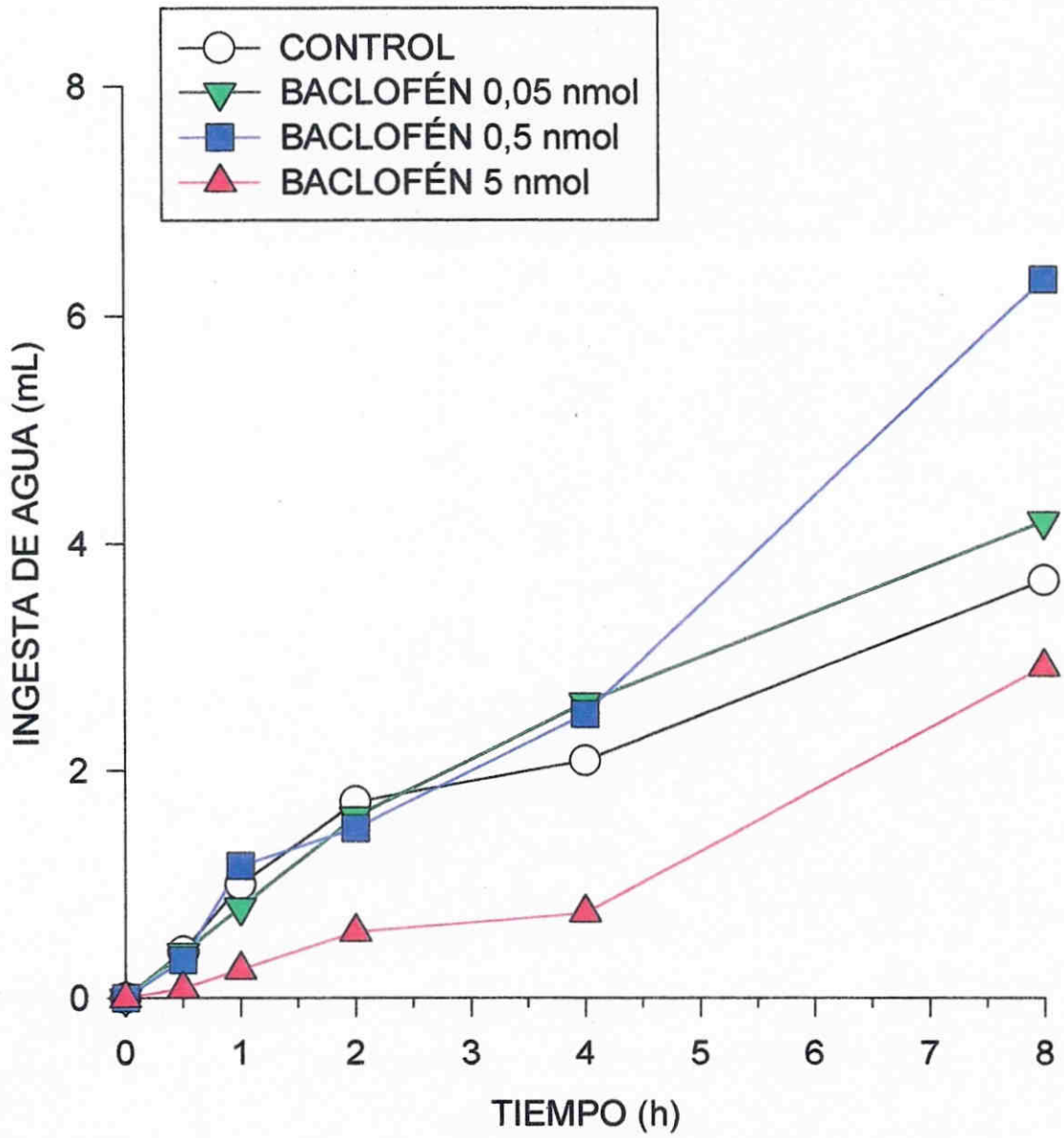


Fig. 27. Media de la ingesta acumulada de agua en mililitros (mL) durante las primeras 8 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o baclofén a las dosis de 0,05, 0,5, y 5 nmol. Se realiza en un grupo de 5 ratas saciadas previamente.

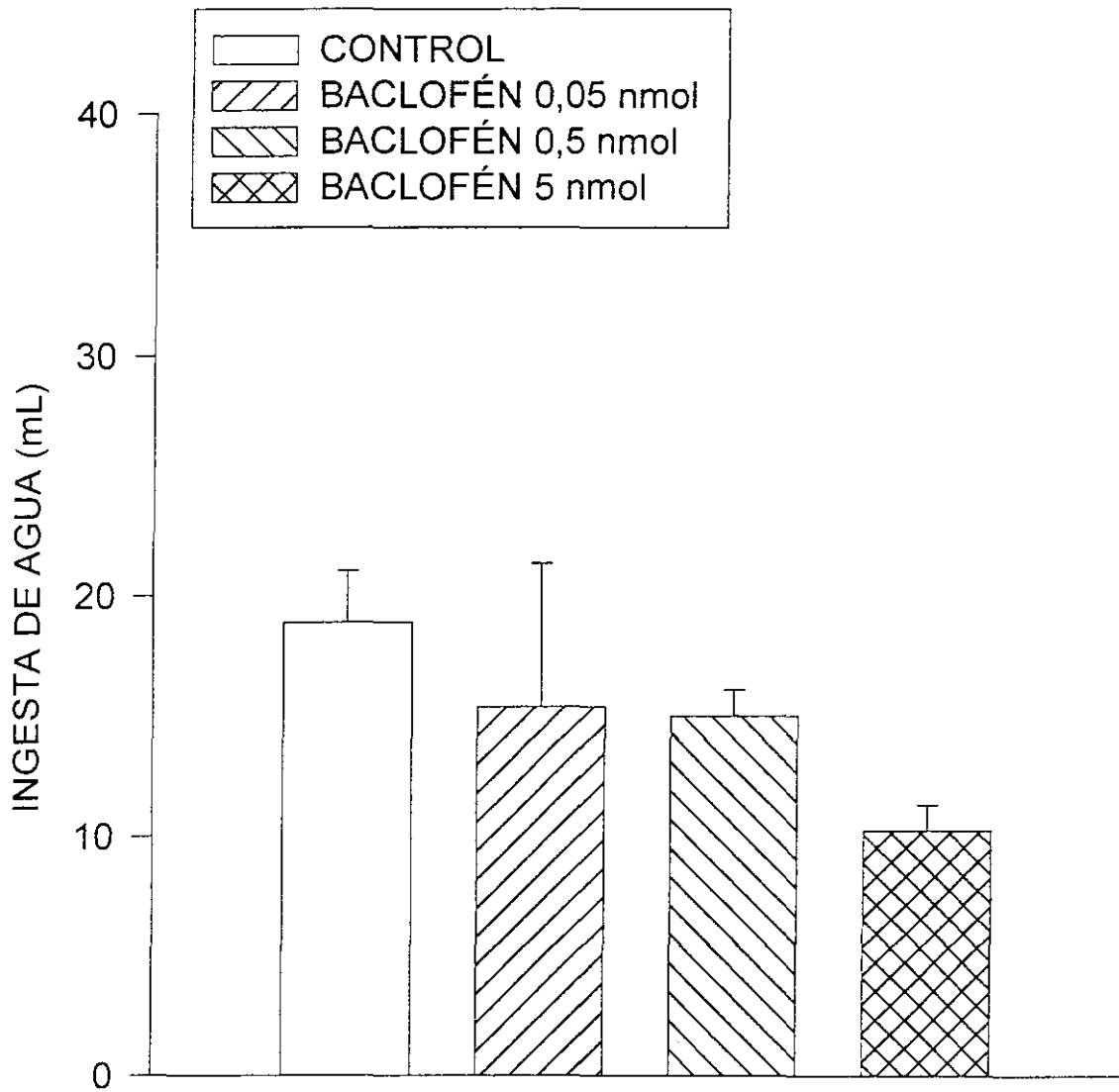


Fig. 28. Media \pm S.E.M. de la ingesta acumulada de agua en mililitros (mL) durante 24 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o baclofén a las dosis de 0,05, 0,5, y 5 nmol. Se realiza en un grupo de 5 ratas saciadas previamente.

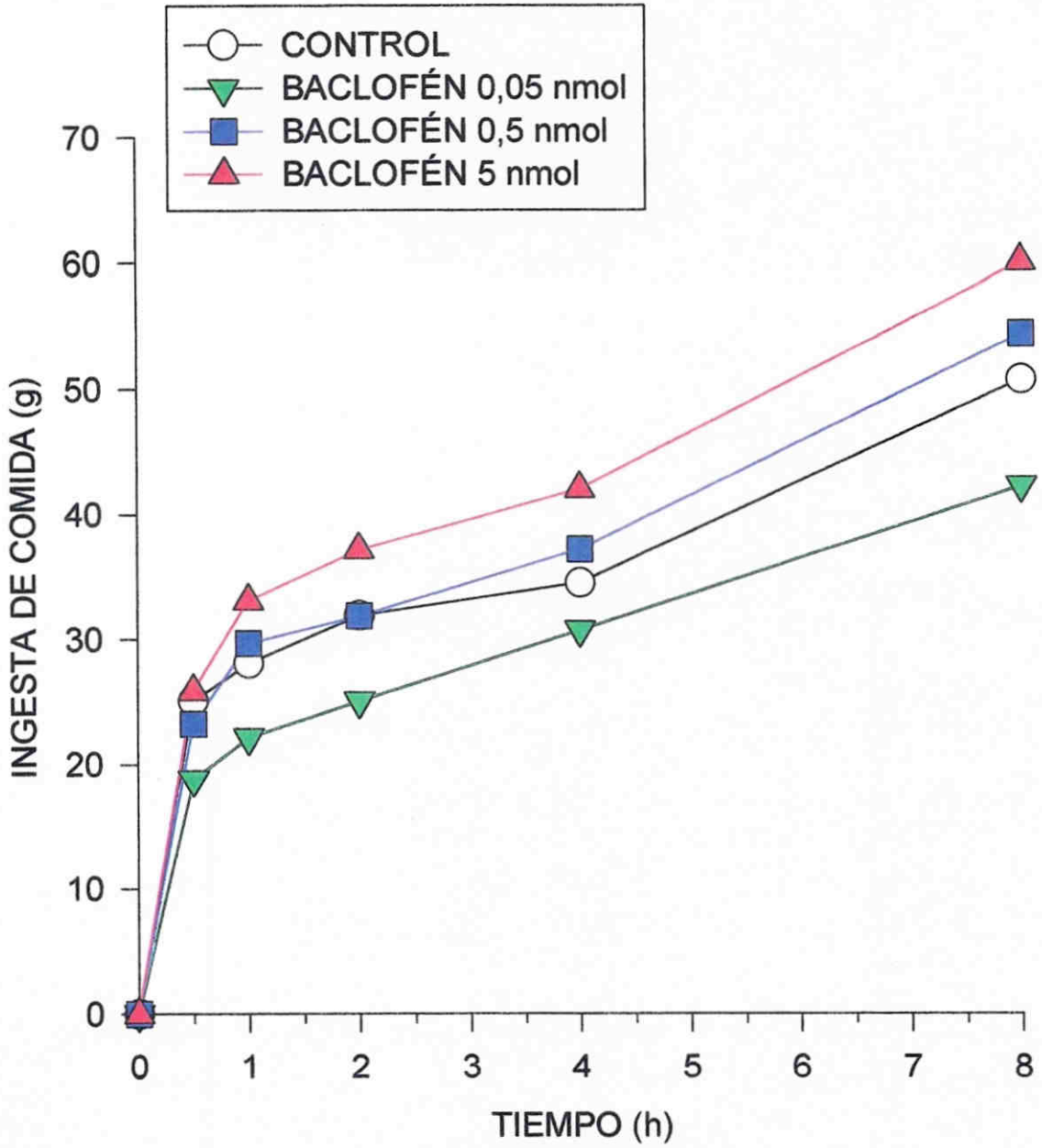


Fig. 29. Media de la ingesta acumulada de comida en gramos (g) durante las primeras 8 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o baclofén a las dosis de 0,05, 0,5, y 5 nmol. Se realiza en un grupo de 5 ratas en ayuno de 18 horas.

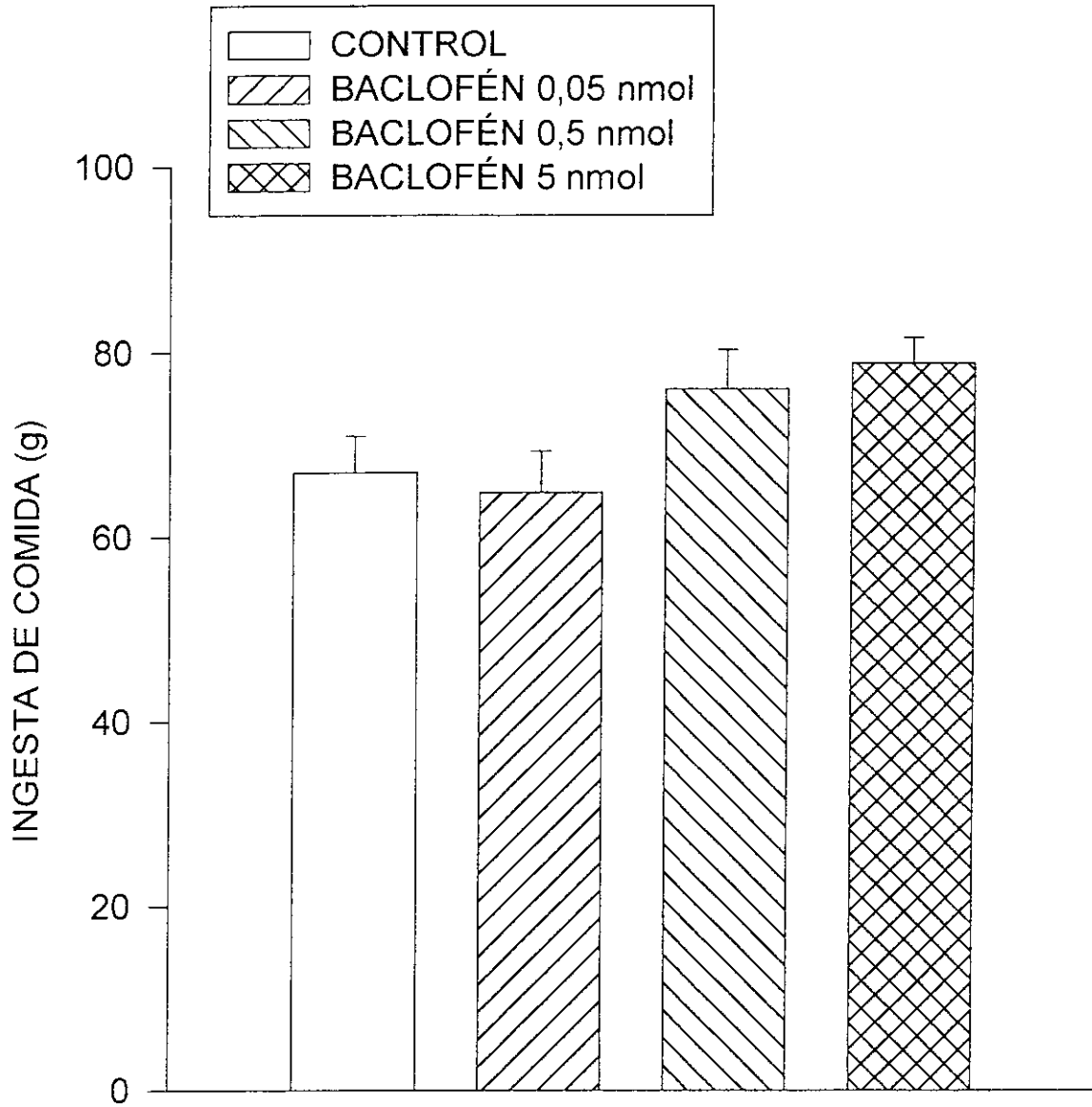


Fig. 30. Media \pm S.E.M. de la ingesta acumulada de comida en gramos (g) durante 24 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o baclofén a las dosis de 0,05, 0,5, y 5 nmol. Se realiza en un grupo de 5 ratas en ayuno de 18 horas.

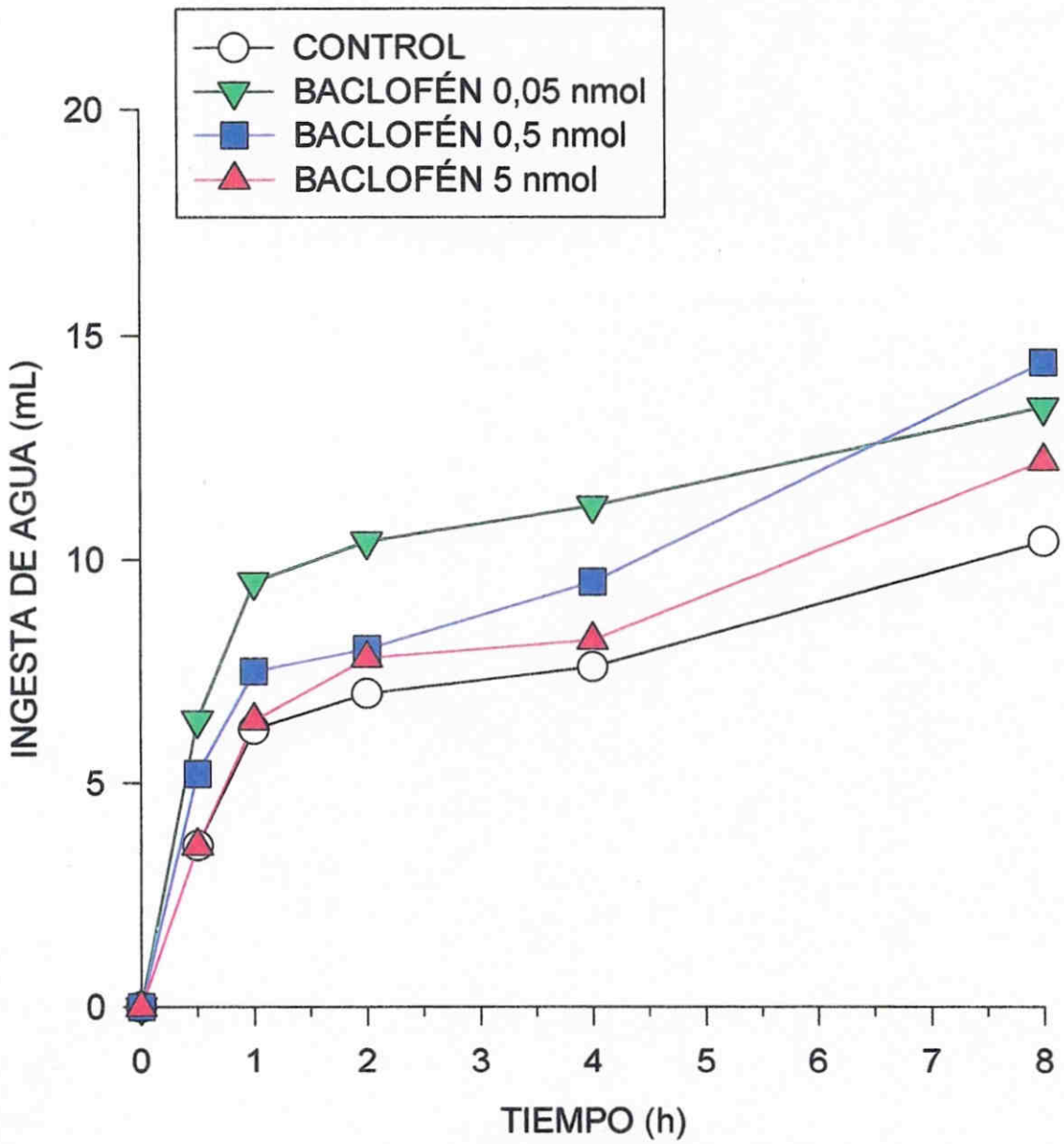


Fig. 31. Media de la ingesta acumulada de agua en mililitros (mL) durante las primeras 8 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o baclofén a las dosis de 0,05, 0,5, y 5 nmol. Se realiza en un grupo de 5 ratas en ayuno de 18 horas.

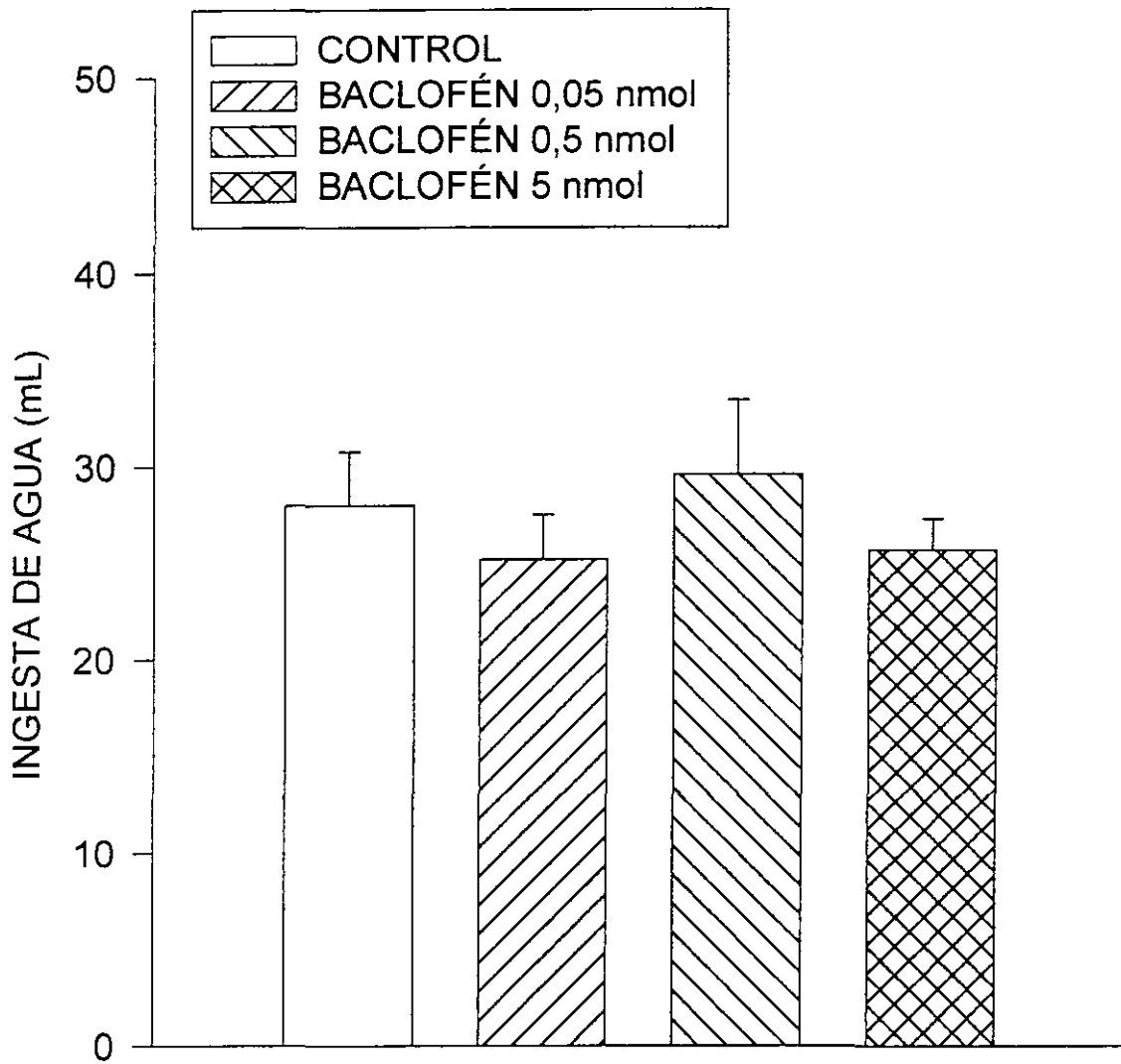


Fig. 32. Media \pm S.E.M. de la ingesta acumulada de agua en mililitros (mL) durante 24 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o baclofén a las dosis de 0,05, 0,5, y 5 nmol. Se realiza en un grupo de 5 ratas en ayuno de 18 horas.

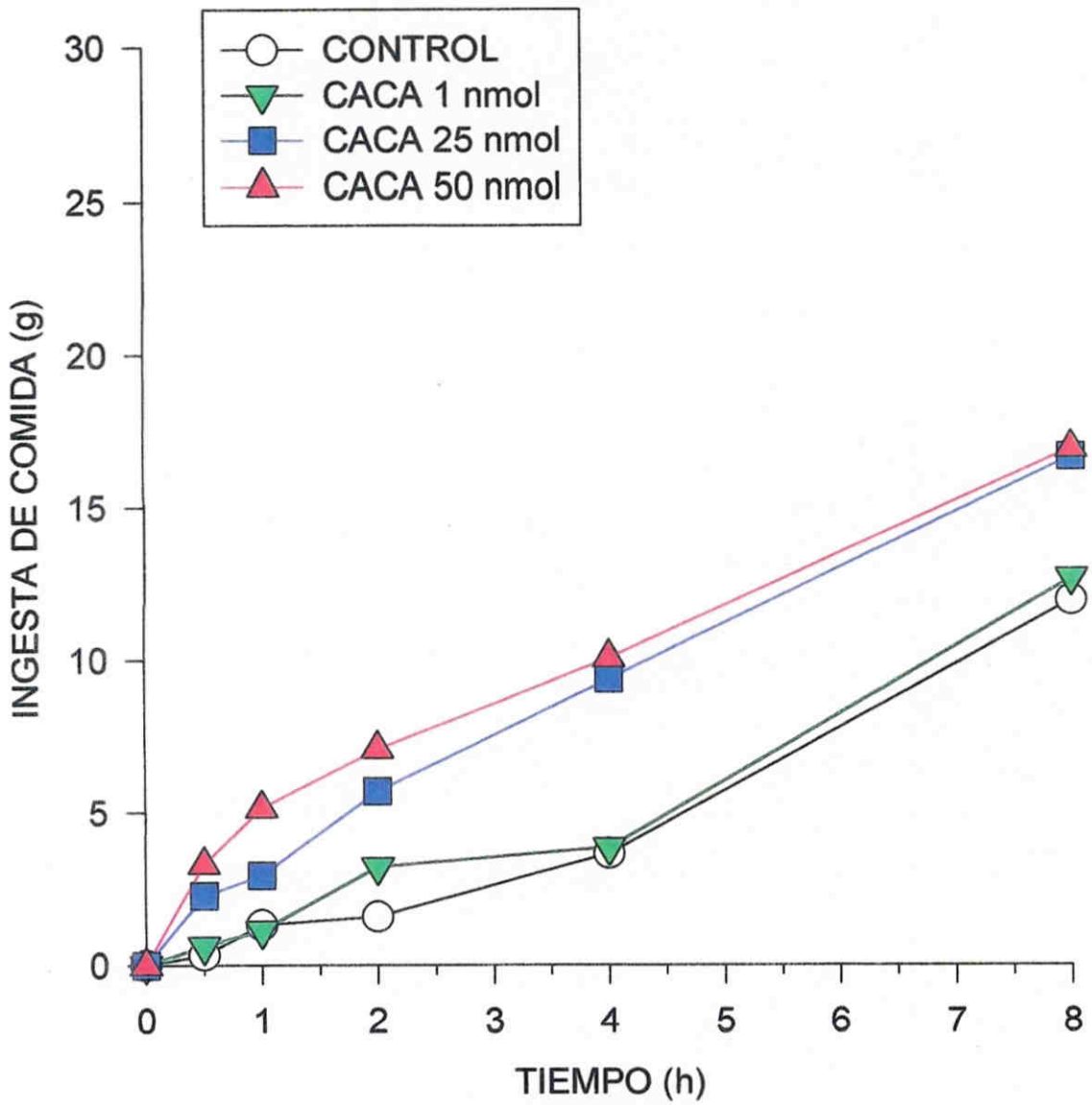


Fig. 33. Media de la ingesta acumulada de comida en gramos (g) durante las primeras 8 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o CACA a las dosis de 1, 25 y 50 nmol. Se realiza en un grupo de 6 ratas saciadas previamente.

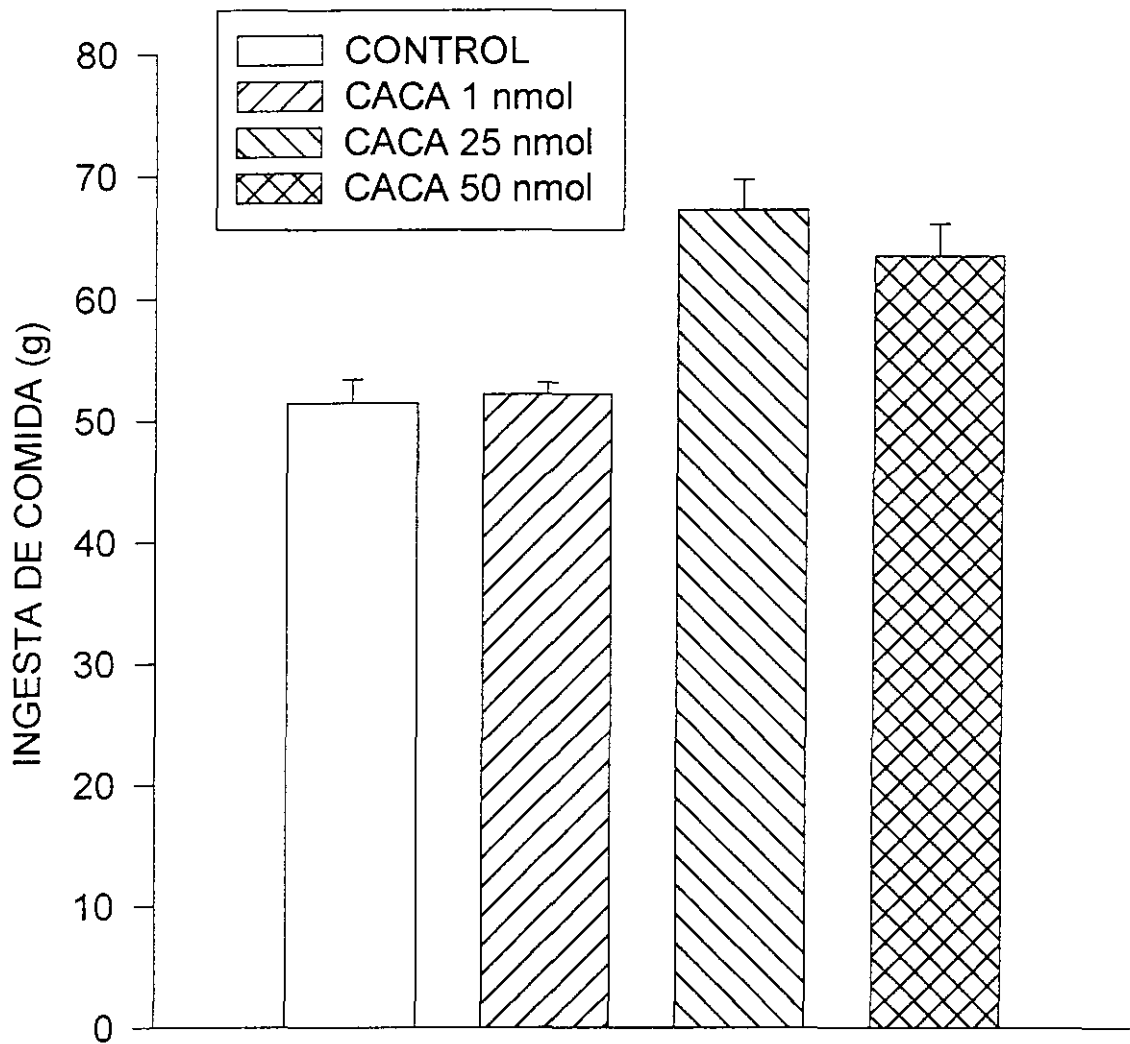


Fig. 34. Media \pm S.E.M. de la ingesta acumulada de comida en gramos (g) durante 24 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o CACA a las dosis de 1, 25 y 50 nmol. Se realiza en un grupo de 6 ratas saciadas previamente.

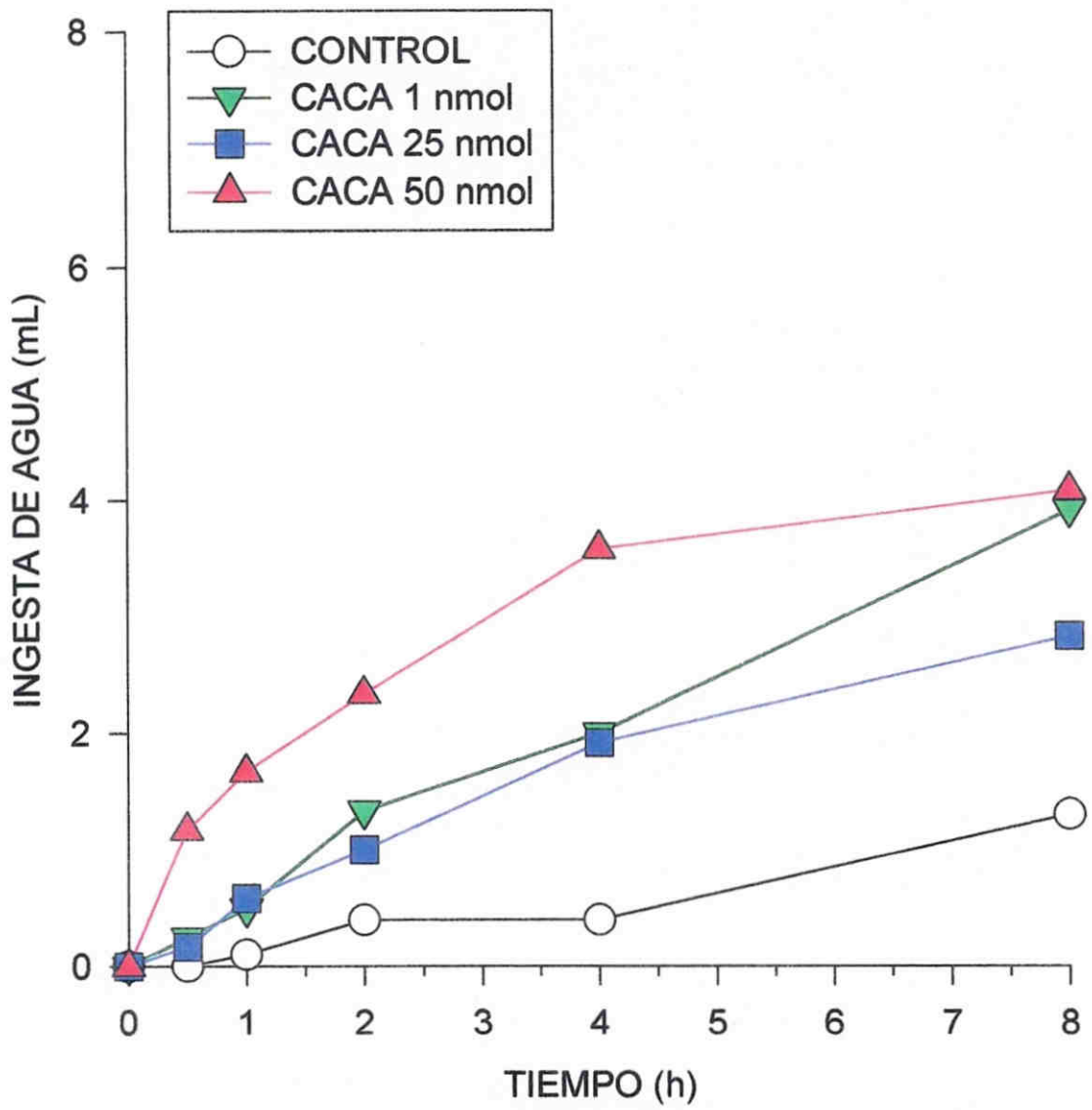


Fig. 35. Media de la ingesta acumulada de agua en mililitros (mL) durante las primeras 8 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o CACA a las dosis de 1, 25 y 50 nmol. Se realiza en un grupo de 6 ratas saciadas previamente.

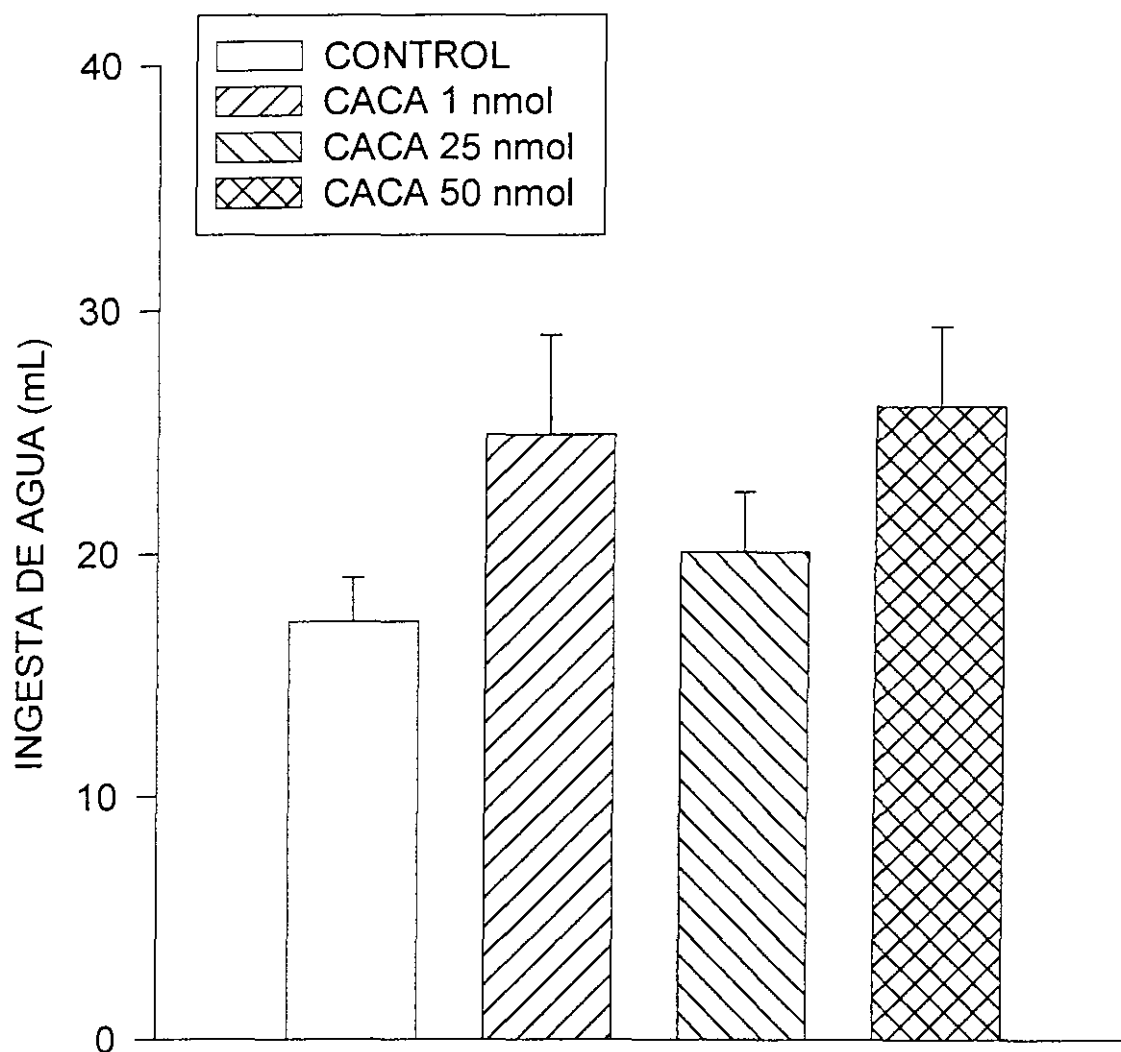


Fig. 36. Media \pm S.E.M. de la ingesta acumulada de agua en mililitros (mL) durante 24 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o CACA a las dosis de 1, 25 y 50 nmol. Se realiza en un grupo de 6 ratas saciadas previamente.

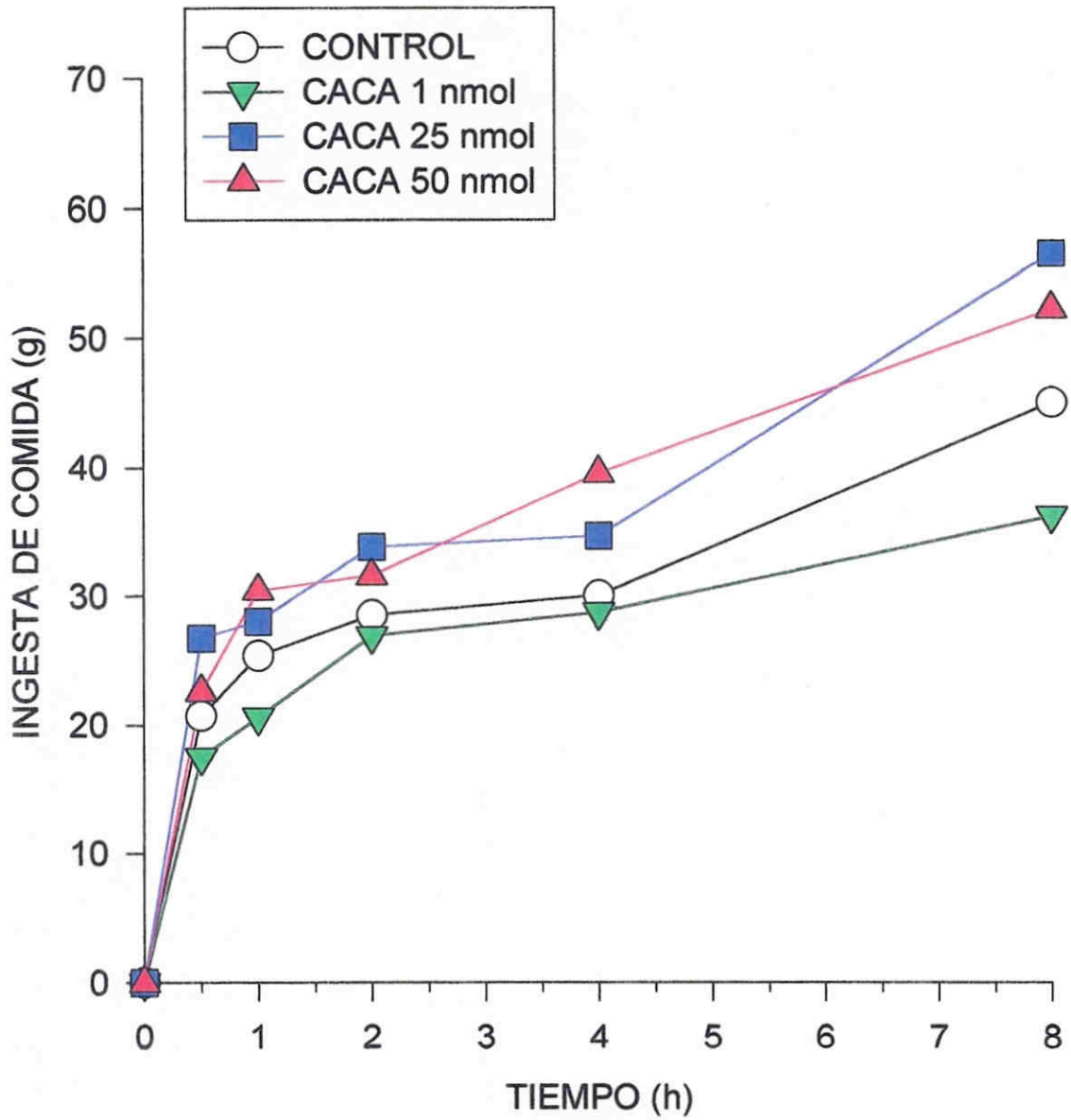


Fig. 37. Media de la ingesta acumulada de comida en gramos (g) durante las primeras 8 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o CACA a las dosis de 1, 25 y 50 nmol. Se realiza en un grupo de 6 ratas en ayuno de 18 horas.

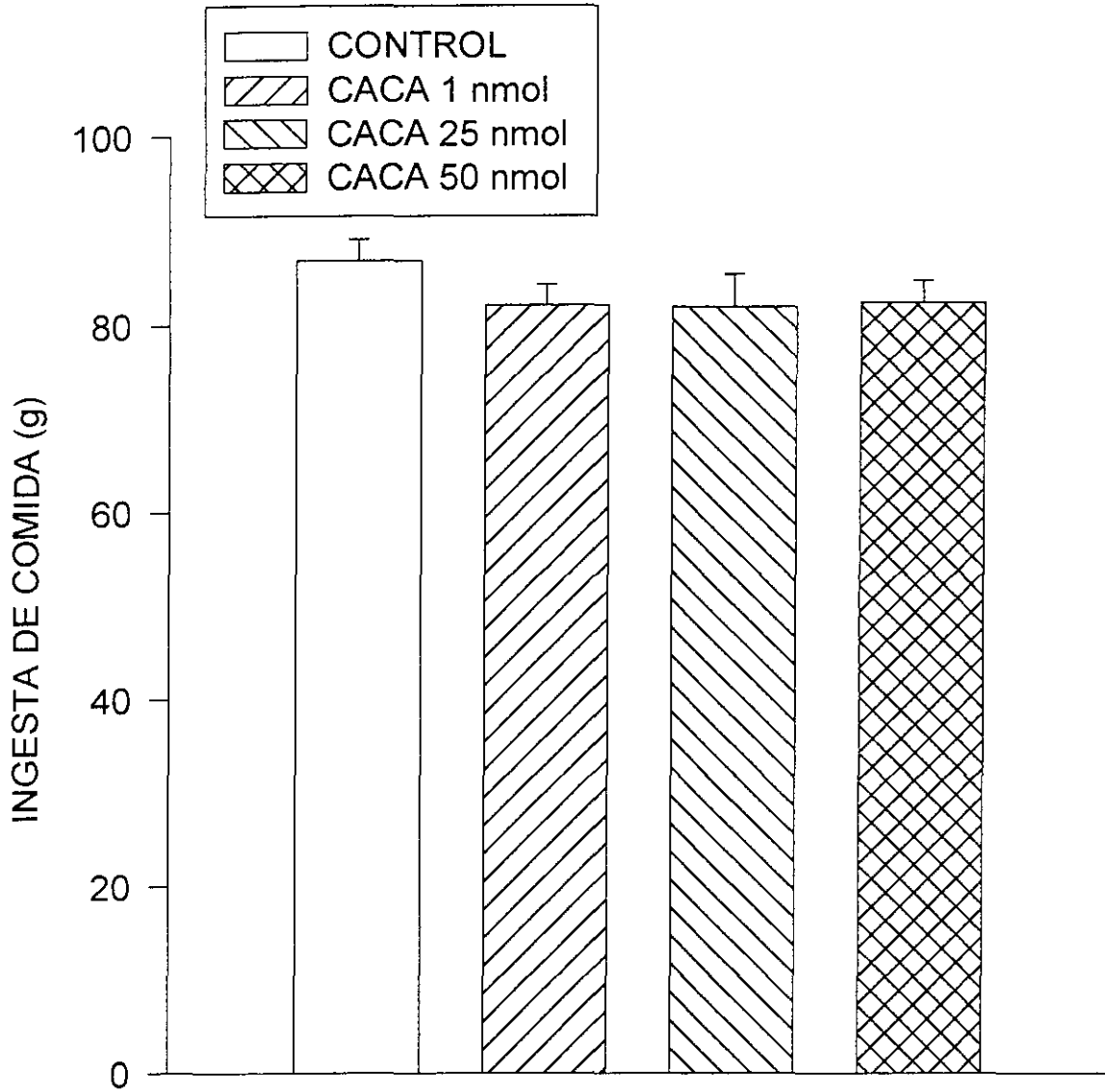


Fig. 38. Media \pm S.E.M. de la ingesta acumulada de comida en gramos (g) durante 24 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o CACA a las dosis de 1, 25 y 50 nmol. Se realiza en un grupo de 6 ratas en ayuno de 18 horas.

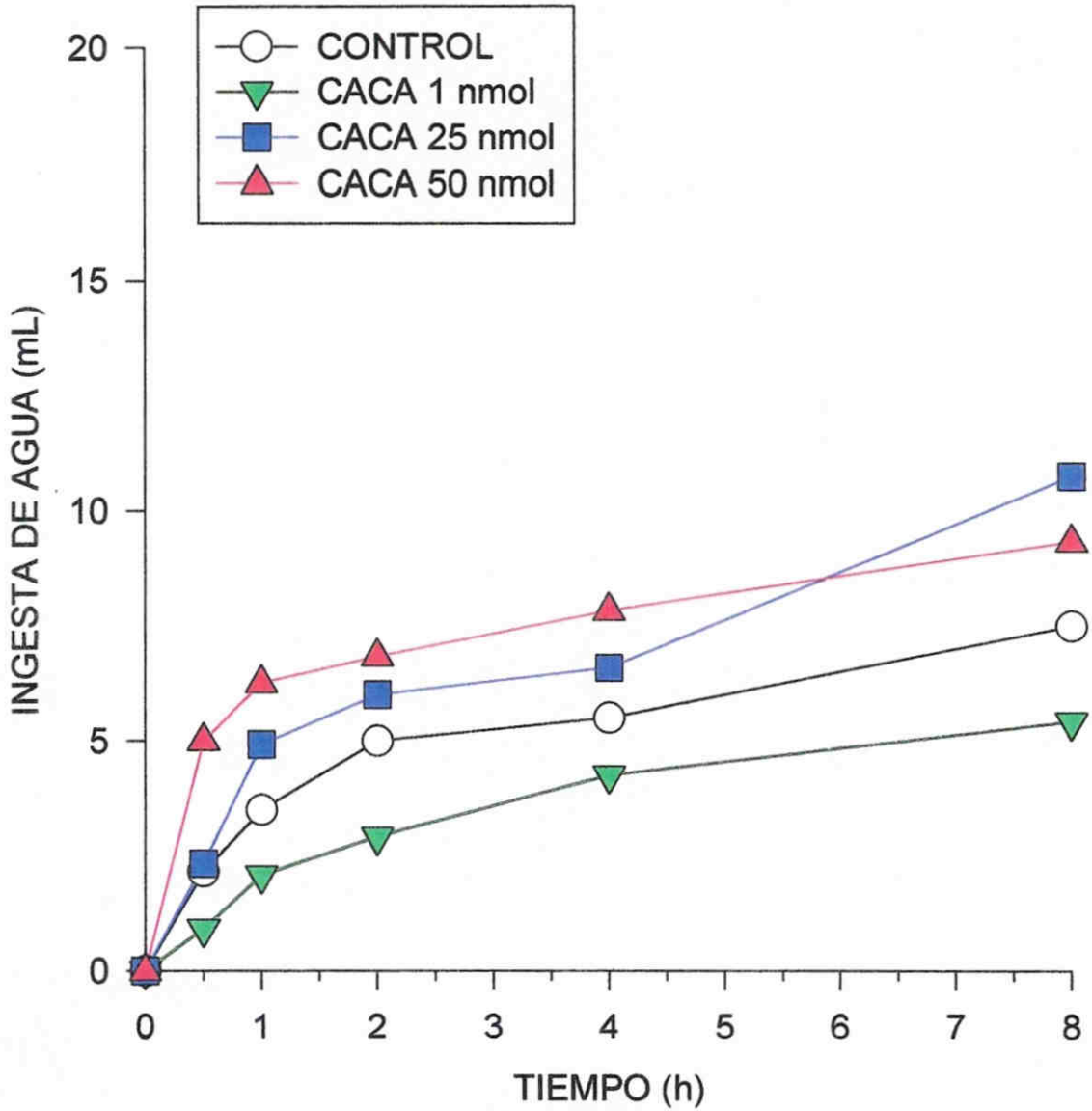


Fig. 39. Media de la ingesta acumulada de agua en mililitros (mL) durante las primeras 8 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o CACA a las dosis de 1, 25 y 50 nmol. Se realiza en un grupo de 6 ratas en ayuno de 18 horas.

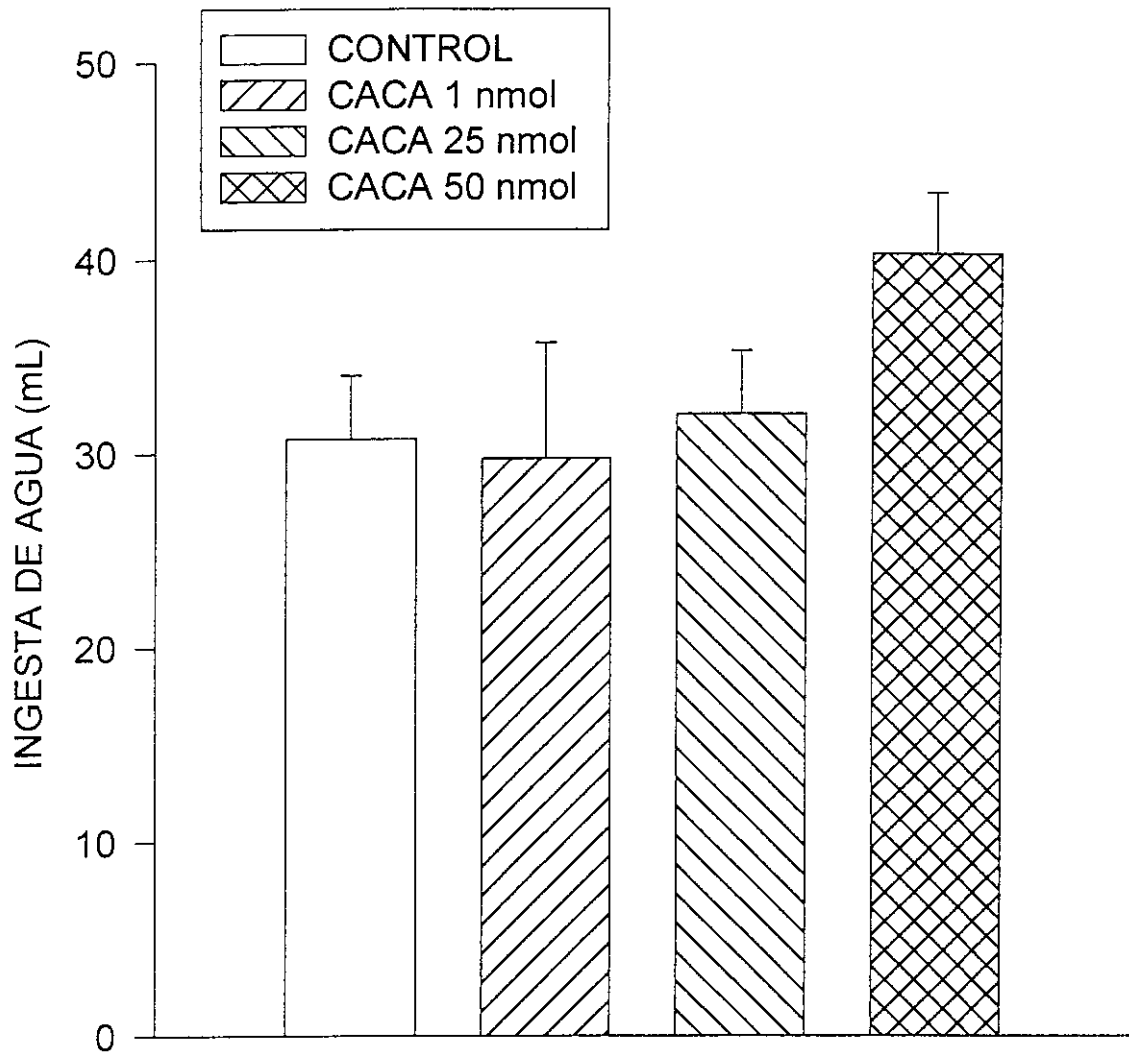


Fig. 40. Media \pm S.E.M. de la ingesta acumulada de agua en mililitros (mL) durante 24 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) o CACA a las dosis de 1, 25 y 50 nmol. Se realiza en un grupo de 6 ratas en ayuno de 18 horas.

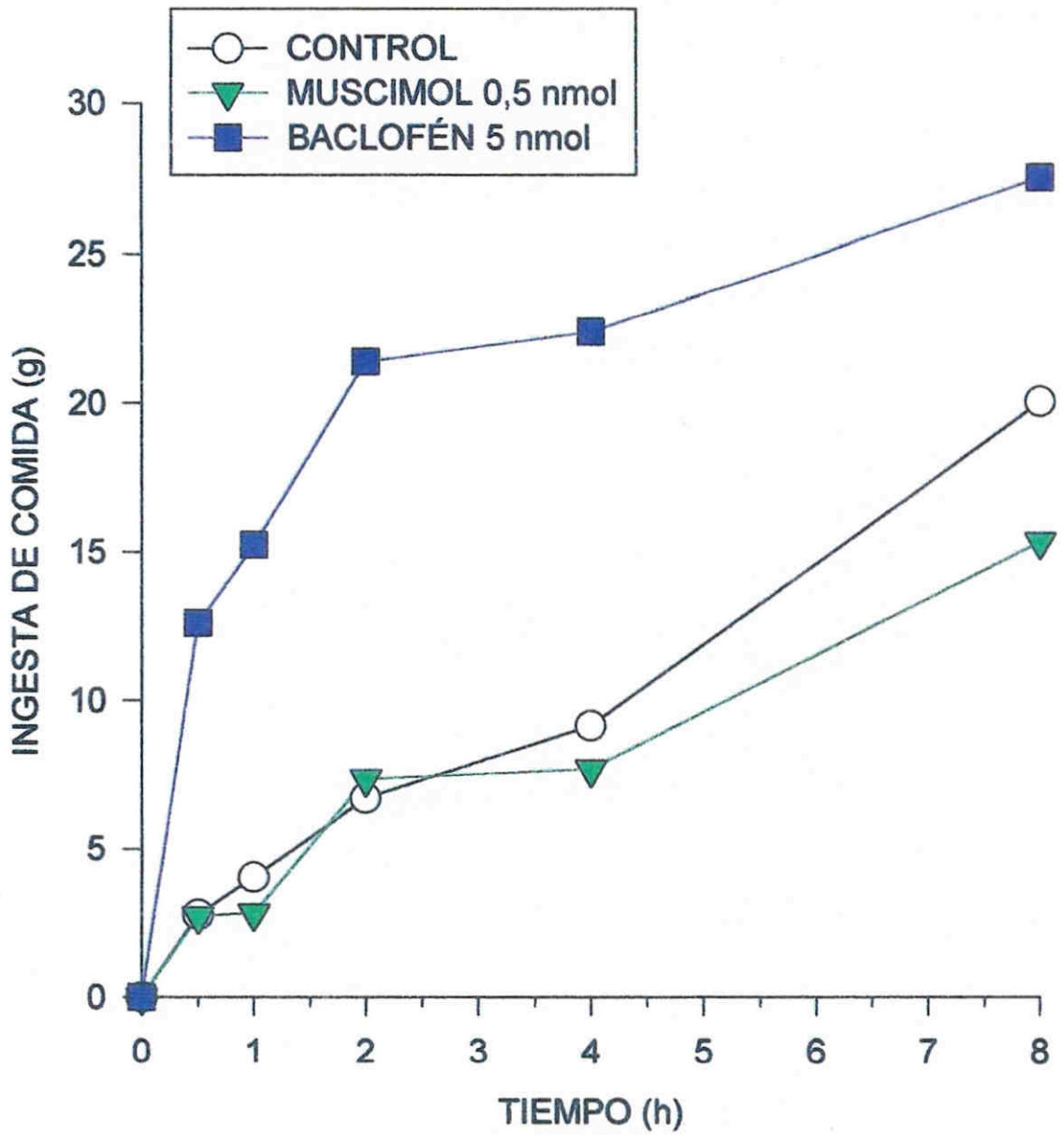


Fig. 41. Media de la ingesta acumulada de comida en gramos (g) durante las primeras 8 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL), muscimol a la dosis de 0,5 nmol y baclofén a la dosis de 5 nmol. Se realiza en un grupo de ratas saciadas previamente.

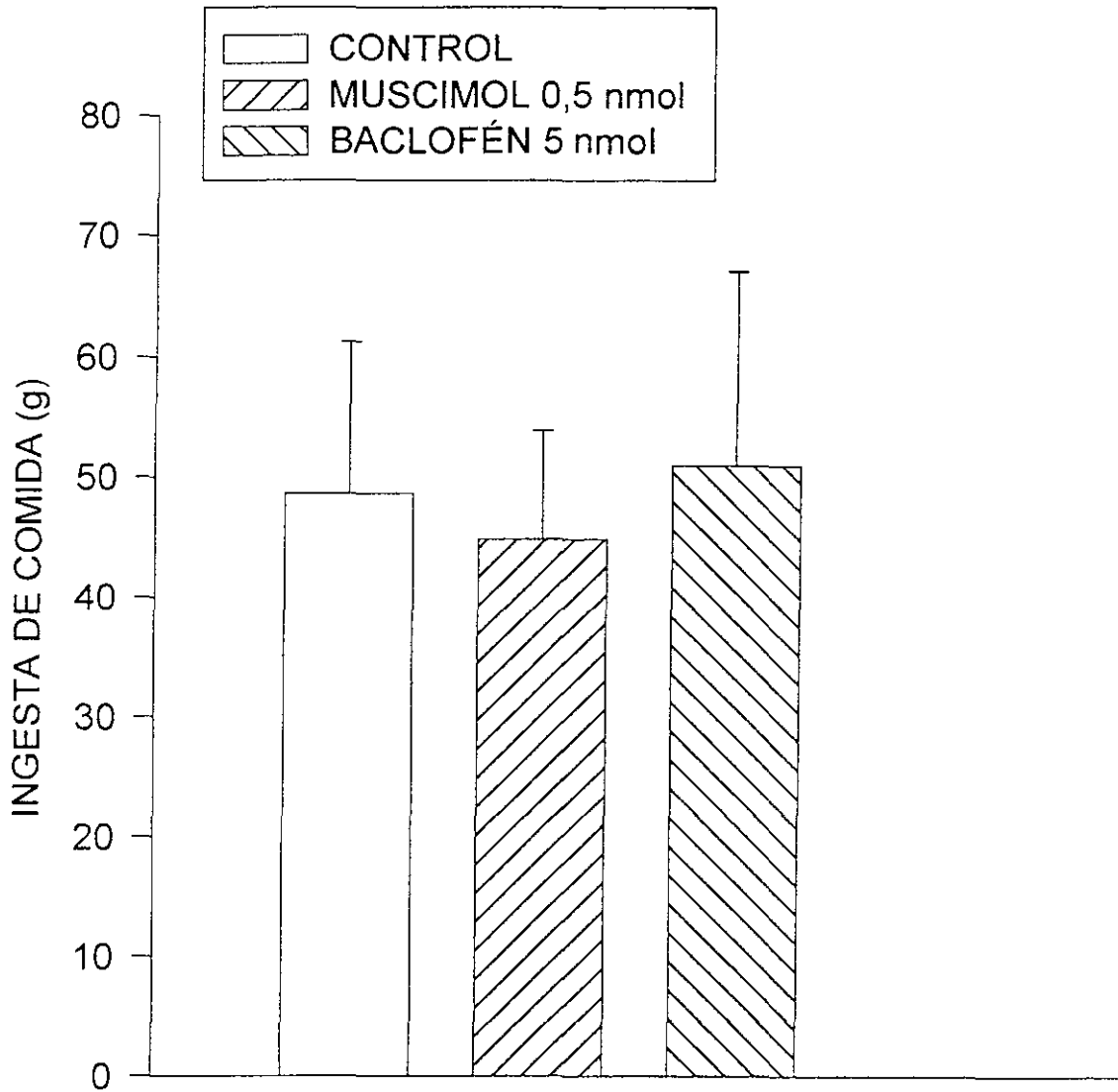


Fig. 42. Media \pm S.E.M. de la ingesta acumulada de comida en gramos (g) durante 24 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) , muscimol a la dosis de 0,5 nmol y baclofén a la dosis de 5 nmol. Se realiza en un grupo de ratas saciadas previamente.

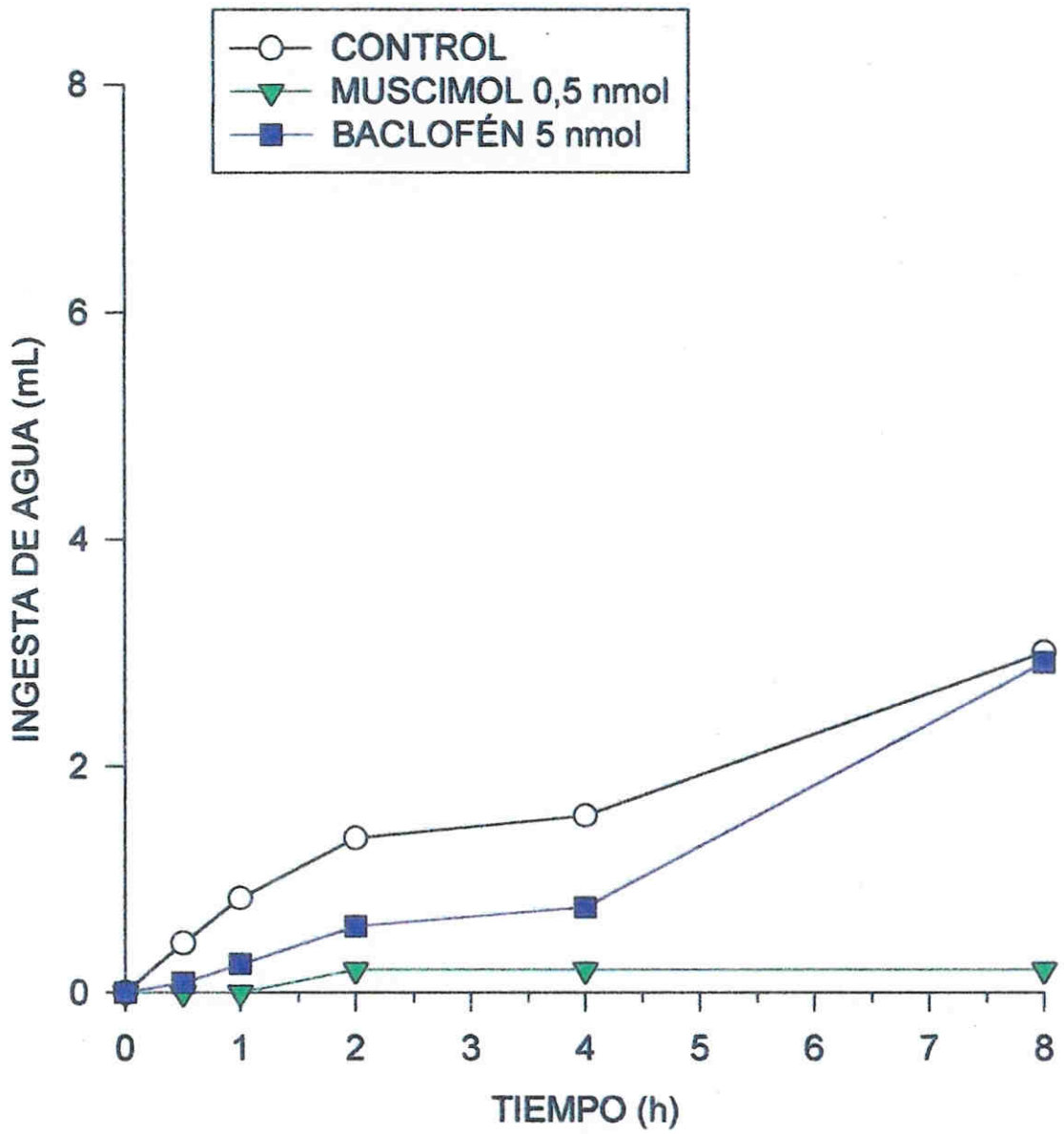


Fig. 43. Media de la ingesta acumulada de agua en mililitros (mL) durante las primeras 8 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) , muscimol a la dosis de 0,5 nmol y baclofén a la dosis de 5 nmol. Se realiza en un grupo de ratas saciadas previamente.

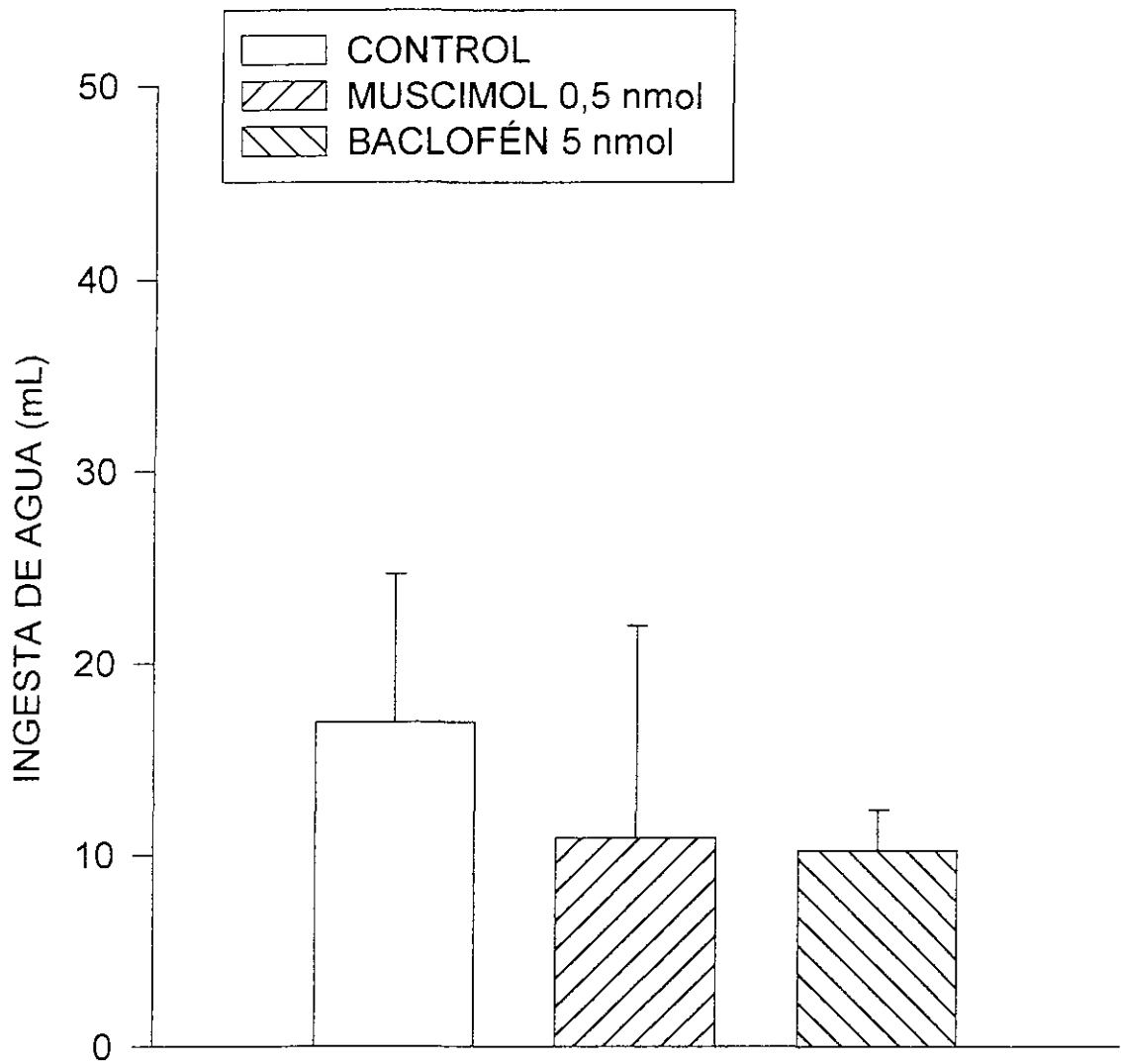


Fig. 44. Media \pm S.E.M. de la ingesta acumulada de comida en mililitros (mL) durante 24 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL), muscimol a la dosis de 0,5 nmol y baclofén a la dosis de 5 nmol. Se realiza en un grupo de ratas saciadas previamente.

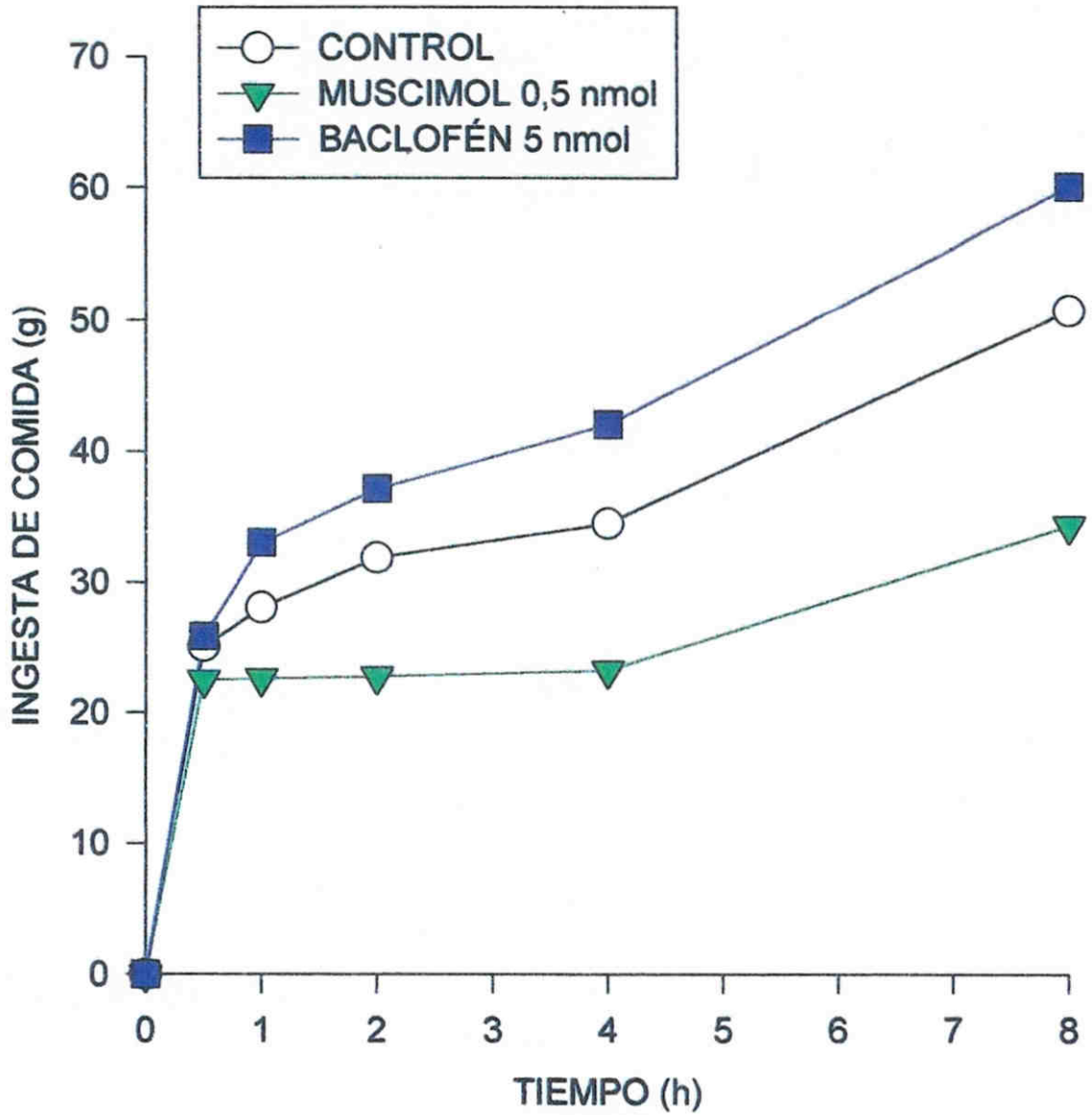


Fig. 45. Media de la ingesta acumulada de comida en gramos (g) durante las primeras 8 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL), muscimol a la dosis de 0,5 nmol y baclofén a la dosis de 5 nmol. Se realiza en un grupo de ratas en ayuno de 18 horas.

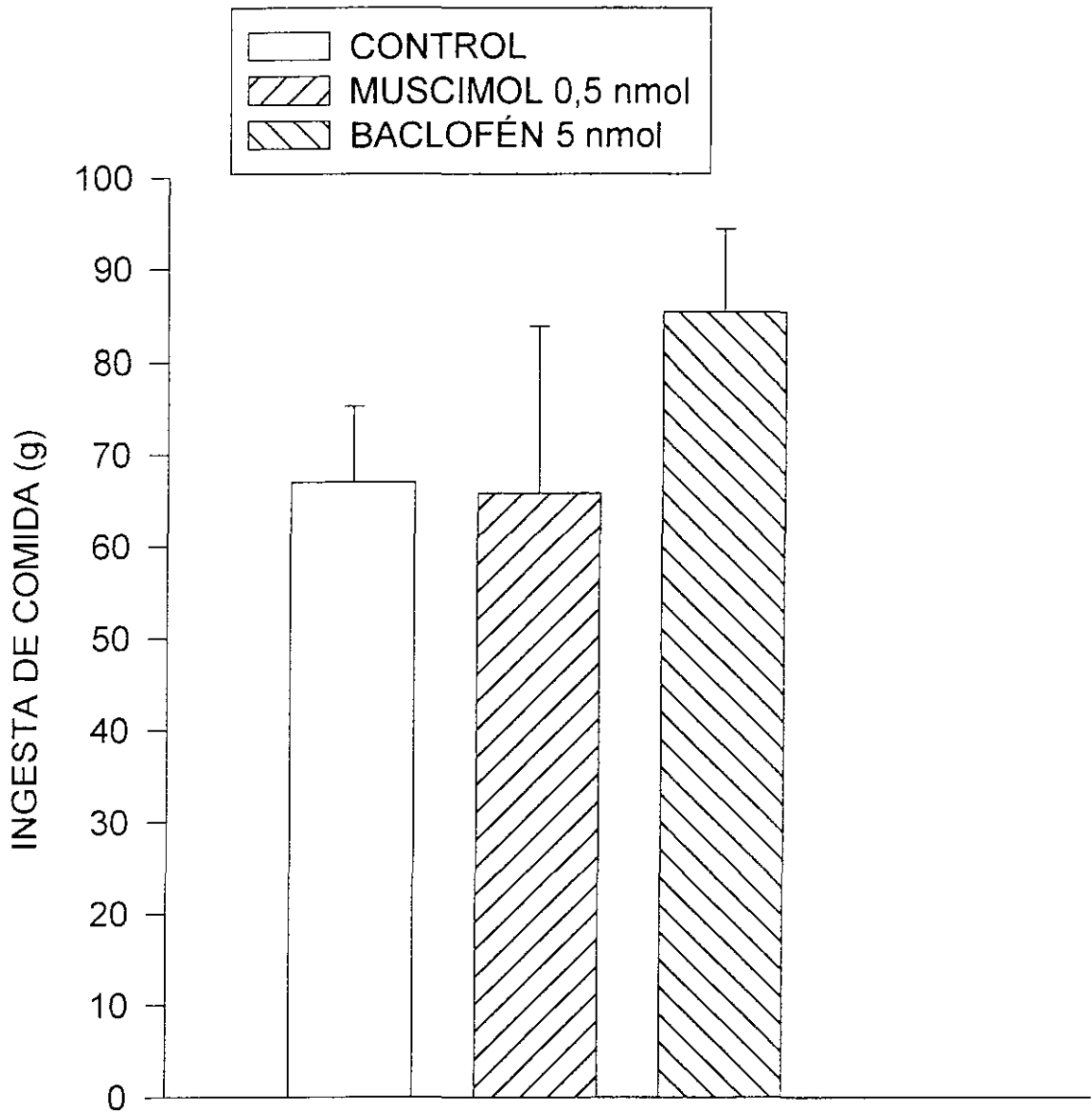


Fig. 46. Media \pm S.E.M. de la ingesta acumulada de comida en gramos (g) durante 24 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) , muscimol a la dosis de 0,5 nmol y baclofén a la dosis de 5 nmol. Se realiza en un grupo de ratas en ayuno de 18 horas.

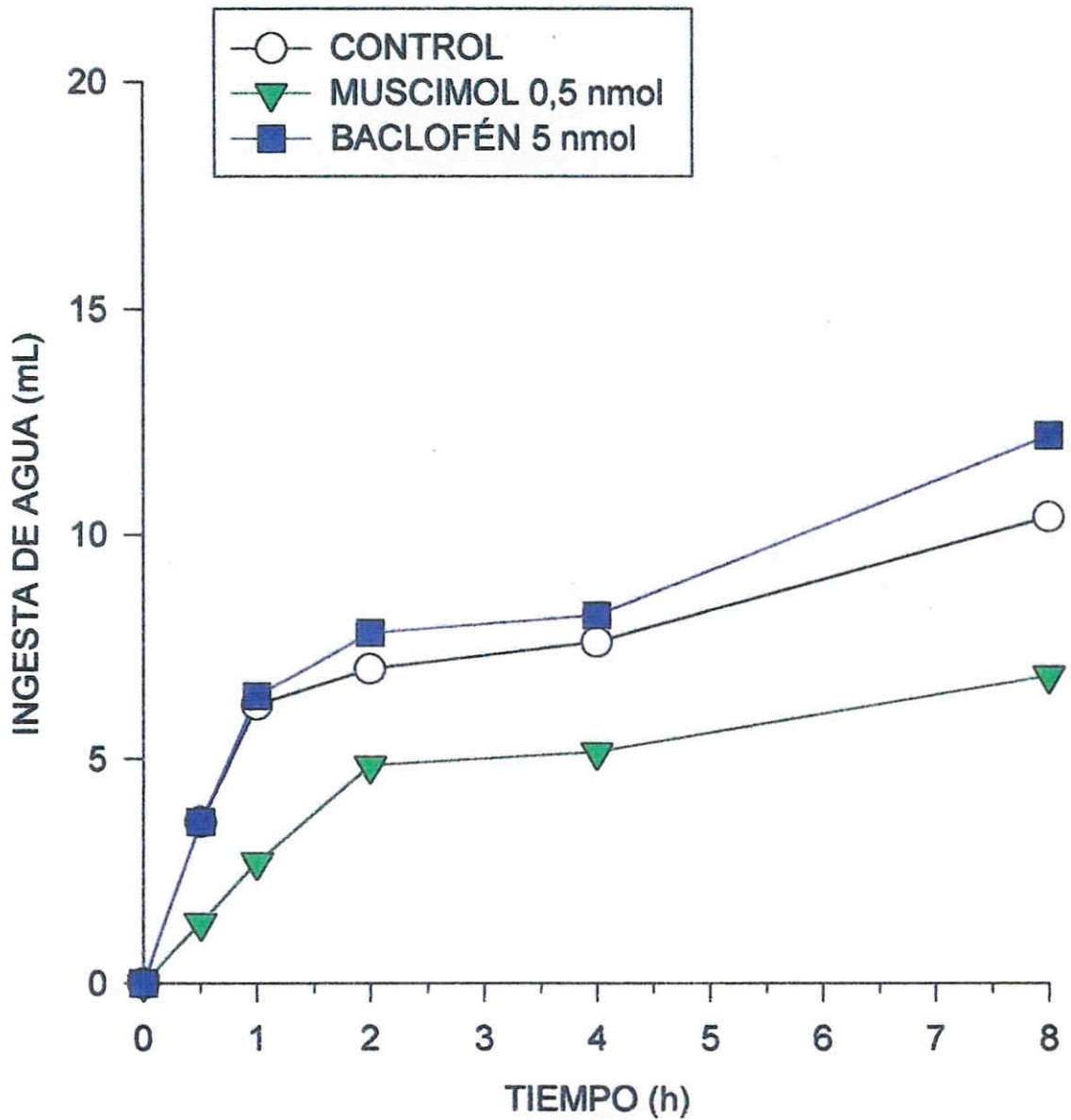


Fig. 47. Media de la ingesta acumulada de agua en mililitros (mL) durante las primeras 8 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL), muscimol a la dosis de 0,5 nmol y baclofén a la dosis de 5 nmol. Se realiza en un grupo de ratas en ayuno de 18 horas.

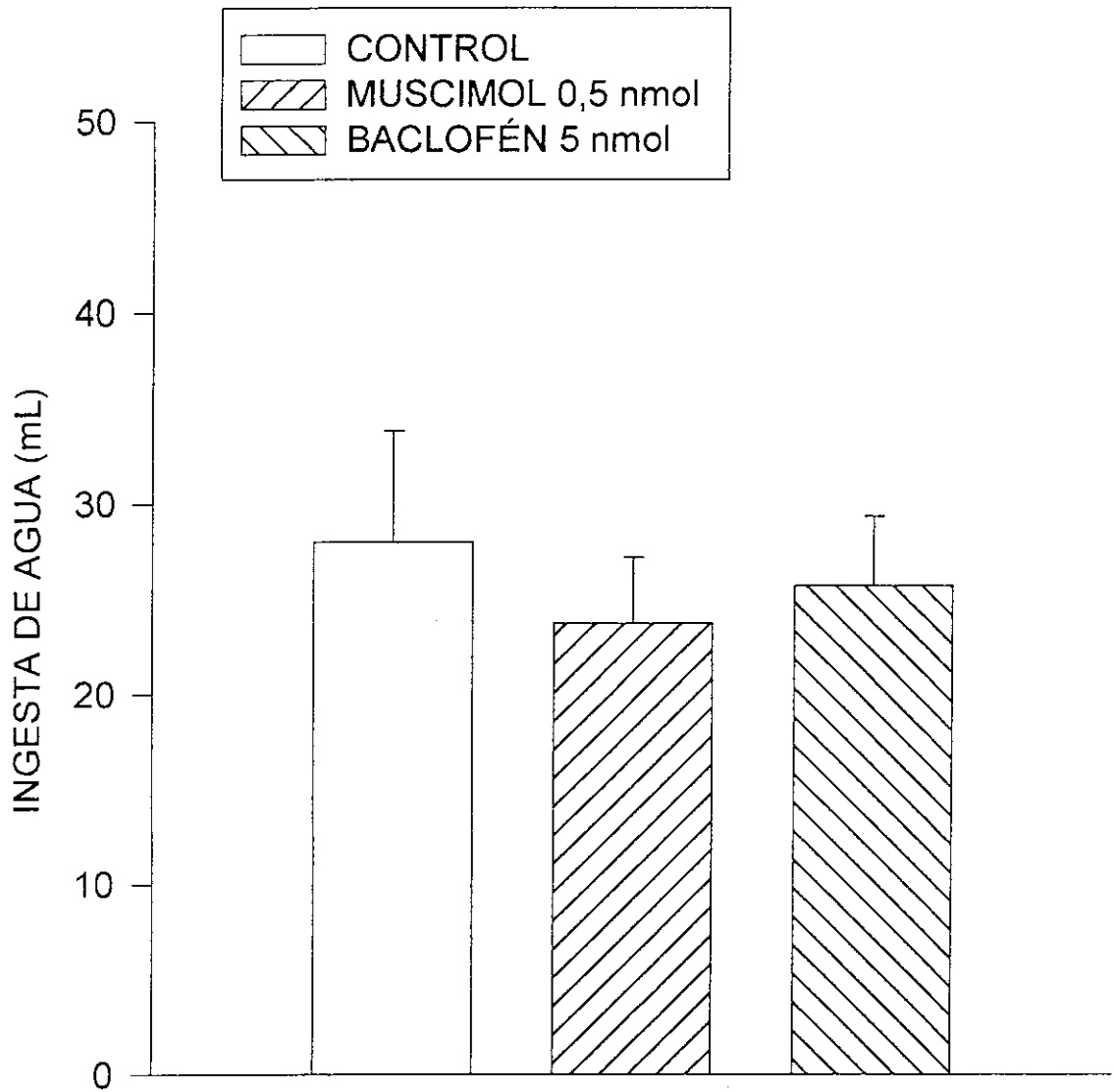


Fig. 48. Media \pm S.E.M. de la ingesta acumulada de agua en mililitros (mL) durante 24 horas, después de la microinyección en el BLA, al tiempo cero de: salino (CONTROL) , muscimol a la dosis de 0,5 nmol y baclofén a la dosis de 5 nmol. Se realiza en un grupo de ratas en ayuno de 18 horas.

DISCUSIÓN

Entre las funciones del SNC, se encuentra la de controlar la ingesta, ayudado por una variedad de entradas periféricas y centrales que hacen que la organización general de este sistema sea como el de una cascada, en ciertos aspectos similar al regulador para la coagulación de la sangre y la fijación del complemento. La gran cantidad de datos de reducción o cierre le permiten un delicado ajuste y una rápida adaptación a cualquier modificación de un neurotransmisor. Siendo la localización anatómica la que presta especificidad a los efectos del neurotransmisor. Si embargo, esta hipótesis de la cascada representa claramente una sobresimplificación en las intrincadas relaciones de los neurotransmisores implicados en la regulación de dicha ingesta ¹⁶⁹.

El sistema GABAérgico parece jugar un papel importante en esta cascada, ya que se ha demostrado la existencia de dos tipos de receptores de los tres hasta hoy descubiertos (GABA_A y GABA_B) en las estructuras centrales anatómicas principalmente implicadas en la ingesta como son el hipotálamo y la amígdala ^{18, 30, 31, 174}. Dentro de la amígdala se han realizado estudios referidos al GABA sobre su participación en la ingesta a nivel de CeA ¹⁶³, sin embargo es en la BLA donde el GABA es el principal neurotransmisor ¹⁵⁵, por lo que los experimentos realizados en este trabajo se enfocan al estudio de sus tres receptores a este nivel.

En relación a la ingesta experimental, los efectos de la estimulación eléctrica en la BLA, comenzaron con Fonberg y Delgado que en 1961. Dichos autores implantaron electrodos en la porción basolateral del complejo amigdalario de gatos, que previamente habían sido entrenados para la realización de respuestas instrumentales a la comida. La estimulación eléctrica de los electrodos implantados en los animales hambrientos produjo un cese de la ingesta y discontinuidad en la respuesta instrumental a la comida. La inhibición del comportamiento alimenticio duró más tiempo que el tiempo de estimulación, sobrepasándolo como mínimo 10 segundos, pero en algunos casos fueron varias horas e incluso días. Estas observaciones fueron posteriormente confirmadas por otros estudios de Fonberg en 1963 realizados en perros. Sin embargo, hoy en día, la estimulación eléctrica de la BLA, produce un cese inmediato de la ingesta en animales hambrientos, los perros llegan a veces a escupir la comida de la boca y vuelven la cabeza lejos del comedero. En otros experimentos, Fonberg observó que la estimulación a través del mismo electrodo producía una reducción de los síntomas de miedo durante pruebas de evitación. Se ha sugerido que la inhibición

previa observada de la evitación del alimento por la estimulación de la BLA podría no estar específicamente relacionada con la ingesta, pudiendo ser una parte más de un estado general de inhibición producido por estimulación. Estos resultados fueron confirmados por Morgane en 1962 ²⁶³.

Lewinska en 1968 comunicó también que la estimulación eléctrica de algunos lugares de la región de la BLA inhibía la ingesta en gatos. Cuando el pico de estimulación era aplicado tras la realización de una respuesta instrumental para la comida, los gatos a veces olfatearon y lamieron la comida ofrecida, e incluso se la introdujeron en la boca pero inmediatamente se la sacaron. Cuando la estimulación era aplicada durante la ingesta, los movimientos mandibulares eran inhibidos y el gato vertía la comida fuera de la boca. Se observó que a menudo el arrojar la comida se acompañaba de una violenta sacudida de la cabeza. Una estimulación aún más fuerte producía protusión de la lengua. Manifestaciones como de vómito y salivación copiosa se observaron frecuentemente, no llegando a ocurrir nunca el vómito real. Se observó una prolongada inhibición tras el efecto (más de 15 min) normalmente tras la estimulación, en lugares mayormente localizados en las partes anterior y posterior del área magnocelular de la región basolateral. La estimulación de localizaciones más mediales, produjo también el cese de la ingesta y la inhibición de las respuestas instrumentales, pero no respuestas aversivas ²⁶³.

Los efectos de las lesiones a nivel de la amígdala también han sido estudiados, y como ya hemos mencionado anteriormente fue Green quien en 1957 demostró que las lesiones bilaterales de la región basolateral producían hiperfagia en gatos. Las lesiones bilaterales de la amígdala dorsomedial realizadas en perros por Fonberg en 1973, produjeron una afagia total, en varios animales, de uno a 16 días en el postoperatorio. Estos perros no sólo no comían sino que además se resistían a hacerlo. Fueron alimentados a través de intubación gástrica. La mitad de los perros tendían al vómito cuando eran forzados. Tras este período de afagia, los animales comenzaron a comer espontáneamente pero su ingesta fue mucho menor que antes de la operación. El comportamiento general de estos perros se caracterizó por apatía, tristeza y miedo, aunque a veces eran irritables y agresivos. Seis semanas después de las lesiones en la amígdala dorsomedial, se realizó una segunda operación en la que la región lateral de la amígdala fue

bilateralmente destrozada. Al día siguiente de esta segunda operación los perros mostraron un aumento de interés por la comida. Muchos de ellos comenzaron a comer vorazmente, llegando a convertirse en hiperfágicos. Sus comportamiento general también cambió. Se volvieron más despiertos, interesados por el medio ambiente, juguetones y amigos. Los síntomas emocionales de miedo y agresión observados tras la primera operación desaparecieron o por lo menos disminuyeron ²⁶³.

De acuerdo con la explicación de Fonberg, el daño en la amígdala dorsomedial de la primera operación alteró el balance excitatorio en la actividad de esa estructura, llevando a un descenso de los impulsos excitatorios y dejando solamente un flujo de impulsos inhibitorios desde la amígdala basolateral intacta a otras partes del sistema cerebral implicado en la ingesta; resultando esto en afagia/hipofagia y apatía. Una destrucción de la región inhibidora en la BLA en la segunda operación abolió el flujo de impulsos inhibidores; como resultado, los efectos de la primera operación fueron revertidos ²⁶³.

El GABA estimula el apetito cuando es inyectado en el hipotálamo, efecto que es anulado por la bicuculina. El GABA actúa sobre el apetito, al parecer de forma indirecta, inhibiendo la actividad de ciertas neuronas, las que secretan 5HT, o por el contrario, estimularía la de otras neuronas. El efecto positivo de la NA en la ingestión alimentaria estaría ligado a la secreción de GABA, ya que el bloqueo GABA por bicuculina inhibe igualmente la acción de la NA ¹⁴¹. Se ha observado que la concentración de NA es aproximadamente tres veces mayor en la parte basolateral que en la centromedial de la amígdala ^{87,92}.

Dadas las acciones inhibitorias de GABA, cabría esperarse que el GABA o un GABA agonista en el LH (centro de ingesta) inhibiese la ingesta. Por otro lado, el GABA en el VHM, cabría esperar que indujese la ingesta (inhibiendo la saciedad). Esto se ha observado, así muscimol (agonista GABA_A), flurazepam (BZD), y pentobarbital (barbitúrico) todos inducen la ingesta cuando son microinyectados en el HVM, hipotálamo anterior (AH), núcleo paraventricular hipotalámico (NPV), y área preóptica (PO) de ratas normales, ratas saciadas y ovejas. Estos efectos son bloqueados por bicuculina y picrotoxina, sugiriendo un mecanismo

mediado a través de receptores GABA_A¹⁵². La administración sistémica de BAC incrementa la ingesta de comida en ratas saciadas⁷³ e ICV en ratas no saciadas⁷², ésto último sugiere una acción central a través de receptores GABA_B; a este mismo nivel el muscimol también produce un aumento de la ingesta^{68, 156}. El glutamato y varios de sus agonistas pueden actuar dentro del LH induciendo la ingesta²²¹. El muscimol también la aumenta en el HVM y produce una disminución en el LH y CeA^{65, 163}. Incluso ultimamente se apoya la hipótesis de que los mecanismos GABAérgicos cerebrales alterados pueden contribuir a la sobre-ingesta observada en las ratas Zucker obesas^{22, 56}.

Algunos subsistemas asociados a la estimulación de la ingesta inducida por NA o muscimol pueden ser deprimidos por un ambiente caluroso, por lo que el incremento de la ingesta de comida por estos fármacos en ratas aclimatadas a un ambiente caluroso es menor que en ratas aclimatadas a la temperatura ambiente¹³².

BZDs tales como el clordiazepoxido, el diazepam y el midazolam, aumentan el consumo de comida en ratas en ayunas comiendo comida de laboratorio estandar y en no ayunas comiendo pasta dulce apetecible. El incremento del consumo de comida apetecible se produce por aumento de la duración de ataques de ingesta, y no por incremento en la frecuencia del ataque de ingesta. Se sugiere que la respuesta hiperfágica puede ser una consecuencia de un aumento específico de la percepción de la palatibilidad de la comida y fluidos, y su efecto no es meramente una consecuencia secundaria a la reducción de la ansiedad^{20, 21, 110, 125, 193, 238}. Otros sugieren que la hiperfagia inducida por BZD está mediada por el GABA^{25, 175} y opioides endógenos^{35, 51, 175, 176, 223}. Sin embargo, estos mecanismos no están completamente conocidos. Otros autores hipotetizan que ni la preferencia gustativa ni el hambre sean el factor llave en la respuesta de ingesta inducida por ligandos unidos a receptores de BZD⁴⁸.

La farmacología de los tres tipos de receptores es distintiva (Tabla VII), siendo los agonistas más potentes para el receptor GABA_A el muscimol, THIP, P4S y TACA; para el receptor GABA_B, BAC, 3-APMPA, 3-APPA y 3-APA; y para el receptor GABA_C, TACA¹²⁴. De

acuerdo con lo expuesto se han utilizado 3 fármacos como representantes de agonistas GABA, dos agonistas potentes como son para el GABA_A, el muscimol, y para el GABA_B, el BAC, y un agonista menos potente pero más selectivo para el GABA_C, el CACA¹²⁴.

Los presentes resultados demuestran que el agonista GABA_A, muscimol, disminuyó la ingesta de comida apetecible en ratas saciadas y la en ratas en ayunas a las 8 horas, siendo ambas modificaciones compensadas a las 24 horas. Las modificaciones respecto a la ingesta de agua en ratas saciadas y en ayunas fueron en general de disminución pero ésta no fue significativa en las primeras 8 horas, salvo para la dosis mayor (0,5 nmol) a las 8 horas. Tampoco lo fue a las 24 horas respecto al control, tanto en saciadas como en ayunas.

El BAC, un GABA_B agonista, produjo un incremento de la ingesta de comida en ratas saciadas en las primeras horas, sobre todo a las 8 horas, que fue también compensado a las 24 horas. En ratas en ayunas sólo la dosis mayor produjo un aumento de la ingesta a las 8 horas, no diferenciándose respecto al control a las 24 horas. El agua no se modificó significativamente por el BAC.

Por último, se experimentó con el CACA, un GABA_C agonista, y produjo un aumento de la ingesta de comida con las dosis mayores en ratas saciadas, mantenido a las 24 horas para estas mismas dosis, y no produciéndose este efecto con la dosis menor. En ratas en ayunas este mismo efecto sólo se mantuvo las ocho primeras horas. Respecto a la ingesta de agua el CACA la modificó en el sentido de su aumento en ratas saciadas y en ayunas, también con las dosis mayores y mantenido hasta las 24 horas en ratas saciadas.

En general se puede decir que las dosis de muscimol y BAC empleadas no perturbaron el requerimiento calórico diario. El CACA, sin embargo, y con las dosis mayores mantuvo sus efectos a las 24 horas en ratas saciadas, por lo que cabe preguntarse sobre la posible toxicidad neuronal de estas dosis.

Utilizando las dosis equipotenciales de muscimol y BAC (0,5 y 5 nmol respectivamente) ²⁹ y comparándolas respecto al control, se mantuvieron las no diferencias significativas respecto al control a las 24 horas de ambos fármacos en animales saciados y en ayunas, respecto a la ingesta de comida y agua. El BAC aumentó la ingesta de comida tanto en animales saciados como en ayunas respecto al muscimol entre las 1 y 8 horas.

Todos estos datos sugieren que la amígdala que tiene un importante papel en la regulación de la ingesta al igual que el hipotálamo, que de forma simplificada y en base a los experimentos realizados, se podría dividir en dos zonas, una filogenéticamente más antigua en la que se incluiría el CeA y la amígdala dorsomedial, excitadoras ambas zonas, y otra más reciente en la que situaríamos la BLA y de carácter inhibitor ^{163, 263}. Esto podría explicar los diferentes efectos de los agonistas GABAérgicos a nivel del Cea y BLA. Así en el Cea el muscimol produjo disminución de la ingesta de comida y el BAC sólo un ligero aumento ¹⁶³; en la BLA el muscimol produjo una ligera disminución, el BAC un aumento (al comparar las dosis equipotenciales) y el CACA un aumento. Ello conduciría a pensar que el efecto sobre la ingesta en el BLA se realiza principalmente a través de receptores GABA_B y GABA_C.

Aún más lejos confirmaríamos, como postuló Fonberg, la existencia de una semejanza morfológica entre las áreas lateral y medial de la amígdala y las correspondientes homólogas del hipotálamo ^{163, 263}. Así se ha observado que la lesión bilateral de los núcleos laterales amigdalares produce una hiperfagia recordando a la producida en la lesión del HVM, llegando a consumir incluso alimentos adulterados y podridos ^{76, 178, 263}.

Sin embargo, existen resultados a veces dispares e incluso contradictorios en relación al tema. Así tanto el muscimol como el BAC administrados por la misma vía ICV aumentaron la ingesta ^{72, 163}. Se observó que la estimulación de algunos puntos en el NVM no interrumpió la ingesta, sino que incluso a veces la aumentó; y que la lesión del HVM no provocó hiperfagia, estando considerado el HVM como el centro de la saciedad. El muscimol a nivel de la sustancia negra provocó tanto un aumento como una disminución de la ingesta. Estas variaciones dependen y pueden ser explicadas en función de las técnicas utilizadas, como los métodos para producir las

lesiones, los procedimientos específicos de inyección y la dosis de fármaco administrada ^{163, 263}.

Respecto a los receptores GABA_C se supone su existencia en la BLA en vista de los resultados obtenidos, pero sería conveniente su demostración con otro tipo de estudios: histoquímicos, etc. Destacar que el efecto en general incrementador del CACA no se observa con la dosis menor utilizada.

CONCLUSIONES

1. La administración de muscimol en la amígdala basolateral (BLA) produjo una ligera disminución de la ingesta de comida en ratas saciadas y en ayunas.
2. La ingesta calórica diaria no fue modificada por el muscimol (agonista GABA_A) en animales saciados ni en ayunas, por lo que sus efectos no fueron producidos por perturbaciones del sistema GABAérgico en la BLA.
3. Las dosis mayores de baclofén aumentaron la ingesta de comida, tanto en condiciones de saciedad como de ayuno.
4. Las microinyecciones de (agonista GABA_B) tampoco modificaron la ingesta calórica diaria por lo que también se puede decir que sus efectos no fueron producidos por perturbaciones del sistema GABAérgico en la BLA.
5. El baclofén no modificó significativamente la ingesta de agua.
6. El CACA (agonista GABA_C) ejerce su efecto modificador, en general incrementador sobre la ingesta de comida, a dosis superiores o iguales a 25 nmol.
7. Los efectos del CACA (dosis superiores o iguales a 25 nmol) sobre la ingesta permanecen a las 24 horas, pudiendo existir afectación tóxica del sistema GABAérgico en la BLA.
8. Los tres tipos de receptores GABA (GABA_A, GABA_B y GABA_C) parecen estar implicados en el control de la ingesta.
9. La BLA desempeña un papel importante en los mecanismos que controlan la ingesta.
10. El sistema GABAérgico de la amígdala parece jugar un papel importante en la ingesta de alimentos, respecto a los de sabor dulce.

RESUMEN

El trabajo realizado se enfocó al intento de aclarar el papel de la amígdala basolateral (BLA) en el comportamiento de ingesta en la rata, tras la administración de agonistas GABAérgicos. Para ello, se implantaron ratas estereotáxicamente, de forma que la cánula guía llegase justo encima de la BLA. Posteriormente se microinyectaron, a nivel de BLA, tres agonistas GABA, específicos para sus tres tipos de receptores: muscimol, agonista GABA_A, a las dosis de 0,05, 0,25 y 0,5 nmol; BAC, agonista GABA_B, a las dosis de 0,05, 0,5 y 5 nmol; y CACA, agonista GABA_C, a las dosis de 1, 25 y 50 nmol. El muscimol produjo disminución de la ingesta en animales saciados y en ayunas a las 8 horas, manteniéndose conservada la ingesta calórica de 24 horas tanto en las ratas en ayunas como en las saciadas. El BAC aumentó la ingesta en animales saciados, pero también mantuvo igual la de las 24 horas. Por último el CACA produjo aumento de la ingesta de comida y agua a las dos dosis mayores en las primeras horas, y a las 24 horas de comida, en animales saciados. Observándose pues un efecto general incrementando la ingesta por parte del CACA, que no se aprecia con la dosis menor. Estos resultados apoyan el hecho de que la BLA interviene en los mecanismos que controlan la ingesta a través de los tres tipos de receptores, GABA_A, GABA_B y GABA_C.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Alemany, M., Remesar, X., y Fernández-López, J-A., La termogénesis, una defensa contra el frío y la ingesta excesiva de energía, *Mundo Científico*, 15: 336-344, 1995.
- 2.- Al-Rodhan, N., Chipkin, R. Yaks, T. L., The antinociceptive effects of SCH-32615, a neutral endopeptidase (enkephalinase) inhibitor, microinjected into the periaqueductal, ventral medulla and amygdala, *Brain Res.*, 520: 123-130, 1990.
- 3.- Akema, T. y Kimura, F., 2-Hydroxysaclofen, a potent GABA_B receptor antagonist, stimulates luteneinizing hormone secretion in female rats, *Brain Res.*, 546: 143-145, 1991.
- 4.- Aran, S. y Hammond, D. L., Antagonism of baclofen-induced antinociception by intrathecal administration of phaclofen or 2-hydroxy-saclofen, but not δ -aminovaleric acid in the rat, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 257: 360-368, 1991.
- 5.- Armijo, J. A., Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. En: Flórez, Farmacología Humana, 3ª Ed, Ed. Masson, S.A., Barcelona, 489-511, 1997.
- 6.- Atkinson, R. L., Low and very low calorie diets, *Obesity*, 73: 203-215, 1989.
- 7.- Babcock, A. M., Barton, C. y Keene, T., Bombesin-induced hypothermia in food-deprived rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 34: 539-544, 1989.
- 8.- Badiani, A., Leone, P., Noel, M. B. y Stewart, J., Ventral tegmental area opioid mechanism and modulation of ingestive behavior, *Brain Res.*, 670: 264-276, 1994.
- 9.- Baker, B. J., Duggan, J. P., Barber, D. J. y Booth, D. A., Effects of dl-fenfluramine and xylamidine on gastric emptying of maintenance diet in freely feeding rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 150: 137-142, 1988.
- 10.- Barnfield, A., Parker, L. A., Davies, A. M. y Miles, C., Fenfluramine-induced modification of palatability: analysis by the taste reactivity test. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 48: 875-879, 1994.
- 11.- Bartfai, T., Hokfelt, T. y Langel, U., Galanin - a neuroendocrine peptide, *Crit. Rev. Neurobiol.*, 7: 299-274, 1993.
- 12.- Beck, B., Burlet, A., Nicolas, J-P. y Burlet, C., Hyperphagia in obesity is associated with a central peptidergic dysregulation in rats, *J. Nutr.*, 120: 806-811, 1990.
- 13.- Beck, B., Burlet, A., Nicolas, J-P. y Burlet, C., Hypothalamic neuropeptide Y (NPY) in obese Zucker rats: implications in feeding and sexual behaviors, *Physiol. Behav.*, 47: 449-453, 1990.
- 14.- Beck, B., Jhanwar-Uniyal, M, Burlet, A., Chapleur-Chateau, M., Leibowitz, S. F. y Burlet, C., Rapid and localized alterations of neuropeptide Y in discrete hypothalamic nuclei with feeding status, *Brain Res.*, 528: 245-249, 1990.
- 15.- Beck, B., Stricker-Krongrad, A., Burlet, A., Nicolas, J-P y Burlet, C., Influence of diet composition on food intake and hypothalamic neuropeptide Y (NPY) in the rat, *Neuropeptides*, 17: 197-203, 1990.
- 16.- Behbehani, M. N., Jiang, M., Chandler, S. D. y Ennis, M., The effect of GABA and its antagonists on midbrain periaqueductal gray neurons in the rat, *Pain*, 40: 195-204, 1990.
- 17.- Bellinger, L. L. y Mendel, V. E., Ingestion, body weight and activity of rats receiving repeated intracerebroventricular infusions of rat sacietin, *Physiol. Behav.*, 44: 445-452, 1990.

- 18.- Ben-Ari, Y., Kanazawa, I. y Zigmond, R. E., Regional distribution of glutamate decarboxylase and GABA within the amygdaloid complex and stria terminalis system, *J. Neurochem.*, 26: 1279-1283, 1976.
- 19.- Benke, D., Mertens, S., Trzeciak, A., Gillessen, D. y Mohler, H., Identification and immunohistochemical mapping of GABA_A receptor subtypes containing the δ -subunit in rat brain, *FEBS*, 283: 145-149, 1991.
- 20.- Berridge, K. C. y Pecina, S., Benzodiacepines, appetite, and taste palatability, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 19: 121-131, 1995.
- 21.- Berridge, K.C., Food reward: Brain substrates of wanting and liking, *Neurosci. Behav. Rev.*, 20: 1-25, 1996.
- 22.- Beverly, J. L. y Martin, R. J., Increased GABA shunt activity in VMN of three hyperphagic rat models, *Am. J. Physiol.*, 256: R1225-R1231, 1989.
- 23.- Beverly, J. L. y Martin, R. J., Effect of glucoprivation on glutamate decarboxylase activity in the ventromedial nucleus, *Physiol. Behav.*, 49: 295-299, 1991.
- 24.- Billington, C. J., Herman, B. H., Bartness, T. J. y cols., Effects of the opiate antagonists diprenorphine and naloxone and of selected opiate agonists on feeding behavior in guinea pigs. *Life Sci.*, 46: 147-154, 1990.
- 25.- Birk, J. y Nobel, R. G., Bicuculline blocks diazepam-induced feeding in Syrian hamsters, *Life Sci.* 30: 321-325; 1982.
- 26.-Blomqvist, A. y Broman, J., Light and electron microscopic immunohistochemical demonstration of GABA-immunoreactive astrocytes in the brain stem of the rat, *J. Neurocytol.*, 17: 629-637, 1988.
- 27.- Bonanno, G., Fontana, G. y Raiteri, M., Phaclofen antagonizes GABA at autoreceptors regulating release in rat cerebral cortex, *Eur. J. Pharmacol.*, 154: 223-224, 1988.
- 28.- Bouali, S. M., Fournier, A., St-Pierre, S. y Jolicoeur, F. B., Influence of ambient temperature on the effects of NPY on body temperature and food intake, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 50: 473-475, 1995.
- 29.- Bowery, N. G., Hill, D. R. y Hudson A. L., Characteristics of GABA_B receptor sites on rat whole brain synaptic membranes, *Br. J. Pharmacol.*, 78: 191-206, 1983.
- 30.- Bowery, N. G., Hudson, A. L., Hill, D. R. y Price, G. W., Bicuculline-insensitive GABA_A receptors. Proc. IX Int. Cong. Pharmacol., 3: 159-170, 1984.
- 31.- Bowery, N. G., Hudson, A. L. y Price, G. W., GABA_A and GABA_B receptor site distribution in the rat central nervous system, *Neuroscience*, 20: 365-383, 1987.
- 32.- Bradford, H. F. Fundamentos de Neuroquímica (1ª Ed.), Editorial Labor, Barcelona, 1988.
- 33.- Brailowski, S., Neurofarmacología de un nuevo modelo de epilepsia parcial: el síndrome de abstinencia al GABA, *Gac. Med. Mex.*, 130: 259-264, 1994.
- 34.- Brett, R. R. y Pratt, J. A., Muscimol-associated changes in local cerebral glucose use following chronic diazepam administration, *Brain Res.*, 558: 280-288, 1991.
- 35.- Britton, D. R. y Brittonm, K. T., Effects of naloxone on anticonflict and hyperphagic actions of diazepam, *Life Sci.*, 29: 1297-1302; 1981.

- 36.- Brown, C. M. y Coscina, D. V., Ineffectiveness of hypothalamic serotonin to block neuropeptide Y-induced feeding, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 51: 641-646, 1995.
- 37.- Burlet, Cl., Stress et comportement alimentaire, *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 49: 141-145, 1988.
- 38.- Cadbury, D., Fat cats, thin mice, Lynch, J. (Ed), BBC, Horizon, 1997.
- 39.- Callahan, P. M., Paris, J. M., Cunningham, K. A. Y Shinnick-Gallagher, P., Decrease of GABA-immunoreactive neurons in the amygdala after electrical kindling in the rat, *Brain Res.*, 555: 335-339, 1991.
- 40.- Canonaco, M., O'Connor, L. H., Pfaff, D. W. y McEwen, B. S., GABA_A receptor level changes in female hamster forebrain following in vivo estrogen progesterone and benzodiazepine treatment: a quantitative autoradiography analysis, *Exp. Brain Res.*, 75: 644-652, 1989.
- 41.- Canonaco, M., O'Connor, L. H., Pfaff, D. W. y McEwen, B. S., Longer term progesterone treatment induces changes of GABA_A receptor levels in forebrain sites in the female hamster: quantitative autoradiography study, *Exp. Brain Res.*, 77: 407-411, 1989.
- 42.- Carlsen, J., Immunocytochemical localization of glutamate decarboxylase in the rat basolateral amygdaloid nucleus, with special reference to GABAergic innervation of amygdalostriatal projection neurons, *J. Comp. Neurol.*, 273: 513-526, 1988.
- 43.- Carter Snead III, O., Antiabsence seizure Activity of especific GABA_B and g-hidroxybutiric acid receptor antagonists. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 53: 73-79, 1996.
- 44.- Chabenat, C., Chretien, P., Daoust, M., Moore, N., Andre, D., Lhuintre, J. P., Saligaut, C., Boucly, P. y Boismare, F., Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic study of a new GABAergic compound, calcium acetylhomotaurinate, *Method. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 10: 311-317, 1988.
- 45.- Chance, W. T., Foley-Nelson, T., Nelson, J. L. y Fischer, J. E., Neurotransmitter alterations associated with feeding and satiety, *Brain Res.*, 416: 228-234, 1987.
- 46.- Chance, W. T., Sheriff, S., Foley-Nelson, T. y cols., Pertussis toxin inhibits Neuropeptide Y-induced feeding in rats, *Peptides*, 10: 1283-1286, 1989.
- 47.- Chance, W. T., Balasubramaniam, A., Zhang, F. S., Wimalawansa, S. J. y Fidcher, J. E., Anorexia following the intrahypothalamic administration of amylin, *Brain Res.*, 539: 352-354, 1991.
- 48.- Chen, S. W., Davies, M. F. y Loew, G. H., Food palatibility and hunger modulated effects of CGS 9896 and CGS 8216 on food intake, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 51: 499-503, 1995.
- 49.- Clifton, P. G., Stimulation and inhibition of food intake by the selective dopamine D₂ agonist, N-0437: a meal pattern analysis, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 33: 21-26, 1989.
- 50.- Clifton, P. G. y Lee, M. D., Fluoxetine hypophagia. Is there a role for serotonergic mechanism in some circumstances?, *TiPS*, 18:191, 1997.
- 51.- Cooper, S. J., Minireview, Benzodiazepine-opiate antagonist interactions in relation to feeding and drinking behavior, *Life Sci.*, 32: 1043-1051, 1983.
- 52.- Cooper, J. R., Bloom, F. E. y Roth, R. H., Amino-acid transmitters, En: The biochemical basis of neuropharmacology, Oxford University Press, Oxford, New York, 124-155, 1986.
- 53.- Cooper, S. T., Dourish, C. T. y Barber, D. J., Fluoxetine reduces food intake by cholecystokinin-independent mechanism, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 35: 51-54, 1990.

- 54.- Cooper, S. y Ciccocioppo, R., Effects of selective 5-HT₁ receptor agonists in water-deprived rats on salt intake in two-choice tests, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 45: 513-518, 1993.
- 55.- Corda, M. G., Giorgi, O., Longoni, B., Orlandi, M. y Biggio, G., Decrease in the function of the γ -aminobutyric acid-coupled chloride channel produced by the repeated administration of pentylentetrazol to rats, *J. Neurochem.*, 55: 1216-1221, 1990.
- 56.- Coscina, D. v., Castonguay, T.W. y Stern, J.S., Effects of increasing brain GABA on the meal patterns of genetically obese vs. lean Zucker rats, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 16: 425-433, 1992.
- 57.- Curzon, G., Gibson, E. L. y Oluyomi, A. O., Appetite supression by commonly used drugs depends on 5-HT receptors but not on 5-HT availability, *TiPS.*, 18: 1-35, 1997.
- 58.- Czech, D.A., Nitrous oxide induces feeding in the nondeprived rata that is antagonized by naltrexone, *Physiol. Behav.*, 58: 251-255, 1995.
- 59.- Davis, M., Rainnie, D. y Cassell, M., Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety, *Trend. Neurosci.*, 17: 208-214, 1994.
- 60.- De Beaurepaire, R. y Freed, W. J., Anatomical mapping of the rat hypothalamus for calcitonin-induced anorexia, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 27: 177-182, 1987.
- 61.- DeFeudis, F. V., GABA binding processes and behavior, *Gen. Pharmac.*, 14: 313-319, 1983.
- 62.- Del Río, J., Fármacos antidepresivos y antimaniacos. En: Flórez, J. Farmacología Humana, 3ª Ed. , Masson, S.A., Barcelona, 549-563, 1997.
- 63.- De Luca, C., y Massotti, M., Phaclofen antagonizes the antinociceptive but not the sedative effects of (-)-baclofen, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, 14: 597-607, 1990.
- 64.- Denbow, D.M., Peripheral and central control of food intake, *Poultry Sci.*, 68: 938-947, 1989.
- 65.- De Olmos, J., Alheid, G. F. y Beltramino, C. A., Amygdala. En: G. Paxinos (Ed.), The Rat Nervous System, Vol. 1, Academic Press, Sydney, 223-334, 1985.
- 66.- Desarmenien, M., Desaulles, E., Feltz, P. y Hamann, M., Electrophysiological study of SR 42641, a novel aminopyridazine derivate of GABA: antagonist properties and receptor selectivity of GABA_A versus GABA_B responses, *Br. J. Pharmac.*, 90:287-298, 1987.
- 67.- Deutsch, S. I., Park, C. H. y Hitri, A., Allosteric effects of a GABA receptor-actived steroid are altered by stress, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 47: 913-917, 1994.
- 68.- Deutsch, S. I., Park, C. H., Lukacs, L. G., Morn, C., Koetzner, L. y Mastropaolo, J., MK-801 alters the GABA_A receptor complex and potentiates flurazepam's antiseizure efficacy, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 51: 909-915, 1995.
- 69.- Dhumal, V. R., Gulati, O. D., Raghunath, P. R. y Sivaramakrishna, N., Analysis of the effects on body temperature of intracerebroventricular injection in anaesthetized dogs of gamma-amonobutyric acid, *Br. J. Pharmac.*, 50: 513-524, 1974.
- 70.- Djamgoz, M. B. A. Diversity of GABA receptors in the vertebrate outer retina. *TINS* 18: 118-120, 1995.
- 71.- Doyle, P., Guillaume-Gentil, C., Rohner-Jeanrenaud, F. y Jeanrenaud, B., Effects of corticosterone administration on local cerebral glucose utilization of rats, *Brain Res.*, 645: 225-230, 1994.

- 72.- Ebenezer, I.S. , The effect of intracerebroventricular administration of baclofen on food intake in rats, *NeuroReport*, 1: 21-24, 1990.
- 73.- Ebenezer, I. S. y Pringle, A. K., The effect of systemic administration of baclofen on food intake in rats, *Neuropharmacology*, 31: 39-42, 1992.
- 74.- Edwards, S. y Stevens, R., Effects of chronic systemic administration of 5-HT on food intake and body weight in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 47: 865-872, 1993.
- 75.- Enna, S. J., Neuropharmacological and clinical aspects of γ -aminobutyric acid (GABA). En: *Neuropharmacology of central nervous system and behavioral disorders*, Academic Press, Inc., 507-537, 1981.
- 76.- Erdö, S.L. y Wolff, J.R., γ -Aminobutyric acid outside the mammalian brain, *J. Neurochem.*, 54: 363-371, 1990.
- 77.- Erickson, J. C., Clegg, K. E. y Palmiter, R. D., Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y, *Nature*, 381: 415-421, 1996.
- 78.- Esfahani, N., Bednar, I., Qureshi, G. A. y Södersten, P., Inhibition of serotonin synthesis attenuates inhibition of ingestive behavior by CCK-8, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 51: 9-12, 1991.
- 79.- Farb, C., Aoki, C., Milner, T., Kaneko, T. y LeDoux, J., Glutamate immunoreactive terminals in the lateral amygdaloid nucleus: a possible substrate for emotional memory, *Brain Res.*, 593: 145-158, 1992.
- 80.- Fehmann, H-C., Peiser, C., Bode, H-P., Stamm, M., Staats, P., Hedetoft, C. Lang, R. E. y Göke, B., Leptin: a potent inhibitor of insulin secretion, *Peptides*, 18: 1267-1273, 1997.
- 81.- Feifel, D. y Vaccarino, F.J., Central somatostatin: a re-examination of its effects on feeding, *Brain Res.*, 535: 189-194, 1990.
- 82.- Ferguson, A.V.; Veale, W. L. y Cooper, K. E., Changes in the hypothalamic mechanism involved in the control of body temperature-induced by the early thermal environment, *Brain Res.*, 290: 297-306, 1984.
- 83.- Ferrarese, C., Appollonio, I., Frigo, M., Piolti, R., Tamma, F. y Frattola, I., Distribution of a putative endogenous modulator of the GABAergic system in human brain, *Neurology*, 39: 443-445, 1989.
- 84.- Fisler, J. S., Underberger, S. J., York, D. A. y Bray, G. A., d-Fenfluramine in rat model of dietary fat-induced obesity, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 45: 487-493, 1993.
- 85.- Flood, J. F. y Morley, J. E., Cholecystokinin receptors mediate enhanced memory retention produced by feeding and gastrointestinal peptides, *Peptides*, 10: 809-813, 1989.
- 86.- Florey, E., GABA: history and perspectives, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 69: 1049-1056, 1991.
- 87.- Flórez, J. y Freijanes, J., Fármacos hipolipoproteínicos. Control de la obesidad. En: *Florez, J. Farmacología Humana*, 3ª Ed. , Masson, S.A., Barcelona, 945-961, 1997.
- 88.- Flórez, J. y Pazos, A., Neurotransmisión en el SNC. En: *Farmacología Humana*, 3ª Ed., Ed. Masson, S.A., Barcelona, 409-433, 1997.
- 89.- Frazer, A., Molinoff, P., Winokur, A., Bases biológicas de la función normal y patológica del cerebro, Espaxs, Barcelona, 1996.

- 90.- Friedman, M. I., Tordoff, G. y Ramirez, I., Integrated metabolic control of food intake, *Brain Res. Bull.*, 17: 855-859, 1986.
- 91.- Ganong, W.F., Fisiología Médica, 15ª Edición Esp., Ed. El Manual Moderno, S. A. México, D. F., 1995.
- 92.- Gardier, A. M., Trouvin, J. H., Orosco, M., Nicolaidis, S. y Jacquot, C., Biogenic amines and turnover in discrete rat hypothalamic and amygdalar feeding related structures by an improved LC-ECD assay, *Biogenic Amines*, 5: 177-189, 1988.
- 93.- Gean, P-W., Shinnick-Gallagher, P. Y Anderson, A. C., Spontaneous epileptiform activity and alteration of GABA- and of NMDA-mediated neurotransmission in amygdala neurons kindled in vivo, *Brain Res.*, 949: 177-181, 1989.
- 94.- Ghosh (Neé Biswas), S. and M.K. Poddak. Higher enviromental temperature-induced increase of body temperature: Involvement of central opioidergic-GABAergic interaction, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 52: 73-76, 1995.
- 95.- Godfrey, P. P., Grahame-Smith, D. G. y Gray, J. A., GABA_B receptor activation inhibits 5-hydroxytryptamine-stimulated inositol phospholipid turnover in mouse cerebral cortex, *Eur. J. Pharmacol.*, 152: 185-188, 1988.
- 96.- Gonzalez, L. E., Andrews, N. y File, S. E., 5-HT_{1A} and benzodiazepine receptors in the basolateral amygdala modulate anxiety in the social intection test, but not elevated plus-maze, *Brain Res.*, 732: 145-153, 1996.
- 97.- Gosnell, B.A., Involvement of μ opioid receptors in the amygdala in the control of feeding, *Neuropharmacology*, 27: 319-326, 1988.
- 98.- Gosnell, B. A. y Krahn, D. D., Morphine-induced feeding: a comparison of the lewis and fischer 344 inbred rat strains, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 44: 919-924, 1993.
- 99.- Graeff, F.G., Silveira, M.C., Nogueira, R.L., Audi, E.A. y Oliveira, R.M., Role of the amygdala and periaqueductal gray in anxiety and panic, *Behav. Brain Res.* 58: 123-131, 1993.
- 100.- Graeff, F.G., Neuroanatomy and neurotransmitter regulation of defensive behavior and related emotions in mammals, *Bras. J. Mrd. Biol. Res.*, 27: 811-829, 1994.
- 101.- Grech, D. M. y Balster, R. L., Discriminative stimulus effects of presynaptic GABA agonists in pentobarbital-trained rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 47: 5-11, 1994.
- 102.- Gulati, K., Differential effects of intrahypothalamic administration of opioids on food intake in naive and tolerant rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 52: 689-694, 1995.
- 103.- Guyton, A. C., Fisiología y Fisiopatología, 5ª Edición Esp., Interamericana McGraw-Hill, Mexico, D. F., 1994.
- 104.- Hagan, M. M. y Moss, D. E., Efect of naloxone and antidepressants on hyperphagia produced by peptide YY, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 45: 941-944, 1993.
- 105.- Hammond, D. L. y Drower, E. J., Effects of intrathecally administered THIP, baclofen and muscimol on nociceptive threshold, *Eur. J. Pharmacol.*, 103: 121-125, 1984.
- 106.- Harbaugh, R. E., Gonsalves, S. F., Krogsgaard-Larsen, P. y Schousboe, A., Intraventricular administration of anticonvulsant GABA-mimetic drugs, XVIIth Epilepsy International Symposium: 222-225, 1989.

- 107.- Harrison, N. L., Majewska, M. D., Harrington, J. W. y Barker, J. L., Structure-activity relationships for steroid interaction with the γ -aminobutyric acid_A receptor complex, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241: 346-353, 1987.
- 108.- Harrison, N. L., Lovinger, D. M., Lambert, N. A., Teyler, T. J., Prager, R., Ong, J. y Kerr, D. I. B., The actions of 2-hydroxy-saclofen at presynaptic GABA_B receptors in the rat hippocampus, *Neurosci. Lett.*, 119: 272-276, 1993.
- 109.- Higgins, G. A., Tomkins, D. M., Poulos, C. X. y Sellers, E. M., Effect of dexfenfluramine on saccharin drinking: behavioural and pharmacological studies, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 47: 307-315, 1994.
- 110.- Higgs, S. y Cooper, S.J., Effects of the benzodiazepine receptor inverse agonist Ro 15-4513 on the ingestion of sucrose and sodium saccharin solutions: a microstructural analysis of licking behavior, *Behav. Neurosci.*, 110: 559-566, 1996.
- 111.- Hobbs, D. J., Koch, J. E. y Bodnar, R. J., Naltrexone, dopamine receptor agonists and antagonists, and food intake in rats: 1. Food deprivation, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 49: 197-204, 1994.
- 112.- Hobbs, W.R., Rall, T.W. y Verdoorn, T. A., Hipnóticos y sedantes. En: Hardman, J. G., Limbird, L.E., Molinof, P. B., Ruddon, R. W. y Goodman Gilman, A., (Eds), Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, 9ª Edición, The McGraw- Hill, Inc., Mexico, 539-556, 1996.
- 113.- Honkaniemi, J., Pelto-Huikko, M., Rechartd, L., Isola, J., Lammi, A., Fuxe, K., Gustafsson, J.-A., Wikström, A.-C. y Hökfelt, T., Colocalization of peptide and glucocorticoid receptor immunoreactivities in rat central amygdaloid nucleus, *Neuroendocrinology*, 55: 451-458, 1992.
- 114.- Hori, T., Nakashima, T., Take, S., Kaizuka, Y. y cols., Immune cytokines and regulation of body temperature, food intake and cellular immunity, *Brain Res. Bull.*, 27: 309-313, 1991.
- 115.- Hutson, P. H., Donohoe, T. P. y Curzon, G., Infusion of the 5-hydroxytryptamine agonists RU24969 and TFMPP into the paraventricular nucleus of the hypothalamus causes hypophagia, *Psychopharmacology*, 95: 550-552, 1988.
- 116.- Iakimovskii, A.F., The effect of multiple administrations of GABA and bicuculine into the rat neostriatum on the realization of a food-acquisition habit, *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. P. Pavlova*, 46: 521-526, 1996.
- 117.- Izquierdo, I. y Medina, J. H., GABA_A receptor modulation of memory: The role of endogenous benzodiazepines, *Trends. Pharmacol. Sci.*, 12: 260-265, 1991.
- 118.- Izquierdo, I., Medina, J. H., Da-Cunha, C., Wolfman, C., Jerusalinsky, D. y Ferreira, M. B., Memory modulation by brain benzodiazepine, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 24: 865-881, 1991.
- 119.- Jackel, C., Krenz, W. D. y Nagy, F., A receptor with GABA_C-like pharmacology in invertebrate neurones in culture, *Neuroreport*, 5: 1097-1101, 1994.
- 120.- Jerusalinsky, D., Quillfeldt, J. A., Walz, R., Da Silva, R. C., Bueno e Silva, M., Biachin, M., Schmitz, P., Zanatta, M. S., Ruschel, A. C., Paczko, N., et al., Effect of the infusion of the GABA_A receptor agonist, muscimol, on the role of the entorhinal cortex, amygdala, and hippocampus in memory processes, *Behav. Neural. Biol.*, 61: 132-138, 1994.
- 121.- Jiang, J. C. y Gietzen, D. W., Anorectic response to amino acid imbalance: a selective serotonin₂ effect?, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 47: 59-63, 1994.

- 122.- Johnson, P. R., Greenwood, M. R. C., Horwitz, B. A. y Stern, J. S., Animal models of obesity: genetic aspects, *Annu. Rev. Nutr.*, 11: 325-353, 1991.
- 123.- Johnston, G. A., GABA receptors: as complex as ABC? *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 21: 521-526, 1994.
- 124.- Johnston, G.A.R., GABA_C receptors: relatively simple transmitter-gated ion channels?, *TiPS.*, 17: 319-323, 1996.
- 125.- Jounay, J.M., Gamma-aminobutyric acid, *Agressology*, 2: 173-180, 1960.
- 126.- Kelly, J., Rothstein, J. y Grossman, S. P., GABA and hypothalamic feeding systems, I. Topographic analysis of the effects of microinjections of muscimol, *Physiol. Behav.*, 23: 1123-1134, 1979.
- 127.- Kelly, J. y Grossman, S. P., GABA and hypothalamic feeding systems. II. A comparison of GABA, glycine and acetylcholine agonists and their antagonists, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 11: 647-652, 1979.
- 128.- Kelly, J. y Grossman, S. P., GABA and hypothalamic feeding systems, *Brain Res. Bull.*, 5: 237-244, 1980.
- 129.- Kimura, H. y Kuriyama, K., Distribution of gamma-aminobutyric acid (GABA) in the rat hypothalamus: functional correlates of GABA with activities of appetite controlling mechanisms, *J. Neurochem.*, 24: 903-907, 1975.
- 130.- Kofuji, P., Wang, J.B., Moss, S.J., Haganir, R.L. y Burt, D.R., Generation of two forms of the γ -aminobutyric acid_A receptor γ 2-subunit in mice by alternative splicing, *J. Neurochem.*, 56: 713-715, 1991.
- 131.- Krnjevic, K. y Schwartz, S., Is γ -aminobutyric acid an inhibitory transmitter? *Nature*, 211: 1372, 1966.
- 132.- Kurose, Y., Yano, H. y Miyazaki, A., Effect of the beta-adrenoceptor antagonist, propranolol, on feeding induced by noradrenaline and muscimol in rats kept at high and temperate-ambient temperatures. *Eur. J. Pharmacol.*, 211: 39-41, 1992.
- 133.- Lee, G-H., Proenca, R., Montez, J. M., Carrol, K. M., Darvishzadeh, J. G., Lee, J. I. y cols., Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature*, 379: 632-635, 1996.
- 134.- Lee, M. A., Paris, J. M. y Cunningham, K. A., Cocaine-induced behavioral sensitization is not associated with loss of GABA-immunoreactive neurons in the amygdala, *Brain Res.*, 545: 351-354, 1991.
- 135.- Le Feure, R. A., Aisenthal, L. y Rothwell, N. J., Involvement of corticotrophin releasing factor (CRF) in the thermogenic and anorexic actions of serotonin (5-HT) and related compounds, *Brain Res.*, 555: 245-250, 1991.
- 136.- Leibowitz, S. F., Neurochemical systems of the hypothalamus. Control of feeding and drinking behavior and water-electrolyte excretion. En: P.J. Morgagne and J. Panksepp (Eds.), *Handbook of the Hypothalamus*, vol.3, Marcel Dekker, Nueva York, 299-437, 1980.
- 137.- Leibowitz, S. F., Hypothalamic paraventricular nucleus: interaction between α 2-noradrenergic system and circulating hormones and nutrients in relation to energy balance, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 12: 101-109, 1988.
- 138.- Leibowitz, S. F., Hypothalamic neuropeptide Y and galanin: functional studies of coexistence with monoamines. En: Viktor Mutt y cols. (Eds.), *Neuropeptide Y*, Raven Press,

Nueva York, 267-281, 1989.

139.- Leibowitz, S. F., The role of serotonin in eating disorders, *Drugs*, 39: 33-48, 1990.

140.- Lenard, L., Karadi, Z., Faludi, B., Czurko, A., Niedetzky, C., Vida, I. y Nishino, H., Glucose-sensitive neurons of the globus pallidus: I. Neurochemical characteristics, *Brain Res. Bull.*, 37: 149-155, 1995.

141.- Levine, A.S. y Morley, J.E., La regulación del apetito, *Mundo científico*, 34: 248-250, 1984.

142.- Lisa, M., Marmo, E., Wible, Jr., J. H. y Dimicco, J. A., Injection of muscimol into posterior hypothalamus blocks stress-induced tachycardia, *Am. Physiol. Soc.*, R246-R251, 1989.

143.- Löscher, W., Czuczwar, S. J., Jäckel, R. y Schwarz, M., Effect of microinjections of γ -vinyl GABA or isoniazid into substantia nigra on the development of amygdala kindling in rats, *Exp. Neurol.*, 95: 622-638, 1987.

144.- Löscher, W., Fisher, J. E., Nau, H. y Hönack, D., Marked increase in anticonvulsant activity but decrease in wet-dog shake behaviour during short-term treatment of amygdala-kindled rats with valproic acid, *Eur. J. Pharmacol.*, 150: 221-232, 1988.

145.- Lolait, S.J., O'Carroll, A-M, Kusano, K. y Mahan, L.C., Pharmacological characterization and region-specific expression in brain of the β 2- and β 3-subunits of the rat GABA_A receptor, *FEBS Lett.*, 258: 17-21, 1989.

146.- Lloyd, K.G., Pichat, P., Scatton, B., Zivkovic, B., Morselli, P.L. y Bartholini, G., The psychopharmacology of GABA synapses: uptake 1989, *J. Neural. Transm.* 29: 13-28, 1990.

147.- Lunberg, J.M., Modin, A. y Malmström, R. E., Recent developments with neuropeptide Y receptor antagonists, *TiPS.*, 17: 301-304, 1996.

148.- Majewska, M.D.; Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of GABA_A receptor. Mechanism of action and physiological significance, *Prog. Neurobiol.*, 38: 379-395, 1992.

149.- Marrazzi, A. M., McQuarters, A., Barnes, C., Lawhorn, J. y D'Amico-Rasmussen, Q., Male/female comparison of morphine effect on food intake-relation to anorexia nervosa, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 53: 433-435, 1996.

150.- Martel, P. y Fantino, M., Mesolimbic dopaminergic system activity as a function of food reward: a microdialysis study, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 53: 221-226, 1996.

151.- Massotti, M., Schlichting, J.L., Antonacci, M.D., Giusti, P., Memo, M., Costa, E. y Guidotti, A., γ -aminobutyric acid_A receptor heterogeneity in rat central nervous system: studies with clonazepam and other benzodiazepine ligands, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 256: 1154-1160, 1991.

152.- Matsumoto, R.R., GABA receptors: are cellular differences reflected in function?, *Brain Res. Rev.*, 14: 203-225. 1989.

153.- Maus, N., Paul, Th., Pudiel, V. y Westenhöfer, J., Behavioural factors in the control of food intake in man, *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, 58: 356-366, 1988.

154.- McCoy, J. G. y Avery, D. D. Bombesin: potencial integrative peptide for feeding and satiety, *Peptides*, 11: 595-607, 1990.

155.- McDonald, A.J., Immunohistochemical identification of γ -aminobutyric acid-containing neurons in the basolateral amygdala, *Neurosci. Lett.*, 53: 203-207, 1985.

156.- McDonald, A.J. y Augustine, J.R., Localization of GABA-like immunoreactivity in the

monkey amygdala, *Neuroscience*, 52: 281-294, 1993.

157.- McGaugh, J. L., Cahill, L. y Roozendaal, L., Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 93: 13508-13514, 1996.

158.- McGeer, P.L., Eccles, J.C. y McGeer, E.G., Molecular neurobiology of the mammalian brain, 2ª ed., Plenum Press, Nueva York, 774 pp, 1987.

159.- McLaughlin, C. L., Rogan, G. J., Tou, J., Baile, C. A. y Joy, W. D., Food intake and body temperature responses of rats to recombinant human interleukin-1 β and a tripeptide interleukin-1 β antagonist, *Physiol. Behav.*, 52: 1155-1160, 1992.

160.- McNamara, R. K. y Skelton, R. W., Baclofen, a selective GABA_B receptor agonist, dose-dependently impairs spatial learning in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 53: 303-308, 1996.

161.- Mercer, P. L., Dodds, S. J., Weber, M. D. y Dunn, J. D., Histidine, histamine, and the neuroregulation of food intake: a review and hypothesis, *Nutrition*, 6: 273-277, 1990.

162.- Miñano, F. J., Sancibrian, M., Serrano, J.S. Hypotermic effect of GABA of conscious stressed rats: Its modification by cholinergic agonists and antagonists, *J. Pharm. Pharmacol.*, 39: 721-726, 1987.

163.- Miñano, F. J., Meneses, M. S., Sancibrián, M., Salinas, P. y Myers, R. D., GABA_A receptors in the amigdala: role in feeding in fasted and sated rats, *Brain Res.*, 586: 104-110, 1992.

164.- Morien, A., Wellman, P. J. y Fojt, J., Diurnal rhythms of paraventricular hypothalamic norepinephrine and food intake in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 52: 169-174, 1995.

165.- Morley, J. E., Levine, A. S. y Kneip, J., Muscimol induced feeding - a model to study the hypothalamic regulation of appetite, *Life Sci.*, 29: 1213-1218, 1981.

166.- Morley, J. E. y Levine, A. S., The pharmacology of eating behavior, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 25: 127-146, 1985.

167.- Morley, J. E., Neuropeptide regulation of appetite and weight, *Endocrine Rev.*, 8: 256-287, 1987.

168.- Morley, J. E., Appetite regulation by GUT peptides, *Annu. Rev. Nutr.*, 10: 383-395, 1990.

169.- Morley, J. E. y Silver, A. J., Role of the endocrine brain in the control of eating and drinking. En: Marcella Motta (Ed.), Brain Endocrinology, Raven Press, Ltd., Nueva York, 431-448, 1991.

170.- Morley, J. E. y Flood J. F., Evidence that nitric oxide modulates food intake in mice, *Life Sci.*, 49: 707-711, 1991.

171.- Morley, J. E., Farr, S. A., Suarez, M. D. y Flood, J. F., Nitric oxide synthase inhibition and food intake: effects on motivation to eat and in female mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 50: 369-373, 1995.

172.- Myers, R. D. y Melchor, C. L., Feeding and body temperature in the rat: diencephalic localization of changes produced by excess calcium ions, *Brain Res. Bull.*, 1: 33-46, 1976.

173.- Myers, R. D. y McCaleb, M. L., Feeding: satiety signal from intestine triggers brain's noradrenergic mechanism, *Science*, 209: 1035-1037, 1980.

174.- Nagai, T., McGeer, P. L. y McGeer, E. G., Distribution of GABA-T-intensive neurons in the rat forebrain and midbrain, *J. Comp. Neurol.*, 218: 220-28, 1983.

- 175.- Naruse, T. , Asami, T. y Kizumi, Y., Effects of naloxone and picrotoxin on diazepam- or pentobarbital-induced hyperphagia in nondeprived rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.* , 31: 709-711, 1988.
- 176.- Naruse, T. y Ishii, R., Relationship between histamine receptors in the brain and diazepam-induced hyperphagia in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 51: 923-927, 1995.
- 177.- Nicolaïdis, S., Comportamientos dípico, alimentario y sexual. En: Fisiología humana, Meyer, P., Edit. Salvat, Barcelona, 977-1003, 1992.
- 178.- Nicolaïdis, S., Fisiología del comportamiento alimentario. En: Fisiología humana, Meyer, P., Edit. Salvat, Barcelona, 1992.
- 179.- Nicolaidis, S. y Even, P., The metabolic signal of hunger and satiety, and its pharmacological manipulation, *Int. J. Obesity*, 16: S31-S41, 1992.
- 180.- Niles, L. P., Pickering, D. S. y Arciszewski, M. A., Effects of chronic melatonin administration on GABA and diazepam binding in rat brain, *J. Neural Transm.*, 70: 117-124, 1987.
- 181.- Nishimura F., Nishihara, M., Torii, K. y Takahashi, M., Changes in responsiveness to serotonin on rat ventromedial hypothalamic neurons after food deprivation, *Physiol. Behav.*, 60: 7-12, 1996.
- 182.- Nitabach, M. N., Schulkin, J. y Epstein, A. N., The medial amygdala is part of mineralocorticoid-sensitive circuit controlling NaCl intake in the rat, *Behav. Brain Res.*, 35: 127-134, 1989.
- 183.- Obata, K. y Takeda, K., Release of GABA into the fourth ventricle induced by stimulation of cat cerebellum, *J. Neurochem.*, 16: 1043-1047, 1969.
- 184.- Olpe, H-R., Karsson, G., Pozza, M., Brugger, F. y cols., CGP 35348: a centrally active blocker of GABA_B receptors, *Eur. J. Pharmacol.*, 187: 27-38, 1990.
- 185.- Olson, G. A., Olson, R. D. y Kastin, A. J., Endogenous opiates: Review, *Peptides*, 11: 1277-1304, 1990.
- 186 - Olson, G. A., Olson, R. D. y Kastin, A. J., Endogenous opiates:1996, *Peptides*, 18: 1651-1688, 1997.
- 187.- Ong, J., Harrison, N. N., Hall, R. G., Barker, J. L. y cols., 3- Aminopropanephosphinic acid is a potent agonist at peripheral and central presynaptic GABA_B receptors, *Brain Res.*, 526: 138-142, 1990.
- 188.- Oomura, Y., Ono, T. y Ooyama, H., Inhibitory mechanisms of the amygdala on the lateral hypothalamic area in rats, *Nature*, 228: 1108-1110, 1970.
- 189.- Parker, L. A. y Doucet, K., The effects of nicotine and nicotine withdrawal on taste reactivity, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 52: 125-129, 1995.
- 190.- Paxinos, G. y Watson, C., The rat brain in stereotaxic coordinates, 2nd. ed., Academic Press, Sydney, 1986.
- 191.- Pazos, A. y Flores, J., Farmacología de los movimientos anormales. Fármacos antiespásticos. En: Florez, J. Farmacología Humana, 3ª Ed. , Masson, S.A., Barcelona, 513-531, 1997.
- 192.- Pazos, A., Acciones de los fármacos I. Interacciones Fármaco y receptor. En: Florez, J. Farmacología Humana, 3ª Ed., Masson, S.A., Barcelona, 7- 16, 1997.

- 193.- Pecina, S. y Berrige, K. C., Brainstem mediates diazepam enhancement of palatability and feeding: microinjections into fourth ventricle versus lateral ventricle, *Brain Res.*, 727: 22-30, 1996.
- 194.- Pesold, C. y Treit, D., The central and basolateral amygdala differentially mediate the anxiolytic effects of benzodiazepines, *Brain Res.*, 671: 213-221, 1995.
- 195.- Pich, E. M., Messori, B., Zoli, M., Ferraguti, F. y cols., Feeding and drinking responses to neuropeptide Y injections in the paraventricular hypothalamic nucleus of aged rats, *Brain Res.*, 575: 265-271, 1992.
- 196.- Pitkanen, A. y Amaral, D.G., The distribution of GABAergic cells, fibers, and terminals in the monkey amygdaloid complex: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *J. Neurosci.* 14: 2200-2224, 1994.
- 197.- Price, J. L., Toward a consistent terminology for the amygdaloid complex. En: The amygdaloid complex. INSERM Symp., Ed. Ben-Ari Y, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 13-32, 1981.
- 198.- Rainnie, D. G., Asprodini, E. K. y Shinnick-Gallagher, P., Inhibitory transmission in the basolateral amygdala, *J. Neurophysiol.*, 66: 999-1009, 1991.
- 199.- Roberts, E. y Frankel, S., Gamma-aminobutyric acid in brain. Its formation from glutamic acid, *J. Biol. Chem.*, 18: 55-63, 1950.
- 200.- Roeling, T. A., Kruk, M. R., Schuurmans, R. y Veening, J. G., Behavioural responses of bicuculline methiodide injections into the ventral hypothalamus of freely moving, socially interacting rats, *Brain Res.*, 615: 121-127, 1993.
- 201.- Rohner-Jeanrenaud, F., Cusin, I. y Jeanrenaud, B., La obesidad: ¿problema neurohormonal?. *Mundo científico*, 173: 916-918, 1996.
- 202.- Roolls, E. T.; Mora, F., Hambre, sed y saciedad. En: Tresguerres, J. A. F., Fisiología Humana, Interamericana- McGraw-Hill, Mexico, 1155-1165, 1992.
- 203.- Rudski, J.M., Thomas, D., Billington, C. J. y Levine, A. S., Buprenorphine increases intake of freely available operant-contingent food in satiated rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 50: 271-276, 1995.
- 204.- Saano, V., Rägo, L., Tupala, E. Y Airaksinen, M.M., Changes in GABA-benzodiazepine receptor complex and in peripheral benzodiazepine receptors in male mice after copulation, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 51: 529-533, 1995.
- 205.- Sanacora, G., Kershaw, M., Finkelstein, J. A. y White, J. D., Increased hypothalamic content of preproneuropeptide Y messenger ribonucleic acid in genetically obese Zucker rats and its regulation by food deprivation, *Endocrinology*, 127: 730-737, 1990.
- 206.- Sanders, S. K., Morzarati, S. L. y Shekhar, A., Priming of experimental anxiety by repeated subthreshold GABA blockade in the rat amygdala, *Brain Res.*, 699: 250-259, 1995.
- 207.- Sanders, S.K. y Shekhar, A., Regulation of anxiety by GABA_A receptors in the rat amygdala, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 52: 701-706, 1995.
- 208.- Salinas, J.A. y McGaugh, J.L., The amygdala modulates memory for changes in reward magnitude: involvement of the amygdaloid GABAergic system, *Behav. Brain Res.*, 80: 87-98, 1996.
- 209.- Saransaari, P. y Oja, S. S., Release of GABA and taurine from brain slices, *Prog. Neurobiol.*, 38: 45-482, 1992.

- 210.- Sawynok, J., GABAergic mechanism of analgesia: an update. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 26: 463-474, 1987.
- 211.- Schick, R. R., Schusdiarra, V., Nussbaumer, C. y Classen, M., Neuropeptide Y and food intake in fasted rats: effect of naloxone and site of action, *Brain Res.*, 552: 232-239, 1991.
- 212.- Schwartz, R. D., The GABA_A receptor-gated ion channel: biochemical and pharmacological studies of structure and function, *Biochem. Pharmacol.*, 37: 3369-3375, 1988.
- 213.- Shaw, W. N., Mitch, C. H., Leander, J. D., Mendelsohn, L. G. Y Zimmerman, D. M., The effect of the opioid antagonist LY255582 on body weight of obese Zucker rat, *Int. J. Obesity*, 15: 387-395, 1991.
- 214.- Sigel, E. y Buhr, A., The benzodiazepine binding site of GABA_A receptors, *TiPS.*, 18: 425-429, 1997.
- 215.- Silva, M.A. y Tomaz, C., Amnesia after diazepam infusion into basolateral but not central amygdala of *rattus norvegicus*, *Neuropsychobiology*, 32: 31-36, 1995.
- 216.- Simmonds, M.A., Classification of inhibitory amino acid receptors in the mammalian nervous system, *Med. Biol.*, 64: 301-311, 1986.
- 217.- Smith, B.N. y Dudek, F.E., Amino acid-mediated regulation of spontaneous synaptic activity patterns in the rat basolateral amygdala, *J. Neurophysiol.*, 76: 1958-1967, 1996.
- 218.- Sorensen, J. C., Slomianka, L., Christensen, J. y Zimmer, J., Zinc-containing telencephalic connections to the rat striatum: a combined Fluoro-Gold tracing and histochemical study, *Exp. Brain Res.*, 105: 370-382, 1995.
- 219.- Sorensen, T. I., Echwald, S. M. y Holm, J-C., Leptin in obesity, *Brit. Med. J.*, 313: 953-954, 1996.
- 220.- Stallone, D. y Nicolaidis, S., Increased food intake and carbohydrate preference in the rat following treatment with the serotonin antagonist metergoline, *Neurosci. Lett.*, 102: 319-324, 1989.
- 221.- Stanley, B. G., Willett III, V. L., Donias, H. W., Ha, L. H., Spears, L. C., The lateral hypothalamus: a primary site mediating excitatory amino acid-eliciting eating, *Brain Res.*, 630: 41-49, 1993.
- 222.- Standaert, D. G. y Young, A. B., Tratamiento de los trastornos degenerativos del SNC. En: Hardman, J. G., Limbird, L.E., Molinof, P. B., Ruddon, R. W. y Goodman Gilman, A., (Eds), Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, 9ª Edición, The McGraw-Hill, Inc., Mexico, 539-556, 1996.
- 223.- Stapleton, J. M., Lind, M. D., Merriman, V. J. y Reid, L. D., Naloxone inhibits diazepam-induced feeding in rats, *Life Sci.*, 24: 2421-2426, 1979.
- 224.- Stephenson, F.A., Understanding the GABA_A receptor: a chemically gated ion channel, *Biochem. J.*, 249: 21-32, 1988.
- 225.- Stratford, T. R., Gibbs, J., Coy, D. H. y Smith, G. P., Fourth ventricular injection of the bombesin receptor antagonist [D-phe⁶] bombesin (6-13) methyl ester, but not BW2258U89, increases food intake in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 50: 463-471, 1995.
- 226.- Stump, B. S., Bane, A. J. y Avery, D. D., Food deprivation does not influence body or selection temperature in rats receiving intraventricular bombesin, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 48: 881-885, 1994.

- 227.- Sugita, S., Johnson, S. W. y North, R. A., Synaptic inputs to GABA_A and GABA_B receptors originate from discrete afferent neurons, *Neurosci. Lett.*, 134: 207-211, 1992.
- 228.- Sugita, S. y North, R. A. Opioid actions on neurons of lateral amygdala in vitro, *Brain Res.*, 612: 151-155, 1993.
- 229.- Sugita, S., Tanada, E. y North, R. A., Membrane properties and synaptic potentials of three types of neurone in rat lateral amygdala, *J. Physiol.*, 460: 705-718, 1993.
- 230.- Sutin, J., McBride, R. L., Thalmann, R. H. y Van Atta, L., Organization of some brainstem and limbic connections of the hypothalamus, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 3: 49-59, 1975.
- 231.- Takahashi, K., Miyoshi, S., Kaneko, A., GABA-induced chloride currents in catfish horizontal cells mediated by GABA_A receptor channels. *Jpn. J. Physiol.*, 45: 437-456, 1995.
- 232.- Tempel, D. L., Leibowitz, K. J. y Leibowitz, S. F., Effects of PVN galanin on macronutrient selection, *Peptides*, 9: 309-314, 1988.
- 233.- Tempel, D. L. y Leibowitz, S. F., PVN steroid implants: effect on feeding patterns and macronutrient selection, *Brain Res. Bull.* 23: 553- 560, 1989.
- 234.- Tempel, D. L. y Leibowitz, S. F., Glucocorticoid receptors in PVN: interactions with NE, NPY, and Gal in relation to feeding, *Am. Physiol. Soc.*: E794-E800, 1993.
- 235.- Thunhorst, R. L., Ehrlich, J. y Simpson, J. B., Subfornical organ participates in salt appetite. *Behavioral Neuroscience*. 104: 637-642, 1990.
- 236.- Tietz, E. I. y Chiu, T. H., Regional GABA-stimulated chloride uptake in amygdala kindled rats, *Neurosci. Lett.*, 123: 269-272, 1991.
- 237.- Towell, A., Muscat, R. y Willner, P., Noradrenergic receptor interactions in feeding elicited by stimulation of the para-ventricular hypothalamus. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 32: 133-139, 1989.
- 238.- Treit, D. y Berridge, K. C., A comparison of benzodiazepine, serotonin, and dopamine agents in the taste-reactivity paradigm, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 37: 451-456, 1990.
- 239.- Trevor, A. J. y Way, W. L., Sedantes hipnóticos. En: *Farmacología Básica y Clínica*. B. G. Katzung, 4ª Edición, El Manual Moderno, S.A. de C.V. México, 268-275, 1991.
- 240.- Tsujii, S. y Bray, A., Acetylation alters the feeding response to MSH and beta-endorfin, *Brain Res. Bull.*, 23: 165-169, 1989.
- 241.- Tsujii, S. y Bray, G.A., GABA-related feeding control in genetically obese rats, *Brain Res.*, 540: 48-54, 1991.
- 242.- Uemura, S. y Kimura, H., Common epileptic pathway in amygdaloid bicuculline and electrical kindling demonstrated by transferability, *Brain Res.*, 537: 315-317, 1990.
- 243.- Ukai, M. y Holltzman, S. G., Supresion of deprivation-induced water intake in the rat by opioid antagonists: central sites of action. *Psychopharmacology*, 91: 279-284, 1987.
- 244.- Ukai, M. y Holltzman, S. G., Effects of β -funaltrexamine on ingestive behaviors in the rat, *Eur. J. Pharmacol.*, 153: 161-165, 1988.
- 245.- Unnerstall, J. R., Kuhar, M. J., Niehoff, D. L. y Palacios, J. M., Benzodiazepine receptors are coupled to a subpopulation of GABA receptors: evidence from a quantitative autoradiographic study, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 218: 797-804, 1981.

- 246.- Van Vulpen, E. H. S. y Verwer R. W. H., Organization of projections from the mediodorsal nucleus of the thalamus to the basolateral complex of the amygdala in the rat, *Brain Res.*, 500: 389-394, 1989.
- 247.- Vaughn, A. W., Baumeister, A. A., Hawkins, M. F. y Anticich, T. G., Intranigral microinjection of neurotensin supresses feeding in food deprived rats, *Neuropharmacology*, 29: 957-960, 1990.
- 248.- Vergoni, A. V., Poggioli, R., Marrama, D. y Bertolini, A., Inhibition of feeding by ACTH-(1-24): behavioral and pharmacological aspects, *Eur. J. Pharmacol.* 179: 347-355, 1990.
- 249.- Wager-Srdar, S., Levine, A. S. y Morley, J. E., Food intake: opioid/purine interactions. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 21: 33-38, 1984.
- 250.- Wandji, S. A., Seosane, J. R., Roberge, L. y Thibault, L., Effects of intrahypothalamic injections of GABA, muscimol, pentobarbital, and L-glutamic acid on feed intake of satiated sheep. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 67: 5-9, 1989.
- 251.- Washburn, M. S. y Moises, H. C., Electrofisiological and morphological properties of rat basolateral amygdaloid neurons in vitro, *J. Neurosci.*, 12: 4066-4079, 1992.
- 252.- Washburn, M. S. y Moises, H. C., Inhibitory responses of rat basolateral amygdaloid neurons recorded en vitro. *Neuroscience*, 50: 811-830, 1992.
- 253.- Watson, P. J. y Leitner, C., Patterns of increased and decreased ingestive behavior after injections of lithium chloride and 2-deoxy-d-glucose, *Physiol. Behav.*, 43: 697-704, 1988.
- 254.- Wei, J. Y., Wang, H. L. y Yang, X. L., Novel GABA_C receptors, *Sheng Li Ko Hsueh Chin Chan*, 26: 7-11, 1995.
- 255.- Weiss, G. F., Papadakos, P., Knudson, K. y Leibowitz, S. F., Medial hipothalamic serotonin: effects on deprivation and norepinefrine-induced eating, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 25: 1223-1230, 1986.
- 256.- Weizman, A., Bidder, M., Fares, F. y Gavish, M., Food deprivation modulates γ -aminobutiric acid receptors and peripheral benzodiazepine binding sites in rats, *Brain Res.*, 535: 96-100, 1990.
- 257.- Wilson, M.A., GABA physiology: modualtion by benzodiazepines and hormones, *Crit. Rev. Neurobiol.*, 10: 1-37, 1996.
- 258.- Wisden, W., Laurie, D. J. Monyer, H. y Seeburg, P. H., The distribution of 13 GABA_A receptor subunit mRNAs in the rat brain. I. Telencephalon, diencephalon, mesencephalon, *J. Neurosci.*, 12: 1040-1062, 1992.
- 259.- Wise, R. A., Fotuhi, M. y Colle, L. M., Facilitation of feeding by nucleus accumbens amphetamine injections: latency and speed measures. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 32: 769-772, 1989.
- 260.- Wojcik, W.J. and Holopainen, I. Role of central GABA_B receptors in physiology and pathology, *Neuropsychopharmacol.*, 6: 201-214, 1992.
- 261.- Woods, J. S. y Leibowitz, S. F., Hypothalamic sites sensitive to morphine and naloxone: effects on feeding behavior, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 23: 431-438, 1985.

- 262.- Worms, P., Depoortere, H., Durand, A., Morselli, P. L., Lloyd, K. G. y Bartholini, G., γ -Aminobutyric acid (GABA) receptor stimulation. I. Neuropharmacological profiles of progabide (SL 76002) and SL 75102, with emphasis on their anticonvulsant spectra, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 220: 660-671, 1982.
- 263.- Wyrwicka, W.(Ed.), Brain and Feeding Behavior, Charles C. Thomas, Pub., Springfield, 1988.
- 264.- Yadin, E., Thomas, E., Strickland, C. E. y Grishkat, H.L. Anxiolytic effects of benzodiazepines in amygdala-lesioned rats. *Psychopharmacology*, 103: 473-479, 1991.
- 265.- Yang, M-U, Presta, E. y Björntorp, P., Refeeding after fasting rats: effects of duration of starvation and refeeding on food efficiency in diet-induced obesity¹⁻³, *Am. J. Clin. Nutr.*, 51: 970-978, 1990.
- 266.- Yang, Z-J, Koseki, M., Meguid, M. M., Gleason, J. R. y Debonis, D., Synergistic effect of rhTNF- α and rhIL-1 α in inducing anorexia in rats, *Am. Physiol. Soc.*, R1056-R1064, 1994.
- 267.- Yerbury, R.E. y Cooper, S., Novel benzodiazepine receptor ligands: palatable food intake following zolpidem, CGS 17867A, or Ro23-0364, in the rat, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 33: 303-307, 1989.
- 268.- Yoneda, Y., Roberts, E. y Dietz, Jr., G. W., A new synaptosomal biosynthetic pathway of glutamate and GABA from ornithine and its negative feedback inhibition by GABA, *J. Neurochem.*, 38: 1686-1694, 1982.
- 269.- Zarrindast, M.R.; Oveissi, Y. GABA_A and GABA_B receptor sites involvement in rat thermoregulation, *Gen. Pharmacol.*, 19: 223-226, 1988.
- 270.- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. y Friedman, J. M., Positional cloning of the mouse *obese* gene and its human homologue, *Nature*, 372, 425-432, 1994.
- 271.- Zimmet, P., Hodge, A., Nicolson, M., de Courten, M., Moore, J. y cols., Serum leptin concentration, obesity and insulin resistance in Western Samoans, *Brit. Med. J.*, 313: 965-969. 1996.
- 272.- Zivkovic, B., Scatton, B., Worms, P., Lloyd, K. G. y Bartholini, G., Pharmacological and therapeutic actions of GABA receptor agonists, *J. Neural Transm.*, 18: 319-326, 1983.

ISABEL M^a CUIERZ LOPEZ
IMPPLICACION DE LOS RECEPTORES GABAERGICOS DE LA
AMIGDALA BASOLATERAL EN EL CONTROL DE LA INGESTA

ACTO CUM LAUDOS POZE

UNANIMIDAD

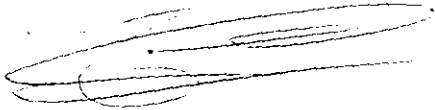
15

SEPTIEMBRE

98



Manuel Benicio



EP

Isabel Cuierz