

Efectos de la administración central de agonistas GABAérgicos sobre la microestructura de la conducta alimenticia. Estudio experimental en ratas

Dra. Verónica Elsa López-Alonso,* Dr. Juan Manuel Mancilla-Díaz,* Dr. Angel Durán-Díaz,* Dr. Erick Rodrigo Escartín-Pérez,* Dr. Guillermo Cobos-Zapiain,** Subtte. M.C. Alfonso Garfias-Arvizu***

RESUMEN. Debido a la administración de muscimol en el HVM (hipotálamo ventromedial) la ingesta de carbohidratos y la ingesta total se incrementaron; conductualmente este aumento de la ingesta de alimento se caracterizó por el aumento del tiempo total, asociado a un incremento en la duración de los episodios alimentarios. La administración de baclofén en el HVM incrementó la ingesta de carbohidratos y la ingesta total, este aumento se caracterizó por episodios alimentarios menos frecuentes pero más largos. Se confirma que la estimulación de los receptores GABA_A y GABA_B en el HVM inducen la alimentación y se concluye que el sistema GABAérgico está involucrado en el control de la conducta alimenticia.

Palabras clave: alimentación, hipotálamo ventromedial, caudado-putamen ventrolateral, muscimol, baclofén, GABA.

La ingesta de alimento tradicionalmente ha sido investigada con procedimientos farmacológicos simples y con técnicas conductuales que 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.³⁸

Actualmente se sabe que la privación del alimento, los períodos breves de observación y la sola medida del alimento consumido crea una situación experimental la cual puede ser

SUMMARY. An increase in carbohydrate intake as well as in the whole food intake occurred after the local administration of muscimol on the ventromedial hypothalamus (VMH) in Whistar rats weighting 240 to 280 g. Duration of eating episodes also increased. When baclofen was instilled on the VMH an increase of food intake was also observed but under a different pattern, since eating episodes were less frequent but longer lasting. Present paper confirms that stimulation of GABA_A and GABA_B receptors in VMH induces feeding, so it is concluded that the GABAergic system is involved in the control of food intake.

Key words: feeding, ventromedial hypothalamus, ventrolateral caudate-putamen, muscimol, baclofen, GABA.

insensible a ciertos efectos de los fármacos.^{6,8,10} Esto ha llevado a considerar el desarrollo de técnicas conductuales más sensibles que no sólo detecten los efectos de los fármacos sobre la ingesta de alimento, sino también sobre los procesos motivacionales fundamentales que controlan la alimentación como son 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 ésta se ha iniciado. Mientras que la satisfacción puede ser definida como el "proceso" que conduce a detener la ingesta de alimento y la saciedad es el estado de inhibición para iniciar la ingesta del alimento.^{9,29}

Una aproximación que ha significado un desarrollo importante para la investigación de la conducta alimenticia, es la denominada "análisis micro-estructural" 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, tamaño de los episodios alimenticios (g) y duración (min) de éstos, tasa local de alimentación (g/min) y tiempo total empleado en comer (min).^{4,7} Algunas de las ventajas que ofrece esta técnica son, poder observar hasta la más mínima diferencia conductual ocasionada por la administración de algunos fármacos y los procesos motivacionales fundamentales que controlan la alimentación. La intención es

* Profesor, UNAM Campus Iztacala.

** Profesor, Laboratorio Multidisciplinario de Investigación EMGS UDEFA.

*** Profesor, Departamento de Fisiología, Escuela Médico Militar UDEFA.

Correspondencia:

Dra. Verónica Elsa López Alonso
División de Investigación. Proyecto de Investigación en Nutrición
Av. de los Barrios s/n Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Edo. de Méx.
C.P. 54090 Fax: 53-90-76-04

Proyecto financiado por: DGAPA IN207996
Conmutador Escuela Médico Militar
55 40 77 26

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^{5,7,8,11,13,19,41} se ha reportado 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 ha sido caracterizada 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 demora para ingerir una porción de alimento.

Existen diversas investigaciones en las que se muestra 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.^{1,14,26-28,30,32,39} El elaborar un análisis de los aspectos cualitativos de la alimentación permite diferenciar si los fármacos actúan sobre el hambre o sobre la saciedad.

Por otro lado, se ha demostrado que el ácido gamma-aminobutírico (GABA) juega un papel importante en el control de la conducta alimenticia. Los primeros antecedentes experimentales que se tienen sobre la investigación de la alimentación y el GABA datan de la década de los años 70 con Kimura y Kuriyama,²³ quienes señalaron que, en condiciones fisiológicas normales el hipotálamo lateral contiene niveles elevados de GABA; y evidenciaron que bajo condiciones de hipoglucemia 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,¹⁸ reportaron que al administrar muscimol (agonista GABA_A) en el hipotálamo ventromedial se estimulaba la ingesta de alimento.

Este efecto provocado por el muscimol sobre la alimentación fue bloqueado al aplicar bicuculina (antagonista GABA_A). Keny y Grossman,²⁰ 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-oscuridad de 12h), fueron el muscimol y el flurazepam (benzodiazepina), los cuales elevaron la ingesta de alimento, mientras que la glicina, no tuvo efectos durante esta fase. En la fase de oscuridad, la bicuculina y la picrotoxina (antagonista de receptores GABA), suprimieron la alimentación y el carbacol (agonista colinérgico), produjo sólo una leve inhibición de ésta, concluyendo que existen mecanismos GABAérgicos que están controlando los sistemas de saciedad del hipotálamo medio y el control de la saciedad de día y de noche. La relación del GABA con la conducta alimenticia no sólo se manifiesta en términos de la cantidad del alimento ingerido sino que parece ser un proceso mucho más complejo, ya que se ha reportado que éste inter-

viene también en aspectos relacionados con el reconocimiento de lo que es o no es comestible y la apariencia del alimento.²¹ Por otro lado, también existen evidencias,^{22,35} 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.

El objetivo del presente trabajo fue investigar las características de la microestructura de la conducta alimenticia debida a la administración de agentes GABAérgicos en el núcleo caudado-putamen ventro lateral (CPVL) y núcleo hipotalámico ventro medial (HVM).

Material y métodos

Se utilizaron 60 ratas macho de cepa Wistar con peso de 240 a 280 g, al inicio del experimento. Los animales fueron obtenidos del bioterio de la ENEP Iztacala, UNAM.

Procedimiento. 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",³⁴ y corregidas por ensayo y error. Las coordenadas para el núcleo caudado-putamen ventro lateral (CPVL) a partir de bregma fueron: antero-posterior 0.5 mm, lateral -4.1 mm, vertical -3.0 mm; y para el núcleo hipotalámico ventromedial (HVM): antero-posterior -2.65 mm, lateral 0.5 mm, vertical -9.0 mm.

Habitación. Se permitió durante una semana que los sujetos se habituaran a las condiciones experimentales como: ciclo invertido de luz-oscuridad 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 habitación las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital (35 mg/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 quedara 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 habitación.

Fase experimental. Después del período de habitación los sujetos fueron asignados al azar a uno de cuatro grupos y canulados 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 canuladas en CPVL o en HVM, realizando un total de dos experimentos, 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 dos fármacos, como se muestra en el *cuadro 1*.

Cuadro 1. Diseño experimental.

Experimento 1		
Núcleo	Sesión 1	Sesión 2
Caudado putamen ventrolateral n = 10	salina	muscimol I
Hipotálamo ventromedial n = 10	salina	muscimol I
Experimento 2		
Núcleo	Sesión 1	Sesión 2
Caudado putamen ventrolateral n = 10	salina	baclofén
Hipotálamo ventromedial n = 10	salina	baclofén

La administración del fármaco o la solución salina fue 10 minutos antes de iniciar el período de oscuridad. Las dosis que se aplicaron fueron: muscimol 25 ng y baclofén 100 µg en un volumen de 1 µl, éstas se eligieron considerando las utilizadas por Klitenick y Wirtshafter;²⁴ Ebenezer.¹⁷

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.

Histología. Una vez terminada la parte experimental, las ratas fueron anestesiadas y perfundidas intracardialmente con solución salina 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.

Variables. En total se midieron 19 variables que fueron: latencia, frecuencia, duración y tiempo entre episodios alimentarios para cada uno de los nutrientes, la cantidad total de alimento ingerido y la ingesta de cada uno de los nutrientes, además las conductas de beber, dormir y las categorizadas como otras conductas. La categoría de otras conductas incluyó el desplazamiento del animal dentro de su caja habitación, husmear, acicalarse, levantarse en patas traseras y rascarse.

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 cuales variables fueron las que discriminaron a los grupos.

Es necesario aclarar que los resultados de la presente investigación fueron elaborados en término de las medias obtenidas $\pm$ su desviación estándar. Como ya se mencionó en el procedimiento cada uno de los dos experimentos estuvo conformado por dos grupos de sujetos, unos canulados en el CPVL y otros en el HVM, a su vez cada uno de estos grupos se sometió a dos condiciones experimentales que fueron solución salina y uno de los dos fármacos.

Resultados

Muscimol. En el experimento con muscimol se obtuvieron tres funciones discriminantes. La primera función dado el valor de la lambda de Wilks (0.0560) y χ^2 (70.60) y la P (0.0360) 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 sólo explicó el 11.15% (100.0-88.85). La primera función quedó formada por las siguientes variables: dormir, tiempo total de alimentación, ingesta total e ingesta de carbohidratos.

La segunda quedó formada por duración de episodios alimenticios de proteínas y frecuencia de episodios de carbohidratos. Lo cual significa que son las variables que más discriminaron a los grupos experimentales.

Los resultados de la comparación entre los cuatro grupos indicaron que los grupos CPVL salina-HVM muscimol ($F = 2.45$, $p < 0.05$) y CPVL muscimol-HVM muscimol ($F = 2.69$, $p < 0.05$) resultaron estadísticamente diferentes.

La media de las variables que quedaron formando la primera función, se muestran en el *cuadro 1A*, 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.

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, la ingesta de carbohidratos, y la ingesta total, se incrementaron. La media más baja para la conducta de dormir se obtuvo en el grupo HVM-salina y la más alta en el grupo CPVL-muscimol, mientras que para tiempo total de alimentación, la media más baja se localizó en el grupo CPVL-muscimol y la más alta en el grupo HVM-salina, para ingesta de carbohidratos, la media más baja se situó en el grupo CPVL-muscimol y la más alta en el grupo HVM-muscimol, finalmente para ingesta total, la media más baja se observó en el grupo CPVL y la más alta en el grupo HVM-muscimol.

La segunda función quedó formada por las variables de duración de los episodios alimentarios de proteínas y la duración de los episodios alimentarios de carbohidratos, las medias obtenidas en estas variables se muestran en el *cuadro 1B*, en donde se puede notar un incremento en las variables de duración de los episodios de proteínas y duración de los episodios de carbohidratos al aplicar el fármaco en el HVM, esto está relacionado con los grupos CPVL-salina y CPVL-muscimol, en los cuales no se encontraron diferencias significativas.

Para la duración de episodios de proteínas la media más baja se situó en el grupo CPVL-muscimol y la más alta en el grupo HVM-salina, en tanto que para la duración de los episodios de carbohidratos la media más baja se observó en el grupo HVM-salina y la más alta en el grupo HVM-muscimol.

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

Cuadro 2. Media $\pm$ la desviación estándar de las variables que forman la primera (A) y la segunda (B) función discriminante de los grupos a los que se les administró muscimol.

Grupo $\rightarrow$	$\downarrow$ Variable	A			
		Salina	Caudado putamen Muscimol	ventrolateral hipotálamo Salina	ventromedial Muscimol
Dormir		741.88 $\pm$ 214.89	862.94 $\pm$ 58.40	321.08 $\pm$ 258.31	330.80 $\pm$ 252.25
Tiempo total		138.22 $\pm$ 137.93	104.09 $\pm$ 85.0	489.20 $\pm$ 318.85	393.84 $\pm$ 285.21
Ingesta de carbohidratos		0.27 $\pm$ 0.20	0.15 $\pm$ 0.07	0.70 $\pm$ 0.45	0.86 $\pm$ 0.74
Ingesta total		0.50 $\pm$ 0.39	0.33 $\pm$ 0.44	1.10 $\pm$ 0.79	1.14 $\pm$ 0.64

Grupo $\rightarrow$	$\downarrow$ Variable	B			
		Salina	Caudado putamen Muscimol	ventrolateral hipotálamo Salina	ventromedial Muscimol
Duración episodios de proteínas		2.63 $\pm$ 2.16	1.78 $\pm$ 3.5	26.47 $\pm$ 27.26	10.03 $\pm$ 19.88
Duración episodios de carbohidratos		35.53 $\pm$ 46.52	22.12 $\pm$ 32.01	95.17 $\pm$ 92.31	121.54 $\pm$ 159.87

incremento al aplicar el muscimol (agonista GABA_A), 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 GABA_A en el HVM puede inducir la alimentación.

Baclofén. En el análisis discriminante de este fármaco se obtuvieron dos funciones discriminantes. La primera función, dado el valor de lambda de Wilks (0.0429) y χ^2 (88.18) y la P (0.023) 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, frecuencia de los episodios de carbohidratos, duración de los episodios de carbohidratos y duración de los episodios de grasas. La segunda quedó formada por: ingesta total, frecuencia de los episodios de grasas, tiempo entre episodios alimenticios total e ingesta de carbohidratos. Lo cual significó que son las variables que discriminan a los grupos experimentales.

Los resultados de la comparación entre los cuatro grupos experimentales indicaron que únicamente los grupos CPVL salina-HVM baclofén ($F = 5.65$, $p < 0.01$), HVMS-HVMB ($F = 2.66$, $p < 0.05$) y CPVL baclofén-HVM baclofén ($F = 3.47$, $p < 0.01$) resultaron estadísticamente diferentes. Las medias de las variables que discriminan a estos grupos en las dos funciones del análisis se muestran en los cuadros 2A y 2B respectivamente.

El grupo HVM-baclofén 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, en el grupo CPVL-salina y la más alta en el HVM-baclofén. Para la frecuencia de episodios de carbohidratos, la media más baja se obtuvo en el grupo HVM-baclofén y la más alta en el grupo CPVL-salina, para la duración de episodios de carbohidratos, la media más baja se localizó en el grupo HVM-baclofén y la más alta en gru-

po CPVL-baclofén; finalmente para la duración de los episodios de ingesta de grasa, la media más baja se localizó en el grupo CPVL-baclofén y la más alta en el grupo HVM-baclofén (Cuadro 2A).

Relacionando los grupos HVM salina-HVM baclofén los resultados fueron los siguientes; el tiempo entre episodios alimentarios de carbohidratos y la duración de los episodios alimentarios del mismo nutrimento se incrementó mientras que la frecuencia de episodios de carbohidratos disminuyó, observando también un incremento de la duración de los episodios alimenticios de grasas. 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 (Cuadro 2A).

En la figura 2B, nuevamente se apreció que el grupo HVM-baclofén tuvo los valores más altos de ingesta de carbohidratos, ingesta total y frecuencia de los episodios de grasas, a excepción de los tiempos entre episodios alimenticios totales, en donde registró el segundo valor más alto. El grupo HVM-salina resultó con las medias más bajas en ingesta de carbohidratos e ingesta total, y la más alta en tiempos entre episodios alimenticios totales.

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_B baclofén. 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). Sugiriendo que la estimulación de los receptores GABA_B en el HVM induce la alimentación.

Cuadro 3. Media $\pm$ la desviación estándar de las variables que forman la primera (A) y la segunda (B) función discriminante en los grupos a los que se les administró baclofén.

Grupo → ↓ Variable	A			
	Salina	Caudado putamen ventrolateral Baclofén	hipotálamo ventromedial Salina	Baclofén
Tiempo entre episodios de carbohidratos	233.39 $\pm$ 250.1 5	430.39 $\pm$ 228.4 1	782.44 $\pm$ 350.1 3	924.95 $\pm$ 367.5 3
Frecuencia episodios de carbohidratos	5.05 $\pm$ 3.50	4.05 $\pm$ 1.93	2.25 $\pm$ 2.796	1.35 $\pm$ 1.72
Duración episodios de carbohidratos	87.88 $\pm$ 47.96	109.22 $\pm$ 83.57	23.32 $\pm$ 29.31	35.82 $\pm$ 46.37
Duración episodios de grasas	9.28 $\pm$ 11.93	5.22 $\pm$ 14.61	10.41 $\pm$ 20.04	28.64 $\pm$ 33.76

Grupo → ↓ Variable	B			
	Salina	Caudado putamen ventrolateral Baclofén	hipotálamo ventromedial Salina	Baclofén
Ingesta carbohidratos	0.62 $\pm$ 0.30	0.50 $\pm$ 0.33	0.32 $\pm$ 0.30	0.68 $\pm$ 0.47
Ingesta total	0.98 $\pm$ 0.33	0.70 $\pm$ 0.32	0.55 $\pm$ 0.25	1.0 $\pm$ 0.64
Frecuencia episodios de grasas	0.90 $\pm$ 1.32	0.08 $\pm$ 0.17	0.40 $\pm$ 0.38	2.28 $\pm$ 3.09
Tiempo entre episodios total	201.52 $\pm$ 223.2 6	394.12 $\pm$ 263.4 2	600.24 $\pm$ 364.7 4	518.49 $\pm$ 402.8 6

Discusión

Las evidencias experimentales establecen que la neurotransmisión GABAérgica en el HVM está implicada en la regulación de la conducta alimenticia. En términos generales se ha encontrado que los agonistas GABA estimulan la conducta alimenticia y que por el contrario los antagonistas la inhiben, cuando se administran directamente en el HVM. 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,^{3,16,18,20,23,25,31,33,36,37} la administración directa en el HVM de los agonistas GABA_A muscimol y GABA_B baclofén en el HVM estimularon la ingesta de alimento. Commons y cols.¹² señalan la participación de neuronas en el HVM que utilizan GABA como neurotransmisor las cuales posiblemente proyectan fuera del HVM o la existencia de un circuito local de interneuronas o de neuronas de proyección, que pueden dar explicación de la conducta alimenticia.

El papel que tiene el GABA en la modulación de la conducta alimenticia parece ser un proceso complejo, en él se presentan conductas motoras estereotipadas como son el masticar y roer, las cuales se puede decir están asociadas con la conducta alimenticia y que por lo tanto permiten la facilitación de la ingesta de alimento, en particular de alimento sólido como la purina.^{22,35,40} Aunque en la presente investigación la textura de los alimentos fue diferente, polvo (carbohidratos y proteínas) y gel (grasas), la administración directa de los agonistas GABA_A y GABA_B en el HVM elevaron la ingesta total de alimento. La ingesta de carbohidratos tuvo

un papel preponderante sobre la ingesta total, ya que éste fue el nutrimento sobre el cual se encontró un aumento significativo, siendo con ello posible sugerir que el GABA además de estimular la preferencia por los alimentos sólidos juega también un papel importante en la auto-selección dietaria de 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 baclofén 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.¹⁵ reportaron que al aplicar EOS (inhibidor de la transaminasa GABA), 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 baclofén se deben a la inhibición del proceso de satisfacción. Blundell,⁹ se refiere a éste como el proceso mediante el cual la alimentación cesa.

La administración de los fármacos en el núcleo caudado putamen ventrolateral no tuvieron efectos estadísticos significativos sobre la conducta alimenticia, aunque este núcleo se ha reportado que tiene control sobre esta conducta,² el hipotálamo ventromedial parece ser una región más sensible a la conducta de alimentación.

Conclusiones

Los resultados de esta investigación confirman las hipótesis de que el GABA está involucrado 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 administraron los agonistas GABAérgicos, muscimol y baclofén en el HVM. Ambos fármacos utilizados produjeron cambios en la microestructura alimentaria que sugieren una inhibición del proceso de satisfacción. En cuanto a la autoselección dietaria, el aumento de la ingesta de alimento se debió principalmente a la preferencia mostrada sobre la ingesta de carbohidratos.

Referencias

- Badiani A, Leone P, Noel MB, Stewart J. Ventral tegmental area opioid mechanisms and modulation of ingestive behavior. *Brain Research* 1995; 670: 264-276.
- Bakshi PV, Kelley AE. Striatal regulation of morphine-induced hyperphagia anatomical mapping study. *Psychopharmacology* 1993; 111: 207-214.
- Baldwin BA, Ebenezzer YS, de la Riva C. Effects of intracerebroventricular injection of muscimol or GABA on operant feeding in pigs. *Physiol Behav* 1990; 48(3): 417-421.
- Blundell JE, Hill AJ. Behavioural pharmacology of feeding relevance of animal experiments for studies in man. In: Carruba MO, Blundell JE. *Pharmacology of eating disorders: Theoretical and clinical developments*. United States of America: Raven Press 1986: 51-70.
- Blundell JE, Latham CJ, Leshem MB. Differences between the anorexic actions of amphetamine and fenfluramine possible effects on hunger and satiety. *J Pharmacol Pharmacol* 1976; 28: 471-477.
- Blundell JE, Latham CJ. Behavioural pharmacology of feeding. In: Silverstone T, *Drugs and Appetite*. London: Academic Press 1982: 41-80.
- Blundell JE, Latham CJ. Characterization of adjustments to the structure of feeding behaviour following pharmacological treatment: Effects of amphetamine and fenfluramine and the antagonism produced by pimozi- de and metergoline. *Pharmac Biochem Behav* 1980; 12: 717-722.
- Blundell JE, Latham CJ. Pharmacological manipulation of feeding behaviour: possible influences of serotonin and dopamine on food intake. In: Garattini S, Samanin R. *Central Mechanism of Anorectic Drugs* New York. Raven Press 1978: 83-109.
- Blundell JE. Serotonin and appetite. *Neuropharmacology* 1984; 23(12B): 1537-1551.
- Blundell JE, Latham CJ. Serotonergic influences on food intake: effect of 5-Hidroxitriptophan on parameters of feeding behaviour in deprived and free-feeding rats. *Pharmac Biochem Behav* 1979; 11: 431-437.
- Burton MJ, Cooper SJ, Popplewell DA. The effect of fenfluramine on the microstructure of feeding and drinking in the rat. *Br J Pharmacol* 1981; 72: 621-633.
- Commons KG, Kow L-M, Milner TA, Pfaff D. In the ventromedial nucleus of the rat hypothalamus, GABA-immunolabeled neurons are abundant and are innervated by both enkephalin- and GABA-immunolabeled axon terminals. *Brain Research* 1999; 816: 58-67.
- Cooper SJ, Francis LR. Interactions of chlordiazepoxide and anorectic agents on rate and duration parameters of feeding in the rat. *Psychopharmacol* 1980; 69: 261-265.
- Cooper SJ, van Hoek GA. Cocaine: a microstructural analysis of its effects on feeding and associated behaviour in the rat. *Brain Research* 1993; 608: 45-51.
- Coscina DV, Castonguay TW, Stern JS. Effects of increasing brain GABA on the meal patterns of genetically obese vs Lean Zucker rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16(6): 425-433.
- Ebenezzer IS, Pringle AK. The effect of systemic administration of baclofen on food intake in rats. *Neuropharmacology* 1992; 31(1): 39-42.
- Ebenezzer IS. The effect of intracerebroventricular administration of baclofen on food intake in rats. *Neuroreport* 1990; 1: 73-76.
- Gradison L, Guidotti A. Stimulation of food intake by muscimol and beta-endorphin. *Neuropharmacology* 1977; 16: 533-536.
- Grinker JA, Drewnowski A, Enns M, Kissileff H. Effects of d-amphetamine and fenfluramine on feeding patterns and activity of obese and Lean Zucker rats. *Pharmac Biochem Behav* 1980; 12: 265-275.
- Kelly J, Grossman SP. GABA and hypothalamic feeding system. II. A comparison of GABA, glycine and acetylcholine agonists and their antagonists. *Pharmac Biochem Behav* 1979; 11(6): 647-652.
- Kendrick KM, Hinton MR, Baldwin BA. GABA release in the zona incerta of the sheep in response to the sight and ingestion of food and salt. *Brain Research* 1991; 550(1): 165-168.
- Kikuchi de Beltrán K, Koshikawa N, Miwa Y, Kobayashi M, Stephenson JD. Further evidence for a functional dorsal-ventral division of the rat striatum-GABAergic involvement. *Eur J Pharmacol* 1993; 239: 47-54.
- Kimura H, Kuriyama K. Distribution of GABA in the rat hypothalamus, functional correlates of GABA with activities of appetite-controlling mechanisms. *J Neurochem* 1975; 24: 903-907.
- Klitenick MA, Wirshafter D. 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* 1988; 42: 775-782.
- Kurose Y, Yano H, Miyazaki A. Effect of the beta-adrenoreceptor antagonist propranolol on feeding induced by noradrenaline muscimol in rats kept at high and temperate-ambient temperatures. *Eur J Pharmacol* 1992; 211(1): 39-41.
- Mancilla DJ, Cisneros CA, López AV, Ocampo TGM, Alvarez RG, Vázquez AR, Osornio CL, Rosales LS. Efectos del 5-HdITP: un análisis microestructural de la conducta alimenticia. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta* 1994; 11(1): 25-32.
- Mancilla DJ, López AV, Alvarez G, Ocampo-Tellez GM, Osornio L, Vázquez R. Demora en el proceso de saciedad ocasionado por dos antagonistas serotoninérgicos: un análisis microestructural. *Memorias del Congreso Iberoamericano, Madrid España* 1992: 8.D4.
- Mancilla DJ, López AV, Islas CH. Ciproheptadina y su análisis microestructural. *Memorias del IV Congreso Nacional de Psicología de la Salud, La Habana Cuba* 1989: 109.
- Mancilla DJ, Pérez RB. Serotonina-Conducta alimenticia. *Revista Mexicana de Psicología* 1992; 9(2): 143-150.
- Mancilla J, López AV, Ocampo-Tellez GM, Alvarez RG, Vázquez AR, Ruiz MA, Mejía GR, Alvarado CG. Microanálisis de la conducta alimenticia. *Memorias 24 Congreso Interamericano de Psicología, Santiago de Chile* 1993-190.
- Minano FJ, Meneres SM, Sancibrian M, Salinas P, Myers RD. GABA_A receptors in the amigdala: role in feeding in fasted and satiated rats. *Brain Research* 1992; 586(1): 104-110.
- Noel MB, Wise RA. Ventral tegmental injections of a selective m or d opioid enhance feeding in food-deprived rats. *Brain Research* 1995; 673: 304-312.
- Olgati VR, Netti C, Guidobono F, Pecile A. The central GABAergic system and control of food intake under different experimental conditions. *Psychopharmacology* 1980; 68: 163-167.
- Paxinos RA, Watson Ch. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. New York: Academic Press 1986.
- Pierobon P, Concas A, Santoro G, Marino G, Minei R, Pannaccione A, Mostallino MC, Biggio G. Biochemical and functional identification of GABA receptors in *Hydra vulgaris*. *Life Sciences* 1995; 56(18): 1485-1497.
- Rattan AK, Mangat HK. Electrical activity and feeding correlates of intracranial hypothalamic injection of GABA, muscimol and picrotoxin in the rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 1990; 50(1-2): 23-36.
- Stratford TR, Kelley AE, Simansky KJ. Blockade of GABA_A receptors in the medial ventral pallidum elicits feeding in satiated rats. *Brain Research* 1999; 825: 199-203.
- Tedeschi DH. Pharmacological evaluation of anorectic drugs. In: Mantegazza P, Piccini R. *Methods in Drug Evaluation*, North Holland Amsterdam 1966: 341-350.
- Van der Hoek GA, Cooper SJ. The selective dopamine uptake inhibitor GBR12909: Its effects on the microstructure of feeding in rats. *Pharmac Biochem Behav* 1994; 48(1): 135-140.
- Ward BO, Somerville EM, Clifton PG. Intracumbens baclofen selectively enhances feeding behavior in the rat. *Physiology and Behavior* 2000; 68: 463-468.
- Willner P, Towell A. Microstructural analysis of the involvement of beta-receptors in amphetamine anorexia. *Pharmac Biochem Behav* 1982; 17: 255-262.