

2 30362
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES IZTACALA
MAESTRIA EN NEUROCIENCIAS

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION CENTRAL DE
NALOXONA Y MUSCIMOL SOBRE LA MICROESTRUCTURA DE
LA CONDUCTA ALIMENTICIA.

REPORTE DE INVESTIGACION QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRA EN CIENCIAS PRESENTA:

LOPEZ ALONSO VERONICA ELSA.

DIRECTOR: M. en C. Juan Manuel Mancilla Díaz.

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZO CON FINANCIAMIENTO DE DGAPA REG. No.
IN207996.

266724

LOS REYES IZTACALA, SEPTIEMBRE DE 1998.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PAGINACIÓN

DISCONTINUA

-Porque de El, por El y para El son todas las cosas.....

-Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a los profesores de la Maestría en Neurociencias, que intervinieron en mi formación.

-En particular agradezco el apoyo, amistad y dirección del presente trabajo, al M. en C. Juan Manuel Mancilla Díaz, Jefe del Proyecto de Investigación en Nutrición.

INDICE.

RESUMEN

TABLA DE ABREVIATURAS.

TABLA VIA DE ACCION DE FARMACOS

INTRODUCCION	1
GABA Y ALIMENTACION	10
OPIACEOS EN EL CONTROL DE LA INGESTA DE ALIMENTO	21
NEUROANATOMIA	30
JUSTIFICACION	37
METODO	39
RESULTADOS	46
DISCUSION	57
CONCLUSION	65
BIBLIOGRAFIA	67

ANEXO 1. REGISTRO DE DURACION CONTINUA.

ANEXO 2. VARIABLES REGISTRADAS.

ANEXO 3. ESQUEMAS DE LA UBICACIÓN DE CANULACION.

RESUMEN

El objetivo general de la presente investigación fue: Investigar las características de la microestructura de la conducta alimentaria debidas a la administración tanto de agentes GABAérgicos como de opiáceos en el caudado-putamen ventro lateral (CPVL) y en el núcleo hipotalámico ventromedial (HVM) en ratas. Después de un período de habituación al ciclo invertido de luz-obscuridad de 12h y dieta novedosa para los sujetos, éstos fueron asignados al azar a uno de tres experimentos. Para cada experimento se utilizaron dos grupos de sujetos, uno de ratas cánuladas en CPVL y otro en el HVM. Cada experimento estuvo constituido por dos sesiones, en la primera sesión se administró solución salina y en la segunda uno de tres fármacos, muscimol (25ng, agonista selectivo GABAA), baclofen (100ng, agonista selectivo GABA_B), o naloxona (30µg, antagonista opiáceo), posteriormente los sujetos se colocaron en su caja habitación frente a una cámara de video de circuito cerrado y se grabaron por un período de 1h. El alimento, (carbohidratos, proteínas y grasas), estuvo disponible todo el tiempo en la caja habitación, al final del período de grabación se pesaron los comederos para determinar la cantidad de alimento consumido por los sujetos. Por medio de la grabación se elaboró un registro de duración continua en donde se midieron 15 variables conductuales (microestructura) y cuatro de ingesta de alimento, haciendo un total de 19 variables. A través de un análisis discriminante, se determinó cuáles de estas variables eran las que discriminaban a cada uno de los grupos. Debido a la administración de muscimol en el HVM la ingesta de carbohidratos y la ingesta total se incrementaron, conductualmente este incremento de la ingesta de alimento se caracterizó, por un incremento del tiempo total dedicado para la alimentación y un incremento de la duración de los episodios alimentarios de proteínas y carbohidratos (inhibición de la satisfacción). Es decir, la estimulación de los receptores GABAA en el HVM puede inducir la alimentación. La administración de baclofen en el HVM provocó un incremento de la ingesta de carbohidratos y la ingesta total. Conductualmente este incremento se caracterizó por un aumento de la duración de los episodios de carbohidratos y grasas, un incremento de la frecuencia de los episodios de grasas y un incremento de los tiempos entre episodios alimentarios de carbohidratos y total, es decir los episodios alimentarios son menos frecuentes pero más largos (inhibición de la satisfacción). Confirmando que la estimulación de los receptores GABA_B en el HVM induce la alimentación. Finalmente se muestra que la naloxona (antagonista opiáceo), puede tener un efecto bidireccional sobre la ingesta total de alimento, ya que la administración de ésta en el HVM decrementó la ingesta y en el CPVL la incrementó, observando este mismo patrón sobre la ingesta de carbohidratos, en cuanto a la ingesta de proteínas, ésta se incrementó en ambos núcleos. Conductualmente este decremento o incremento se caracterizó con el decremento o incremento de la frecuencia de los episodios alimentarios de carbohidratos. Además el efecto no solo se observó sobre la ingesta de alimento sino también sobre la ingesta de agua con el mismo patrón, un incremento en CPVL y un decremento en HVM. Con estos resultados se puede decir que probablemente la naloxona actuó a través de diferentes sistemas al administrarse en CPVL y en HVM. Concluyendo que los sistemas GABAérgico y opiáceo están involucrados en el control de la conducta alimenticia

ABREVIATURAS

ATV	área tegmental ventral
CPVL	caudado putamen ventrolateral
CPVLB	caudado putamen ventrolateral baclofen
CPVLM	caudado putamen ventrolateral muscimol
CPVLN	caudado putamen ventrolateral naloxona
CPVLS	caudado putamen ventrolateral salina
2-DG	2-deoxy-D-glucosa
5-DG	5-deoxy-D-glucosa
Dcho	duración de los episodios de carbohidratos
Dfat	duración de los episodios de grasas
Dpro	duración de los episodios de proteínas
Fcho	frecuencia episodios de carbohidratos
Ffat	frecuencia episodios de grasas
Fpro	frecuencia episodios de proteínas
Ftot	frecuencia total de episodios alimentarios
g	gramos
g/min	gramos por minuto
GABA	ácido gamma aminobutírico
GAD	enzima glutamato descarboxilasa.
h	horas
HVM	hipotálamo ventromedial
HVMB	hipotálamo ventromedial baclofen
HVMM	hipotálamo ventromedial muscimol
HVMN	hipotálamo ventromedial naloxona
HVMS	hipotálamo ventromedial salina
i.p.	intraperitoneal
Ingcho	ingesta de carbohidratos
Ingfat	ingesta de grasas
Ingpro	ingesta de proteínas
Ingtot	ingesta total
mg/kg	miligramos por kilogramo
µg	microgramos
µl	microlitro
min	minutos
ng	nanogramos
nmol	nanomoles
s	segundos
s.c.	subcutánea
Teepcho	tiempo entre episodios alimentarios de carbohidratos
Teepfat	tiempo entre episodios alimentarios de grasas
Teepro	tiempo entre episodios alimentarios de proteínas
Teeptot	tiempo entre episodios alimentarios total
Ttot	tiempo total empleado para alimentarse

Tabla de abreviaturas utilizadas en la presente investigación

FARMACO	ACCION
atropina	antagonista colinérgico
baclofen	agonista de los receptores GABA _B
B-FNA	antagonista opiáceo μ
bicuculina	antagonista de los receptores GABA _A
butorfanol tartrato	agonista de los receptores κ y μ
carbacol	agonista colinérgico
calcitonina	péptido con alta afinidad al gene α -CGRP
ciproheptadina	antagonista serotoninérgico
cocaína	inhibidor de la recaptura de dopamina
DALCE	antagonista δ 1
DAMGO	agonista opiáceo μ
diazepam	agonista de benzodiazepinas, incrementa la actividad de los receptores GABA.
DPDPE	agonista opiáceo δ
DPEN	agonista opiáceo δ
faclofen	antagonista de los receptores GABA _B
fenobarbitona	barbiturato que incrementa la actividad gabaérgica
fisiostigmina	inhibidor de la acetilcolinesterasa
flurazepam	benzodiazepina, incrementa la actividad de los receptores GABA
flumazenil	benzodiazepina
haloperidol	antagonista dopaminérgico
GBR1209	inhibidor selectivo de la captación de dopamina
morfina	antagonista opiáceo μ
muscimol	agonista de los receptores GABA _A
naloxona	antagonista opiáceo
nalozonaxina	antagonista μ 1
naltrexona	antagonista opiáceo no selectivo
NBNI	antagonista κ
Nor-BFNI	antagonista opiáceo κ
NTII	antagonista δ 2
picrotoxina	antagonista de receptores GABA
reserpina	antagonista serotoninérgico
SK&F38393	Agonista dopaminérgico D1
sulfato de o -etanofamina (EOS)	inhibidor de la transaminasa del GABA
U50,488H	agonista opiáceo κ

Tabla de la vía de acción y fármacos mencionados en el presente trabajo

INTRODUCCION

La ingesta de alimento tradicionalmente ha sido investigada con procedimientos farmacológicos simples, en general las técnicas conductuales que se han utilizado consisten en pesar el alimento consumido por los animales (generalmente ratas), durante un intervalo de tiempo (usualmente de una a dos horas), seguido de largos períodos de privación. Otra alternativa es someter a los animales a programas en donde se ven obligados a comer en períodos específicos en los cuales se les permite el acceso al alimento (Tedeschi, 1966).

Actualmente se sabe que la privación de alimento, los períodos breves de observación y la sola medida del alimento consumido crea una situación experimental la cual puede ser insensible a ciertos efectos de los fármacos (Blundell y Latham 1978, 1979, 1982). Esto ha llevado a considerar el desarrollo de técnicas conductuales más sensibles que no sólo detecten los efectos de los fármacos, sino también los procesos motivacionales fundamentales que controlan la alimentación como el hambre, la saciedad, el apetito y la satisfacción.

Así el hambre es definida como el proceso que estimula el inicio de la alimentación y el apetito como un proceso que dirige y guía la ingesta una vez que ha iniciado ésta. Mientras que la satisfacción ("satiation") puede ser definida como el "proceso" que conduce a detener la ingesta de alimento y la saciedad ("satiety") es el estado de inhibición para iniciar la ingesta del alimento (Blundell, 1984).

Considerando estos aspectos, han surgido nuevos procedimientos para el estudio de la conducta alimenticia, éstos incluyen análisis más finos de la estructura temporal de la conducta alimenticia, el uso limitado de la privación de alimento y períodos de monitoreo más frecuentes, la presentación de una variedad de dietas como una alternativa a la sola presentación del alimento

estandard de laboratorio (purina) y el uso de dietas que varían en cuanto a la cantidad de nutrimentos.

según Blundell (1986), dos aspectos importantes en el estudio experimental de la alimentación son: 1) Reconocer que la conducta alimenticia es diferente de la ingesta de alimento, es decir la ingesta de alimento en términos cuantitativos se refiere a la *cantidad de nutrientes consumidos* mientras que en la conducta alimenticia se consideran las *características cualitativas de la conducta*, por ejemplo, la duración y frecuencia de conductas particulares como el sujetar el alimento, morderlo, desplazarse, husmear, beber y acercarse de nuevo a la comida. Este ejemplo hace notar que la conducta de alimentación no se presenta de forma aislada sino que está constituida por una secuencia compleja de conductas que tiene lugar de manera discontinua, alternando episodios en los que el animal come con períodos en los que no come. Así pues, es posible tomar medidas de diferentes parámetros como el número de comidas hechas en un período determinado, el tamaño de tales comidas, la duración de éstas y el intervalo entre comidas,* así como las interrelaciones de algunas de estas variables. Es decir, se consideran las conductas previas y las subsiguientes a cada episodio alimenticio, de esta manera se hace una diferencia entre la cantidad de alimento ingerido y la conducta alimenticia.

2) La conducta alimenticia puede ser explicada de acuerdo a dimensiones contextuales y temporales. La dimensión contextual incluye todos los aspectos del ambiente, por ejemplo en un ambiente natural se podrían considerar las características del área en donde vive el animal, la presencia o ausencia de competidores por el alimento, la temperatura ambiente y la disponibilidad del alimento y su textura. Es decir, la conducta alimenticia no es solo una respuesta a las demandas biológicas del organismo sino también a las *particularidades imperantes en el medio ambiente*. La disponibilidad y textura del alimento son particularmente importantes para el estudio de la conducta alimenticia en el

laboratorio, ya que generalmente se emplea una dieta de purina de composición uniforme, olvidando que las cualidades del alimento se pueden variar, por ejemplo: la composición de macronutrientes, disponibilidad de varios tipos de alimento para que el sujeto experimental "elija" lo que quiere comer, aspectos sensoriales y hedónicos y accesibilidad del alimento. La variación de alguno de estos aspectos puede hacer completamente diferente el efecto de un fármaco u otras manipulaciones sobre la alimentación.

Reconociendo que la conducta alimenticia es diferente de la ingesta de alimento y retomando la dimensión contextual, la estructura de la conducta alimenticia se puede establecer al distribuir los siguientes parámetros en el tiempo, el número de comidas hechas en un período determinado, el tamaño de tales comidas, la duración de éstas y el intervalo entre comidas (Wiepkema 1971 a,b). De esta manera, se puede comprender que cuando el animal está comiendo, la conducta consumatoria de llevarse el alimento a la boca se convierte en ese momento en particular en una conducta prioritaria aunque necesariamente pasajera. Es decir pasando algún tiempo será desplazada por otras conductas como se mostró en el ejemplo para diferenciar entre conducta alimenticia e ingesta de alimento en donde se alternan episodios en los que el animal come con períodos en los que no come. Esta dimensión temporal va a permitir realizar un análisis a nivel macro o micro para determinar el patrón o perfil de la alimentación y su composición de elementos alimenticios y no alimenticios.

Una aproximación que ha significado un desarrollo importante para la investigación de la conducta alimenticia, es el denominado "*Análisis Micro-Estructural*" de la conducta alimenticia, el cual permite caracterizar de manera precisa, lo que constituye un período de alimentación. De esta forma, se han clasificado y medido categorías de la conducta alimenticia, identificando parámetros como: total de alimento ingerido (g), latencia para iniciar el primer

episodio de alimentación (min), frecuencia, tamaño de los episodios alimenticios (g) y duración (min) de éstos, tasa local de alimentación (g/min) y tiempo total empleado en comer (min) (Blundell y Latham 1980, Blundell y Hill 1986).

Algunas de las ventajas que ofrece esta técnica son, poder observar diferencias conductuales sutiles ocasionadas por la administración de algunos fármacos y los procesos motivacionales fundamentales que controlan la alimentación. La intención es no sólo aportar la interpretación en referencia al consumo de alimentos sino también dar cuenta de cómo se expresa la conducta alimenticia tanto en términos cuantitativos como cualitativos al administrar un fármaco y poder discriminar si los efectos del fármaco fueron sobre el hambre o sobre la saciedad. Por ejemplo, en diversas investigaciones se comprobó que aunque la anfetamina y la fenfluramina suprimen la ingesta de alimento, los efectos anoréxicos de cada una de ellas es diferente. La anorexia producida por la anfetamina se caracterizó por el aplazamiento para iniciar el primer episodio alimenticio, episodios alimenticios poco frecuentes y muy cortos, en tanto que, la fenfluramina afecta la tasa local de alimentación provocando una marcada tardanza para ingerir una porción de alimento (Blundell, Latham y Leshem 1976, Blundell y Latham 1978, Cooper y Francis 1980, Grinker, Drewnowsky, Enns y Kissileff 1980, Blundell y Latham 1980, Burton, Cooper y Popplewell 1981, Willner y Towell 1982).

Existen diversas investigaciones en las que se demuestra que retomando esta técnica del análisis microestructural junto con alguna estrategia de manipulación y medición de los neurotransmisores se pueden proveer las bases para evaluar los mecanismos neuroquímicos responsables de la alimentación y la expresión conductual de ésta en términos cuantitativos y cualitativos entre algunas de ellas tenemos a Towell, Muscat, y Willner 1988, Mancilla, López e Islas 1989, Cooper, Francis y Rusk 1990, Mancilla, López, Alvarez, Ocampo-Tellez, Osornio y Vázquez 1992, Cooper y van der Hoek 1993,

Mancilla, López, Ocampo-Tellez, Alvarez, Vázquez, Ruíz, Mejía, y Alvarado 1993, Mancilla, Cisneros, López, Ocampo, Alvarez, Vázquez, Osornio, Rosales 1994, van der Hoek y Cooper 1994. El elaborar un análisis de los aspectos cualitativos de la alimentación permite diferenciar si los fármacos actúan sobre el hambre o sobre la saciedad.

Towell, Muscat, y Willner (1988), realizaron un análisis microestructural para observar los efectos provocados por la aplicación de anfetamina (0, 0.125, 1.25, 0.4, 0.5 y 1.0 mg/kg), pimozide (0, 0.15, 0.30, 0.45, 0.6 y 1.0 mg/kg), tioridacina (0, 2.5, 5.0, 10, 20, 30 mg/kg) y apomorfina. Los resultados obtenidos mostraron que las dosis 0.5 y 1.0 mg/kg de anfetamina provocaron un decremento ligero de la ingesta total de alimento, lo cual se atribuyó al escaso tiempo total empleado en comer a la reducción de la duración de los episodios alimenticios y el incremento del número de episodios. El pimozide sólo incrementó, de manera significativa la duración de los episodios alimenticios y provocó un incremento en el tiempo empleado en comer y en el número total de pellets consumidos. El pretratamiento con pimozide disminuyó los efectos provocados por la dosis 0.5 mg/kg de anfetamina. La tioridacina no causó efectos significativos en los parámetros microestructurales. El pretratamiento con tioridacina atenuó ligeramente el incremento en el número de episodios provocados por la dosis de 1.0 mg/kg de anfetamina e incrementó la latencia en esta dosis. La apomorfina causó una reducción del 19% de la ingesta de alimento. Lo cual llevó a concluir que, el hecho de que el pimozide revierta los efectos de la anfetamina con las dosis de 0.5 mg/kg y 1.0 mg/kg sobre los parámetros microestructurales de la alimentación proveen evidencias claras de que la anoréxia anfetamínica es un fenómeno dopaminérgico.

Con el objetivo de examinar los efectos de la ciproheptadina sobre la microestructura de la conducta alimenticia, Mancilla, López e Islas (1989), reportaron un incremento en la cantidad de alimento ingerido en ratas. El incremento de la ingesta de alimento debido a la administración de la

ciproheptadina (0.25 mg/kg, i.p.) se explicó conductualmente a través de la reducción observada en la latencia para iniciar el primer episodio alimenticio, el decremento de la frecuencia de los episodios y el incremento de la duración de éstos, sin sufrir modificación el tiempo total empleado en comer. Las conductas que con mayor frecuencia se presentaron interrumpiendo los episodios alimenticios fueron: husmear, desplazarse, beber, rascarse, acicalarse, lamerse y descansar. Con estos resultados se concluyó que el incremento de la ingesta de alimento y los cambios observados en la microestructura de la conducta alimenticia dependen del nivel central de serotonina.

Cooper, Francis y Rusk (1990), utilizaron el análisis microestructural para evaluar los efectos anoréxicos del SK&F38393 agonista selectivo de los receptores dopaminérgicos D1. Las ratas fueron entrenadas para comer una masa dulce en un período de 30 minutos. El SK&F38393 a una dosis de 3.0 y 10.0 mg/kg aplicada subcutáneamente (s.c.) ocasionó una reducción estadísticamente significativa del consumo de alimento. También redujó la frecuencia de los episodios alimenticios y la tasa local de alimentación, mientras que la duración media de los episodios alimenticios se incrementó con la dosis de 10.0 mg/kg.

Mancilla, López, Alvarez, Ocampo-Tellez, Osornio y Vázquez (1992), compararon los efectos producidos por dos drogas antagonistas de la serotonina; la ciproheptadina (0.25 mg/kg i.p.) y la reserpina (0.25 mg/kg i.p.). Los resultados mostraron que tanto la ciproheptadina como la reserpina incrementaron la ingesta de alimento, sin embargo conductualmente se encontraron cambios en la latencia para iniciar el primer episodio alimenticio, observando que la administración de la ciproheptadina la redujó y la de reserpina la incremento.

Cooper y van der Hoek (1993), aplicaron diferentes dosis de cocaína 5.6-30.0 mg/kg por vía i.p., posteriormente se observó la conducta de la rata por un período de 60 minutos para realizar el análisis microestructural. La cocaína

suprimió la alimentación dependiendo de la dosis pero de manera significativa a partir de la dosis de 10.0 mg/kg, debido principalmente a la reducción de la frecuencia de los episodios alimenticios. En cambio la duración media de los episodios alimenticios no fue afectada, excepto a dosis muy altas (30.0 mg/kg). La tasa local de alimentación no fue afectada significativamente por la cocaína con ninguna dosis. Los datos del tiempo de acción revelaron que la cocaína dosis anoréticas 10.0-30.0 mg/kg, inicialmente suprimen la alimentación por completo, la duración de esta supresión es proporcional a la dosis. La cocaína también demoró el inicio de la alimentación produciendo así la reducción del número de episodios alimenticios.

Van der Hoek y Cooper (1994), investigaron los efectos del GBR12909 sobre la conducta alimenticia en ratas no privadas, dándoles acceso a una dieta dulce. El GBR12909 aplicado i.p. dos horas antes del período de observación a una dosis de 5.0-20.0 mg/kg, produjo una reducción de la ingesta de alimento estadísticamente significativa, ésto como consecuencia de la reducción de la duración de la alimentación sin reducir la tasa local de alimentación. Este perfil anorético es consistente con los hallazgos previos del mazindol y la cocaína. Otro efecto conductual del GBR12909 observado en este estudio fue la inducción de la conducta de husmear a diferencia de la cocaína, ésta no suprimió la conducta de acicalado y tampoco indujo hiperlocomoción. Los autores señalaron que los efectos selectivos del GBR12909 indican que el husmear puede deberse a la estimulación postsináptica de los receptores D2.

Con el propósito de determinar los efectos de la aplicación de serotonina (5-HT), en el núcleo paraventricular hipotalámico sobre la microestructura de la conducta alimenticia en ratas. Mancilla, López, Ocampo-Tellez, Alvarez, Vázquez, Ruíz, Mejía y Alvarado (1993), reportaron que la administración intracerebral de 5-HT (2µg), produjo un decremento selectivo sobre la ingesta de carbohidratos, caracterizada por un incremento en el tiempo para iniciar la ingesta (saciedad), una disminución significativa en la frecuencia de los episodios (satisfacción), así

como una disminución en la duración de los episodios (satisfacción) y un aumento en el tiempo entre los episodios alimenticios (saciedad). El término satisfacción se refiere al proceso mediante el cual la alimentación cesa; mientras que el término saciedad es el estado de inhibición en cuanto a una próxima alimentación.

En 1994, Mancilla, Cisneros, López, Ocampo, Alvarez, Vázquez, Osornio, Rosales, presentaron los resultados obtenidos al aplicar 5-Hidroxitriptófano (5-HdITP), precursor de la serotonina a ratas sobrealimentadas con el objetivo de ver si el mecanismo dependiente de la serotonina (reducción de la ingesta de carbohidratos sin afectar la ingesta de proteínas), actúa con animales en régimen de sobrealimentación. Los sujetos fueron separados en dos grupos: Grupo 1 (Control) el cual tuvo la disponibilidad de comederos con fuentes separadas de proteínas, carbohidratos, grasas y agua; Grupo 2 (Experimental), este grupo dispuso de lo mencionado anteriormente para el grupo 1 más agua enriquecida con sacarosa al 32% permaneciendo así 84 días. Los últimos 10 días se aplicó i.p. 150 mg/kg de 5-HdITP al grupo 2. Se midió la ingesta y se registro la conducta (con un registro de duración continua). Los resultados mostraron que el 5-HdITP decrementó significativamente la ingesta de carbohidratos; el patrón conductual que se encontró fue un incremento de la latencia para iniciar la ingesta, reducción de la frecuencia de los episodios alimenticios y un aumento del tiempo entre éstos.

Por otro lado, dos propuestas importantes son las que plantean que el GABA y los opiáceos pueden estar implicados en el control de la ingesta de alimento y en la expresión del apetito. Las investigaciones que plantearon esto datan aproximadamente de hace 20 años (Kimura y Kuriyama 1975, Grandison y Guidotti 1977, Cattabeni, Maggi, Moduzzi, De Angelis y Racagni 1978). Tales investigaciones destacaron que la manipulación experimental del metabolismo del GABA y de los opiáceos produce efectos marcados sobre el consumo del alimento. Sin embargo, poco se han investigado las implicaciones de éstos sobre las preferencias alimenticias y la microestructura de la conducta alimenticia.

Debido a los intereses de esta investigación fue necesario incluir una revisión de los reportes de investigación antecedentes de tres aspectos fundamentales: 1) el GABA y su participación en el control de la ingesta de alimento, 2) los opiáceos y su participación en el control de la ingesta de alimento y 3) neuroanatomía del neocórtex y núcleos hipotalámicos.

GABA Y ALIMENTACION

Como ya se menciona anteriormente, los primeros antecedentes experimentales que se tienen sobre la investigación de la alimentación y el GABA datan de la década de los setenta con Kimura y Kuriyama (1975), quienes señalaron que, en condiciones fisiológicas normales el hipotálamo lateral contiene niveles elevados de GABA y evidenciaron que bajo condiciones de hipoglicemia los niveles de GABA en el hipotálamo ventromedial se elevan y en el hipotálamo lateral bajan ocasionando que la función de saciedad sea inhibida y se promueva la alimentación. Grandison y Guidotti (1977), reportaron que al administrar muscimol en el hipotálamo ventromedial se estimuló la ingesta de alimento. Este efecto provocado por el muscimol sobre la alimentación fue bloqueado al aplicar bicuculina.

GABA en hipotálamo.

Algunas investigaciones realizadas en 1940 y 1950 centraron su atención en la conducta alimenticia regulada por dos regiones del hipotálamo, el área lateral (HVL) y el núcleo ventromedial (HVM). Por algunos años se pensó que estas dos regiones controlaban el hambre y la saciedad, respectivamente. Esto a partir de hallazgos básicos como que, la lesión electrolítica bilateral del hipotálamo lateral en los animales detenía la ingesta (afagia) y el beber (adipsia), en tanto que, la estimulación eléctrica producía estas conductas (Anad y Brobec, 1951, Teitelbaum y Stellar, 1954 citados en Carlson 1977). La perturbación de la actividad de comer y de la actividad de beber producidas por la lesión del HL fueron tan graves que los animales morían de inanición a menos que se les alimentara por sonda, estos cambios característicos fueron denominados como síndrome del hipotálamo lateral o síndrome de la "rata flaca" (Thompson, 1977). Por el contrario la lesión del núcleo ventromedial del hipotálamo producía una sobrealimentación (hiperfagia) hasta llegar a la obesidad, mientras que la estimulación eléctrica suprimía ésta (Hetherington y Ranson, 1940, citados en

Thompson, 1977). La destrucción del HVM causó el síndrome del HVM o de la "rata obesa" caracterizado por una fase dinámica de obesidad, irritabilidad y depravación, seguida esta fase de obesidad dinámica por una de obesidad estática, en la cual los animales disminuyen la ingestión de alimentos a niveles casi normales pero su peso corporal es dos o tres veces mayor que el normal (Thompson, 1977; Duggan y Booth 1986). Sin embargo estudios más detallados muestran que los síndromes del HVM y del HL son anatómicamente más complejos de lo que se pensaba. Por ejemplo, Sclafani (1971), encontró que al lesionar el HVM a través de cortes con navaja se lesionan también los axones eferentes del núcleo paraventricular. Kirchgessner y Sclafani (1988), reportaron que el destino de los axones del HVM y del núcleo paraventricular son los núcleos del tracto solitario y los núcleos del motor dorsal del vago. El núcleo del haz solitario recibe información relacionada a los nutrientes en la lengua, estómago e hígado, por lo que los cambios en la actividad de este núcleo pueden cambiar la ingesta. Los nervios del núcleo motor dorsal del vago se sabe que controlan la actividad de los axones parasimpáticos, los cuales estimulan la secreción de insulina, por lo que el incremento de la secreción de insulina producida aparentemente por la lesión del HVM puede deberse a la lesión de estas vías. En cuanto al hipotálamo lateral Stricker y Zigmond (citados en Ganon 1996) encontraron evidencias de que los efectos conductuales ocasionados por la lesión del hipotálamo lateral eran producto del daño ocasionado a los axones dopaminérgicos del haz nigroestriado, el cual se sabe, juega un rol importante en el control del movimiento. Investigaciones subsecuentes (Winn, Tarbuck y Dunnett, 1984, Dunnett, Lane y Winn, 1985 citados en Ganon 1996), encontraron un decremento de la ingesta de alimento y de peso corporal sin afectar los niveles de dopamina, ésto lo demostraron lesionando el HL neurotóxicamente con ácido iboténico. Usando esta técnica se mata a las células sin afectar a los axones que pasan a través de la región. Con estas evidencias los investigadores concluyeron que tanto las neuronas como los axones que pasan a través del HL juegan un papel importante en el control de la conducta alimenticia.

Aunque el uso de lesiones en el hipotálamo ha sido de gran utilidad para esclarecer la participación de este núcleo en la conducta alimenticia, ésta no es la única estrategia experimental que se ha empleado para tal fin. Otra estrategia que ha sido usada ampliamente es la manipulación farmacológica a través de microinyecciones en diferentes regiones del hipotálamo, administrando agonistas, antagonistas, liberadores, bloqueadores de recaptura, de diferentes neurotransmisores. Debido a los intereses de este trabajo se presentarán a continuación algunas de las investigaciones que han utilizado esta estrategia para manipular específicamente los niveles de GABA en diferentes regiones del hipotálamo.

Actualmente se sabe que algunos mecanismos GABAérgicos están involucrados con los sistemas de saciedad del hipotálamo medio y es posible que también estén involucrados con el control de la saciedad de día y de noche (Kelly y Grossman, 1979). El patrón de la conducta alimentaria de los roedores se caracteriza por periodos de alimentación breves y poco frecuentes durante el día y de mayor duración y frecuencia por la noche, lo cual implica que durante la noche la ingesta de alimento sea mayor que la del día (Panksepp, 1973). Sin embargo, Kelly y Grossman invirtieron este patrón al aplicar agonistas y antagonistas GABA. En el reporte de Kelly y Grossman (1979), se presentaron evidencias que apoyan la hipótesis de que la alimentación inducida por la administración de muscimol en el núcleo hipotalámico paraventricular, es mediada a través de mecanismos GABAérgicos. Las microinyecciones aplicadas durante la fase de luz (ciclo de luz/obscuridad de 12h), fueron el muscimol y el flurazepam, los cuales incrementaron la ingesta de alimento, mientras que la glicina, no tuvo efectos durante esta fase. En la fase de obscuridad la bicuculina y la picrotoxina, suprimieron la alimentación y el carbacol, produjo sólo una leve inhibición de ésta.

Por su parte, Olgiati, Netti, Guidobono y Pecile (1980), con el objetivo de conocer el papel funcional que el GABA juega en el control de la ingesta de alimento en el hipotálamo, estudiaron los efectos del sulfato de o-etanolamina

(EOS), GABA, muscimol y bicuculina en ratas privadas y ratas con acceso libre al alimento. Las ratas con acceso libre al alimento que recibieron EOS y GABA en el ventrículo lateral izquierdo decrementaron la ingesta de alimento, mientras que con el muscimol y la bicuculina se observó un incremento de ésta. Los sujetos pretratados con muscimol + bicuculina mostraron un bloqueo de la ingesta de alimento inducida por el muscimol. Los efectos del EOS y bicuculina en las ratas privadas se manifestaron decrementando la ingesta de alimento. La oposición de los efectos en los animales tratados con GABA y EOS contra los tratados con muscimol, los explican por el incremento de la actividad dopaminérgica en el sistema nigroestriado al aplicar muscimol y contrariamente por su inhibición cuando los niveles de GABA en la sustancia nigra se incrementan al aplicar EOS.

La manipulación de los niveles de GABA y su relación con la conducta alimenticia ha sido estudiada bajo diferentes condiciones experimentales. En el caso de las investigaciones mencionadas anteriormente se incluyen variables como, patrones alimenticios bajo ciclo de luz/obscuridad (Kelly y Grossman, 1979), y ratas con un régimen de alimentación libre, en contraste con ratas privadas de alimento (Olgiati, Netti, Guidobono y Pecile, 1980). En tanto que, Lenin, Veeraragavan, Dinesh y Bapna (1986), estudiaron el efecto de la bicuculina y la picrotoxina, en ratas hiperfágicas, inducida por 2-deoxy-D-glucosa (2-DG) y 5-thio-D-glucosa (5-DG). Los antagonistas del GABA fueron administrados s.c. o en el hipotálamo ventromedial y lateral. Tanto la aplicación periférica como la central en el hipotálamo ventromedial antagonizaron significativamente la hiperfagia, en contraste, en el hipotálamo lateral éstos no produjeron ningún efecto. Lenin, Veeraragavan, Dinesh y Bapna propusieron con estos resultados que hay un incremento en la actividad GABAérgica en el hipotálamo ventromedial en un estado de glucoprivación. La actividad elevada del GABA en el hipotálamo ventromedial puede estar inhibiendo el centro de saciedad (hipotálamo ventromedial), como consecuencia hay un decremento del rendimiento del hipotálamo lateral, causando la facilitación de la ingesta de alimento. Se sugiere

que el hipotálamo ventromedial juega un rol dominante en la regulación de la ingesta de alimento, probablemente debido al incremento de la actividad GABAérgica.

GABA en diferentes regiones del cerebro

Aunque por mucho tiempo se consideró que el hipotálamo era el encargado del control de la ingesta de alimento actualmente se ha demostrado que otras áreas del cerebro juegan un papel decisivo en el control de esta conducta, como son el núcleo del rafe, el área tegmental ventral, ventrículos y la amígdala, entre otras. Particularmente se mencionarán algunas de las investigaciones en las que se evidencia la participación del GABA en estas áreas.

En algunos estudios se ha demostrado que la inyección de muscimol en el núcleo del rafe incrementa la actividad locomotora y la ingesta de alimento (Klitenick y Wirtshafter, 1988). Paris, Mitsushio y Lorens (1991), confirmaron que la infusión de muscimol en el núcleo del rafe mediano incrementa la ingesta de agua y alimento y que la administración de éste en el rafe dorsal sólo incrementa el consumo de alimento. Corroborando así que la aplicación de muscimol en el rafe mediano incrementa la actividad conductual, que consiste en hiperactividad locomotora, hiperfagia e hiperdipsia.

Por su parte, Klitenick y Wirtshafter (1988), comprobaron el incremento de la ingesta de alimento después de administrar muscimol en el rafe dorsal y en el área ventral tegmental (ATV). Explicando que este incremento pudo deberse a la proximidad que tienen el ATV y el rafe dorsal con el rafe medio, ya que la ingesta de alimento se incrementó en los tres sitios cuando se les administró muscimol siendo dependiente de la dosis utilizada. Sin embargo, los efectos más pronunciados debidos a la microinyección se observaron en el rafe medio, atribuyendo que estos efectos se debieron a la difusión del fármaco al rafe medio.

Recientemente Trojniar y Staszewska (1994), confirmaron la participación del área tegmental ventral en el control de la alimentación, al reportar que ratas con lesión unilateral en el ATV incrementaron la ingesta de alimento al estimularles eléctricamente el ATV en el hemisferio contralateral a la lesión. La facilitación de la alimentación fue inmediata y en algunos animales persistió hasta el final de la segunda semana experimental. La inducción de la alimentación por la estimulación del ATV no se encontró en los animales control, los cuales fueron lesionados en el hipotálamo lateral o en el tálamo antero-dorsal, lo cual sugiere que los efectos son específicos dependiendo del área. Las diferencias individuales en la magnitud y duración de los efectos facilitatorios sobre la alimentación pueden estar relacionados con la variabilidad en la localización medio-lateral de la lesión. Los resultados son interpretados en términos de un incremento compensatorio en la transmisión dopaminérgica y/o un decremento inhibitorio GABAérgico en el hemisferio contralateral después de la lesión unilateral del sistema dopaminérgico mesencefálico. Sugiriendo una posible participación de la transmisión catecolaminérgica a ese nivel.

Por otro lado, Baldwin, Ebenezer y de la Riva (1990), prepararon 25 pichones prepubescentes con cánula lateral intraventricular, dándoles acceso libre a la comida y al agua. La aplicación de muscimol (25-200nmol), produjo un incremento de la ingesta de alimento. La relación dosis-respuesta fue más obvia entre los 30-60 minutos después de la aplicación. Los efectos del muscimol (100nmol) en la ingesta de alimento fueron completamente inhibidos por la administración de bicuculina. El GABA también produjo un incremento de la ingesta de alimento dependiente de la dosis 15 minutos después de la inyección. Los efectos del GABA fueron completamente inhibidos por la administración de bicuculina. Con estos resultados los investigadores concluyeron que la estimulación de los receptores GABA_A induce un incremento de la ingesta de alimento cuando se utilizan paradigmas de aprendizaje operante.

Hasta este momento se han mencionado principalmente investigaciones en las que se han utilizado fármacos que actúan a través de receptores GABA_A administrados en diferentes áreas del cerebro, sin embargo, también existen evidencias en las que se demuestra la participación de los receptores GABA_B, tanto a nivel periférico como central. A nivel periférico Ebenezer y Pringle (1992), demostraron que la administración sistémica de baclofen, produce un incremento de la ingesta de alimento dependiente de la dosis, durante los primeros 90 minutos después de su administración. También encontraron un incremento de la ingesta de alimento en ratas no privadas y entrenadas en un programa de razón-fija para obtener el alimento después de la aplicación s.c. de baclofen. Estos resultados demuestran que la administración sistémica de baclofen puede estimular la ingesta de alimento en ratas saciadas sugiriendo la existencia de un mecanismo mediado por receptores GABA_B en el control de la ingesta de alimento. A nivel central Ebenezer (1990), reportó el efecto de la administración intraventricular de baclofen sobre la ingesta de alimento en ratas con alimentación libre. El baclofen incrementó el consumo de alimento en relación a la dosis. Los efectos del baclofen sobre la alimentación fueron antagonizados con flaclofen. Concluyendo que el baclofen incrementa la ingesta de alimento en ratas debido a la acción de los receptores centrales GABA_B.

Aunque de forma general se acepta que los agonistas de GABA incrementan la ingesta de alimento y que los antagonistas la decremantan, también existen resultados contrarios en relación a la cantidad de alimento ingerido. Tal es el caso del estudio de Mirano, Meneres, Sancibrian, Salinas y Myers (1992), quienes reportaron que la administración de baclofen por arriba del núcleo central de la amígdala no alteró la ingesta de alimento. Pero la infusión de muscimol en éste mismo sitio produjo un decremento de la ingesta dependiente de la dosis y el tiempo, en ratas saciadas y privadas, los efectos inhibitorios del muscimol fueron bloqueados significativamente con bicuculina. Estos resultados soportan la hipótesis de que la amígdala y su núcleo central comprenden una

región involucrada en los mecanismos que controlan la conducta alimentaria. Sugiriendo que las respuestas hipofágicas o anoréxicas son inducidas a través de la activación de receptores GABAA debido a la liberación presináptica de GABA de las neuronas que forman un componente del sistema anatómico del hambre y la saciedad.

Posiblemente las diferencias en cuanto a la cantidad de alimento ingerido se deban a las condiciones bajo las cuales se esté realizando la investigación, la vía y lugar de administración del fármaco en el caso de que sea intracerebral, metodología o variables que no estuvieran bajo control como es la temperatura ambiental, entre otras posibles causas. Por ejemplo, Kurose, Yano y Miyazaki (1992), reportaron que el muscimol y la noradrenalina estimulan la conducta alimenticia en ratas en dos condiciones ambientales. Cuando la noradrenalina o muscimol fueron administrados a 26 °C, la ingesta fue mayor que la efectuada en 33 °C. El efecto estimulante de la ingesta de alimento por noradrenalina fue deprimido significativamente con un pretratamiento con propanolol en ambas temperaturas. El efecto estimulador del muscimol sobre la ingesta de alimento también fue antagonizado con el pretratamiento con propanolol en 33°C pero no en 26°C. Sugiriendo esto que, algunos de los subsistemas de la estimulación de la alimentación que están asociados con la conducta alimenticia inducida por noradrenalina o muscimol, puede ser deprimida en ambientes calientes. Es decir, la ingesta de alimento incrementada por estos fármacos en ratas aclimatadas a ambientes calientes fue menor que las ratas aclimatadas a temperatura ambiente.

GABA en relación con otros sistemas.

Otra posible causa de las diferencias en cuanto a la cantidad de alimento ingerido pueden deberse a que el GABA está en relación con otros sistemas como es la serotonina, la dopamina, los opiáceos y las benzodiazepinas, entre otros. Naruse, Asami y Koizumi (1988), reportaron que la administración intravenosa de diazepam y pentobarbital incrementaron la ingesta de alimento dependiendo de la dosis en ratas no privadas. La administración de dosis bajas de naloxona, inhibió

la alimentación inducida por el diazepam, pero no inhibió la alimentación inducida por el pentobarbital, por otro lado, la picrotoxina inhibió la alimentación inducida por ambas drogas. Estos resultados los llevaron a concluir que la hiperfagia inducida por ambos fármacos estuvo relacionada con neuronas GABAérgicas, ya que los efectos de ambos fueron bloqueados con picrotoxina, adicionalmente la hiperfagia inducida por el diazepam parece también estar relacionada con mecanismos opiáceos, al ser antagonizada por la naloxona. Birk y Noble (1982), confirmaron los resultados de Naruse, Asami y Koizumi (1988), al concluir que la hiperfagia inducida por el diazepam está relacionada con mecanismos opiáceos.

Por otra parte, Morley, Levine y Kneip (1981), señalaron que la administración intraventricular de muscimol induce alimentación en ratas saciadas de manera dependiente a la dosis. La alimentación inducida por muscimol fue suprimida por naloxona, haloperidol, atropina y por calcitonina.

Arshavsky, Deliagina, Gamkrelidze, Orlovsky, Panchin, Popova y Supliakov (1993 a y b), encontraron que el molusco *pteropodo clione limacina* intacto, al recibir GABA en el hemocoel evoca algunos elementos esenciales de caza y alimentación; aumento del tamaño de la cabeza, abertura de la boca, alargamiento de tentáculos y deglución de la presa si está presente. Los experimentos electrofisiológicos en el sistema nervioso central del mismo mostraron que el GABA afecta directamente redes neurales responsables de las conductas de caza y alimentación. Debido a que las manifestaciones de la conducta alimenticia pueden también ser evocadas por fisostigmina y serotonina, se concluyó que el GABA no es el único transmisor involucrado en el sistema responsable para promover los patrones motores de alimentación, sino que también las neuronas serotoninérgicas y colinérgicas constituyen un importante componente de este sistema.

Gaba Relacionado Con Aspectos Orales.

La relación del GABA con la conducta alimenticia no sólo se manifiesta en términos de la cantidad de alimento ingerido sino que parece ser un proceso mucho más complejo, ya que se ha reportado que éste interviene también en aspectos relacionados con el reconocimiento de lo que es o no es comestible y la apariencia del alimento. Para establecer qué neurotransmisores influyen en la actividad de las neuronas de la zona incierta del borrego (las cuales responden selectivamente al ver un alimento o al ingerirlo), Kendrick, Hinto y Baldwin (1991), cuantificaron la liberación de los aminoácidos y monoaminas de la región incierta a través de la técnica de microdialisis simple. Ellos encontraron que cuando los sujetos eran privados de alimento las concentraciones de GABA se incrementaban ante la presencia o ingestión del alimento. Sin embargo, esto no sucedió con el aspartato, el glutamato, la taurina, la noradrenalina, la dopamina y la serotonina. La liberación de GABA no ocurrió cuando se les mostraron objetos no comestibles o con la ingestión de soluciones saladas. Posteriormente, estos mismos animales fueron privados de sodio; observando la liberación de GABA al ver o ingerir alimentos salados. Con los resultados de esta investigación se concluyó que la liberación de GABA en la zona incierta ocurre en respuesta a la visión e ingestión de alimento cuando los borregos tienen hambre y a la visión e ingestión de sal cuando tienen "hambre" de sodio. También, se sugiere que la liberación de GABA en la zona incierta puede estar relacionada principalmente con el reconocimiento del alimento, la sal y la apariencia de los alimentos.

Además de la relación que se ha encontrado entre el GABA y el reconocimiento del alimento, existen evidencias de su participación en aspectos orales. Klitenick y Wirtshafter (1989), encontraron que la administración de muscimol en el núcleo de rafé en ratas no privadas estimula el beber y la conducta de roer. Estos resultados indican que la estimulación de los receptores GABAA dentro del rafé son capaces de fortalecer las conductas orales. Por otro lado, también existen evidencias (Kikuchi de Beltrán, Koshikawa, Miwa y Stephenson, 1993, Pierobon, Concas, Santoro, Marino, Minei, Pannaccione, Mostallino y Biggio 1995), de la participación del GABA en el movimiento de la

mandíbula y del incremento de la duración con la que los animales mantienen la boca abierta durante la respuesta de alimentación.

Probablemente, la disponibilidad y apariencia del alimento aunado a la alteración de los niveles de GABA cerebral conducen a la sobreingesta de alimento y consecuentemente a la obesidad. Coscina, Castonguay y Stern (1992), realizaron una investigación para comprobar que las ratas Zucker (genéticamente obesas), ingieren más alimento cuando los niveles de GABA están elevados. Para lo cual, compararon a un grupo de ratas obesas con uno de ratas normales a las cuales les administraron sulfato de o-etanolamina intracisternalmente. En las ratas obesas se indujo anorexia refractaria al administrar el EOS, evidenciada por la supresión de la ingesta de alimento, algunas alteraciones en el tamaño y frecuencia del intervalo alimenticio particularmente durante la noche. Estos resultados fortalecen la hipótesis de que las ratas obesas Zucker tienen alterados los mecanismos GABAérgicos cerebrales, lo cual contribuye a su sobrealimentación.

OPIÁCEOS EN EL CONTROL DE LA INGESTA DE ALIMENTO.

Agonistas Opiáceos E Ingesta De Alimento.

Actualmente no ha sido aclarada de forma precisa cómo es que los opiáceos regulan la conducta alimenticia. En general, se piensa que los agonistas opiáceos aumentan la ingesta de alimento y que los antagonistas la decrementan. Inicialmente se reportó que la infusión de β -endorfinas en el núcleo hipotalámico ventromedial incrementaba la alimentación, en ratas (Grandison y Guidotti, 1977). Posteriormente Bakshi y Kelley (1993a), demostraron que la aplicación de morfina, en la región anteroventromedial del estriado que incluye al núcleo acumbens provoca hiperfagia, mientras que en las áreas dorsal, lateral y posterior del estriado el incremento es menor o no hay cambio. Debido a esto, se hipotetizó que dentro del estriado anteroventromedial posiblemente existen gradientes anatómicos que son más sensibles para inducir la alimentación por opiáceos.

Por su parte, Dua y Sharma (1995), sugirieron la existencia de un mecanismo péptidérgico en la conducta alimenticia en ratones, ya que con la administración i.p. de clordiazepóxido, diazepam, ciproheptadina y fenobarbitona, se indujo hiperfagia. Y al administrar un pretratamiento con naloxona la hiperfagia fue suprimida.

En el mismo año, De Pedro, Delgado y Alonso-Bedate (1995), después de inducir la ingesta de alimento con β -endorfinas, administradas intraventricularmente en la carpa dorada, sugirieron que los opiáceos están involucrados en la regulación central de la alimentación, la alimentación inducida por β -endorfinas fue atenuada con naloxona. De manera más específica, Gulati (1995), concluyó que los agonistas opiáceos μ y κ tienen roles diferentes en la regulación de la ingesta de alimento en las distintas áreas del hipotálamo, debido a que en el área lateral es más importante la mediación de los receptores κ y en la ventromedial la de los receptores μ .

Antagonistas Opiáceos E Ingesta De Alimento

Se ha demostrado que los antagonistas opiáceos decremantan la ingesta de alimento que se ha inducido por diferentes estrategias, como privación, estrés, estimulación eléctrica, conflicto social y administración de algunos fármacos que inducen la alimentación. Levine, Grace y Billington (1990), compararon las dosis de naloxona requeridas para decremantar la alimentación inducida por estímulos como privación de alimento y la administración intraventricular de neuropéptido Y, norepinefrina o muscimol. La administración intraventricular de naloxona decremantó la alimentación inducida por el neuropéptido Y y por la privación de alimento, sugiriendo que la alimentación es dependiente de los opiáceos. El decremento de la alimentación inducida por muscimol y norepinefrina solo se observó después de la administración de 100 y 200 μ g de naloxona.

Por otro lado, Dube, Horvarth, Leranth, Kalra y Kalra (1994), sugirieron la existencia de una conexión funcional entre la galanina y las β -endorfinas, ya que al administrar un pretratamiento con naloxona, se suprimió la ingesta de alimento inducida por galanina, ambas administradas intraventricularmente. Los autores concluyen que la estimulación de la ingesta de alimento por galanina puede en parte ser mediada por un incremento en la liberación de β -endorfinas.

Posteriormente, Koch, Glass, Cooper y Bodnar (1995), evaluaron si la microinyección en el núcleo paraventricular hipotalámico de naltrexona, B-FNA o Nor-BFNI, inhibían la alimentación inducida por tres diferentes estrategias: 1) privación, 2) alimentación glucopriva inducida por 2-DG y 3) ingesta de alimentos paladeable. Los datos indicaron un decremento de la alimentación en las tres formas de inducción alimenticia al administrar los antagonistas opiáceos no selectivos, μ y κ en el hipotálamo paraventricular con patrones muy similares de decremento, concluyendo que este núcleo es parte del circuito que media la ingesta de alimento por los opiáceos.

La administración aguda de un antagonista opiáceo que produce efectos durante un tiempo prolongado reduce el peso corporal y la ingesta de alimento en ratas, en contraste la administración crónica de antagonistas que manifiestan efectos durante períodos de tiempo corto sólo producen efectos transitorios sobre el peso corporal y la ingesta de alimento. Cole, Leventhal, Pasternak, Bowen y Bodnar (1995), presentaron una investigación en la cual administraron crónicamente (11 días) en el ventrículo lateral izquierdo los antagonistas opiáceos selectivos de corta-duración: BFNA (μ), nalozonaxina ($\mu 1$), DALCE ($\delta 1$), NTII ($\delta 2$) o NBNI (κ), y evaluaron si éstos eran capaces de alterar el peso corporal e ingesta de alimento en ratas expuestas a un dieta paladeable, que incluyó alimento de laboratorio, grasa, leche y agua. Las ratas a las que se les aplicó BFNA, nalozonaxina, DALCE y NTII redujeron su peso corporal de forma significativa en un 9%, 12%, 7% y 6% respectivamente. Todos los antagonistas crónicamente redujeron la ingesta de grasas, sin embargo sistemáticamente la ingesta total no se alteró aunque hubo un decremento de la ingesta de leche y en la comida de laboratorio. Los autores concluyeron que los receptores μ , $\mu 1$, $\delta 1$ y $\delta 2$ y en menor grado los receptores κ intervienen en la modulación de peso en animales mantenidos en dietas que finalmente resultan en obesidad dietaria.

Recientemente Czech (1995), realizó un experimento para investigar el posible efecto del óxido nítrico sobre la ingesta de alimento en ratas. Primero, se demostró un incremento de la ingesta de alimento dependiente de los niveles de óxido nítrico y posteriormente se administró un pretratamiento con flumazenil o naltrexona. El pretratamiento con naltrexona atenuó la hiperfagia inducida por el óxido nítrico mientras que el flumazenil falló para atenuar ésta. Con estos resultados se sugirió la existencia de un mecanismo de opiáceos endógenos implicados en la respuesta de ingesta inducida por óxido nítrico.

Opiáceos Y Autoselección Dietaria

Otra forma de evaluar la relación entre los opiáceos y la alimentación es determinando los efectos de éstos con respecto al consumo de determinados

nutrimentos (selección dietaria). La metodología utilizada para este fin es la denominada "metodología de cafetería" original de Richter (1942-1943), la cual consiste en ofrecer al sujeto una variedad de nutrimentos en comederos separados y permitirle que escoja libremente tanto los nutrimentos como las cantidades que desee comer.

Los opiáceos y su función sobre el control de la ingesta de alimento han sido investigados ampliamente en la década de los noventa, en términos de la cantidad de alimento ingerido. Sin embargo, se ha demostrado que los agonistas y antagonistas opiáceos no solo actúan sobre la cantidad total de alimento ingerido, sino que también alteran la autoselección de nutrientes. Esto se demostró al aplicar morfina a un grupo de ratas y ofrecerles una dieta de proteínas, carbohidratos y grasas en comederos separados, caracterizándose la ingesta por un incremento del consumo de grasas y la supresión de los carbohidratos. Contrariamente la administración de antagonistas opiáceos condujo a la inhibición de la ingesta de grasas con pequeñas modificaciones en la ingesta de otros nutrimentos (Marks-Kaufman y Kanarek 1990).

Aunque existen reportes de que la regulación de la ingesta de alimento por opiáceos endógenos es a nivel central, también se han presentado evidencias del control de la conducta alimenticia por estos péptidos a nivel periférico (Marks-Kaufman, Plager y Kanarek 1985, Marks-Kaufman y Kanarek 1990). Estos datos sugieren que un exceso de β -endorfinas en el sistema periférico puede contribuir a la hiperfagia observada en animales genéticamente obesos. Para corroborar estos datos Marks-Kaufman, Plager y Kanarek (1985), investigaron la ingesta calórica y la selección de macronutrientes durante un período de 8h en ratas inyectadas con naltrexona y se comparó con animales inyectados con naltrexona cuaternaria (antagonista opiáceo que no atraviesa la barrera hematoencefálica). Los efectos de la naltrexona sobre la ingesta de macronutrimentos fue la siguiente: la ingesta de grasas fue reducida con las dos dosis altas de naltrexona (1.0 y 5.0 mg/kg, i.p.) así como un decremento de la ingesta de carbohidratos y

proteínas en las primeras dos horas postinyección. En contraste la naltrexona cuaternaria incrementó la ingesta de grasa, decrementó la ingesta de carbohidratos y hubo una pequeña reducción en la ingesta de proteínas. Los autores concluyeron que los opiáceos en el sistema periférico y en el sistema central están involucrados en la selección de nutrimentos.

Las investigaciones iniciales sugirieron que los opiáceos controlaban específicamente la ingesta de grasas, sin embargo actualmente existen controversias respecto a este control. Entre algunas de estas investigaciones están las siguientes, Evans y Vaccario (1990), encontraron que la administración de morfina incrementa la ingesta, tanto de una dieta rica en proteínas como de una dieta rica en carbohidratos en ratas que tienen deficiencia de proteínas o *carbohidratos respectivamente, sugiriendo que los opiáceos estimulan la ingesta de un macronutriente en particular cuando el organismo presenta deficiencia de ese macronutriente.* Gosnell, Krahn y Majchrzak (1990), demostraron que la administración aguda de morfina estimula la ingesta de grasas en ratas que "prefieren" las grasas y estimula la ingesta de carbohidratos en ratas que "prefieren" los carbohidratos, sugiriendo que los opiáceos actúan incrementando las preferencias dietarias observadas en la línea base. A partir de esto se pensó que el sistema opiáceo altera la ingesta de las grasas o el macronutriente "preferido" por el animal en la línea base. Por su parte, Koch y Bodnar (1994), reportaron que la administración de naloxonazina en ratas privadas de alimento y la de B-FNA, en ratas privadas de alimento y glucoprivas, decrementaron la ingesta de carbohidratos, grasas e ingesta total, en tanto que, el Nor-BNI redujo la ingesta de grasas en ratas glucoprivas, debido a que, los antagonistas μ en condiciones de privación y glucoprivación no alteraron selectivamente la ingesta de grasas. Los autores concluyeron, que la autoselección dietaria de estos sujetos experimentales quedaba mejor explicada bajo la hipótesis de que los receptores opiáceos afectan las preferencias mostradas en la línea base. En tanto que, la autoselección dietaria efectuada por las ratas a las que se les administró el

antagonista κ se apoya con la hipótesis de que los opiáceos alteran selectivamente la ingesta de grasas.

Opiáceos y análisis microestructural

Se ha demostrado que el sistema opiáceo interviene en el control de la cantidad de alimento ingerido de forma muy específica se piensa que el incremento o decremento de la ingesta depende del mantenimiento de ésta. Es decir, hay una inhibición o estimulación respectivamente del proceso que conduce a detener la ingesta de alimento. Marks-Kaufman y Kanarek (1981), propusieron que los opiáceos influyen en la alimentación causando una inhibición de la función de saciedad en el hipotálamo ventromedial (HVM). La inhibición de la saciedad por la lesión del HVM o la administración a éste de morfina induce un incremento selectivo de la ingesta de grasas. En 1989, Levine y Billington sugirieron que los opiáceos están inmiscuidos en el mantenimiento y no en la iniciación de la alimentación. Rudsky, Billington y Levine (1994), concluyeron que el butorfanol tartrato incrementa la ingesta de alimento asociandolo con el mantenimiento de la alimentación más que con la iniciación de ésta. Debido a que al administrar el fármaco se observó un período de tiempo más largo para iniciar la alimentación en comparación a la sola administración del vehículo, pero una vez iniciada, ésta fue continua durante la sesión.

Posteriormente Bakshi y Kelley (1993b), realizaron una investigación para determinar el papel de los receptores μ , δ y κ sobre la conducta alimenticia. El DAMGO, DPEN y U50,488H fueron microinfundidos en tres sitios del estriado: núcleo accumbens, estriado ventromedial y estriado ventrolateral. Después de la inyección en los tres sitios el DAMGO indujo un incremento en la ingesta de alimento dependiente de la dosis y fue bloqueado por la coadministración de naltrexona. La alimentación inducida por el DAMGO, se caracterizó conductualmente por una latencia larga para iniciar el primer episodio alimentario y tuvo una duración mayor. La inyección de DPEN fue menos efectiva para evocar la alimentación, la cual tuvo ocurrencia inmediata y fue más corta. El U50,488H no

tuvo efectos en la ingesta. No se observaron cambios en el beber con ninguno de los agonistas. Las conductas motoras espontáneas fueron incrementadas por el DAMGO y DPEN. Con estos resultados sugirieron que los receptores opiáceos μ dentro del estriado ventral median la respuesta de alimentación inducida por opiáceos. Badiani, Leone, Noel, Stewart (1995), reportaron que la inyección de DAMGO en el área ventral tegmental facilitó las conductas relacionadas con la alimentación, decrecentando la latencia para iniciar la alimentación e incrementando la frecuencia de interacción con el alimento (purina), mientras que con el U-50,488H, no se observaron estos efectos. Noel y Wise (1995), administraron DAMGO o DPDPE del área tegmental dorsal a la ventral. La administración de DAMGO o DPDPE produjo un incremento en la velocidad para alimentarse (tasa local de alimentación g/min) dependiente de la dosis, la latencia para iniciar la alimentación tuvo pocos efectos. Sin embargo, con la administración de DAMGO hubo una tendencia a incrementar ésta. La inyección en el sitio dorsal no tuvo efectos con el DPDPE y en el caso del DAMGO sólo las dosis de 1.0 y 10.0 nmol incrementaron significativamente la velocidad para alimentarse. En ambos casos el pretratamiento con naloxona fue suficiente para bloquear la aceleración producida por DAMGO y DPDPE.

El incremento de la ingesta de alimento inducido por los opiáceos se caracterizó conductualmente en estas investigaciones por la afectación de diferentes parámetros como, la duración (Bakshi y Kelley, 1993b), la frecuencia (Badiani, Leone, Noel y Stewart, 1995), y la tasa local de alimentación (Noel y Wise, 1995). La afectación de estos parámetros confirma que los opiáceos están controlando el proceso de satisfacción, es decir, están involucrados con el mantenimiento de la ingesta de alimento más que con su iniciación, ya que no se encontró un patrón específico en cuanto a la latencia para iniciar la alimentación.

Opiáceos y desórdenes alimentarios

En las secciones anteriores se mostró que los opiáceos están controlando la cantidad de alimento ingerido (específicamente bajo el proceso de satisfacción)

y la autoselección dietaria, por lo que un desequilibrio en la síntesis de los opiáceos endógenos puede contribuir al desarrollo de la obesidad o algún desorden alimenticio como la bulimia y la anorexia.

Se ha reportado que el ejercicio excesivo y los opiáceos endógenos se han asociado a la anorexia nerviosa. De hecho, se cree que la hiperactividad es un factor fundamental del desorden y que la necesidad de ejercicio es más grande que la de la restricción a la comida. Aravich, Rieg, Lauterio y Doerries (1993), demostraron básicamente tres aspectos: 1) que en el síndrome de pérdida de peso inducido por el ejercicio en ratas privadas de alimento se elevan los niveles de β -endorfinas, 2) este síndrome se asocia con la elevación anormal del contenido de β -endorfinas en el núcleo arqueado del hipotálamo y con el contenido de dinorfinas-A en el área supraóptica hipotalámica, seguidas de la estimulación con 2DG, 3) que los animales con alimentación libre y ejercicio moderado reducen crónicamente el contenido de β -endorfinas adenohipofisiales y se eleva el contenido de dinorfinas-A supraópticas. Wlodarczyk-Bisaga y Bisaga (1994), reportaron que en pacientes anoréxicos se ha encontrado una elevación de los niveles de neuropéptido Y, liberación de la hormona corticotropica y de la vasopresina, así como la reducción de β -endorfinas y de los niveles de oxitocina. Sin embargo, la mayoría de las alteraciones de neuropéptidos se normalizan al recuperar peso. La única excepción es un persistente incremento de la actividad serotoninérgica central, postulando que es la responsable de la personalidad obsesiva-compulsiva y disturbios en la conducta alimenticia.

Otro tipo de desorden alimenticio es el conocido como bulimia nerviosa, Wlodarczyk-Bisaga y Bisaga (1994), señalaron que en el análisis bioquímico de fluido cerebroespinal se detectaron anomalías en estos pacientes, como: un decremento de serotonina y noradrenalina, elevación de los niveles de péptido Y, alteración de los opiáceos endógenos y reducción de los niveles de colecistoquinina. Como estos estudios se realizaron en pacientes con actividad de

atracones y purga los autores sugirieron que los patrones patológicos de alimentación son el resultado de las anomalías antes mencionadas.

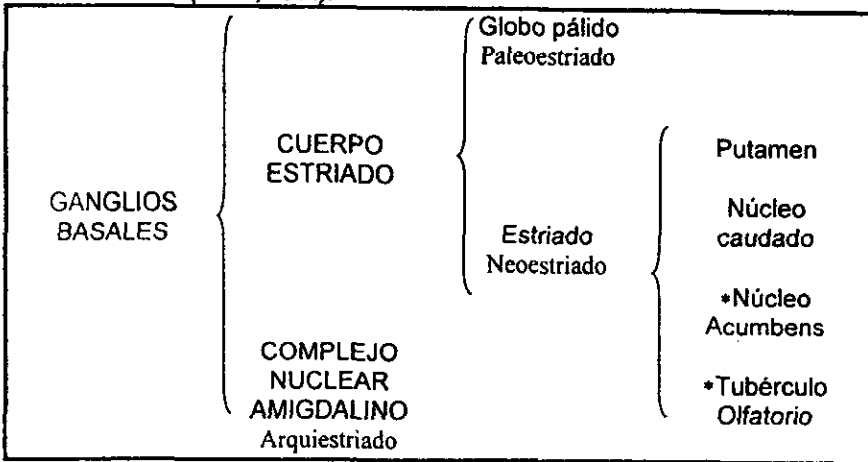
Por otro lado, Vettor, Martini, Cestaro, Manno, Sicolo y Federspil (1989), reportaron un incremento de los niveles de opiáceos en la obesidad, los efectos de naloxona en sujetos obesos fueron estudiados para averiguar si los opiáceos endógenos están involucrados en la secreción de insulina en los obesos. Los resultados obtenidos muestran que la administración intravenosa de naloxona reduce considerablemente la secreción de insulina de los sujetos obesos. Concluyendo que la hipereproducción de péptidos opiáceos endógenos en obesos incrementa la secreción de insulina estimulada por la ingesta de alimento. De Marinis, Mancini, De Luca, Fiumara, Zuppi, Sammartano y Vall (1993), confirmaron estos resultados hipotetizando la existencia de un sistema opiáceo regulador del balance metabólico en la obesidad. Alavi, McCann, Mauromoustakis y Sangiah (1993), investigaron la alimentación y su regulación en borregos con peso normal y otros en la fase estática de obesidad dietaria. Los borregos estuvieron bajo un programa de privación de alimento de 16h por 32h de acceso libre, 5 minutos antes de tener acceso al alimento fueron inyectados intravenosamente con solución salina o naloxona (0.01, 0.1, 1.0 o 3.0 mg/kg.). En ambos grupos se observaron los efectos inhibitorios de la naloxona sobre la alimentación dependientes de la dosis. Adicionalmente un estudio inmunoreactivo para cuantificar la concentración de β -endorfinas en plasma reveló que el nivel de éstas en los borregos obesos fue de 48 ± 9 pg/ml y en los de peso normal 33 ± 4 pg/ml.

NEUROANATOMIA

Estriado

Los ganglios basales son grandes núcleos subcorticales, se considera que derivan principalmente del telencéfalo. De manera general Carpenter (1991), reconoce dos divisiones principales de los ganglios basales: 1) el cuerpo estriado, vinculado con las funciones somáticas y 2) el complejo nuclear amigdalino, relacionado funcionalmente con el hipotálamo y considerado como una parte integral del sistema límbico. El cuerpo estriado consiste del putamen, núcleo caudado y globo pálido. El putamen y el núcleo caudado, derivan del telencéfalo formando el neostriado (Ver tabla 1). Debido a la similitud que tienen el núcleo acumbens y el estriado en cuanto a sus características neuroquímicas y citológicas recientemente se considera que el núcleo acumbens también forma parte del estriado (Zahm y Brog 1992; Zahm y Heimer 1993; Parent y Hazrati, 1995).

Tabla 1. Estructuras que conforman los ganglios basales. Figura modificada del cerebro humano (Nolte, 1994).



*Tradicionalmente se considera que el putamen y núcleo caudado conforman el estriado, sin embargo existen reportes de que el núcleo acumbens y el tubérculo olfatorio forman parte de éste (Zahm y Brog, 1992; Parént y Hazrati, 1995).

El neostriado es considerado como un componente receptivo, ya que recibe información originada de 1) la corteza cerebral, 2) del complejo nuclear

centromediano-parafascicular, 3) la sustancia nigra, 4) el núcleo de rafé y 5) de la porción lateral de la amígdala.

Núcleo Caudado

El núcleo caudado está dispuesto en una forma de "C" y relacionado en toda su extensión con la cara ventricular del ventrículo lateral. Su parte anterior ensanchada o cabeza, se encuentra por delante del tálamo y sobresale en el asta anterior del ventrículo lateral. El cuerpo del núcleo caudado se extiende a lo largo del borde dorsolateral del tálamo del cual está separado por la estría terminal y la vena terminal. La cola del caudado es la parte caudal larga y afinada que penetra en el lóbulo temporal en el techo del asta inferior del ventrículo lateral y entra en contacto con el núcleo central del complejo amigdalino (Carpenter, 1991).

Putamen

Es la parte más grande y externa de los ganglios basales. Se encuentra entre la cápsula externa y la lámina medular externa del globo pálido. El núcleo caudado y el putamen que en sentido rostral son continuos tienen en esencia la misma estructura citológica (Carpenter, 1991).

Citología

En el neocórtex se han descrito células de dos tipos: 1) las que poseen dendritas espinosas y 2) las que tienen dendritas lisas. Las neuronas con dendritas espinosas se presentan en gran cantidad y son redondas u ovaladas de tamaño medio, se irradian en todas direcciones y tienen axones largos, siendo las neuronas eferentes.

Inmunocitoquímicamente las neuronas que poseen dendritas espinosas son heterogéneas, todas contienen ácido γ -aminobutírico (GABA), algunas sustancia P (SP), mientras que el resto contienen encefalinas (ENK) y neurotensina (NT).

Las neuronas de dendritas lisas son intrínsecas y de axón corto. Un gran número de estas neuronas son GABAérgicas, pero otras también son inmunoreactivas a neuropéptido Y y somatostatina. Las neuronas de dendritas lisas tipo II tienen cuerpos grandes y dendritas que se extienden a más de 250 μm . Inmuncitoquímicamente estas neuronas se tiñen para la acetiltransferasa colina (ChAT) y para la acetilcolinesterasa (AChE). Las neuronas colinérgicas establecen sinápsis con las neuronas espinosas de medianas, las cuales en su mayoría son el blanco de las terminales nigrales dopaminérgicas. Se considera que estas neuronas colinérgicas son cruciales para mantener el balance de dopamina y GABA en el estriado. El neurotransmisor de las neuronas de dendritas lisas tipo III no se ha identificado, sin embargo algunas podrían contener somatostatina o GABA (Carpenter 1991, Parent y Hazrati 1995).

Conexiones Estriatales

El núcleo caudado y el putamen reciben las principales aferencias de los sistemas que proyectan al cuerpo estriado. Estas fibras se originan principalmente en la corteza cerebral, parte de la amígdala, núcleos intralaminares talámicos, sustancia nigra y núcleo dorsal del rafe: fibras corticoestriadas, fibras amigdaloesstriadas, fibras talamoestriadas, fibras nigroestriadas y fibras aferentes del rafe respectivamente. Las fibras eferentes proyectan al globo pálido y a la sustancia nigra: fibras estriopalidales y fibras estriónigras.

A través de estudios de evaluación bioquímica se ha demostrado que las neuronas del estriado contienen dopamina, acetilcolina, ácido γ -aminobutírico, taurina y péptidos (Emzon 1983, Garrett y Crutcher 1990; Graybiel 1990). En la tabla 2, se presenta la distribución de algunos de los componentes bioquímicos presentes en el estriado.

Tabla 2. Componentes bioquímicos presentes en el estriado. Figura modificada de Fisiología médica (Ganon, 1996).

COMPONENTE	VIA
Acetilcolina	Interneuronas. (E)
Angiotensina	Estrionigral y estriopalidal (E) *
β -lipotropina adrenocorticotrópica	Hipotálamoestriada (A)
β -endorfinas	
Colecistoquinina	Estrionigral (A -E*) y estriopalidal (E*), fibras área tegmental ventral, fibras a la amígdala, fibras al claustrum y corteza piriforme (A)
Dopamina	Nigroestriada.(A)
Encefalinas	Estriado a Globo pálido externo (E)
GABA	Estrionigra y estriopalidal (E), Palidolestriada o nigroestriada (A) *
Glutamato, Aspartato	Corticoestriadas y talamoestriadas (A).
Histamina, α -MSH	Fascículo prosencefálico medial (A)
Homocarnosina	Estrionigral (E) *
Norepinefrina	Locus ceruleus (A)
Serotonina	Fibras al rafe (A)
Somatostatina	Interneuronas (A) *
Substancia P	Estriadol a Globo pálido interno y estriatonigral (E)

*No están bien establecidos, (A) aferentes, (E) eferentes.

Hipotálamo

El hipotálamo es la parte del diencefalo que está más relacionado con las funciones visceral autonómica y endocrina, funciones que están íntimamente vinculadas con la conducta emocional y afectiva. Se encuentra entre las paredes del tercer ventrículo debajo de los surcos hipotalámicos y ocupa todo el piso de este ventrículo. Se compone de un grupo de núcleos comprometidos con el control autónomo, regulación de la temperatura, sed y control del agua corporal, control del apetito, control endocrino, reacciones emocionales, sueño y vigilia, y respuestas a la tensión (Stratton, 1984).

El hipotálamo se subdivide longitudinalmente en las regiones anterior, tuberal y posterior. La región anterior es la parte situada encima del quiasma óptico, la región tuberal es la parte situada encima del tuber cinereum y la región posterior es la parte situada sobre los tubérculos mamilares. Además, el hipotálamo está dividido a cada lado en zonas mediales y laterales por un plano parasagital que pasa por el fórnix en la zona en el que este haz de fibras atraviesa

el hipotálamo. Así el hipotálamo está formado por seis partes a cada lado: las zonas medial y lateral de las regiones anterior, tuberal y posterior (Nolte, 1994). Los núcleos principales de estas áreas se indican en la tabla 3.

Subdivisiones del hipotálamo.

Tabla 3. Núcleos hipotalámicos. Tomado de El cerebro humano (Nolte, 1994).

RÉGION	AREA MEDIAL	AREA LATERAL
ANTERIOR	Núcleo preóptico medial	Núcleo preóptico lateral
	Núcleo supraóptico	Núcleo lateral
	Núcleo paraventricular	Parte del núcleo supraóptico
	Núcleo anterior	
	Núcleo supraquiasmático	
TUBERAL	Núcleo dorsomedial	Núcleo lateral
	Núcleo ventromedial	Núcleos tuberales laterales
	Núcleo arqueado (infundibular)	
POSTERIOR	Tubérculo mamilar	Núcleo lateral
	Núcleo posterior	

Conexiones hipotalámicas

Las conexiones aferentes y eferentes del hipotálamo son numerosas y complejas por lo que solo se hará referencia de las principales. La mayor parte de estas fibras son amielínicas, muchas de ellas conectan al hipotálamo con el sistema límbico. También hay conexiones importantes entre el hipotálamo y los núcleos del tegmento mesencefálico, de la protuberancia y del mesencéfalo.

Las neuronas noradrenérgicas, cuyos cuerpos celulares se ubican en el mesencéfalo, terminan en muchos lugares diferentes del hipotálamo. Las neuronas paraventriculares, que probablemente segregan oxitocina y vasopresina (polipéptidos), proyectan a su vez hacia el mesencéfalo y en la médula espinal. Las neuronas adrenérgicas tienen sus cuerpos celulares en el mesencéfalo y terminan en la porción ventral del hipotálamo. Hay un sistema intrahipotalámico de neuronas secretoras de dopamina, que tienen sus núcleos celulares en el núcleo

arqueado y terminan cerca o sobre los capilares que forman los vasos portales en la eminencia media. Las neuronas secretoras de serotonina se proyectan hacia el hipotálamo desde los núcleos del rafe (Ganon, 1996). Otras conexiones del hipotálamo ventromedial (ver tabla 4), son las siguientes: Kirchgessner y Scalfani (1988), reportaron que el destino de los axones del HVM y del núcleo paraventricular son los núcleos del tracto solitario y los núcleos del motor dorsal del vago. Brodal (1992), aseveró la existencia de conexiones directas entre el hipotálamo y la corteza prefrontal algunas de estas fibras son gabaérgicas y otras histaminérgicas. Utilizando técnicas inmunohistoquímicas Vincent, Hokfelt, Skirboll y Wu (1983), reportaron la existencia de neuronas que inervan la neocorteza, que contienen Gaba y GAD en hipotálamo.

Tabla 4. Conexiones del hipotálamo ventromedial.

COMPONENTE	DESCRIPCION
Stria terminalis	Conecta la amígdala con el hipotálamo, especialmente la región ventromedial (A).
Adrenalina	Axones de neuronas secretoras de adrenalina del bulbo al hipotálamo ventral (A).
GABA e Histamina	Conecciones directas del hipotálamo ventromedial con la corteza prefrontal (A, E).
Neuronas que contienen vasopresina y oxitocina	El destino de los axones de los núcleos del hipotálamo ventromedial y paraventricular son los núcleos del tracto solitario y los del motor dorsal del vago (A, E).

(A) aferentes, (E) eferentes.

Funciones

Algunas de las funciones del hipotálamo incluyen reflejos viscerales sumamente definidos y reacciones conductuales y emocionales complejas, sin embargo, todas suponen una respuesta particular frente a un estímulo particular. Las principales funciones del hipotálamo son la función neuroendocrina,

regulación del sistema nervioso autónomo, regulación de la conducta y control de los ritmos biológicos (Brodal, 1992).

La participación del hipotálamo en la regulación de diversas conductas se ha demostrado por la variedad de respuestas desencadenadas ante la estimulación eléctrica de varias áreas hipotalámicas. Las principales conductas coordinadas por el hipotálamo según, son: conducta de defensa, conducta alimentaria, conducta termoregulatoria y conducta sexual.

JUSTIFICACION

De manera general se plantea que el GABA y los opiáceos están involucrados en el control de la ingesta de alimento, la mayoría de las investigaciones realizadas a éste respecto administran algún fármaco que estimule o inhiba los receptores gabaérgicos u opiáceos y consideran la cantidad de alimento que ingieren los sujetos experimentales. El análisis microestructural constituye una herramienta importante en la investigación de la conducta alimenticia, la cual permite caracterizar de manera precisa, lo que constituye un período de alimentación. De esta forma, se han clasificado y medido categorías de la conducta alimenticia, identificando parámetros como: total de alimento ingerido (g), latencia para iniciar el primer episodio de alimentación (min), frecuencia (número), tamaño (g) y duración (min) de los episodios alimenticios, tasa local de alimentación (g/min) y tiempo total empleado en comer (min). De esta manera, es posible aportar más de lo que la sola interpretación, en referencia al consumo de alimento nos ofrece.

Al parecer es necesario desarrollar investigaciones en las que se utilicen estrategias de manipulación de neurotransmisores para: 1) enriquecer los resultados de estas investigaciones determinando el patrón conductual de ingesta y autoselección dietaria y 2) considerar la posibilidad de que el control de la ingesta de alimento por el GABA en el caudado putamen esté regulado por la estimulación de receptores opiáceos. Moroni, Peralta, Cheney y Costa (1978 y 1979), demostraron que drogas como la morfina y la beta-endorfina administradas por vía intraventricular, provocan una disminución significativa en el recambio cerebral del GABA. En las ratas que fueron tratadas con morfina o beta-endorfina disminuyó el recambio de GABA en el caudado putamen e incremento en el globo pálido y la sustancia nigra. Sugiriendo que el metabolismo de GABA en el caudado putamen es regulado por la estimulación de receptores opiáceos. En el caudado putamen, el contenido de neuronas encefalinérgicas pudiera regular las interneuronas gabaérgicas transinápticamente.

Por todo lo mencionado anteriormente surgió la inquietud de conocer ¿Cuáles eran las características de la micro-estructura de la conducta alimenticia, cuando ésta es mediada por agentes GABAérgicos y opiáceos en el núcleo caudado-putamen ventrolateral y núcleo hipotalámico ventromedial?

La hipótesis a probar fue la siguiente: los niveles de GABA y opiáceos en el caudado-putamen ventrolateral (CPVL) y núcleo hipotalámico ventromedial (HVM) son un elemento fundamental que interviene en la cantidad de alimento ingerido, en la autoselección dietaria y en las características de la microestructura de la conducta alimenticia.

-Objetivo general

Investigar las características de la micro-estructura de la conducta alimenticia debidas a la administración de agentes GABAérgicos y opiáceos en el caudado-putamen ventro lateral (CPVL) y núcleo hipotalámico ventro medial (HVM).

-Objetivos particulares:

Observar las características de la micro-estructura de la conducta alimenticia: frecuencia y duración (s), de los episodios alimenticios, tiempo total de alimentación (s) y tiempo entre episodios alimenticios producidos por el muscimol, baclofen y naloxona.

Evaluar la selección e ingesta de alimentos en gramos (g): carbohidratos, proteínas y grasas, para muscimol, baclofen y naloxona aplicados en el hipotalamo ventromedial y en el caudado-putamen ventrolateral.

METODO

Muestra: Se utilizaron 60 ratas macho de cepa Wistar con un rango de peso de 240 a 280g.

Instrumentos: Para recopilar los datos se utilizó un registro de duración continua. El formato de registro consistió en dividir una hoja tamaño oficio en renglones y columnas. Las columnas representaron el tiempo en segundos mientras que los renglones el tiempo en minutos. Este registro tuvo una duración de 60 minutos e incluyó los siguientes datos: sesión, hora inicial, hora de término, fecha, nombre del registrador y sujeto (Ver anexo 1).

Procedimiento

Preparación: Antes de iniciar la investigación se realizaron algunas pruebas con azul de metileno para establecer las coordenadas exactas en que deberían ser implantadas las cánulas. Las referencias iniciales fueron tomadas del atlas "The rat brain in stereotaxic coordinates" de Paxinos y Watson (1986), y corregidas por ensayo y error. Las coordenadas para el Caudado-Putamen Vento Lateral (CPVL) a partir de bregma fueron: Antero Posterior 0.5mm, Lateral -4.1mm, Vertical -3.0mm; y para el Núcleo Hipotalámico Ventromedial (HVM): Antero Posterior -2.65mm, Lateral 0.5mm, Vertical -9.0mm.

Habitación: Una vez que se obtuvieron las referencias exactas para implantar las cánulas se inició con un período de habitación de una semana con los sujetos experimentales. Es decir, se permitió que los sujetos se habituaran a las condiciones experimentales como son: ciclo invertido de luz/obscuridad de 12h y dieta la cual estuvo constituida por grasas (aceite de maíz), hidratos de carbono (harina de maíz) y proteínas (proteína aislada de soya al 91.5%), esta dieta estuvo disponible todo el tiempo.

Cirugía: Después del período de habituación las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital (35mg/kg), para luego ser colocadas en el estereotáxico y realizarles un corte longitudinal sobre la piel de la cabeza para dejar descubiertos los huesos craneanos. El hueso se perforó con un taladro para colocar un tornillo de acero inoxidable, esto con la finalidad de que el cemento acrílico dental utilizado para fijar la cánula quedará firme. Retomando las coordenadas previamente obtenidas en las pruebas con azul de metileno se perforó el hueso con el taladro para implantar la cánula, una vez colocada en el lugar indicado se le agregó el cemento acrílico dental. Al término de la cirugía las ratas fueron puestas en su caja habitación en donde se les dio un período de recuperación de tres días, imperando las mismas condiciones de la fase de habituación.

Fase Experimental: Después del período de habituación los sujetos fueron asignados al azar a uno de seis grupos y cánulados en la estructura cerebral correspondiente. Cada experimento estuvo formado por dos grupos de 10 sujetos, las ratas fueron asignadas a uno de estos dos grupos para ser cánuladas en CPVL o en HVM, realizando un total de tres investigaciones, es necesario aclarar que cada sujeto fungió como su propio control. En la primera sesión se les administró solución salina y en la segunda uno de los tres fármacos, como se muestra en la tabla 5.

La administración del fármaco o la solución salina fue 10 minutos antes de iniciar el período de obscuridad. Las dosis que se aplicaron fueron: Muscimol 25 ng, baclofen 100 ng y naloxona 30 µg en un volumen de 1µl, éstas se eligieron considerando las utilizadas por Klitenick y Wirtshafter 1988; Ebenezer 1990, Dube, Horvath, Leranath, Kalra y Kalra 1994.

Tabla 5. Diseño experimental

EXPERIMENTO 1			
	NÚCLEO	SESIÓN 1	SESIÓN 2
CPVL	GRUPO 1	SALINA	MUSCIMOL
HVM	GRUPO 2	SALINA	MUSCIMOL

EXPERIMENTO 2			
	NÚCLEO	SESIÓN 1	SESIÓN 2
CPVL	GRUPO 3	SALINA	BACLOFEN
HVM	GRUPO 4	SALINA	BACLOFEN

EXPERIMENTO 3			
	NÚCLEO	SESIÓN 1	SESIÓN 2
CPVL	GRUPO 5	SALINA	NALOXONA
HVM	GRUPO 6	SALINA	NALOXONA

Posteriormente los sujetos fueron puestos en su caja habitación frente a la cámara de vídeo de circuito cerrado y se grabó un total de 60 minutos después de aplicar la solución salina o el fármaco, para posteriormente realizar un registro de duración continua con esta grabación. El alimento fue pesado al finalizar el período de grabación para conocer la cantidad de alimento que ingirieron los sujetos. Durante esta fase de investigación, se encontró disponible el alimento (carbohidratos, grasas, proteínas) y el agua todo el tiempo en la caja habitación.

Histología: Una vez terminada la parte experimental, las ratas fueron anestesiadas y perfundidas intracardialmente con solución al 0.9% y formol al 10%. El cerebro fue extraído permaneciendo una semana en formol al 10%. Posteriormente se realizaron algunos cortes de aproximadamente 60 micras y se tiñeron con la técnica de Nissl para evaluar la posición de la cánula.

Definición de variables: En total se midieron 19 variables (ver anexo 2), las cuales fueron definidas como sigue:

Se consideró como un episodio alimenticio, a un periodo de alimentación ininterrumpido por otra conducta. Los parámetros del análisis microestructural considerados a partir de esta primera definición fueron frecuencia de los episodios alimentarios y duración de éstos en segundos, tiempo entre episodios alimentarios, beber, dormir y otras conductas (acicalarse, desplazamiento en la caja, rascarse, husmear). Las unidades de medición que se utilizaron para cada uno de estos parámetros fueron los segundos (s), a excepción de la frecuencia.

La frecuencia se definió como el número de episodios alimentarios presentes en un periodo de registro. En forma particular se consideró la frecuencia de los episodios alimentarios para proteínas (Fpro), carbohidratos (Fcho) y grasas (Ffat), y en general la frecuencia total (Ftot) de los episodios alimentarios.

La duración del episodio alimentario quedó definido como el tiempo total de ingesta (de cada uno de los alimentos en particular), entre la frecuencia de los episodios alimentarios. Considerando así, la duración del episodio para proteínas (Dpro), carbohidratos (Dcho) y grasas (Dfat). El tiempo total (TTtotal) de ingesta se fundamento como el tiempo total que emplea el sujeto en alimentarse, sin importar el tipo de alimento.

El tiempo entre episodios alimentarios, se definió como el tiempo que transcurre entre un episodio alimentario y otro, entre la frecuencia del episodio alimentario menos uno. Nuevamente ésto fue aplicado para cada uno de los nutrimentos en particular, conformando así las variables para proteínas (Teepro), carbohidratos (Teepcho) y grasas (Teepfat), y sin considerar el tipo de alimento (Teeptot).

Las conductas que interrumpen la alimentación fueron evaluadas dentro de tres categorías, beber, dormir y otras conductas (otras), la unidad de medición

para éstas fue el segundo. Así el beber fue definido como el tiempo que permaneció la lengua del sujeto en contacto con el bebedero, dormir como el tiempo en el que el sujeto se mantuvo inmóvil y con ojos cerrados. La categoría de otras conductas incluyó el desplazamiento del animal dentro de su caja habitación, husmear, acicalarse y levantarse en patas traseras, rascarse.

Además de los parámetros microestructurales también se calculó la ingesta de proteínas (Ingpro), de carbohidratos (Ingcho), de grasas (Ingfat) y el total ingerido (Ingtot), en gramos(g).

Análisis Estadístico

El análisis que se utilizó para el procesamiento de los datos fue un análisis discriminante, el cual permitió determinar si existían o no diferencias significativas entre los grupos experimentales y establecer cuál(es) variable(s) fueron las que discriminaron a los grupos.

“Dada una variable dependiente cualitativa y un conjunto de una o más variables independientes cuantitativas, el análisis discriminante consiste en obtener unas funciones lineales de las variables independientes, denominadas funciones discriminantes, que permitan clasificar a los individuos en una de las subpoblaciones o grupos establecidos por los valores de la variable dependiente (Ferrán, 1996).”

El análisis discriminante se puede utilizar en dos formas principales: 1) *Como método de clasificación y diagnóstico.* La función discrimina en forma máxima a los miembros del grupo e indica a cuál grupo probablemente pertenece cada miembro. 2) *Para estudiar las relaciones entre variables de diferentes poblaciones y muestreos.*

Selección de variables y construcción de funciones discriminantes.

El análisis discriminante es un modelo estadístico muy amplio en el que en determinado estudio, el investigador no usa toda la potencialidad de dicho análisis. En el análisis discriminante el criterio para la selección de variables es la lambda de Wilks. El valor Lambda de Wilks es una medida inversa con un rango de 0 a 1, un valor lambda cercano a cero indica que la variabilidad total se debe a las diferencias entre grupos y, por tanto, el conjunto de variables correspondientes discriminará a los grupos, si su valor es próximo a 1 los grupos estarán mezclados y el conjunto de variables independientes no será adecuado para construir las funciones discriminantes. El hecho de que una variable sea la candidata a ser seleccionada no implica que vaya a serlo. Es decir que aunque la lambda de Wilks tome el mínimo valor no implica que éste sea pequeño. Por lo que es necesario establecer un criterio para determinar si la información aportada por la variable candidata a ser seleccionada es significativa. En el análisis discriminante también se admite que una variable previamente seleccionada pueda ser eliminada, por lo que, además del criterio de selección, habrá que establecer un criterio de eliminación. La candidata a ser eliminada en una etapa será aquella tal que su eliminación del subconjunto formado por las q variables independientes suponga el mínimo incremento en el estadístico lambda de Wilks y el criterio para eliminarla se basará en la magnitud de dicho incremento. El estadístico F evalúa la disminución que se producirá en la lambda de Wilks si la variable correspondiente fuera seleccionada. Si su valor es grande, la disminución será significativa, y la selección adecuada, si su valor es pequeño, el incremento no será significativo y al ser poca la información que se perdería, la eliminación sería adecuada.

Lambda de Wilks para funciones discriminantes.

Una vez obtenido el conjunto de funciones discriminantes, la lambda de Wilks mide las desviaciones de las puntuaciones discriminantes dentro de los grupos respecto a las desviaciones totales sin distinguir grupos. Si su valor es grande, próximo a 1, la dispersión será debida a las diferencias dentro de los

grupos, y en consecuencia, al representarlos en el espacio de las funciones discriminantes, los grupos estarán poco separados, por el contrario, si el valor es cercano a 0, la dispersión será debida a las diferencias entre los grupos y éstos estarán separados. Si el conjunto de las funciones discriminantes no separa absolutamente nada los grupos, entonces al representar a los individuos en el espacio de las funciones, los centros de los grupos estarían confundidos. El estadístico de lambda de Wilks permite contrastar la hipótesis nula de que los centros de los grupos son iguales. En particular, mediante los valores de lambda de Wilks, se puede contrastar dicha hipótesis para el subconjunto de funciones correspondientes. En el caso de que el valor p asociado al estadístico sea menor a 0.05, se rechaza la hipótesis nula.

Es necesario aclarar que los resultados de la presente investigación fueron elaborados en término de las medias obtenidas \pm su desviación estándar.

RESULTADOS

HISTOLOGIA

Una vez evaluada la posición de la cánula los grupos experimentales quedaron constituidos por el siguiente número de sujetos:

EXPERIMENTO MUSCIMOL

Caudado Putamen Ventrolateral 8 sujetos

Hipotalamo ventromedial 10 sujetos

EXPERIMENTO BACLOFEN

Caudado Putamen Ventrolateral 10 sujetos

Hipotalamo ventromedial 10 sujetos

EXPERIMENTO NALOXONA

Caudado Putamen Ventrolateral 9 sujetos

Hipotalamo ventromedial 10 sujetos

El anexo 3 muestra la ubicación de las puntas de las cánulas en los núcleos CPVL e HVM. Para no dañar el tejido de los núcleos en investigación las cánulas fueron colocadas por arriba de éstos.

Muscimol

En el experimento con muscimol se obtuvieron tres funciones discriminantes.

	valor característico	Lambda de Wilks	χ^2	P	% de varianza acumulado
función 1	3.7243	0.0560	70.60	0.0360*	65.67
función 2	1.3137	0.2648	32.56	0.4393	88.85
función 3	0.6325	0.6126	12.01	0.6785	100.0

La primera función dado el valor de la lambda de Wilks y χ^2 y la P resultó estadísticamente significativa. La primera función explicó el 65.67% de la variación total de los datos y la segunda el 23.18% (88.85 - 65.67), la tercera solo explicó el

11.15% (100.0 - 88.85). La primera función quedó formada por las siguientes variables: dormir, tiempo total de alimentación (ttotal), ingesta total (ingtotal) e ingesta de carbohidratos (ingcho). La segunda quedó formada por, duración de episodios alimenticios de proteínas (dpro) y frecuencia de episodios de carbohidratos (fcho). Lo cual significa que son las variables que más discriminaron a los grupos experimentales. Los resultados de la comparación entre los cuatro grupos se presentan a continuación:

Grupos	F	P
CPVLS-HVMS	1.53	0.1993
CPVLS-CPVLM	0.60	0.8440
CPVLS-HMVM	2.45	0.0400*
HVMS-CPVLM	1.82	0.1195
HVMS-HVMM	1.47	0.2244
CPVLM-HVMM	2.69	0.0269*

*p < 0.05

CPVLS-caudado putamen ventrolateral salina
 CPLF caudado putamen ventrolateral muscimol
 HVMS-hipotálamo ventromedial salina
 HVMF-hipotálamo ventromedial muscimol

Los resultados indicaron que los grupos CPVLS-HVMM y CPVLM-HVMM resultaron estadísticamente diferentes (ver figura 1 de dispersión de las dos funciones discriminantes).

La media de las variables que quedaron formando la primera función, se muestran en la tabla 5a.

En donde se puede observar que en ambos núcleos los grupos siguieron el mismo patrón conductual al compararlos con su condición de solución salina respectiva, a excepción de la ingesta total (ingtotal). La tendencia general que siguieron los datos fue la siguiente, para la conducta de dormir se observa un decremento al ser aplicado el fármaco en el HVM, mientras que el tiempo total dedicado a la alimentación (ttotal), la ingesta de carbohidratos (ingcho), y la

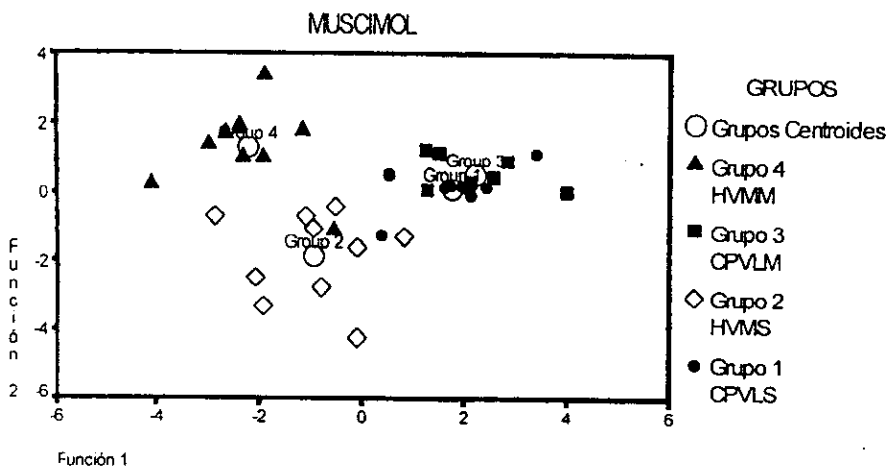


FIGURA 1

Diagrama de dispersión de las funciones discriminantes para muscimol.

ingesta total (ingtotal), se incrementaron. La media más baja para la conducta de dormir se obtuvo en el grupo HVMS y la más alta en el grupo CPVLM, mientras que para tiempo total de alimentación (ttotal), la media más baja se localizó en el grupo CPVLM y la más alta en el grupo HVMS, para ingesta de carbohidratos (ingcho), la media más baja se situó en el grupo CPVLM y la más alta en el grupo HVMM. finalmente para ingesta total (ingtotal), la media más baja se observó en el grupo CPVLS y la más alta en el grupo HVMM.

GRUPO → ↓ VARIABLE	<i>Caudado Putamen Ventrolateral</i>		<i>Hipotálamo Ventromedial</i>	
	SALINA CPVLS	MUSCIMOL CPVLM	SALINA HVMS	MUSCIMOL HVMM
DORMIR	741.88±214.89	862.94±58.40	321.08±258.31	330.80±252.25
TTOTAL	138.22±137.93	104.09±85.0	489.20±318.85	393.84±285.21
INGCHO	0.27±0.20	0.15±0.07	0.86±0.74	0.70±0.45
INGTOTAL	0.50±0.39	0.33±0.44	1.10±0.79	1.14±0.64

. Tabla 5a. Media ± la desviación estandar de las variables que forman la primera función discriminante

La segunda función quedó formada por las variables de duración de los episodios alimentarios de proteínas (dpro) y la duración de los episodios alimentarios de carbohidratos (dcho), las medias obtenidas en estas variables se muestran en la tabla 5b.

GRUPO→ ↓VARIABLE	<i>Caudado Putamen Ventrolateral</i>		<i>Hipotálamo Ventromedial</i>	
	SALINA CPVLS	MUSCIMOL CPVLM	SALINA HVMS	MUSCIMOL HVMM
DPRO	2.63±2.16	1.78±3.5	26.47±27.26	10.03±19.88
DCHO	35.53±46.52	22.12±32.01	95.17±92.31	121.54±159.87

Tabla 5b. Media ± la desviación estandar de las variables que forman la segunda función discriminante.

En donde se puede notar un incremento en las variables de duración de los episodios de proteínas (dpro) y duración de los episodios de carbohidratos (dcho) al aplicar el fármaco en el HVM, ésto relacionado con los grupos CPVLS y CPVLM, en los cuales no se encontraron diferencias significativas. Para la duración de episodios de proteínas (dpro) la media más baja se situó en el grupo CPVLM y la más alta en el grupo HVMS, en tanto que para la duración de los episodios de carbohidratos (dcho) la media más baja se observó en el grupo HVMS y la más alta en el grupo HVMM.

Por lo tanto, se puede concluir con respecto al análisis estadístico que existen mecanismos Gabaérgicos que están involucrados en el control de la conducta alimenticia en el HVM. Los cuales afectan principalmente la ingesta de carbohidratos y la ingesta total. La expresión conductual de este incremento al aplicar el muscimol (agonista GABAA), se explica con un incremento del tiempo total dedicado para la alimentación y del incremento de la duración de los episodios alimentarios de proteínas y carbohidratos (inhibición de la satisfacción). Es decir, la estimulación de los receptores GABAA en el HVM puede inducir la alimentación.

Baclofen

En el análisis discriminante de este fármaco se obtuvieron dos funciones discriminantes.

	valor característico	lambda de Wilks	χ^2	P	% de varianza acumulado
Función 1	5.678	0.0429	88.18	0.0023*	75.82
Función 2	0.7582	0.2864	35.01	0.4200	92.88

La primera función, dado el valor de lambda de Wilks y χ^2 y la P resultó estadísticamente significativa. La primera función explicó el 75.82% de la variación total de los datos y la segunda el 17.06% (92.88-75.82). La primera función quedó formada por las siguientes variables: tiempo entre episodios alimentarios de carbohidratos (teepcho), frecuencia de los episodios de carbohidratos (fcho), duración de los episodios de carbohidratos (dcho) y duración de los episodios de grasas (dfat). La segunda quedó formada por, ingesta total (ingtotal), frecuencia de los episodios de grasas (ffat), tiempo entre episodios alimenticios total (teeptot) e ingesta de carbohidratos (ingcho). Lo cual significó que son las variables que discriminan a los grupos experimentales. Los resultados de la comparación entre los cuatro grupos experimentales se presentan a continuación.

Grupos	F	P
CPVLS-HVMS	2.03	0.0661
CPVLS-CPVLB	1.27	0.3019
CPVLS-HMVB	5.65	0.0002*
HVMS-CPVLB	0.70	0.7646
HVMS-HVMB	2.66	0.0202*
CPVLB-HVMB	3.47	0.0049*

*p < 0.05

PVLS-caudado putamen ventrolateral salina
 CPLB caudado putamen ventrolateral baclofen
 HVMS-hipotálamo ventromedial salina
 HVMB-hipotálamo ventromedial baclofen

Los resultados indicaron que únicamente los grupos CPVLS-HVMB, HVMS-HVMB y CPVLB-HVMB resultaron estadísticamente diferentes (ver figura 2 de dispersión de las dos funciones discriminantes).

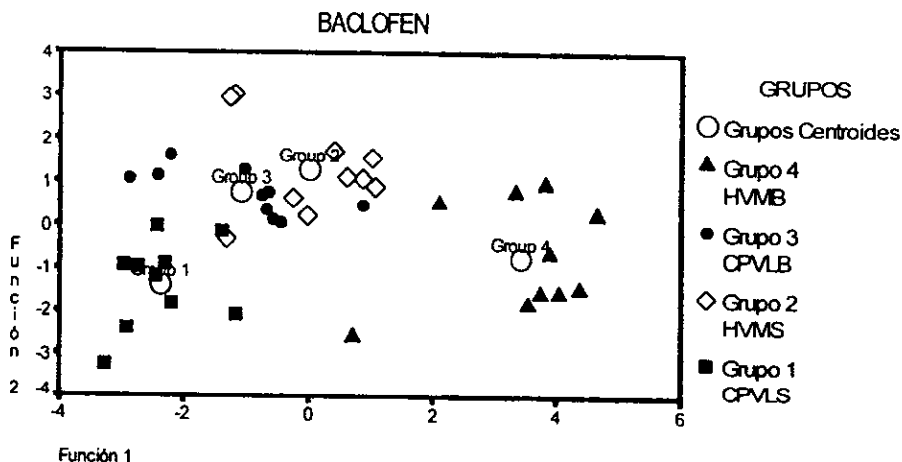


FIGURA 2

Diagrama de dispersión de las funciones discriminantes para baclofen.

Las medias de las variables que discriminan a estos grupos en las dos funciones del análisis se muestra en las tablas 6a y 6b respectivamente.

GRUPO → ↓ VARIABLE	<i>Caudado Putamen Ventrolateral</i>		<i>Hipotálamo Ventromedial</i>	
	SALINA CPVLS	BACLOFEN CPVLB	SALINA HVMS	BACLOFEN HVMB
TEEPCHO	233.39±250.15	430.39±228.41	782.44±350.13	924.95±367.53
FCHO	5.05±3.50	4.05±1.93	2.25±2.796	1.35±1.72
DCHO	87.88±47.96	109.22±83.57	23.32±29.31	35.82±46.37
DFAT	9.28±11.93	5.22±14.61	10.41±20.04	28.64±33.76

Tabla 6a. Media ± la desviación estandar de las variables que forman la primera función discriminante.

El grupo HVMB fue el único diferente de los tres grupos, los otros fueron iguales entre sí. Situándose la media más baja para tiempo entre episodios

alimentarios de carbohidratos (teepcho), en el grupo CPVLS y la más alta en el HVMB, para la frecuencia de episodios de carbohidratos (fcho), la media más baja se obtuvo en el grupo HVMB y la más alta en el grupo CPVLS, para la duración de episodios de carbohidratos (dcho), la media más baja se localizo en el grupo HVMB y la más alta en grupo CPVLB, finalmente para la duración de los episodios de ingesta de grasa (dfat), la media más baja se localizo en el grupo CPVLB y la más alta en el grupo HVMB (Ver tabla 6a).

Relacionando los grupos HVMS-HVMB los resultados fueron los siguientes; el tiempo entre episodios alimentarios de carbohidratos (teepcho) y la duración de los episodios alimentarios (dcho) del mismo nutrimento se incrementó mientras que la frecuencia de episodios de carbohidratos (fcho) decrementó, observando también un incremento de la duración de los episodios alimenticios de grasas (dfat). Es decir, en el HVM los episodios alimenticios de carbohidratos al aplicar el fármaco son más largos pero se presentan con menor frecuencia lo cual provoca la presencia de un espacio temporal más grande entre cada episodio alimenticio de carbohidratos (Ver tabla 6a).

GRUPO→ ↓VARIABLE	<i>Caudado Putamen Ventrolateral</i>		<i>Hipotálamo Ventromedial</i>	
	SALINA CPVLS	BACLOFEN CPVLB	SALINA HVMS	BACLOFEN HVMB
INGCHO	0.62±0.30	0.50±0.33	0.32±0.30	0.68±0.47
INGTOTAL	0.98±0.33	0.70±0.32	0.55±0.25	1.0±0.64
FFAT	0.90±1.32	0.08±0.17	0.40±0.38	2.28±3.09
TEEPTOTAL	201.52±223.26	394.12±263.42	600.24±364.74	518.49±402.86

Tabla 6b. Media ± la desviación estandar de las variables que forman la segunda función discriminante

En la tabla 6b, nuevamente se apreció que el grupo HVMB tuvo los valores más altos de ingesta de carbohidratos (ingcho), ingesta total (ingtotal) y frecuencia de los episodios de grasas(ffat), a excepción de los tiempos entre episodios alimenticios totales (teeptotal), en donde registró el segundo valor más alto. El grupo HVMS resultó con las medias más bajas en ingesta de carbohidratos

(ingcho) e ingesta total (ingtot), y la más alta en tiempos entre episodios alimenticios totales (teptot).

Por lo tanto, se puede concluir, que existen mecanismos gabaérgicos que están involucrados con el control de la conducta alimenticia en el HVM. Evidenciándose con el incremento de la ingesta total y de carbohidratos al administrarse, el agonista GABA_A baclofen. Conductualmente este incremento se explica por un aumento de la duración de los episodios de carbohidratos y grasas, un incremento de la frecuencia de los episodios de grasas y un incremento de los tiempos entre episodios alimenticios de carbohidratos y total, es decir los episodios alimenticios son menos frecuentes pero más largos (inhibición de la satisfacción). Confirmando que la estimulación de los receptores GABA_A en el HVM induce la alimentación.

Naloxona

En este último experimento se obtuvieron tres funciones discriminantes.

	Valor característico	lambda de Wilks	χ^2	P	% de varianza acumulado
función 1	1.3625	0.1321	54.65	0.2369	45.98
función 2	1.0005	0.3123	31.43	0.3947	79.85
función 3	0.5975	0.6259	12.65	0.5544	100

Aún cuando ninguna de las tres funciones resultó estadísticamente significativa, la primera función explicó el 45.98% de la variación total de los datos y la segunda el 33.87% (79.85 - 45.98), la tercera solo explicó el 20.15% (100 - 79.85). La primera función quedó formada por las siguientes variables: ingesta de proteínas (ingpro), otras conductas (otras) y beber. La segunda quedó formada por ingesta total (ingtotal), ingesta de carbohidratos (ingcho) y frecuencia de los episodios de carbohidratos (fcho).

Los resultados de comparación entre los cuatro grupos experimentales se presentan a continuación.

Grupos	F	P
CPVLS-HVMS	0.7401	0.7259
CPVLS-CPVLN	1.24	0.3244
CPVLS-HVMN	0.9549	0.5322
HVMS-CPVLN	1.46	0.2133
HVMS-HVMN	1.16	0.3723
CPVLN-HVMN	1.48	0.2040

*p < 0.05

CPVLS-caudado putamen ventrolateral salina
 CPLN caudado putamen ventrolateral naloxona
 HVMS-hipotálamo ventromedial salina
 HVMN-hipotálamo ventromedial naloxona

Los resultados indicaron que no existen diferencias significativas entre ningún grupo, aunque cabe señalar que el grupo CPVLN es el que presenta una tendencia a separarse de los otros grupos (ver figura 3).

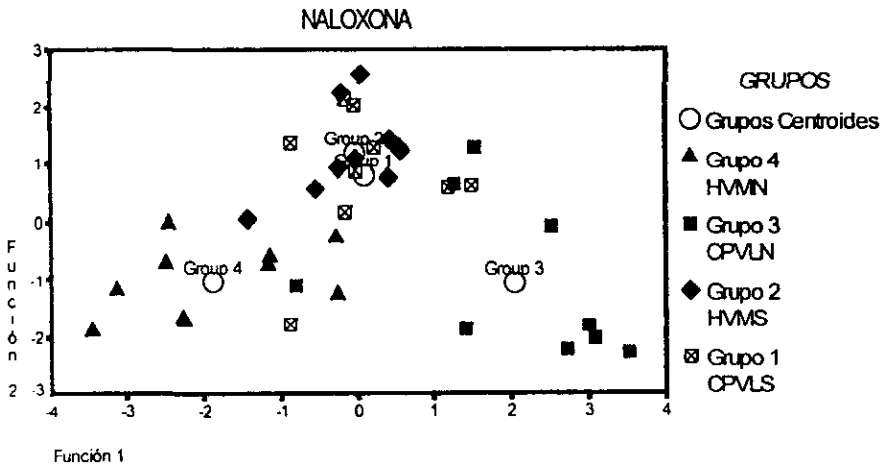


Diagrama de dispersión de las funciones discriminantes para naloxona.

Las medias de las variables que formaron la primer función se presentan en la tabla 7a.

	<i>Caudado Putamen Ventrolateral</i>		<i>Hipotálamo Ventromedial</i>	
GRUPO→ ↓VARIABLE	SALINA CPVLS	NALOXONA CPVLN	SALINA HVMS	NALOXONA HVMN
INGPRO	0.02±0.02	0.05±0.05	0.01±0.01	0.03±0.03
OTRAS	477.44±286.46	248.08±123.48	406.88±162.78	438.63±198.42
BEBER	13.28±9.45	30.39±33.50	21.98±21.63	8.90±12.33

Tabla 7a. Media ± la desviación estandar de las variables que forman la primera función discriminante

Encontrando que la ingesta de proteínas (ingpro) mostró su media más baja en el grupo HVMS y la más alta en el grupo CPVLN, en el caso de otras conductas (otras), la media más baja se observa en el grupo CPVLN y la más alta en el grupo CPVLS, finalmente la conducta de beber es menor en el grupo HVMN y mayor en el grupo CPVLN. Aún cuando no existieron diferencias significativas entre los grupos, se observó que el grupo CPVLN, mostró los valores de ingesta de proteínas (ingpro) y beber más altos.

En cuanto a las variables de la segunda función (ver tabla 7b), se puede apreciar que la ingesta total (ingtotal), la ingesta de carbohidratos (ingcho), y la frecuencia de episodios de carbohidratos (fcho) obtuvieron su media más baja en el grupo HVMN y la más alta en los grupos CPVLN e HVMS respectivamente.

	<i>Caudado Putamen Ventrolateral</i>		<i>Hipotálamo Ventromedial</i>	
GRUPO→ ↓VARIABLE	SALINA CPVLS	NALOXONA CPVLN	SALINA HVMS	NALOXONA HVMN
INGTOTAL	0.41±0.43	0.52±0.46	0.93±0.90	0.36±0.19
INGCHO	0.22±0.41	0.39±0.52	0.65±0.71	0.19±0.15
FCHO	0.67±0.54	0.97±1.0	2.0±1.81	0.93±0.85

Tabla 7b. Media ± la desviación estandar de las variables que forman la segunda función discriminante

Aún cuando nos se detectan diferencias significativas entre los grupos experimentales, las medias muestran que la naloxona (antagonista opiáceo), puede tener un efecto bidireccional sobre la ingesta total de alimento, ya que en el HVM ésta decrementó y en el EVL se incremento, observando el mismo patrón con respecto a la ingesta de carbohidratos, en cuanto a la ingesta de proteínas,

ésta se incremento en ambos núcleos. La expresión conductual de este decremento o incremento se explica con el decremento o incremento de la frecuencia de los episodios alimenticios de carbohidratos respectivamente. Sin embargo, el efecto no solo se observó sobre la ingesta de alimento sino también sobre el agua, y con el mismo patrón, un incremento en el núcleo CPVL y un decremento en HVM. Sobre otras conductas, éstas decrementaron en CPVL e incrementan en HVM. Con estos resultados se puede decir que probablemente la naloxona esté actuando a través de diferentes mecanismos de acción, al aplicarse en el núcleo CPVL y en el núcleo HVM.

DISCUSION

Agonistas GABA: muscimol y baclofén.

Los resultados de esta investigación confirman los hallazgos experimentales de otras investigaciones, en donde se afirma que el Gaba está involucrado en el control de la ingesta de alimento (Kimura y Kuriyama 1975, Cattabeni y cols. 1978, Kelly y cols. 1979, Oligiati y cols. 1980, Rattan y Mangat 1990). Ya que la aplicación de muscimol y baclofen en el HVM indujo la conducta alimenticia, con lo cual se confirman los resultados de investigaciones reportadas por Gradison y Guidotti (1977), Baldwin y cols. (1990), Kurose y cols (1992), Ebenezer y Pringle (1992), Minano y cols. (1992), entre muchas otras.

Y aunque ambos fármacos incrementaron la ingesta total de alimento en el HVM, la ingesta de carbohidratos tuvo un papel preponderante sobre la ingesta total, ya que éste fue el nutrimento sobre el cual se encontró un incremento significativo, siendo con ello posible sugerir que el GABA tiene un papel importante en la selección dietaria de los carbohidratos.

Conductualmente el incremento de la ingesta de alimento se caracterizó para el muscimol por un incremento del tiempo total de ingesta, y de la duración de los episodios de carbohidratos y proteínas. Mientras que para el baclofen hubo un incremento de la duración de los episodios de carbohidratos, de la duración de los episodios de grasas, tiempos entre episodios de carbohidratos y tiempo total de ingesta, esto hace pensar en que los episodios son más largos pero menos frecuentes. Coscina y cols. (1992), reportaron que al aplicar EOS, indujeron anorexia refractaria, evidenciada por la supresión de la ingesta de alimento y algunas alteraciones en el tamaño de los intervalos alimenticios y la frecuencia de éstos, particularmente durante la noche. Estos cambios en la microestructura alimenticia, sugieren que el incremento de la ingesta inducido por el muscimol y el baclofen se deben a la inhibición del proceso de satisfacción, Blundell (1984), se refiere a éste como, el proceso mediante el cual la alimentación cesa.

Antagonista opiáceo naloxona.

Aunque los resultados de la presente investigación con naloxona no fueron significativos, las tendencias observadas parecen requerir de una explicación más amplia ya que en algunas otras investigaciones como las reportadas por Olson y cols. (1981), Olson y cols. (1985), también señalaron haber encontrado un incremento no significativo de la ingesta de alimento al administrar antagonistas opiáceos, sin embargo estos hallazgos no se han estudiado más ampliamente. En la presente investigación la ingesta de alimento al administrar la naloxona fue modulada en dirección opuesta en el HVM y en el CPVL. En el HVM la aplicación de naloxona produjo un decremento de la ingesta de alimento, lo cual concuerda con lo reportado por Levine, Grace y Billington (1990), Dube y cols. (1994), quienes encontraron un decremento de la alimentación en ratas en las que se había inducido la alimentación con privación o por la administración de neuropéptido Y, norepinefrina, muscimol o galanina. Rowland y Bartness (1982), también encontraron un decremento significativo de la ingesta en la primera hora, seguida de la aplicación de naloxona.

Aunque la mayoría de las investigaciones reportan que los antagonistas opiáceos decremantan la ingesta de alimento, el incremento de ésta inducido por la naloxona en el CPVL, se puede explicar al considerar los siguientes aspectos: 1) dosis utilizadas, 2) variantes metodológicas, 3) núcleo en el que se administra y 4) interacción del sistema opiáceo con otros sistemas.

1) Dosis utilizadas. Existen evidencias de que las dosis altas de naloxona decremantan la ingesta de alimento y el consumo de agua, contrariamente las dosis bajas incrementan el consumo de ambas (Olson, Delatte, Kastin, Mclean, Phillipott y Olson 1985, Olson Fernández, Kastin, Olson, Delatte, von Almen, Erickson, Hastings y Coy 1981). Aunque en esta investigación no se midió la cantidad de agua ingerida se puede inferir que hubo un incremento y un decremento de la ingesta de ésta dependiente de la aplicación de naloxona y del

núcleo al que le fue administrada, ya que el tiempo utilizado para beber decreció en HVM e incremento en CPVL.

El incremento del consumo de agua y la ingesta de alimento por dosis bajas de opiáceos antagonistas se ha observado en los experimentos ya mencionados y en otros como los de Marks-Kaufman y Kanarek 1981 y Cole y cols. 1995, pero poco se ha discutido esta observación. Ya que no parece ser un fenómeno muy fuerte, puesto que en algunas de estas investigaciones reportan no encontrar diferencias estadísticamente significativas, como Olson y cols. (1985), solo se sugiere la posibilidad de que estén influyendo las variables metodológicas que se utilicen.

2) Variantes metodológicas. Marks-Kaufman y Kanarek (1981), encontraron un decrecimiento de la ingesta de carbohidratos con dosis altas de naloxona (1 y 10 mg/kg), durante las siguientes dos horas a la inyección de la droga. Sin embargo los animales incrementaron el consumo de carbohidratos (estadísticamente significativo), en las siguientes cuatro horas en comparación a la condición de solución salina. Estos mismos autores en 1990, aplicaron morfina (10 mg/kg), a ratas bajo un programa de privación severa, sin lograr inducir la ingesta, concluyendo que ésto no se logra, debido al nivel de privación, ya que la morfina induce la alimentación en animales con acceso libre a la alimentación y en los privados medianamente pero generalmente falla en animales privados severamente. Cole y cols. (1995), reportaron que la administración crónica de BFNA en el ventrículo lateral izquierdo, decreció la ingesta de alimento hasta el tercer día de su administración. Durante el primero y segundo día se observó un incremento de la ingesta, de la misma forma la naloxonazina incrementó la ingesta de alimento durante los días dos a cuatro, y solo se observó un decrecimiento significativo hasta el décimo y onceavo día de aplicación.

Considerando estas investigaciones las posibles variantes metodológicas que están influyendo para que los antagonistas opiáceos incrementen la ingesta

de alimento y de agua son, tiempos de registro posteriores a la aplicación de la droga, nivel de privación del sujeto experimental, número de dosis administradas, y la vía de administración, en el caso de ser aplicado el fármaco vía intracerebral en qué núcleo fue infundido el fármaco.

3) Núcleo en el que se administra el antagonista opiáceo. Bakshi y Kelley (1993), encontraron que la infusión de morfina en la región anteroventromedial del estriado, incluyendo el núcleo accumbens, produjo una hiperfagia marcada. En tanto que, en las áreas dorsal, lateral y posterior el incremento fue menor o no se presentó. Debido a esto, se hipotetizó que dentro del estriado pueden existir gradientes anatómicos que son más sensibles para inducir la alimentación por los opiáceos dentro del sector anteroventromedial. Sin embargo, estas áreas tienen conexiones con otros sitios del cerebro que inducen alimentación por opiáceos, esta puede ser una parte crítica del sistema alimenticio opiáceo dentro del cerebro.

4) Interacción del sistema opiáceo con otros sistemas. Otro aspecto que puede explicar el incremento de la ingesta de alimento en el CPVL, es la interacción con otros sistemas. Agmo y Tarasco (1985), sugirieron que la acción de la naloxona, es dependiente de mecanismos gabaérgicos al encontrar que la naloxona causa una reducción significativa de la actividad locomotora y que el agonista GABA α baclofen y el inhibidor de la transaminasa GABA γ -acetilénico GABA (GAG), también reduce la actividad locomotora. Estos resultados concuerdan con los de la presente investigación, ya que en el parámetro denominado como otras conductas (las cuales implican actividad locomotora), decrementaron debido a la administración del baclofen y el muscimol respectivamente en el núcleo CPVL, lo cual puede ser un indicio de que la acción de la naloxona está dependiendo de mecanismos gabaérgicos.

Por otra parte, también se ha demostrado que la encefalina-metionina reduce la liberación de GABA en los sinaptosomas cerebrales en la rata (Brennan, Cantrill y Wylie, 1980), y que los opiáceos decrementan la tasa de recambio de

GABA en el estriado (Moroni, Cheney, Peralta y Costa 1978, Moroni, Peralta, Cheney, y Costa 1979). También se ha demostrado que los efectos de la morfina pueden ser potenciados por la bicuculina, indicando así una interacción entre el sistema gabaérgico y el opióide (Foote y Gale 1983). Agmo y Tarasco (1985), mostraron que los efectos inhibitorios de la naloxona en la actividad locomotora pueden ser bloqueados por los antagonistas GABA bicuculina y picrotoxina. Sugiriendo que la naloxona pudiera actuar como un agonista GABAérgico, esto es incrementando la tasa de disparo de las neuronas en cuestión. Chrobak y Napier (1993), señalaron que los opiáceos presinápticamente inhiben la liberación de neurotransmisores incluyendo el GABA. Los receptores opiáceos están localizados en las eferencias del estriado y se ha demostrado que presinápticamente inhiben la liberación del GABA, los efectos de la morfina sobre los disparos espontáneos pueden ser mediados por la desinhibición de las interneuronas gabaérgicas y/o la inhibición presináptica de la liberación de GABA.

La explicación del incremento de la ingesta de agua y alimento inducido por los antagonistas opiáceos no queda justificado diciendo que se debe a las variantes metodológicas empleadas en la investigación. Al parecer es necesario desarrollar investigaciones en las que se utilicen estas metodologías junto con estrategias de manipulación y medición de neurotransmisores para verificar que los antagonistas opiáceos actúan como agonistas gabaérgicos o en su defecto cuál es el papel que juegan dentro de éste y otros sistemas. Aunque en la presente investigación no se realizó la medición de neurotransmisores, las evidencias presentadas permiten sugerir que la naloxona en el CPVL incrementó la ingesta de alimento debido a que actuó como un agonista GABAérgico.

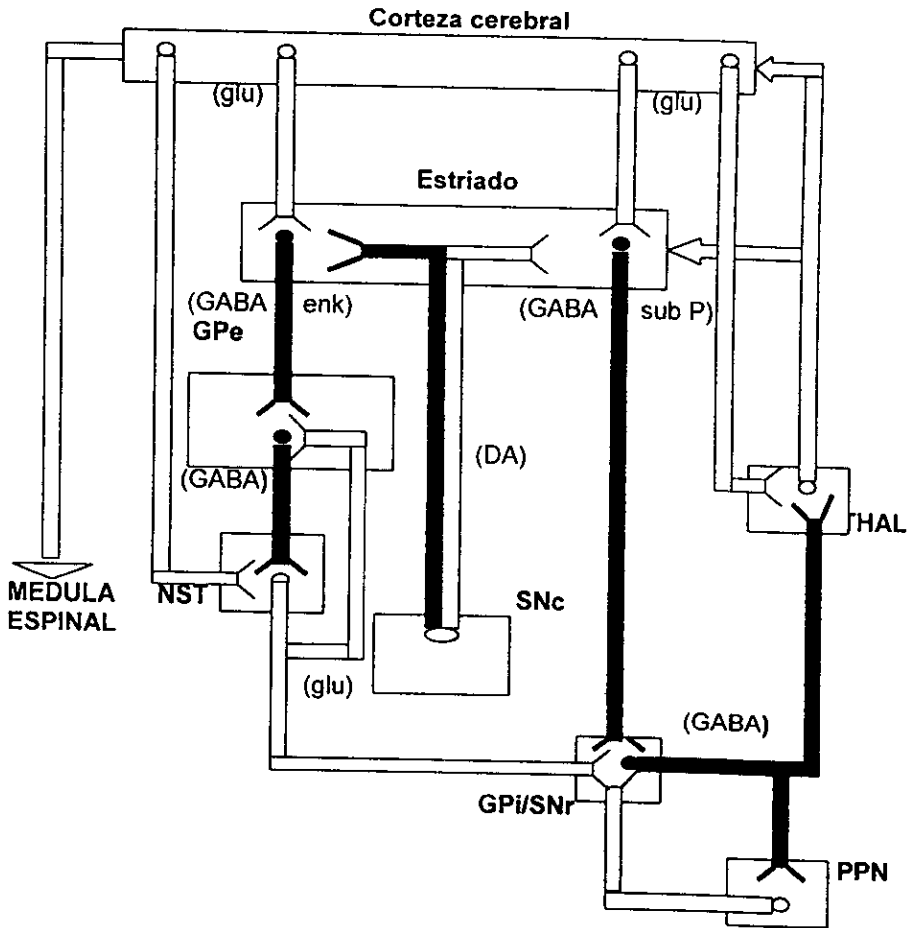
En cuanto a la autoselección dietaria, en el HVM se encontró un decremento de la ingesta de carbohidratos y un incremento sobre las proteínas, mientras que en el CPVL hubo un incremento de ambos nutrientes. Marks-Kaufman y Kanarek (1981), encontraron que los animales consumieron menos calorías de las grasas, la ingesta de carbohidratos fue inhibida dos horas después

de la administración de naloxona y notaron la facilitación del consumo de proteínas, aunque no fue estadísticamente significativa. Estos mismos autores en 1990, reportan que la morfina produjo un incremento significativo en la ingesta de grasas y un decremento de carbohidratos, mientras que la naloxona indujo una ligera reducción de la ingesta de grasas, sin afectar las proteínas. Por otro lado, Evans y Vaccario (1990), sugieren que los opiáceos estimulan la ingesta de macronutrientes no disponibles, es decir, que ésta depende de las deficiencias nutricionales que tengan las ratas. Y Gosnell y cols. (1990), argumentan que los opiáceos actúan incrementando las preferencias dietarias observadas en las condiciones de la línea base. Debido a que en la presente investigación no se encontró la afectación selectiva de las grasas planteada por Marks-Kaufman y Kanarek (1990), la selección dietaria de este experimento se explica mejor bajo la hipótesis de que los opiáceos afectan las preferencias observadas en la línea base, en este caso la sesión de solución salina corresponde a la línea base, planteada por Gosnell y cols. (1990), y Koch y Bodnar (1994).

En cuanto a la explicación conductual del incremento de la ingesta en el HVM y el decremento de ésta en el núcleo CPVL, queda sustentada por el aumento o la disminución de la frecuencia de los episodios alimentarios de carbohidratos, lo cual indica que la naloxona afectó el proceso de satisfacción, ya sea inhibiéndolo o promoviéndolo respectivamente. Confirmando la proposición de Marks-Kaufman y Kanarek (1981), de que los opiáceos influyen en el proceso de satisfacción.

Consideraciones fisiológicas.

El estriado recibe proyecciones excitatorias glutamérgicas de la corteza primaria motora y área premotora. En el estriado se originan dos vías que pasan a los núcleos de salida de los ganglios basales, una es directa y otra indirecta (ver figura 4). La vía indirecta pasa al segmento externo del globo pálido (GPe), las neuronas de esta proyección estriatal contienen GABA y encefalinas. Del GPe



• **Figura 4. Esquema de las vías de salida de los ganglios basales. Figura tomada de Garrett, E. A. y Crutcher, D.M. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *TINS*, 13(7), 266-270.**

pasa a los núcleos subtalámicos (NST), la cual es una vía puramente gabaérgica y finalmente la proyección de los núcleos subtalámicos a los núcleos de salida es una vía excitatoria probablemente glutamaérgica. La vía directa a los núcleos de salida reciben eferentes estriatales inhibitorias que contiene GABA y substancia P (Garrett y Crutcher, 1990). De forma más específica Krosigk, Smith y Smith (1992), reportaron que las neuronas nigroreticulares reciben aferentes descendientes de la región *ventrolateral del estriado* y globo pálido en la rata. A través de técnicas de marcaje anterogrado doble para microscopía electrónica (con biocitina) combinada con inmunocitoquímica "postembedding" para GABA revelaron que, las entradas palidales y estriatales convergen en neuronas nigroreticulares individuales, además ambos grupos neuronales desplegaron inmunoreactividad GABA. Con fundamento en las evidencias fisiológicas de la organización somatotópica de los ganglios basales, los autores concluyeron que estas vías están envueltas en la ejecución motora orofacial. Considerando las evidencias de las investigaciones antes mencionadas y la zona de canulación del estriado en la presente investigación, se puede concluir que muy probablemente los fármacos agonistas del GABA y el antagonista opiáceo naloxona utilizados actuaron principalmente a través de la vía directa del estriado y en menor grado en la vía indirecta, por medio de neuronas estriatales que poseen dendritas espinosas. Somatotópicamente es posible que estas vías no sólo estén envueltas en la ejecución motora orofacial sino también en el control de la cantidad de alimento ingerido y autoselección dietaria.

En referencia al hipotálamo, Decavel y Van den Pol (1990), sugieren que el GABA es el neurotransmisor dominante en el hipotálamo al demostrar que un 49% de los botones sinápticos en el hipotálamo medial son inmunoreactivos para el GABA, ésto a través de técnicas inmunocitoquímicas "postembedding". Por otra parte, Gritti, Mainville y Jones (1994), reportaron que algunas de las neuronas gabaérgicas del área hipotalámica lateral-posterior se extienden a las áreas hipotalámicas medial, preóptica y anterior. Zahm y Heimer (1993) y Groenewegen, Berendse y Haber (1993), a través de técnicas inmunocitoquímicas demostraron

que algunas de las proyecciones del estriado ventral llegan al hipotálamo lateral. En 1977, Tappaz y Brownstein, realizaron una investigación en la cual evaluaron la actividad de la GAD en varios núcleos hipotalámicos de la rata lesionando las vías aferentes del hipocampo, amígdala, tálamo y globo pálido, ninguna de estas lesiones produjo un decremento significativo en la actividad de la GAD. Sin embargo después de la deaferentación del hipotálamo medial-basal se observaron cambios muy marcados en los núcleos ventromedial y arqueado, en estos dos núcleos hubo un decremento muy marcado en la actividad de la GAD después de la deaferentación parcial del hipotálamo lateral y posterior, no encontrando estos resultados al realizar la deaferentación de las áreas anterior y preóptica. A partir de los resultados de las investigaciones antes mencionadas y de la presente es posible plantear dos hipótesis respecto a la actividad gabaérgica en el hipotálamo: 1) en el hipotálamo lateral y posterior se originan neuronas que contienen GAD las cuales posiblemente se conecten con el hipotálamo ventromedial a través de interneuronas y 2) posiblemente la regulación de la conducta alimentaria en el estriado tenga que ver con la existencia de un circuito gabaérgico estriado ventrolateral-hipotálamo ventromedial-corteza prefrontal.

CONCLUSIONES

- 1) Los resultados de esta investigación confirman las hipótesis de que el GABA y los opiáceos, están involucrados en el control de la ingesta de alimento. Tanto la estimulación de los receptores GABA_A como de los GABA_B incrementaron la ingesta de alimento cuando se microinyectaron las ratas en el HVM, en tanto que los antagonistas opiáceos la decrementaron. . La ingesta de alimento inducida por la administración de naloxona en CPVL, sugiere que ésta posiblemente esté, actuando como un agonista GABAérgico.
- 2) Los tres fármacos utilizados produjeron cambios en la microestructura alimentaria que sugieren una afectación del proceso de satisfacción, ya sea inhibiéndolo o estimulándolo.
- 3) En cuanto a la autoselección dietaria, el incremento o decremento de la ingesta de alimento se debió principalmente a la preferencia mostrada sobre los carbohidratos
- 4) Por otra parte, se confirma que el núcleo CPVL está involucrado en el control de la ingesta de alimento.

SUGERENCIAS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES.

A partir de los resultados de esta investigación se propone considerar para futuras investigaciones:

- 1) Trabajar con un diseño en el cual se realice la interacción de diferentes agonistas y/o antagonistas GABAérgicos, con agonistas y/o antagonistas opiáceos, para confirmar la interacción de los opiáceos con el GABA y su influencia sobre la conducta alimentaria.
- 2) Ya que en el núcleo caudado-putamen existen gradientes anatomofuncionales que pueden ser más sensibles que otros a la alimentación, es necesario continuar

con la investigación de este núcleo y su participación sobre la conducta alimenticia.

3) Emplear metodologías junto con estrategias de manipulación y medición de neurotransmisores para verificar que los antagonistas opiáceos actúan como agonistas gabaérgicos.

4) Determinar las posibles interacciones del sistema opiáceo con otros sistemas que estén involucrados en la alimentación como son: serotoninérgico, dopaminérgico y colinérgico.

BIBLIOGRAFIA

- -Agmo, A. & Tarasco, C. (1985). Interaction between naloxone and GABA in the control of locomotor activity in the rat. J Neural Transm, **61**, 137-149.
- -Alavi, F.K., McCann, J.P., Mauromoustakis, A., & Sangiah, S. (1993) Feeding behavior and its responsiveness to naloxone differ in lean and obese sheep. Physiol Behav, **53**(2), 317-323.
- -Aravich, P.F., Rieg, T.S., Lauterio, T.J., & Dorries, L.E. (1993). β -Endorphin and dynorphin abnormalities in rats subjected to exercise and restricted feeding: relationship to Anorexia nervosa? Brain Research, **622**, 1-8.
- -Arshavsky, Y.I., Deliagina, T.G., Gamkrelidze, G.N., Orlovsky, G.N., Panchin, Y.V., Popova, L.B., & Supliakov, O.V. (1993a). Pharmacologically induced elements of the hunting and feeding behavior in the pteropod mollusk clone limacina. I. Effects of GABA. J Neurophysiol, **69**(2), 512-521
- -Arshavsky, Y.I., Deliagina, T.G., Gamkrelidze, G.N., Orlovsky, G.N., Panchin, Y.V., Popova, L.B. & Supliakov, O.V. (1993b). Pharmacologically induced elements of the hunting and feeding behavior in the pteropod mollusk clone limacina. II. Effects of physostigmine J Neurophysiol, **69**(2), 522-532.
- -Baldwin, B A., Ebenezer Y. S., & de la Riva C. (1990). Effects of intracerebroventricular injection of muscimol or GABA on operant feeding in pigs. Physiol Behav, **48**(3), 417-421
- -Bakshi, P.V. & Kelley, A.E (1993a). Striatal regulation of morphine-induced hyperphagia: anatomical mapping study. Psychopharmacology, **111**, 207-214.
- -Bakshi, P.V. & Kelley, A.E. (1993b) Feeding induced by opioid stimulation of the ventral striatum: role of opiate receptor subtypes. J Pharmac Exp Ther, **265**(3), 1253-1260.
- -Badiani, A., Leone, P., Noel, M.B., & Stewart, J. (1995). Ventral tegmental area opioid mechanisms and modulation of ingestive behavior. Brain Research, **670**, 264-276.
- -Birk, J. & Noble, R.G (1982). Bicuculline blocks diazepam-induced feeding in syrian hamsters. Life Sciences, **30**(4), 321-325.
- -Blundell, J. E., Latham, C J., & Leshem M. B. (1976). Differences between the anorexic actions of amphetamine and fenfluramine possible effects on hunger and satiety. J Pharmac Pharmac, **28**, 471-477
- -Blundell, J. E., & Latham, C J. (1978). Pharmacological manipulation of feeding behaviour: possible influences of serotonin and dopamine on food intake. En: S. Garattini & R. Samanin (Eds). Central Mechanisms of Anorectic Drugs (pp. 83-109). New York : Raven Press.
- -Blundell, J. E., & Latham, C. J. (1979). Serotonergic influences on food intake: effect of 5-Hydroxytryptophan on parameters of feeding behaviour in deprived and free-feeding rats. Pharmacology Biochemistry & Behavior, **11**, 431-437
- -Blundell, J. E., & Latham C. J. (1980). Characterisation of Adjustments to the structure of feeding behaviour following pharmacological treatment: Effects of amphetamine and fenfluramine and the antagonism produced by pimozide and metergoline. Pharmac Biochem Behav, **12**, 717-722

- -Blundell, J. E. (1981). Biogrammar of feeding pharmacological manipulations and their interpretations. En: S. J. Cooper (Ed.), Theory in Psychopharmacology. (Vol. 1, pp.233-276) London Academic Press.
- -Blundell, J. E., & Latham, C. J. (1982). Behavioural pharmacology of feeding. En: T. Silverstone (Ed.), Drugs and Appetite. (pp.41-80). London: Academic Press.
- -Blundell, J. E. (1984). Serotonin and appetite. Neuropharmacology 23 (12B), 1537-1551.
- -Blundell, J. E. (1986). Serotonin manipulations and the structure of feeding Behaviour. En: N. Stylianos (De.), Serotonergic System, Feeding and Body Weight Regulation. (pp. 39-56). London: Academic Press.
- -Blundell, J. E., Hill, A. J. (1986). Behavioural Pharmacology of feeding relevance of animal experiments for studies in man. En: M.O. Carruba, & Blundell J. E. (Eds.), Pharmacology of Eating Disorders: Theoretical and Clinical Developments. (pp. 51-70). United States of America: Raven Press.
- -Brennan, M.J.W., Cantrill, R.C., & Wylie, B.A. (1980). Modulation of synaptosomal GABA release by enkephaline. Life Science, 27, 1097-1101.
- -Brodal, P (1992). The central nervous system. Structure and function. (pp. 368-382) New York: Oxford University Press.
- -Burton, M. J., Cooper, S. J. & Poplewell, D. A. (1981). The effect of fenfluramine on the microstructure of feeding and drinking in the rat. Br J Pharmac, 72, 621-633.
- -Carlson N.R. Physiology of behavior. Boston: Allin and Bacon.
- -Carpenter M.B. (1991). Core Text Of Neuroanatomy. (4th ed.). Baltimore: Williams&Wilkins
- -Cattabeni, F., Maggi, A., Moduzzi, M., De Angelis, L., & Racagni, G. (1978). GABA. circadian fluctuations in rat hypothalamus. J Neurochem, 31, 565-567.
- -Chrobak, J.J. & Napier, T.C. (1993). Opioid and GABA modulation of accumbens-evoked ventral pallidal activity. J Neural Transm, 93, 123-143.
- -Cole, J.L., Leventhal, L., Pasternak, G., Bowen, W.D. & Bodnar, R.J. (1995). Reductions in body weight following chronic central opioid receptor subtype antagonists during development of dietary obesity in rats. Brain Research, 678, 168-176.
- -Cooper, S. J., & Francis, L. R. (1980). Interactions of chlordiazepoxide and anorectic agents on rate and duration parameters of feeding in the rat. Psychopharmac, 69, 261-265.
- -Cooper, S. J., Francis, J., & Rusk, I. N. (1990). The anorectic effect of SK&F 38393 a selective dopamine D1 receptor agonist: a microstructural analysis of feeding and related behaviour. Psychopharmacology, 100, 182-187.
- -Cooper, S. J., & van Hoek, G. A. (1993). Cocaine: a microstructural analysis of its effects on feeding and associated behaviour in the rat. Brain Research, 608, 45-51.
- -Coscina, D.V., Castonguay, T.W., & Stern, J.S. (1992). Effects of increasing brain GABA on the meal patterns of genetically obese vs. Lean Zucker rats. Int J Obes Relat Metab Disord, 16(6), 425-433.

- -Czech, D.A. (1995). Nitrous oxide induces feeding in the nondeprived rat that is antagonized by naltrexone. Physiol Behav, 58(2), 251-255.
- -Decavel, C. & Van de Pol, A.N. (1990). GABA: A dominant neurotransmitter in the hypothalamus. J Comp Neurol, 302, 1019-1037.
- -De Marinis, L., Mancini, A., De Luca, A.M., Fiumara, C., Zuppi, P., Sammartano, L., & Vall, D. (1993). Naloxone effects on post-prandial glucose insulin and C-peptide levels in obese subjects. Diabetes Res, 23(2), 83-91.
- -De Pedro, N Delgado, M.J., & Alonso-Bedate, M. (1995). Central administration of beta endorphin increases food intake in goldfish pretreatment with the opioid antagonist naloxone. Regul Pept, 55(2), 189-195
- -Dva, P.R., & Sharma, V.L. (1995) Peptidergic mechanisms in feeding behaviour. Indian J Physiol Pharmacol, 39(2), 157-159
- -Duggan, P.H & Booth, D.A. (1986) Obesity, overeating and rapid gastric emptying in rats with ventromedial hypothalamic lesions. Science, 231: 609-610.
- -Dube, M.G, Horvath, T.L, Leranath, C., Kalra, P.S., & Kalra, S.P (1994) Naloxone reduces the feeding evoked by intracerebroventricular galanin injection. Physiol Behav, 56(4), 811-813
- -Ebenezer, I.S (1990). The effect of intracerebroventricular administration of baclofen on food intake in rats. Neuroreport, 1, 73-76
- -Ebenezer, I.S. & Pringle, A.K. (1992) The effect of systemic administration of baclofen on food intake in rats. Neuropharmacology, 31(1), 39-42.
- -Emson P.C (1983) Chemical Neuroanatomy. New York: Raven Press.
- -Evans, K.R., & Vaccaro, F.F. (1990). Amphetamine and morphine-induced feeding: evidence for involvement of reward mechanisms. Neurosci Biobehav Rev, 14, 9-22.
- -Ferrán, A.M (1996). Análisis discriminante En Domínguez A.J. (Ed.) SPSS para windows programación y análisis estadístico (pp 287-308). México: McGraw-Hill/Interamericana de España
- -Foote, F., & Gale, K. (1983). Morphine potentiates seizures induced by GABA antagonists and attenuates seizures induced by electroshock in the rat. Eur J Pharmacol, 95, 259-264.
- -Ganon, F.W (1996) Fisiología Médica (15ª. ed.). México: El Manual Moderno.
- -Gosnell, B.A., Krahn, D.D., & Majchrzak, M.J. (1990). The effects of morphine on diet selection are dependent upon maseline diet preferences. Pharmac Biochem Behav, 37, 207-212.
- -Garrett, E.A. & Crutcher, D.M (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. TINS, 13(7), 266-270
- -Gerfen, C.R. (1992). The neostriatal mosaic: Multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. Annu Rev Neurosci, 15, 285-320
- -Graybiel, A.M (1990) Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. TINS, 13(7), 243-254.

- -Gradison, L., & Guidotti, A. (1977). Stimulation of food intake by muscimol and beta-endorphin. Neuropharmacology, 16, 533-536.
- -Grinker, J. A., Drewnowski, A., Enns, M., & Kissileff, H. (1980). Effects of d-amphetamine and fenfluramine on feeding patterns and activity of obese and Lean Zucker rats. Pharmac Biochem Behav, 12, 265-275.
- -Gritti, I., Mainville, L., Jones, B. (1994). Projections of GABAergic and cholinergic basal forebrain and GABAergic preoptic-anterior hypothalamic neurons to the posterior lateral hypothalamus rat. J Comp Neurol, 339, 251-268.
- -Groenewegen, H.J., Berendse, H.W., & Haber, S.N. (1993) Organization of the output of the ventral striatopallidal system in the rat: ventral pallidal efferents. Neuroscience, 57(1), 113-142.
- -Gulati, K. (1995). Differential effects of intrahypothalamic administration of opioids on food intake in naive and tolerant rats. Pharmac Biochem Behav, 52(4), 689-694.
- -Huot, S., & Palfreyman, G. (1982). Effects of g-Vinyl GABA on food intake of rats. Pharmac Biochem Behav, 17(1), 99-106.
- -Kelly, J., & Grossman, S. P. (1979). GABA and hypothalamic feeding system. II. A comparison of GABA, glycine and acetylcholine agonists and their antagonists. Pharmac Biochem Behav, 11(6), 647-652.
- -Kendrick, K.M., Hinton, M.R., & Baldwin, B.A. (1991) GABA release in the zona incerta of the sheep in response to the sight and ingestion of food and salt. Brain Research, 550(1), 165-168.
- -Kimura, H., & Kuriyama, K. (1975). Distribution of GABA in the rat hypothalamus, functional correlates of GABA with activities of appetite-controlling mechanisms. J Neurochem, 24, 903-907.
- -Kikuchi de Beltrán, K., Koshikawa, N., Miwa, Y., Kobayashi, M., & Stephenson, J.D. (1993). Further evidence for a functional dorsal-ventral division of the rat striatum: GABAergic involvement. Eur J Pharmacol, 239, 47-54.
- -Kirchgessner, A.L., & Sclafani A. (1988). PVN-Hindbrain pathway involved in the hypothalamic hyperphagia-obesity syndrome. Physiol Behav, 42(6), 517-528.
- -Klitenick, M.A., & Wirtshafter, D. (1988) Comparative studies of the ingestive behaviors produced by microinjections of muscimol into midbrain raphe nuclei or the ventral tegmental area of the rat. Life Sciences, 42, 775-782.
- -Klitenick, M.A., & Wirtshafter, D. (1989). Elicitation of feeding, drinking and gnawing following microinjections of muscimol into the median raphe nucleus of rats. Behav Neural Biol, 51(3), 436-441.
- -Koch, E.J., & Bodnar, J.R. (1994). Selective alterations in macronutrient intake of food-deprived or glucoprivic rats by centrally-administered opioid receptor subtype antagonists in rats. Brain Research, 657, 191-201.
- -Koch, J.E., Glass, M.J., Cooper, M.L., & Bodnar, R.J. (1995). Alterations in deprivation glucoprivic and sucrose intake following general, mu and kappa opioid antagonist in the hypothalamic paraventricular nucleus of rats. Neuroscience, 66 (4), 951-957.

- -Krosigk, M., Smith, Y., Bolam, J.P., & Smith A.D. (1992) Synaptic organization of gabaergic inputs from the striatum and the globus pallidus onto neurons in the substantia nigra and retrorubral field which project to the medullary reticular formation. Neuroscience, 50(3), 531-549.
- -Kurose, Y., Yano, H., & Miyazaki, A. (1992). Effect of the beta-adrenoreceptor antagonist propranolol on feeding induced by noradrenalina muscimol in rats kept at high and temperate-ambient temperatures. Eur J Pharmacol, 211(1), 39-41.
- -Lenin, K.G., Veeraragavan, K., Dinesh C., & Bapna, J.S. (1986). Aantagonism of acute feeding response to 2-deoxyglucose and 5-thioglucoose by GABA antagonist. The relative role of ventromedial and lateral hypothalamus. Pharmac Biochem Behav,25(1), 59-62.
- -Levine, A.S., & Billington, J. (1989). Opioids: Are they regulators of feeding? Ann NY Acad Sci, 575, 209-220.
- -Levine, A.S., Grace, M., & Billington, J. (1990). The effect of centrally administered naloxone on deprivation and drug-induced feeding. Pharmac Biochem Behav, 36(2), 409-412.
- -Mancilla, D. J., López, A. V., & Islas, C. H. (1989). Ciproheptadina y su análisis microestructural. Memorias del IV Congreso Nacional de Psicología de la Salud, (p.109) La Habana Cuba.
- -Mancilla, D. J., López, A. V., Alvarez, G., Ocampo-Tellez, G. M., Osornio, L., & Vázquez, R. (1992). Demora en el proceso de saciedad ocasionado por dos antagonistas serotoninérgicos: un análisis microestructural. Memorias del Congreso Iberoamericano, (p. 8.D.4.) Madrid España.
- -Mancilla, J., López, A. V., Ocampo-Tellez, G. M., Alvarez, R. G., Vázquez, A. R., Ruiz, M. A., Mejía, G. R., & Alvarado, C. G. (1993). Microanálisis de la conducta alimenticia. Memorias 24 Congreso Interamericano de Psicología, (p.190) Santiago de Chile.
- -Mancilla, D. J., Cisneros, C. A., López, A. V., Ocampo, T-G. M. T., Alvarez, R. G., Vázquez, A. R., Osornio, C. L., Rosales, L.S. (1994). Efectos del 5-HdITP: un análisis microestructural de la conducta alimenticia. Revista Mexicana de Análisis de la Conducta, 11(1), 25-32.
- -Marks-Kaufman, R., & Kanarek, R.B. (1981). Modifications of nutrient selection induced by naloxone in rats. Psychopharmacology,74,321-324.
- -Marks-Kaufman, R., Plager, A., & Kanarek, R.B. (1985). Central and peripheral contributions of endogenous opioid systems to nutrient seleccion in rats. Psychopharmacology, 85, 414-418.
- -Marks-Kaufman, R., & Kanarek, R.B. (1990) Diet selection following a chronic morphine and naloxone regimen. Pharmac Biochem Behav, 35(3), 665-669.
- -Minano, F.J., Meneres, S.M., Sancibrian, M., Salinas, P., & Myers, R.D. (1992). GABA A receptors in the amigdala: role in feeding in fasted and satiated rats. Brain Research, 586(1), 104-110.
- -Moroni, F., Cheney, D.L., Peralta, E., & Costa, E. (1978). Opiate receptor agonists as modulators of γ -aminobutyric acid turnover in the nucleus caudatus, globus pallidus and substantia nigra of the rat. J Pharmacol Exp Ther, 207,870-877.

- -Moroni, F., Peralta, E., Cheney, D.L., & Costa, E. (1979). On the regulation of γ -aminobutyric acid neurons in caudatus pallidus and nigra: Effects of opioids and dopamine agonists. J Pharmacol Exp Ther, 208, 190-194.
- -Morley, J.E., Levine, A.S., & Kneip, J. (1981). Muscimol induced feeding: a model to study the hypothalamic regulation of appetite. Life Sciences, 29, 1213-1218.
- -Naruse, T., Asami, T., & Koizumi, Y. (1988). Effects of naloxone and picrotoxin on diazepam- or pentobarbital-induced Hyperphagia in nondeprived rats. Pharmac Biochem Behav, 31(3), 709-711.
- -Noel, M.B., & Wise, R. A. (1995) Ventral tegmental injections of a selective μ or δ opioid enhance feeding in food-deprived rats. Brain Research, 673, 304-312.
- -Nolte, J. (1994). El cerebro humano (3^a. ed.). España: Mosby/Doyma libros.
- -Olgiate, V. R., Netti, C., Guidobono, F., & Pecile, A. (1980). The central GABAergic system and control of food intake under different experimental conditions. Psychopharmacology, 68, 163-167.
- -Olson, G.A., Fernández, R.C., Kastin, A.J., Olson, D.R., Delatte, S.W., von Almen, T.K., Erickson, D.G., Hastings, D.C. & Coy, D.H. (1981). Low doses of naloxone and MIF-1 peptides increase fluid consumption in rats. Pharmac Biochem Behav, 15(6), 921-924.
- -Olson, G.A., Delatte, S.W., Kastin, A.J., Mclean, J.H. Phillipott, D.F., & Olson, D.R. (1985). Naloxone and fluid-consumption in rats: Dose-response relationships for 15 days. Pharmac Biochem Behav, 23(6), 1065-1068.
- -Panksepp, J. (1973). Reanalysis of feeding patterns in the rat. J Comp Physiol Psycho, 82(1), 78-94.
- -Parent, A. & Hazrati, L-N. (1995). Funcional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. Brain Res Rev, 20:91-127.
- -Paris, J.M., Mitsushio, H., & Lorens, S.A. (1991). Intra-midbrain raphe injections of the neurokinin-3-agonist senktide inhibit food and water intake in the rat. Pharmac Biochem Behav, 38(1), 223-226.
- -Paxinos, R. A. , & Watson, Ch. (1986). The rat brain in stereotaxic coordinates. New York: Academic Press.
- -Pierobon, P., Concas, A., Santoro, G., Marino, G., Minei, R., Pannaccione, A., Mostallino, M.C., & Biggio, G. (1995). Biochemical and funcional identification of GABA receptors in *Hydra vulgaris*. Life Sciences, 56(18), 1485-1497.
- -Porrino, L.J. & Coons, E:E (1980). Effects of GABA receptor blockade on stimulation-induced feeding and self-stimulation. Pharmac Biochem Behav, 12(1), 125-130.
- -Rattan, A.K. & Mangat, H.K. (1990). Electrical activity and feeding correlates of intracranial hypothalamic injection of GABA, muscimol and picrotoxin in the rats, Acta Neurobiologiae Experimentalis, 50(1-2), 23-36.
- -Richter, C.P. (1942-1943) Total self-regulatory functions in animals and human beings. Harvey Lect, 38, 63-103.

- -Rowland, N., Bartness, J.T. (1982) Naloxone suppresses insulin-induced food intake in novel and familiar environments, but does not affect hypoglycemia. Pharmac Biochem Behav, 16(6), 1001-1003.
- -Rudski, J.M. Billington, C.J., & Levine A.S. (1994). Butorphanol increases food-reinforced operant responding in satiated rats. Pharmac Biochem Behav, 49(4), 843-847.
- -Stratton, D.B. (1984). Neurofisiología. (pp. 297-324). (1a. ed.) México : Limusa.
- -Sclafanii, A. (1971) Neural pathway involved in the ventromedial hypothalamic lesion syndrome in the rat. J Comp Psychol, 77, 70-76.
- -Tappaz, M.L., & Brownstein, M.J. (1977) Origin of glutamate-decarboxylase (GAD)-containing cells in discrete hypothalamic nuclei. Brain Research, 132(1), 95-106.
- -Tedeschi, D. H. (1966). Pharmacological evaluation of anorectic drugs. En: P. Mantegazza, & R. Piccini (Eds.), Methods in Drug Evaluation. (pp.341-350). North Holland Amsterdam
- -Thompson, R.T: (1977) Introducción a la psicología fisiológica. (pp.306-365). México: Harla.
- -Towell, A., Muscat, R., & Willner P. (1988). Behavioural Microanalysis of the role of dopamine in amphetamine anorexia. Pharmac Biochem Behav 30, 641-648.
- -Trojnar, W., & Staszewska, M. (1994). Unilateral damage to the ventral tegmental area facilitates feeding induced by stimulation of the contralateral ventral tegmental area. Brain Research, 641, 333-340.
- -Van der Hoek, G. A., & Cooper, S. J. (1994). The selective dopamine uptake inhibitor GBR12909: Its effects on the microstructure of feeding in rats. Pharmac Biochem Behav, 48(1), 135-140.
- -Vettor, R., Martini, C., Cestaro, S., Manno, M., Siculo, N., & Federspil, G. (1989). Possible involvement of endogenous opioids in beta-cell hyperresponsiveness in human obesity. Int J Obes, 13(4), 425-432.
- -Vincent, S.R., Hokfelt, T., Skirboil, L.R., Wu, J.Y. (1983). Hypothalamic gamma-aminobutyric acid neurons project to the neocortex. Science, 220(4603), 1309-1311.
- -Wiepkema, P. R. (1971a) Positive feedbacks at work during feeding. Behaviour, 39, 266-273.
- -Wiepkema, P. R. (1971b). Behavioural factors in the regulation of food intake. Proceedings of the Nutritional Society, 30, 142-149.
- -Willner, P., Towell, A. (1982). Microstructural Analysis of the involvement of beta-receptors in amphetamine anorexia. Pharmac Biochem Behav, 17, 255-262.
- -Włodarczyk-Bisaga, K. & Bisaga, A. (1994). Selected issues of biological aspects of eating. Psychiatr Pol, 28(5), 579-591.
- -Zahm, S.D.: & Brog S.J. (1992) On the significance of subterritories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum. Neuroscience, 50(4) :751-767.
- -Zahm, S.D. & Heimer, L. (1993) Specificity in the efferent projection of the nucleus accumbens in the rat : Comparison of the rostral pole projection patterns with those of the core and shell. J Comp Neurol, 327 :220-232.

ANEXO 2. VARIABLES MEDIDAS.

MUSCIMOL EN HVM Y SOLUCION SALINA(2)

Variable	Mean	Std Dev	c.v.	Valid	
				N	Label
BEBER	22.02	16.44	74.66	10	
BEBER2	30.70	40.63	132.35	10	
DCHO	95.17	92.31	96.99	10	
DCHO2	121.54	159.87	131.54	10	
DFAT	2.73	4.47	163.74	10	
DFAT2	10.01	16.35	163.34	10	
DORMIR	321.08	258.31	80.45	10	
DORMIR2	330.80	252.25	76.25	10	
DPRO	26.47	27.26	102.98	10	
DPRO2	10.03	19.88	198.21	10	
DTOT	489.20	318.85	65.18	10	
DTOT2	393.84	285.21	72.42	10	
FCHO	4.65	4.57	98.28	10	
FCHO2	3.18	1.94	61.01	10	
FFAT	.20	.39	195.00	10	
FFAT2	.25	.33	132.00	10	
FPRO	.73	.92	126.03	10	
FPRO2	.58	.91	156.90	10	
FTOT	5.63	4.67	82.95	10	
FTOT2	4.05	2.84	70.12	10	
INGCHO	.86	.74	86.05	10	
INGCHO2	.70	.45	64.29	10	
INGFAT	.18	.11	61.11	10	
INGFAT2	.43	.41	95.35	10	
INGPRO	.06	.08	133.33	10	
INGPRO2	.03	.05	166.67	10	
INGTOT	1.10	.79	71.82	10	
INGTOT2	1.14	.64	56.14	10	
OTRAS	369.95	169.21	45.74	10	
OTRAS2	430.80	185.40	43.04	10	
TEEPCHO	149.77	370.61	247.45	10	
TEEPCHO2	79.89	98.58	123.39	10	
TEEPFAT	1200.00	.00	.00	10	
TEEPFAT2	1200.00	.00	.00	10	
TEEPPRO	867.05	537.88	62.04	10	
TEEPPRO2	741.05	593.12	80.04	10	
TEEPTOT	143.52	371.58	258.90	10	
TEEPTOT2	191.08	363.69	190.33	10	

CONTINUACION ANEXO 2

MUSCIMOL EN CPVL Y SOLUCION SALINA (2)

Variable	Mean	Std Dev	C.V	Valid	
				N	Label
BEBER	14.16	14.81	104.59	8	
BEBER2	4.59	10.46	227.89	8	
DCHO	35.53	46.52	130.93	8	
DCHO2	22.12	32.01	144.71	8	
DFAT	1.98	2.44	123.23	8	
DFAT2	1.82	1.60	87.91	8	
DORMIR	741.88	214.89	28.97	8	
DORMIR2	862.94	58.40	6.77	8	
DPRO	2.63	2.16	82.13	8	
DPRO2	1.78	3.50	196.63	8	
DTOT	138.22	137.93	99.79	8	
DTOT2	104.09	85.00	81.66	8	
FCHO	2.28	1.90	83.33	8	
FCHO2	1.22	1.47	120.49	8	
FFAT	.41	.38	92.68	8	
FFAT2	1.34	2.56	191.04	8	
FPRO	.44	.44	100.00	8	
FPRO2	.50	1.12	224.00	8	
FTOT	3.19	2.29	71.79	8	
FTOT2	3.03	2.76	91.09	8	
INGCHO	.27	.20	74.07	8	
INGCHO2	.15	.19	126.67	8	
INGFAT	.10	.16	160.00	8	
INGFAT2	.16	.28	175.00	8	
INGPRO	.05	.08	160.00	8	
INGPRO2	.02	.02	100.00	8	
INGTOT	.50	.39	78.00	8	
INGTOT2	.33	.44	133.33	8	
OTRAS	303.81	167.06	54.99	8	
OTRAS2	228.09	97.20	42.61	8	
TEEPCHO	186.75	410.77	219.96	8	
TEEPCHO2	189.69	409.30	215.77	8	
TEEPFAT	767.70	596.90	77.75	8	
TEEPFAT2	760.10	607.20	79.88	8	
TEEPPRO	910.27	536.56	58.95	8	
TEEPPRO2	1200.00	.00	.00	8	
TEEPTOT	326.91	539.95	165.17	8	
TEEPTOT2	33.25	28.80	86.62	8	

CONTINUACION ANEXO 2

BACLOFEN EN HVM Y SOLUCION SALINA(2)

Variable	Mean	Std Dev	C.V	Valid	
				N	Label
BEBER	70.68	136.69	193.39	10	
BEBER2	22.03	24.83	112.71	10	
DCHO	23.32	29.31	125.69	10	
DCHO2	35.82	46.37	129.45	10	
DFAT	10.41	20.04	192.51	10	
DFAT2	28.64	33.76	117.88	10	
DORMIR	411.55	288.48	70.10	10	
DORMIR2	357.08	218.30	61.13	10	
DPRO	23.44	33.81	144.24	10	
DPRO2	37.35	65.46	175.26	10	
DTOT	250.63	265.64	105.99	10	
DTOT2	339.68	241.20	71.01	10	
FCHO	2.25	2.79	124.00	10	
FCHO2	1.35	1.72	127.41	10	
FFAT	.40	.38	95.00	10	
FFAT2	2.28	3.09	135.53	10	
FPRO	1.58	2.07	131.01	10	
FPRO2	.88	.81	92.05	10	
FTOT	4.22	3.86	91.47	10	
FTOT2	4.50	3.85	85.56	10	
INGCHO	.32	.30	93.75	10	
INGCHO2	.68	.47	69.12	10	
INGFAT	.14	.14	100.00	10	
INGFAT2	.14	.13	92.86	10	
INGPRO	.08	.07	87.50	10	
INGPRO2	.18	.28	155.56	10	
INGTOT	.55	.25	45.45	10	
INGTOT2	1.00	.64	64.00	10	
OTRAS	461.78	134.65	29.16	10	
OTRAS2	473.40	154.31	32.60	10	
TEEPCHO	782.44	350.13	44.75	10	
TEEPCHO2	924.95	367.53	39.74	10	
TEEPFAT	1080.72	149.08	13.79	10	
TEEPFAT2	837.53	408.90	48.82	10	
TEEPPRO	932.26	353.47	37.92	10	
TEEPPRO2	952.72	234.99	24.67	10	
TEEPTOT	600.24	364.74	60.77	10	
TEEPTOT2	518.49	402.86	77.70	10	

CONTINUACION ANEXO 2

BACLOFEN EN NUCLEO CPVL Y SOLUCION SALINA(2).

Variable	Mean	Std Dev	C.V.	Valid N	Label
BEBER	28,70	20,59	71.74	10	
BEBER2	43,53	53,75	123.48	10	
DCHO	87,88	47,96	54.57	10	
DCHO2	109,22	83,57	76.52	10	
DFAT	9,28	11,93	128.56	10	
DFAT2	5,22	14,61	279.89	10	
DORMIR	157,52	148,12	94.03	10	
DORMIR2	265,80	173,18	65.15	10	
DPRO	20,68	18,23	88.15	10	
DPRO2	23,40	33,11	141.50	10	
DTOT	580,00	221,09	38.12	10	
DTOT2	538,53	269,45	50.03	10	
FCHO	5,05	3,50	69.31	10	
FCHO2	4,05	1,93	47.65	10	
FFAT	,90	1,32	146.67	10	
FFAT2	,08	,17	212.50	10	
FPRO	2,05	1,96	95.61	10	
FPRO2	,70	,89	127.14	10	
FTOT	8,17	5,04	61.69	10	
FTOT2	4,88	2,20	45.08	10	
INGCHO	,62	,30	48.39	10	
INGCHO2	,50	,33	66.00	10	
INGFAT	,18	,13	72.22	10	
INGFAT2	,14	,11	78.57	10	
INGPRO	,16	,13	81.25	10	
INGPRO2	,06	,07	116.67	10	
INGTOT	,98	,33	33.67	10	
INGTOT2	,70	,32	45.71	10	
OTRAS	393,78	138,27	35.11	10	
OTRAS2	338,95	144,00	42.48	10	
TEEPCHO	233,39	250,15	107.18	10	
TEEPCHO2	430,39	228,41	53.07	10	
TEEPFAT	1062,95	145,02	13.64	10	
TEEPFAT2	1200,00	,00	.00	10	
TEEPPRO	789,07	219,01	27.76	10	
TEEPPRO2	1055,33	191,52	18.15	10	
TEEPTOT	201,52	223,26	110.79	10	
TEEPTOT2	394,12	263,42	66.84	10	

CONTINUACION ANEXO 2

NALOXONA EN HVM Y SOLUCION SALINA(2)

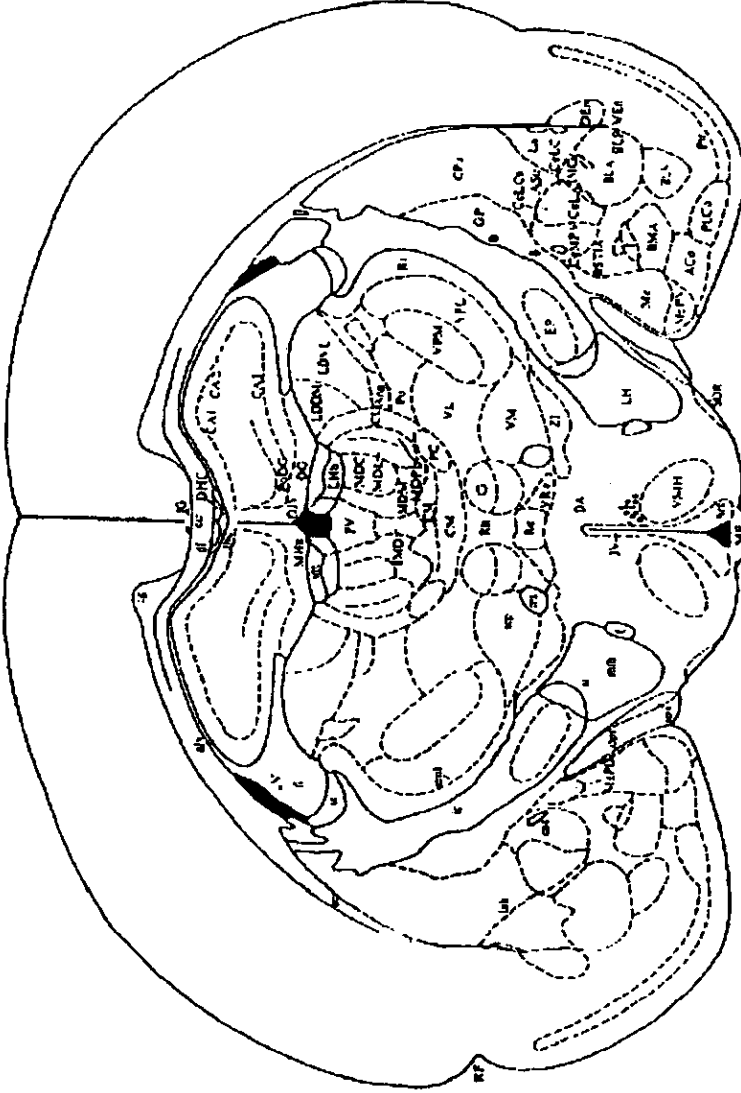
Variable	Mean	Std Dev	c.v.	Valid	
				N	Label
BEBER	21.98	21.63	98.41	10	
BEBER2	8.90	12.33	138.54	10	
DCHO	56.31	75.83	134.67	10	
DCHO2	37.03	59.20	159.87	10	
DFAT	.00	.00	.	10	
DFAT2	.99	1.74	175.76	10	
DORMIR	525.13	291.56	55.52	10	
DORMIR2	661.25	254.82	38.54	10	
DPRO	10.94	22.04	201.46	10	
DPRO2	1.94	3.69	190.21	10	
DTOT	244.48	310.66	127.07	10	
DTOT2	91.05	112.63	123.70	10	
FCHO	2.00	1.81	90.50	10	
FCHO2	.93	.85	91.40	10	
FFAT	.00	.00	.	10	
FFAT2	.10	.17	170.00	10	
FPRO	.33	.39	118.18	10	
FPRO2	.18	.29	161.11	10	
FTOT	2.65	2.41	90.94	10	
FTOT2	1.33	1.13	84.96	10	
INGCHO	.65	.71	109.23	10	
INGCHO2	.19	.15	78.95	10	
INGFAT	.17	.21	123.53	10	
INGFAT2	.16	.13	81.25	10	
INGPRO	.01	.01	100.00	10	
INGPRO2	.03	.03	100.00	10	
INGTOT	.93	.90	96.77	10	
INGTOT2	.36	.19	52.78	10	
OTRAS	406.88	162.78	40.01	10	
OTRAS2	438.63	198.42	45.24	10	
TEEPCHO	806.89	344.47	42.69	10	
TEEPCHO2	946.38	166.97	17.64	10	
TEEPFAT	1200.00	.00	.00	10	
TEEPFAT2	1200.00	.00	.00	10	
TEEPPRO	1139.03	104.44	9.17	10	
TEEPPRO2	1142.35	121.57	10.64	10	
TEEPTOT	740.93	402.47	54.32	10	
TEEPTOT2	864.39	182.93	21.16	10	

CONTINUACION ANEXO 2

NALOXONA EN CPVL Y SOLUCION SALINA(2)

Variable	Mean	Std Dev	C.V.	Valid	
				N.	Label
BEBER	13.28	9.45	71.16	9	
BEBER2	30.39	33.50	110.23	9	
DCHO	54.73	119.30	217.98	9	
DCHO2	46.26	57.75	124.84	9	
DFAT	.00	.00	.	9	
DFAT2	1.89	3.59	189.95	9	
DORMIR	600.28	269.42	44.88	9	
DORMIR2	717.56	220.31	30.70	9	
DPRO	1.26	1.72	136.51	9	
DPRO2	.88	2.02	229.55	9	
DTOT	108.97	196.70	180.51	9	
DTOT2	156.50	162.09	103.57	9	
FCHO	.67	.54	80.60	9	
FCHO2	.97	1.00	103.09	9	
FFAT	.00	.00	.	9	
FFAT2	.31	.74	238.71	9	
FPRO	.39	.65	166.67	9	
FPRO2	.14	.28	200.00	9	
FTOT	1.22	1.10	90.16	9	
FTOT2	1.42	1.24	87.32	9	
INGCHO	.22	.41	186.36	9	
INGCHO2	.39	.52	133.33	9	
INGFAT	.20	.24	120.00	9	
INGFAT2	.07	.12	171.43	9	
INGPRO	.02	.02	100.00	9	
INGPRO2	.05	.05	100.00	9	
INGTOT	.41	.43	104.88	9	
INGTOT2	.52	.46	88.46	9	
OTRAS	477.44	286.46	60.00	9	
OTRAS2	248.08	123.48	49.77	9	
TEEPCHO	1047.47	202.91	19.37	9	
TEEPCHO2	974.57	178.78	18.34	9	
TEEPFAT	1200.00	.00	.00	9	
TEEPFAT2	1200.00	.00	.00	9	
TEEPPRO	1136.97	125.17	11.01	9	
TEEPPRO2	1144.69	112.60	9.84	9	
TEEPTOT	1009.13	200.38	19.86	9	
TEEPTOT2	952.65	175.93	18.47	9	

ANEXO 3. ESQUEMAS QUE MUESTRAN LA UBICACIÓN DE LAS CANULAS EN EL HVM (A) Y CPVL (B).



A

