

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA EXPERIMENTAL
Y FISIOLÓGÍA DEL COMPORTAMIENTO



**MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS PERIFÉRICOS Y
CENTRALES IMPLICADOS EN LA NUTRICIÓN:
EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL DE
NUTRIENTES TRAS LA INTERVENCIÓN SOBRE EL
EJE VAGAL-PARABRAQUIAL**

TESIS DOCTORAL

M^a ÁNGELES ZAFRA PALMA
Granada, Julio de 2000

D. AMADEO PUERTO SALGADO, Catedrático de Psicobiología de la Universidad de Granada.

CERTIFICA: que la presente Tesis Doctoral titulada "MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS PERIFÉRICOS Y CENTRALES IMPLICADOS EN LA NUTRICIÓN: EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL DE NUTRIENTES TRAS LA INTERVENCIÓN SOBRE EL EJE VAGAL-PARABRAQUIAL", ha sido realizada por la doctorando M^a Ángeles Zafra Palma en el Laboratorio de Psicobiología del Departamento de Psicología Experimental y Fisiología del Comportamiento de la Universidad de Granada, bajo mi dirección.

Y para que así conste, expido el presente que firmo en Granada, 15 de Mayo de 2000.

Firmado: D. Amadeo Puerto Salgado.

D^a. FILOMENA MOLINA VALERO, Doctora de Psicobiología de la Universidad de Granada.

CERTIFICA: que la presente Tesis Doctoral titulada "MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS PERIFÉRICOS Y CENTRALES IMPLICADOS EN LA NUTRICIÓN: EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL DE NUTRIENTES TRAS LA INTERVENCIÓN SOBRE EL EJE VAGAL-PARABRAQUIAL", ha sido realizada por la doctorando M^a Ángeles Zafra Palma en el Laboratorio de Psicobiología del Departamento de Psicología Experimental y Fisiología del Comportamiento de la Universidad de Granada, bajo mi dirección.

Y para que así conste, expido el presente que firmo en Granada, 15 de Mayo de 2000.

Firmado: D^a. Filomena Molina Valero.

**MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS PERIFÉRICOS Y
CENTRALES IMPLICADOS EN LA NUTRICIÓN:
EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL DE
NUTRIENTES TRAS LA INTERVENCIÓN SOBRE EL
EJE VAGAL-PARABRAQUIAL**

M^a Ángeles Zafra Palma

Departamento de Psicología Experimental y Fisiología del Comportamiento
Universidad de Granada

TESIS DOCTORAL

Directores: D. Amadeo Puerto Salgado y D^a Filomena Molina
Valero

Universidad de Granada

Julio, 2000

Agradecimientos

Como casi todo en la vida, la realización de la presente tesis doctoral no hubiera sido posible sin la inestimable ayuda de muchas personas que han estado a mi lado durante este recorrido. Es por ello que deseo aprovechar la ocasión para mostrarles mi más profundo y sincero agradecimiento. En primer lugar quiero dejar constancia de mi enorme cariño a la profesora Filomena Molina. Además de pasar muchas horas junto a mí en el laboratorio, muchos fines de semana robados a sus más que merecidas horas de descanso, me ha demostrado en infinitas ocasiones su apoyo y afecto a nivel personal. Lo mismo debo decir del profesor Amadeo Puerto quien con su absoluta dedicación al saber y la investigación ha sabido inculcar en mí su espíritu de trabajar por el mero deseo de aprender. Nunca podré agradecerles lo suficiente, la oportunidad que ambos me ofrecieron de formarme bajo su dirección.

A mi querida y entrañable amiga, la profesora M^a José Simón, que con su buen humor e ingenio consiguió en más de una ocasión borrar los sinsabores que el laboratorio deja a veces. A los profesores Cristina Mediavilla, Javier Mahía, Antonio Bernal y M^a Dolores Pérez Raya por su ayuda y constante asistencia. A mis compañeros de Área en Almería, los profesores Inmaculada Cubero, Fernando Sánchez, Carmen Sánchez y Lola Roldán, que siempre que les ha sido posible han aliviado mi trabajo para facilitar mis continuos viajes a Granada con el fin de finalizar la investigación allí iniciada. A mi amiga Niña por poner su casa a mi entera disposición durante mis innumerables estancias en esta ciudad. Al resto de profesores y alumnos de tercer ciclo de los Departamentos de Psicología Experimental y Psicobiología de la Universidad de Almería y Granada por su apoyo en todo momento.

A mis padres, por todo.

A Jose, por su cariño y apoyo continuo.

A mis hermanos por su ayuda y constante disposición.

A mi niña, por hacerme saber lo que es realmente importante en la vida.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

<i>I.- LA CONDUCTA NUTRITIVA</i>	1
<i>II.- ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL SISTEMA DIGESTIVO</i>	11
2.1.- Anatomía del sistema digestivo	11
2.2.- El sistema nervioso entérico	17
2.3.- Digestión y absorción en el tubo digestivo	21
2.4.- Algunos aspectos relacionados con el metabolismo	25
2.5.- Control nervioso de la función gastrointestinal	28
<i>III.- IMPLICACIÓN DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL EN LA NUTRICIÓN</i>	33
<i>IV.- TRANSMISIÓN DE INFORMACIÓN AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</i>	45
<i>V.- FACTORES CENTRALES EN LA NUTRICIÓN</i>	57
<i>VI.- ALIMENTACIÓN INTRAGÁSTRICA</i>	69
<i>VII.- LA FASE CEFÁLICA</i>	83
<i>VIII.- HIPÓTESIS DE TRABAJO</i>	93

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

CAPITULO I: Efectos de la administración enteral de sustancias nutritivas, naturales y predigeridas sobre la ingesta posterior de nutrientes

EXPERIMENTO 1: Efectos de la administración enteral de sustancias nutritivas, naturales y predigeridas, sobre la ingesta posterior de alimento	95
Método	97
Resultados	101
Discusión	106
EXPERIMENTO 2: Efectos de la administración por vía enteral de alimentos predigeridos y naturales en una tarea de aprendizaje gustativo	109
Método	110
Resultados	113

Discusión	114
DISCUSIÓN GENERAL	117
<i>CAPÍTULO II: Efectos de la destrucción de aferencias vagales sensibles a la capsaicina sobre la ingesta posterior de nutrientes</i>	
INTRODUCCIÓN	125
EXPERIMENTO 3: Efectos de la aplicación perivagal de capsaicina sobre la ingesta posterior de alimento	129
Método	130
Resultados	132
Discusión	133
EXPERIMENTO 4: Efectos de la aplicación perivagal de capsaicina sobre la ingesta posterior en animales con lesión en el estómago	137
Método	138
Resultados	139
Discusión	141
EXPERIMENTO 5: Efectos de la aplicación perivagal de capsaicina sobre la ingesta posterior en animales con fístulas gástricas implantadas	143
Método	143
Resultados	144
Discusión	146
DISCUSIÓN GENERAL	149
<i>CAPÍTULO III: Efectos de la destrucción de aferencias vagales sensibles a la capsaicina en tareas de aprendizaje gustativo concurrente y secuencial con alimentos naturales y predigeridos administrados intragástricamente</i>	
EXPERIMENTO 6: Implicación de las aferencias vagales sensibles a la capsaicina en tareas de aprendizaje gustativo concurrente con alimentos naturales administrados enteralmente	157
Método	160
Resultados	163
Discusión	166

EXPERIMENTO 7: Implicación de las aferencias vagas sensibles a la capsaicina en tareas de aprendizaje gustativo secuencial con alimentos naturales administrados enteralmente	169
Método	170
Resultados	173
Discusión	176
EXPERIMENTO 8: Implicación de las aferencias vagas sensibles a la capsaicina en tareas de aprendizaje gustativo concurrente con alimentos predigeridos administrados enteralmente	181
Método	183
Resultados	185
Discusión	187
EXPERIMENTO 9: Implicación de las aferencias vagas sensibles a la capsaicina en tareas de aprendizaje gustativo secuencial con alimentos predigeridos administrados enteralmente	191
Método	191
Resultados	192
Discusión	195
DISCUSIÓN GENERAL	197

CAPITULO IV: Efectos de la administración intragástrica de alimentos predigeridos tras lesión del subnúcleo externo del parabraquial en tareas de aprendizaje gustativo concurrente y secuencial

INTRODUCCIÓN	207
EXPERIMENTO 10: Implicación del subnúcleo externo del parabraquial lateral en tareas de aprendizaje gustativo concurrente con alimentos predigeridos administrados enteralmente	215
Método	216
Resultados	218
Discusión	220
EXPERIMENTO 11: Implicación del subnúcleo externo del parabraquial lateral en tareas de aprendizaje gustativo secuencial con alimentos predigeridos administrados enteralmente	223

Método	223
Resultados	224
Discusión	227
DISCUSIÓN GENERAL	229
DISCUSIÓN FINAL	239
CONCLUSIONES	269
APÉNDICE	
<i>ABREVIATURAS</i>	271
<i>TABLAS</i>	273
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	291

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

I.- La conducta nutritiva.

La Nutrición es un proceso complejo en cuya regulación intervienen una variedad de factores: biológicos, psicológicos, educativos, sociales o ambientales (De Castro, 1991, 1994, 1996; Davidson, 1993; Rowland et al., 1996; Reid & Hetherington, 1997; Woods et al., 1998b; Davis, 1999). Delimitar la relativa contribución de cada uno de ellos es importante, no sólo para conocer los mecanismos específicos implicados en dicho proceso conductual, sino también con el objetivo de crear terapias adecuadas en los casos de disfunciones nutritivas (Weltzin et al., 1994; Advokat & Kutlesic, 1995; Rowland et al., 1996; Barinaga, 1998; Lindén Hirschberg, 1998; Walsh & Devlin, 1998; Woods et al., 1998b).

El estudio de los factores fisiológicos implicados ha permitido descubrir que la conducta nutritiva es dependiente de un complejo sistema que implica a un amplio conjunto de sustancias y estructuras (Morley, 1980, 1990; Figlewicz et al., 1996; Rowland et al., 1996; Reid & Hetherington, 1997). Tradicionalmente, han existido profundas controversias respecto a la relativa contribución de factores fisiológicos periféricos y centrales a los procesos relacionados con la Nutrición (Grossman, 1967; Molina & Puerto, 1988; Blundell et al., 1996). Actualmente, sin embargo, se acepta que tanto la ingesta de alimento como el balance energético se regulan a través de la acción conjunta de ambos niveles (Martin et al., 1991; Blundell et al., 1996; Woods et al., 1998b).

La conducta nutritiva es una conducta motivada, dirigida a conseguir la energía necesaria para mantener el equilibrio homeostático del organismo (Molina & Puerto, 1988; Campfield & Smith, 1990; Geiselman, 1996; Figlewicz et al., 1996;

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

Rowland et al., 1996). Como conducta motivada se asume que dicho organismo debe contar con mecanismos que le permitan detectar señales indicadoras de la existencia de un déficit (señales de hambre o de un balance energético negativo) y desencadenar una serie de conductas dirigidas a la restauración del equilibrio nutritivo. Asimismo, debe ser capaz de captar las señales que le informan que el déficit ha sido corregido y que la conducta debe dejar de manifestarse (Molina & Puerto, 1988; Campfield & Smith, 1990; Martin et al., 1991; Geiselman, 1996).

En 1916, A. J. Carlson sugirió que la señal fisiológica que determina el inicio de la ingesta está constituida por la cantidad de glucosa presente en el sistema circulatorio. Según este autor, cuando los niveles de dicha sustancia descienden por debajo de un valor umbral se genera la sensación de hambre (citado por Grossman, 1967; Morley & Levine, 1983; Campfield & Smith, 1990). Sin embargo, el nivel de glucosa en sí, no parece ser la señal importante dado que en los casos de diabetes mellitus, un síndrome caracterizado por hiperglucemia, dicha sensación persiste (Novin, 1988). Por ello, en 1955, Jean Mayer modificó esta idea y presentó la "*Teoría Glucostática*" de la regulación de la ingesta de alimento. Propuso que el mecanismo regulador crucial no era la concentración de glucosa sino la tasa de utilización de la misma (Strubbe et al., 1977; Morley & Levine, 1983; Molina & Puerto, 1988; Novin, 1988; Martin et al., 1991; Le Magnen, 1992, 1999; Campfield et al., 1996; Reid & Hetherington, 1997). Posteriormente, se ha demostrado que la ingesta puede ser estimulada mediante el uso de fármacos como la 2-desoxi-D-glucosa (2-DG) o la 5-tioglucona (5-TG), sustancias análogas a la glucosa pero no metabolizables, y que, por lo tanto, reducen la utilización de este nutriente por las células del organismo (Ritter, 1994; Koegler & Ritter, 1996; O'Hare et al., 1996; Scharrer, 1999).

Louis Sylvestre & Le Magnen fueron los primeros autores en observar que una pequeña pero consistente caída en la concentración de esta sustancia en sangre ocurre siempre antes del inicio espontáneo de una comida (Citado por Campfield et al., 1996). Años más tarde, Campfield y Smith, con tecnologías computarizadas que permiten medir continuamente la cantidad de glucosa, confirmaron este descenso y

además demostraron que existe una relación causal entre ambos fenómenos en animales no privados (Martin et al. 1991; Forbes, 1992; Campfield et al., 1996; Rowland et al., 1996). Así, se ha demostrado que la inducción artificial de esta caída, mediante la administración de insulina, o el bloqueo de la misma, suministrando glucosa, induce o pospone el inicio de la ingesta respectivamente (Smith & Campfield, 1993; Campfield et al., 1996; Rowland et al., 1996; Scharrer, 1999). Estos mismos autores han propuesto, asimismo, que la magnitud y curso temporal de la glucosa en sangre son “monitorizados” constantemente por el SNC de cara a la iniciación de la ingesta (Campfield et al., 1996). Consecuentemente con esta idea se ha descubierto que en el sistema nervioso central (SNC) existen neuronas cuya actividad eléctrica varía de acuerdo con los niveles de este nutriente (Oomura et al., 1991; Adachi et al., 1995; Bernadis & Bellinger, 1996; Penicaud et al., 1996).

En la actualidad existen pocas dudas de que la glucosa es una señal relevante en el inicio de la ingesta y que esta sustancia es esencial para el normal funcionamiento del sistema nervioso; aún en situaciones de privación severa sus niveles no descienden por debajo de un mínimo necesario para el funcionamiento cerebral (Martin et al., 1991; Carlson, 1993; Felber & Golay, 1995). Sin embargo, el hecho de que la glucosa sea una señal importante no significa que sea la única. Efectivamente, la ingesta de alimento también puede inducirse mediante un déficit lipídico (Grossman, 1967). Propuesta por Kennedy en 1953, la "*Teoría Lipostática*" sugiere que las reservas de grasas pueden determinar e influir la Nutrición (Grossman, 1967; Martin et al., 1991; Ritter, S. et al., 1992; Beverly et al., 1994b; Reid & Hetherington, 1997; Woods et al., 1998b). Así, manipulaciones farmacológicas que producen un bloqueo en la utilización de los ácidos grasos, como por ejemplo mediante mercaptoacetato (MA) o metilpalmoxirato (MP) estimulan la ingesta de alimentos de forma efectiva (Ritter, S. et al., 1992; Ritter, 1994; Beverly et al., 1994a,b; Park et al., 1995; Langhans, 1996; Rowland et al., 1996; Horn & Friedman, 1998b; Scharrer, 1999).

Por su parte, la "*Teoría Aminostática*" propone igualmente que un exceso o déficit en los niveles de aminoácidos en el plasma son fenómenos que afectan al

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

inicio o inhibición de la ingesta respectivamente (Morley & Levine, 1983; Forbes, 1992; Beverly et al., 1994b; Rowland et al., 1996). Sin embargo, esta teoría ha sido mucho menos desarrollada que las dos anteriores dado que la contribución de los aminoácidos a la economía energética es más limitada (Beverly et al., 1994a,b; Felber & Golay, 1995).

En definitiva se puede concluir que estos tres grupos de macronutrientes, y muy especialmente la glucosa y los ácidos grasos, pueden contribuir decisivamente a la hora de generar la sensación de déficit. En este sentido, se ha demostrado que la administración periódica de nutrientes metabolizables por vía parenteral incrementa de forma notable el intervalo entre comidas y/o reduce la ingesta una vez que la comida es presentada (Woods et al., 1984; Giner & Meguid, 1991; Forbes, 1992; Beverly et al., 1994a; Fisler et al., 1995; Burggraf et al., 1997; Scharrer, 1999). Más aún, recientemente, se ha sugerido que estas sustancias pueden actuar de manera sinérgica (Friedman, 1992; Beverly et al., 1994b). Por esta razón, no puede sorprender que la administración intravenosa de una dieta compuesta por glucosa, ácidos grasos y aminoácidos reduzca la ingesta proporcionalmente al número de calorías administradas (Giner & Meguid, 1991; Beverly et al., 1994b; Burggraf et al., 1997). Esta reducción es mucho menor, sin embargo, cuando se administran dietas equicalóricas de macronutrientes individuales (Beverly et al., 1994b).

Si un descenso en los niveles de ciertos nutrientes es el responsable de la iniciación de la ingesta, debe existir un sistema biológico que detecte en cada momento la disponibilidad de los mismos (Rowland et al., 1996). Este hecho explica porqué la localización de esos detectores así como las estructuras y vías implicadas en el control metabólico es un tema central en la Psicobiología de la Nutrición. En efecto y con respecto a la primera cuestión, los datos disponibles sugieren que los receptores implicados en la detección de los déficits energéticos podrían ubicarse diferencialmente a nivel periférico o a nivel central (Beverly et al., 1994a; Ritter, 1994; Rowland et al., 1996). Concretamente, los mecanismos que controlan la disponibilidad de glucosa parecen residir a nivel encefálico, mientras que las estructuras sensibles a déficits lipídicos o carencias en otros carbohidratos parecen

ubicarse en tejidos periféricos (Ritter et al, 1981; Beverly et al., 1994a; Ritter, 1994; Rowland et al., 1996). Así, los déficit lipídicos como los generados por mercaptoacetato o metilpalmoixirato, o los déficits de ciertos carbohidratos como los provocados por 2,5-anhidro-D-manitol (2,5-AM), un análogo de la fructosa, son detectados y transmitidos a través de aferencias vagas hepáticas y posiblemente intestinales (Tordoff et al., 1991; Ritter, S. et al., 1992, 1994; Beverly et al., 1994a; Van Dijk et al., 1995; Park et al., 1995, 1996; Langhans, 1996; Rawson et al., 1996; Horn & Friedman, 1998a,b; Friedman et al., 1999). Por el contrario, los receptores sensibles a déficits de glucosa, como los provocados por la 2-desoxi-D-glucosa (2-DG) se localizarían intracerebralmente dado que tanto la administración periférica como intraventricular induce a la ingesta de alimentos mientras que el nervio vago no parece ser relevante (Ritter et al., 1981; Ritter, S. et al., 1992; Calingasan & Ritter, 1993; Singer & Ritter, 1994; Park et al., 1995; Koegler & Ritter, 1996; Scharrer, 1999).

En circunstancias normales, la inversión del déficit ocurre con posterioridad al momento del cese de la conducta consumatoria. Esto ha permitido diferenciar entre dos procesos que, a menudo, se han confundido (Reid & Hetherington, 1997). Nos referimos a lo que algunos autores denominan "saciación" y "saciedad" (Le Magnen, 1992; Blundell et al., 1996; Geiselman, 1996; Blundell & Halford, 1998; Smith, 1998a; Jéquier & Tappy, 1999) y otros denominan respectivamente saciedad a corto plazo y saciedad a largo plazo (Wirth & McHugh, 1983; Figlewicz et al., 1996). La saciedad a corto plazo, también conocida como saciedad comportamental, sensorial o primaria (Anokin & Sudakov, 1960; Le Magnen, 1971a,b, 1992), se entiende como el mecanismo responsable de que un individuo deje de tomar alimento. Este proceso, que determina el tamaño de la comida, no constituye el mecanismo de saciedad en sí sino, más bien, es el proceso que la induce (Le Magnen, 1992; Blundell et al., 1996; Geiselman, 1996; Smith, 1998a; Jéquier & Tappy, 1999). Por su parte, la saciedad a largo plazo, también denominada orgánica, postprandial, metabólica o secundaria (Bulygin, 1963; Le Magnen & Devos, 1970; Le Magnen, 1972, 1992; Booth, 1992; Smith, 1998a), hace referencia a la ausencia de déficit hasta el inicio de una nueva comida. Esta última sería el mecanismo que mantiene a

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

un animal sin ingerir alimentos durante un cierto número de horas, el mecanismo responsable del periodo intermedio entre dos comidas consecutivas (Le Magnen, 1992; Blundell et al., 1996; Geiselman, 1996; Reid & Hetherington, 1997; Smith, 1998a; Jéquier & Tappy, 1999).

Durante las últimas décadas una buena parte de la investigación en el campo de la Nutrición se ha centrado en descubrir la naturaleza de las señales que proporcionan información nutritiva desde la periferia al cerebro en uno y otro caso (Figlewicz et al., 1996). Dado que a la finalización de una comida la mayor parte del alimento se encuentra aún en el tracto gastrointestinal, sobre todo en el estómago y el duodeno (Gibbs et al., 1981), se ha propuesto que las señales que indican la finalización de la ingesta, la saciedad a corto plazo, pueden proceder de estos niveles del canal digestivo (Glick y Modan, 1977; Wirth & McHugh, 1983; Smith, 1998a). Por el contrario, las señales que regulan la saciedad a largo plazo deberían estar más relacionadas con efectos postabsortivos tales como la disponibilidad de nutrientes, la tasa de utilización de los mismos o el almacenamiento en el tejido adiposo (Smith, 1983; Figlewicz et al., 1996; Smith, 1998a; Woods et al., 1998b). Algunas de las pruebas que apuntan a que estos procesos están regulados por mecanismos neurobiológicos diferentes proceden de estudios con animales descerebrados que conservan la capacidad para regular la ingesta a corto plazo pero no a largo plazo (Kaplan et al., 1993a). Así pues, en la actualidad, parece existir un cierto acuerdo en el sentido de que mientras la saciedad a corto plazo estaría mediada desde sus inicios por mecanismos principalmente neurales, los mecanismos responsables de la saciedad a largo plazo son originalmente metabólicos (Molina & Puerto, 1988; Figlewicz et al., 1996; Smith, 1998a). Eso sí, finalmente, unos y otros deben interactuar y ser integrados en el cerebro que es en definitiva el órgano responsable de la regulación de la conducta nutritiva (Blundell et al., 1996; Figlewicz et al., 1996; Woods et al., 1996).

En condiciones de normalidad resulta evidente que la regulación de la ingesta de alimento es un proceso que, a su vez, está estrechamente relacionado con el mantenimiento del balance energético (Smith, 1983; Martin et al., 1991; Figlewicz et

al., 1996; Woods et al., 1998b). Así pues, ambas actividades, aunque gobernadas por sistemas neurohumorales diferentes, interaccionan entre sí para preservar la homeostasis energética del organismo (Martin et al., 1991; Figlewicz et al., 1996; Woods et al., 1998b). Por ello, si un animal es forzado a sobre o infraalimentarse, con el consiguiente desequilibrio en el peso corporal, en los días posteriores adapta su patrón de ingesta para compensar cualquier cambio producido en este componente (Woods et al., 1984; Martin et al., 1991; Mook et al., 1992). Asimismo, una vez que el organismo ha vuelto a su peso original la ingesta diaria también se normaliza y se mantiene hasta que un nuevo desequilibrio tenga lugar (Martin et al., 1991).

En general, existe acuerdo entre los autores en que la teoría lipostática ofrece un modelo más adecuado para la regulación de la homeostasis energética (Grossman, 1967; Rothwell & Stock, 1979; Martin et al., 1991; Woods et al., 1998b). Según esta teoría el cerebro (siempre en condiciones de normalidad) controla constantemente la cantidad de energía almacenada en el cuerpo y actúa para impedir cambios en la misma (Martin et al., 1991). Para ello se sirve de señales periféricas que le informan sobre el estado de las reservas energéticas y que son integradas con otras implicadas en la ingesta de alimento (Figlewicz et al., 1996; Woods et al., 1998b).

La señal responsable de la información al cerebro sobre la cantidad de lípidos almacenados aún no se conoce con exactitud, aunque en los últimos años se han hecho importantes avances (Figlewicz et al., 1996; Wolf, 1996, 1998; Friedman, 1998; Woods et al., 1996, 1998a,b). Así, algunos autores han planteado la posibilidad de que estas señales puedan ser indirectas de modo que el cerebro deduciría la cantidad de grasa almacenada midiendo la concentración de nutrientes en la circulación. En apoyo de esta hipótesis se han identificado neuronas que son sensibles a cambios en el nivel de cada uno de los nutrientes metabolizables (Martin et al., 1991). Otra posibilidad, y que en los últimos años ha adquirido mucho peso, propone que el cerebro es informado directamente a través de productos intermediarios que se liberan desde la periferia en proporción a la cantidad de grasa almacenada (Martin et al., 1991; Figlewicz et al., 1996; Woods et al., 1996, 1998b).

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

La idea de la existencia de un factor circulante proporcional a la masa corporal que actuaría en el cerebro para regular la ingesta a largo plazo y el peso corporal no es actual. Esta hipótesis procede de estudios con animales parabióticos realizados por el fisiólogo británico Romaine Hervey en 1959, es decir, parejas de sujetos cuyos sistemas circulatorios permanecen conectados durante largos periodos de tiempo (citado en Martin et al., 1991; Woods et al., 1996, 1998b). En estos trabajos los animales están unidos por la musculatura y la piel de los costados de manera que se desarrollan interconexiones en el sistema vascular pero no conexiones nerviosas (Woods et al., 1996). De este modo, Hervey pudo comprobar que cuando los dos miembros de la pareja eran normales en cuanto a su peso o los dos eran obesos (obesidad inducida experimentalmente por lesión del hipotálamo ventromedial) cada animal mantenía el nivel de ingesta usual y el peso corporal no se modificaba en ninguno de ellos (Martin et al., 1991; Woods et al., 1996). Sin embargo, cuando un miembro era obeso y el otro normal, éste último se volvía hipofágico y consecuentemente perdía peso. Hervey interpretó que algún factor humoral proporcional a la obesidad pasa del animal grueso al delgado alcanzando las áreas del cerebro que controlan la ingesta de alimento. En el obeso este factor no tendría efecto, dado que estas áreas o parte de ellas están lesionadas. En la rata normal, por el contrario, el cerebro responde como si el animal tuviera más grasa de la que en realidad posee induciendo hipofagia y consecuentemente pérdida de peso (Martin et al., 1991; Woods et al., 1996; Bernadis & Bellinger, 1998).

Estos datos fueron reproducidos a finales de los sesenta por Douglas Coleman con ratones ob/ob y db/db genéticamente obesos y fenotípicamente iguales (Martin et al., 1991; Wolf, 1996; Rowland et al., 1996; Woods et al., 1996, 1998b; Karhunen et al., 1997; Friedman, 1998). Coleman demostró que si uno de los sujetos de la pareja era db/db y el otro normal, este último dejaba de comer y perdía peso. Si por el contrario el normal se unía con un ratón ob/ob era este último el que adelgazaba aunque sin dejar de ser obeso. Finalmente, si los animales conectados eran ob/ob y db/db, el ob/ob dejaba de comer y perdía peso (Martin et al., 1991; Buchanan et al., 1998). Coleman propuso la existencia de un factor saciador humoral que estaba ausente en ratones ob/ob y que los db/db producían en exceso aunque no eran

sensibles a él (citado en Martin et al., 1991; Rowland et al., 1996; Wolf, 1996; Buchanan et al., 1998; Friedman, 1998; Woods et al., 1998b).

Esta hipótesis ha sido recientemente confirmada con el descubrimiento de la hormona leptina (del griego *leptos*, delgado), un factor regulador que los ratones ob/ob no pueden producir y al que son insensibles los db/db al carecer de los receptores correspondientes (Rowland et al., 1996; Wolf, 1996; Bernadis & Bellinger, 1998; Buchanan et al., 1998; Friedman, 1998; Lindén Hirschberg, 1998; Woods et al., 1998b; Jéquier & Tappy, 1999).

Los niveles basales de *leptina* correlacionan positivamente con la cantidad y porcentaje de grasa corporal (Karhunen et al., 1997; Friedman, 1998; Lindén Hirschberg, 1998; Woods et al., 1998b). Así, son más elevados en sujetos obesos que en delgados, más altos cuando el animal está saciado y se reducen durante el ayuno prolongado (Elmquist et al., 1997, 1998; Woods et al., 1998b). Sin embargo, la ingesta en sí no estimula la producción de leptina: sus niveles en plasma no cambian después de la consumición de una comida (Bernadis & Bellinger, 1998; Friedman, 1998; Lindén Hirschberg, 1998). En consecuencia, y dado que se sintetiza en los propios adipocitos (el gen *ob* sólo se expresa en ellos), se ha propuesto que esta hormona podría liberarse de manera proporcional a la cantidad de grasa corporal (Friedman, 1998; Lindén Hirschberg, 1998; Woods et al., 1998b). Además, se ha demostrado que la cantidad del péptido en el SN (líquido cefalorraquídeo) es proporcional a la concentración detectada en el plasma. De esta manera, el cerebro dispondría de mecanismos apropiados para “calibrar” directamente la cantidad de este producto endógeno tan relevante en Nutrición (Woods et al., 1998b).

Muchas de las características de la leptina son compartidas por la insulina, una hormona que también es de origen periférico (Figlewicz et al., 1996; Woods et al., 1996; 1998b; Schwartz, M. W. et al., 1999). Por todo ello, algunos autores han propuesto que la leptina, y quizá también la insulina, podrían ser las señales que informan al cerebro sobre el estado de las reservas de grasa (Rowland et al., 1996; Wolf, 1996; Elmquist et al., 1997; Karhunen et al., 1997; Antal-Zimanyi et al., 1998;

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

Friedman, 1998; Lindén Hirschberg, 1998; Woods et al., 1998b; Jéquier & Tappy, 1999). Estas hormonas actuarían conjuntamente para regular el peso corporal influyendo sobre el cerebro y los sistemas implicados en el control de la ingesta de alimento y la homeostasis energética (Rowland et al., 1996; Wolf, 1996; Elmquist et al., 1997; Bernadis & Bellinger, 1998; Buchanan et al., 1998; Friedman, 1998; Lindén Hirschberg, 1998; Woods et al., 1998b), un proceso global gobernado por mecanismos múltiples y complejos que actuando conjuntamente y en estrecha colaboración permiten la regulación de la ingesta y el equilibrio energético.

II.- Estructura y función del sistema digestivo.

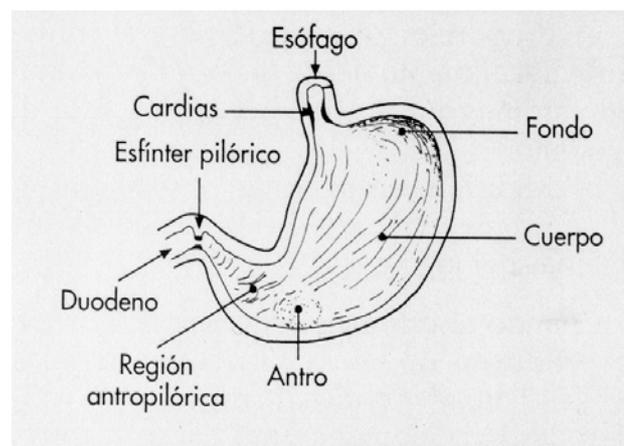
2.1.- Anatomía del sistema digestivo

En los vertebrados el sistema digestivo se compone de un largo tubo, denominado tubo digestivo, y de una serie de órganos accesorios localizados fuera de él pero al que vierten sus secreciones; enzimas y otras sustancias necesarias para la digestión (Leeson y cols., 1990; Ross y cols., 1992).

Órganos principales

El tubo digestivo se inicia en la boca y continúa en la faringe, el esófago, el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso y el ano (Leeson y cols., 1990; Ross y cols., 1992; Jiménez, 1994a; Curtis & Barnes, 1995; Martín & Soto, 1995).

El estómago es un saco muscular distensible implicado en el almacenamiento y digestión de los alimentos. Se localiza en la porción superior de la cavidad abdominal, por debajo del hígado y el diafragma, y está separado del esófago por el *esfínter esofagogástrico* y del intestino delgado por el *esfínter pilórico* (Leeson y cols.,



1990; Martín & Soto, 1995). En él se pueden diferenciar varias partes (ver figura en esta página) que de arriba abajo se denominan *cardias*, unión del esófago con el estómago, *fundus* (fondo), dilatación situada arriba y a la izquierda del cardias,

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

corpus (cuerpo), por debajo de la anterior, y *región pilórica*, la zona más inferior. En esta última, a su vez, se diferencia el *antro*, la región en contacto con el cuerpo, y el *conducto pilórico*, la parte en contacto con el esfínter pilórico (Geneser, 1993; Martín & Soto, 1995; Guyton, 1996).

El *intestino delgado* se extiende desde el píloro, que lo separa del estómago, hasta el esfínter ileocecal donde se continúa con el intestino grueso (Leeson y cols., 1990). Puede dividirse también en varios segmentos: *duodeno*, el segmento proximal, *yeyuno*, segmento intermedio que comprende dos quintos de longitud, e *íleon*, segmento distal que abarca los tres quintos restantes (Leeson y cols., 1990; Geneser, 1993; Curtis & Barnes, 1995; Kararli, 1995).

El esfínter ileocecal, localizado en el cuadrante inferior derecho del abdomen, separa el intestino delgado del *intestino grueso*. La zona inicial de este último, el *ciego*, es una región desprovista de salida en la que se haya el *apéndice vermicular*, una evaginación alargada que sale del intestino grueso y que no tiene ninguna función digestiva conocida en mamíferos (Curtis & Barnes, 1995; Martín & Soto, 1995). El resto del intestino grueso está comprendido por el *colon*, el *recto* y el *conducto anal*.

Aunque cada una de las divisiones del tubo digestivo se encarga de una parte del proceso de digestión, la estructura fundamental de todas ellas es muy parecida: Desde el esófago hasta el recto la pared del tubo digestivo presenta varias capas o túnicas cuya constitución puede variar levemente según la función en que se especialice el segmento. Estas capas del exterior al interior se denominan serosa, muscular, submucosa y mucosa (Ross y cols., 1992; Jiménez, 1994a; Curtis & Barnes, 1995; Martín & Soto, 1995).

La *mucosa* está formada por una membrana superficial cubierta de moco, el *epitelio*, que descansa sobre una capa de tejido conectivo denominada *lámina propia*. Por encima de ésta y en contacto con la submucosa existe una banda de tejido muscular liso denominada *muscularis mucosae* (Leeson y cols., 1990; Ross y cols.,

1992; Jiménez, 1994a; Martín & Soto, 1995; Guyton, 1996). En la lámina propia se encuentran la mayoría de las glándulas o criptas gastrointestinales, invaginaciones profundas de la superficie epitelial especializadas en la producción y secreción sustancias necesarias para la digestión y protección de la cavidad intestinal. En las glándulas y epitelio de la mucosa gástrica e intestinal, existen además varios tipos de *células endocrinas y paracrinas* especializadas en la síntesis y liberación de hormonas como la colecistoquinina (CCK), el péptido intestinal vasoactivo (VIP) o la gastrina (Ross y cols., 1992; Geneser, 1993; Hersey & Sachs, 1995; Dockray et al., 1996; Qian et al., 1996; Sachs et al., 1997; Sawada & Dickinson, 1997; Raybould, 1998; Buchan, 1999; Furness et al., 1999; Höfer et al., 1999; Shetzline & Liddle, 1999; White et al., 2000). Asimismo, junto con las células fijas o habituales del tejido conectivo se localizan numerosas células inmunológicas (linfocitos, plasmocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, etc.) que impiden que las sustancias extrañas y potencialmente peligrosas presentes en el tubo penetren en el organismo (Perdue & McKay, 1994; Guyton, 1996; Furness et al., 1999). De igual forma, en la lámina propia y, a veces, también en la submucosa, existen nódulos linfáticos aislados que se extienden a todo lo largo del canal digestivo. Por la lámina propia discurren, además, los capilares sanguíneos y linfáticos que desde la *submucosa* se dirigen a la superficie epitelial (Leeson y col., 1990; Jiménez, 1994a; Martín & Soto, 1995; Guyton, 1996).

En el intestino delgado la superficie de la mucosa es muy peculiar en el sentido de que está tremendamente replegada formando lo que se conoce como *pliegues de Kerckring* o válvulas conniventes. Estos pliegues, más pronunciados en el duodeno y yeyuno, están cubiertos de proyecciones digitiformes llamadas *vellosidades*; estructuras muy importantes en la absorción de nutrientes que también están presentes en el intestino grueso (Leeson y cols., 1990; Ross y cols., 1992; Geneser, 1993; Curtis & Barnes, 1995; Martín & Soto, 1995). El 90 % de la superficie de las vellosidades está ocupada por las células responsables de la absorción, los enterocitos o células absorbentes intestinales (Leeson y cols., 1990; Ross y cols., 1992). Se trata de células cilíndricas cuya superficie luminal contiene finas extensiones de entre 1 a 1.5 μm de altura llamadas *microvellosidades*. La

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

combinación de los pliegues de Kerckring, las vellosidades y microvellosidades aumentan significativamente la superficie de la mucosa del intestino delgado (Leeson y cols., 1990; Ross y cols., 1992; Geneser, 1993; Curtis & Barnes, 1995; Kararli, 1995; Martín & Soto, 1995).

En las vellosidades la organización de los vasos sanguíneos y linfáticos muestra igualmente un patrón peculiar que facilita el proceso de absorción de nutrientes desde la luz del intestino. Así en el interior de cada una de estas estructuras existe un pequeño vaso linfático, el quilífero central, que empieza ciego en el centro de la misma y que está rodeado por una red de capilares sanguíneos (vénulas y arteriolas). Este sistema de vasos, linfáticos y sanguíneos, conecta con otros de mayor tamaño situados en la lámina propia (Leeson y cols., 1990; Ross y cols., 1992; Curtis & Barnes, 1995; Martín & Soto, 1995).

En la mayor parte del tubo digestivo la capa muscular se organiza formando, a su vez, dos capas: una externa, orientada longitudinalmente, y otra interna orientada circularmente (el plexo nervioso de Auerbach se sitúa entre ambas). La actividad continuada de estos músculos, *longitudinales* y *circulares*, produce movimientos de segmentación que mezclan el alimento y movimientos ondulatorios, peristálticos, que empujan el alimento a lo largo del tubo. En el estómago, además, existe una tercera capa muscular situada por debajo de la circular, la *oblicua*, que facilita la mezcla de alimentos (Leeson y cols., 1990; Ross y cols., 1992; Geneser, 1993; Jiménez, 1994a; Curtis & Barnes, 1995; Guyton, 1996).

Órganos accesorios

En la profundidad de la cavidad oral se encuentran las llamadas glándulas salivales entre las que destacan las parótidas, las submandibulares (submaxilares) y las sublinguales. La secreción de las glándulas salivales, la saliva, es un líquido viscoso rico en *ptialina*, una enzima implicada en la digestión de los almidones, y *mucina*, una sustancia importante en la lubricación (Leeson y cols., 1990; Ross y cols., 1992; Geneser, 1993; Martín & Soto, 1995)

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL SISTEMA DIGESTIVO: CONTROL NERVIOSO

En la parte superior del abdomen y por debajo del diafragma se sitúa el *hígado*. La unidad anatómica y funcional básica de este órgano es el lobulillo hepático, una estructura con forma de prisma poliédrico de unos 2 mm de alto y 1 mm de diámetro aproximadamente. Por el centro de cada lobulillo hepático pasa una rama de la vena hepática, la *vena central*, alrededor de la cual se distribuyen las células hepáticas (hepatocitos). Estas células se disponen en columnas de una sola célula de espesor que se irradian hacia afuera (Leeson y cols., 1990; Ross y cols., 1992, Geneser, 1993).

Al seccionarlo transversalmente, el lobulillo aparece como un polígono (hexagonal casi siempre) y en cada uno de los ángulos se disponen conjuntos de, al menos, tres tubos diminutos: ramas de la *arteria hepática*, de la *vena porta* y del *conducto hepático biliar*. En algunos casos, en este conjunto, denominado *zona portal o tríada portal o de Glisson*, se incluye también un vaso linfático y algunas fibras nerviosas del Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Estas fibras, simpáticas y parasimpáticas, inervan la musculatura de las arterias y las parasimpáticas incluso penetran en el lobulillo para formar plexos cerca de los hepatocitos y los sinusoides (Leeson y cols., 1990; Ross y cols., 1992; Geneser, 1993; Martín & Soto, 1995).

* Desde la *vena porta*, la vena que recoge la sangre del tubo digestivo, se extienden entre las columnas de células hepáticas ramificaciones irregulares denominadas *sinusoides hepáticos*. Estos terminan conectando con la vena central de forma que todas las células hepáticas quedan expuestas al flujo de sangre portal. Los sinusoides difieren de los capilares sanguíneos en que en su revestimiento existen células fagocitarias, llamadas células estrelladas de Kupffer o reticuloendoteliales, que eliminan bacterias y otras sustancias extrañas contenidas en la sangre (Leeson y cols., 1990; Ross y cols., 1992; Geneser, 1993; Martín & Soto, 1995; Guyton, 1996).

* Asimismo, de la rama de la *arteria hepática* en la zona portal surgen pequeñas arteriolas que proporcionan sangre arterial al lobulillo; muchas de ellas vierten directamente a los sinusoides. Esto significa que toda la sangre

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

que entra en el lobulillo hepático, arterial y venosa, termina en la vena central la cual se vierte finalmente en la vena cava inferior (Leeson y cols., 1990; Ross y cols., 1992; Geneser, 1993).

* En el *conducto biliar* de la zona portal desembocan pequeños conductillos que recogen la bilis sintetizada por el hígado, una sustancia muy importante en la digestión y absorción de los lípidos (Leeson y cols., 1990; Ross y cols., 1992; Geneser, 1993; Guyton, 1996). Estos conductos biliares de pequeño calibre se unen progresivamente y forman dos conductos de diámetro mayor que salen por la cara inferior del hígado que, a su vez, se unen y forman el *conducto hepático*. Éste se une con *el conducto cístico*, que proviene de la vesícula biliar, y forma el *conducto colédoco* que desemboca en el duodeno en un punto situado por debajo del orificio pilórico del estómago (Leeson y cols., 1990.; Geneser, 1993; Martín & Soto, 1995).

Justo en la cara inferior del hígado y unida a él se localiza la vesícula biliar. Su función principal es concentrar y almacenar la bilis secretada de forma continua por el hígado que llega a la vesícula por los conductos hepático y cístico (Leeson y cols., 1990; Ross y cols., 1992; Geneser, 1993; Martín & Soto, 1995). A través de estos conductos la vesícula recibe bilis diluida y por el colédoco elimina bilis concentrada (Ross y cols., 1992).

Paralelamente al estómago y por detrás del mismo se localiza el páncreas, una compleja glándula con secreciones tanto endocrinas como exocrinas (Geneser, 1993; Matín & Soto, 1995; Shetzline & Liddle, 1999). Está dividido en unidades tubuloacinosas, es decir, agrupaciones de células (acinos) que tienen en su interior un conducto arborescente o ramificado. Los *acinos* constituyen la división exocrina del páncreas y vierten sus secreciones (iones bicarbonato, agua y enzimas digestivas) hacia el conducto microscópico dentro de cada unidad. Estos conductos diminutos se unen y van formando progresivamente otros de mayor calibre que finalmente dan lugar al *conducto pancreático principal (de wirsung)*, el cual, se extiende a todo lo largo de la glándula (Leeson y cols., 1990; Geneser, 1993; Martín & Soto, 1995).

Dicho conducto desemboca en el duodeno a través de la *ampolla de Vater*, región de desembocadura común junto con el conducto colédoco procedente del hígado y vesícula (Leeson y cols., 1990; Guyton, 1996).

Entre las unidades tubuloacinosas del páncreas existen agrupaciones de otras células diferentes conocidas como *islotos de Langerhans* que constituyen la división endocrina del páncreas y que representan del 1-2 % del tejido total (Leeson y cols., 1990; Geneser, 1993; Martín & Soto, 1995; Hadley, 1997; Shetzline & Liddle, 1999). Sus células están dispuestas en cordones irregulares y se han clasificado en varios tipos: alfa (A) y beta (B), las más abundantes, y células D y P, menos numerosas (Goberna, 1989; Geneser, 1993; Hadley, 1997). Las células alfa son la fuente de glucagón y las células beta, las más abundantes, producen insulina. Las células D y P sintetizan somatostatina y polipéptido pancreático respectivamente. Desde las células beta se libera también amilina, un polipéptido aislado recientemente (Goberna, 1989; Leeson y cols., 1990; Geneser, 1993; Lutz et al., 1994; Hadley, 1997; Poitout et al., 1996; Okita et al., 1997; Lutz et al., 1998a,b).

2.2.- El sistema nervioso entérico

Aunque el tubo digestivo recibe una amplia innervación del SNC, la gran mayoría de las funciones de los órganos digestivos están mediadas por un sustrato neural local denominado Sistema Nervioso Entérico (SNE). Específicamente, este sustrato interviene en la motilidad, las secreciones endocrinas y exocrinas, la microcirculación del tracto gastrointestinal e incluso procesos inflamatorios e inmunes (Bornstein & Furness, 1992; Rogers & Hermann, 1992; Brooks & Costa, 1994; Grundy & Schemann, 1994; Surprenant, 1994; Goyal & Hirano, 1996; Aziz & Thompson, 1998; Furness et al., 1999; Liu et al., 1999; Sayegh & Ritter, 2000).

El SNE comienza en el esófago y se extiende por todo lo largo del tubo hasta el final del mismo, en el ano (Bornstein & Furness, 1992; Guyton, 1996). Contiene unos 100 millones de neuronas, cifra prácticamente igual a la de la Médula Espinal

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

(ME) lo que de idea de la importancia del SNE en el control de la función intestinal (Gibbins, 1990; Guyton, 1996; Goyal & Hirano, 1996). Desde el píloro hasta el esfínter anal interno, los cuerpos celulares de estas neuronas se encuentran agrupados en ganglios conectados entre sí por haces de fibras nerviosas formando dos plexos importantes: uno situado entre las capas musculares longitudinal y circular, llamado plexo mientérico o de Auerbach, y otro llamado plexo submucoso o de Meissner situado en la submucosa, entre la muscularis mucosae y la capa muscular circular (Gibbins, 1990; Bornstein & Furness, 1992; Rogers & Hermann, 1992; Sternini, 1992; Hersey & Sachs, 1995; Goyal & Hirano, 1996).

Las neuronas del *plexo submucoso* inervan directamente las células del epitelio glandular, las células musculares de la mucosa, las células endocrinas intestinales y los vasos sanguíneos submucosales (Hersey & Sachs, 1995; Goyal & Hirano, 1996). Estas células nerviosas, han sido implicadas principalmente en el control de la secreción gastrointestinal y el control de la absorción y el flujo sanguíneo local. También han sido implicadas en la contracción local del músculo submucoso que induce varios grados de plegamiento de la mucosa (Hersey & Sachs, 1995; Guyton, 1996).

A diferencia del plexo mientérico que se extiende virtualmente a todo lo largo del tracto gastrointestinal, el plexo submucoso está prácticamente ausente en el esófago y el estómago. En cambio, está muy desarrollado en el intestino delgado (Gibbins, 1990; Hersey & Sachs, 1995; Goyal & Hirano, 1996) y un plexo muy similar a él se ha identificado en la vesícula biliar, el conducto cístico y en el páncreas (Heimer, 1995; Goyal & Hirano, 1996).

La función básica del *plexo mientérico* es la de controlar la actividad motora en toda la longitud del intestino (Hersey & Sachs, 1995). Está formado básicamente por cadenas lineales de numerosas neuronas interconectadas que se extienden por toda la longitud del aparato gastrointestinal proporcionando inervación motora a las dos capas musculares e inervación secretomotora a la mucosa (Goyal & Hirano, 1996). Dichas cadenas se disponen paralelamente, siendo la distancia entre ellas de

escasos milímetros, desplegando proyecciones laterales que las interconectan entre sí (Guyton, 1996). También existen importantes proyecciones desde este plexo a los ganglios del plexo submucoso, los ganglios entéricos de la vesícula biliar y el páncreas, y a los ganglios simpáticos (Goyal & Hirano, 1996).

Aunque sus terminales nerviosas son fundamentalmente excitadoras, el plexo mientérico también posee neuronas inhibitoras que probablemente utilizan el neurotransmisor inhibitor VIP o algún otro (Guyton, 1996). Estas señales son especialmente útiles para inhibir los músculos de los esfínteres intestinales que habitualmente se encuentran contraídos impidiendo el flujo de alimento entre dos segmentos consecutivos del tubo digestivo (Guyton, 1996).

El SNE, en comparación a otras partes del Sistema Nervioso Periférico (SNP), muestra una considerable heterogeneidad y complejidad en relación a las características morfológicas, electrofisiológicas, neuroquímicas y funcionales de sus células (Brooks & Costa, 1994; Wood, 1994; Surprenant, 1994; Schemann et al., 1995; Brehmer & Beleites, 1996). La mayoría de las neuronas entéricas son multipolares. Algunas tienen dendritas relativamente cortas con formas irregulares y un axón prominente (Dolgiel tipo I). Otras tienen varios procesos largos que no pueden ser identificados fácilmente como axones o dendritas (Dolgiel tipo II). Aunque la mayoría de las neuronas entéricas pueden clasificarse en una de estas dos categorías existen otras muchas con formas intermedias (Gibbins, 1990; Brooks & Costa, 1994).

Desde una perspectiva funcional todas las neuronas del SNE pueden clasificarse en tres categorías: neuronas aferentes, interneuronas y neuronas motoras (Gibbins, 1990; Brooks & Costa, 1994; Wood, 1994; Schemann et al., 1995; Goyal & Hirano, 1996). Las *neuronas aferentes* constituyen la rama sensorial de todos los reflejos motores y secretomotores intrínsecos. Son todas de naturaleza colinérgica y pueden contener (no siempre) sustancia P. Se encuentran tanto en el plexo submucoso como en el mientérico y generalmente proyectan a interneuronas también situadas en cualquiera de los dos plexos. No obstante, algunas de ellas proyectan

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

fuera del tracto gastrointestinal y se adentran en los ganglios prevertebrales del sistema nervioso simpático donde establecen contacto sináptico con terminales o axones de neuronas pregangliónicas. No existe evidencia de que estas proyecciones alcancen la médula espinal o de que tengan influencias directas en las neuronas aferentes primarias. Así pues, probablemente, participan en arcos reflejos que no implican al SNC; la opinión más aceptada es que funcionan como parte de un circuito que controla los reflejos simpáticos entre diferentes regiones del tracto gastrointestinal (Cervero & Foreman, 1990; Guyton, 1996). Las *interneuronas* se interponen entre las neuronas sensoriales y las motoras. Se han identificado varios subgrupos dentro de ellas atendiendo a los neurotransmisores que contienen, pero su significado fisiológico se desconoce. Las *neuronas eferentes* pueden ser tanto excitadoras como inhibitoras. Las primeras proyectan local u oralmente y sus neurotransmisores principales son acetilcolina y sustancia P. Las inhibitoras proyectan caudalmente y contienen VIP y óxido nítrico (Goyal & Hirano, 1996).

Es importante tener en cuenta que en la mucosa no se observan las sinapsis convencionales entre la fibra nerviosa postganglionar y las células epiteliales. Aunque la fibra nerviosa suele terminar cerca de las células de la mucosa no existe un espacio sináptico, en sentido estricto, entre ambas estructuras. La implicación funcional de esta organización anatómica es que los transmisores son liberados en el espacio extracelular y se difunden hasta las células cercanas donde pueden ejercer una acción dependiendo de la presencia de receptores celulares apropiados. La ventaja obvia de esta sinapsis regional es que permite la activación de varias células y quizá varios tipos de ellas sin necesidad de formar nuevas sinapsis cada vez que las células del epitelio se renueven (Hersey & Sachs, 1995).

Como cabría esperar en un sistema entérico tan complejo, se han identificado más de 20 neurotransmisores diferentes (Gibbins, 1990; Bornstein & Furness, 1992; Sternini, 1992; Surprenant, 1994; Schemann et al., 1995; Goyal & Hirano, 1996). Entre los neurotransmisores detectados se encuentran, por ejemplo, acetilcolina, noradrenalina, encefalinas, serotonina, somatostatina, VIP, NPY, SP, CCK, CGRP, GRP y óxido nítrico (Bornstein & Furness, 1992; Brooks & Costa, 1994; Schemann

et al., 1995). Una característica importante, en este sentido, es que las neuronas entéricas contienen dos o más neurotransmisores; en la mayoría de los casos un neurotransmisor clásico (acetilcolina o noradrenalina) y uno o más neuropéptidos. Se desconoce todavía si estos transmisores se liberan simultánea o diferencialmente. Si el caso fuera este último existe la posibilidad de que una única fibra nerviosa afecte a múltiples funciones. Además dado que las fibras nerviosas de las neuronas entéricas presentan muchas ramificaciones a lo largo del axón, la liberación del transmisor puede ocurrir a lo largo de toda la extensión recorrida por el mismo y, por tanto, afectar a amplias regiones del intestino (Bornstein & Furness, 1992; Surprenant, 1994; Hersey & Sachs, 1995; Schemann et al., 1995).

2.3.- Digestión y absorción en el tubo digestivo

La digestión es el proceso en virtud del cual el material alimenticio ingerido es descompuesto en productos más simples que puedan ser distribuidos y utilizados por las células del organismo. Básicamente, la alimentación de los mamíferos consiste de seis clases de sustancias químicas: carbohidratos, proteínas, grasas, vitaminas, minerales y agua. Sólo las tres primeras deben experimentar digestión química para transformarse en compuestos absorbibles por el intestino. Este proceso es realizado por las enzimas liberadas en los distintos segmentos del tubo digestivo (González, 1994; Martín & Soto, 1995; Guyton, 1996).

Todos los macronutrientes que necesitan digestión son combinaciones de productos más sencillos: los carbohidratos, combinaciones de monosacáridos, las grasas, combinaciones de ácidos grasos con glicerol, y las proteínas, combinaciones de aminoácidos. Normalmente, estas combinaciones se producen por condensación, es decir, por la pérdida de moléculas de agua. Por ello, el papel esencial de las enzimas digestivas consiste en devolver las moléculas de agua perdidas logrando la separación de estos productos en sus componentes simples. Este proceso se conoce como hidrólisis y es el mecanismo principal de la digestión (Curtis & Barnes, 1995; Martín & Soto, 1995).

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

Los carbohidratos de la dieta normalmente se presentan en forma de disacáridos o polisacáridos. Entre los principales disacáridos se encuentran la *maltosa*, formada por dos moléculas de glucosa, la *sacarosa*, formada por una molécula de glucosa y otra de fructosa, y la *lactosa*, formada por una molécula de glucosa y otra de galactosa (Curtis & Barnes, 1995; Martín & Soto, 1995). El polisacárido más importante es el *almidón* y constituye la principal fuente de glucosa para el ser humano (Curtis & Barnes, 1995).

Todas las grasas de la alimentación son grasas neutras (*triglicéridos*), es decir, combinaciones de tres ácidos grasos con una molécula de glicerol (un carbohidrato soluble también conocido como glicerina). Estas grasas a su vez pueden ser saturadas (grasas animales y sus derivados) o no saturadas (aceites vegetales). Las primeras, formadas por ácidos grasos sin enlaces dobles entre sus átomos de carbono, suelen ser sólidas a temperatura normal, mientras que las no saturadas, formadas por ácidos grasos con enlaces dobles entre sus átomos, suelen ser líquidas a estas temperaturas (Carey et al., 1983; Carlson, 1993; Curtis & Barnes, 1995). El *colesterol*, aunque no se parece a las grasas a nivel estructural, se agrupa con ellas porque comparte otras características. Está formado por ácidos grasos saturados y puede obtenerse de la dieta o ser sintetizado en el hígado (Curtis & Barnes, 1995).

Las proteínas son polímeros de moléculas ricas en nitrógeno dispuestas en una secuencia lineal. Estas moléculas, llamadas *aminoácidos*, pueden combinarse para formar grandes cadenas (proteínas) o cadenas más pequeñas (péptidos). Tanto unas como otras resultan de la combinación de unos 20 aminoácidos diferentes, por tanto, la variedad de proteínas y péptidos posibles es muy elevada (Curtis & Barnes, 1995).

La digestión de los alimentos se inicia en la boca con la masticación. La disgregación mecánica de la comida facilita su impregnación con la saliva liberada por las glándulas salivales que, además de lubricar la mezcla y facilitar así la deglución, contiene enzimas (como la *ptialina*, una alfa-amilasa, o la lipasa lingual)

que inician la digestión química de los almidones y las grasas (Carey et al., 1983; González, 1994; Curtis & Barnes, 1995; Martín & Soto, 1995). Esta digestión, no obstante, al menos para los carbohidratos, no supone más del 5 al 10 % (Jiménez, 1994b).

En el estómago los alimentos se disponen en el corpus en círculos concéntricos. A medida que el estómago se llena se producen oleadas constrictoras débiles, denominadas ondas de mezcla, que favorecen la combinación de los alimentos con las secreciones gástricas facilitando así la fragmentación de la comida (por la acción del ácido clorhídrico principalmente) y la actividad de las enzimas (Leeson y cols., 1990; González, 1994; Curtis & Barnes, 1995). En el corpus y fundus del estómago continúa la digestión de los carbohidratos iniciada en la boca por acción de la propia *amilasa salivar*. Sin embargo, cuando los alimentos se han mezclado por completo la enzima es desactivada por el ácido clorhídrico y la digestión de estos macronutrientes en la cavidad gástrica cesa. De cualquier forma, antes de que esto ocurra se habrán hidrolizado, principalmente hasta maltosa, del 30 al 50 % de los almidones ingeridos (Ross y cols., 1992; Jiménez, 1994b). En el estómago, además, se inicia la digestión de las proteínas por acción de la *pepsina* la cual es responsable del 10 al 30 % de su digestión total (Jiménez, 1994b; Martín & Soto, 1995; Guyton, 1996). También a este nivel se inicia la digestión de las grasas. Este proceso se lleva a cabo por la lipasa gástrica (*tributirasa*) y el grado de digestión es tan pequeño que carece de importancia (Carey et al., 1983; Jiménez, 1994b; Guyton, 1996).

A medida que la digestión avanza, el alimento se convierte en el estómago en una papilla semilíquida denominada *quimo* que es propulsada hacia el intestino delgado donde se completa el proceso iniciado en la boca y el estómago. La digestión de los carbohidratos se continúa en el duodeno por la *amilasa pancreática* gracias a la cual finalmente todos los almidones ingeridos son convertidos en maltosa y otros polímeros pequeños de glucosa. Estos productos junto con otros disacáridos son transformados en monosacáridos por las enzimas del epitelio intestinal (*lactasa*, *sacarasa*, *maltasa* y *alfa-dextrinasa*) y son absorbidos inmediatamente hacia la

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

sangre del sistema portal (González, 1994; Jiménez, 1994c; Martín & Soto, 1995; Guyton, 1996). En el intestino delgado se lleva a cabo la mayor parte de la digestión de las proteínas. Cuando estos nutrientes dejan el estómago se encuentran en forma de grandes polipéptidos pero inmediatamente después de entrar en el duodeno las enzimas pancreáticas *tripsina*, *quimiotripsina* y *carboxipeptidasa* inician su desdoblamiento parcial. Sin embargo, con ello generalmente las proteínas sólo llegan a convertirse en péptidos de cadena corta. Un paso adicional es realizado por enzimas liberadas por células epiteliales del duodeno y yeyuno: *aminopolipeptidasas* y *dipeptidasas*. Ambas logran desdoblar los péptidos en tripéptidos, dipéptidos e incluso en aminoácidos. Estos productos pueden atravesar fácilmente la membrana luminal de la célula epitelial y, ya en el interior, múltiples *peptidasas* terminan el proceso. Finalmente, los aminoácidos pasan por el lado opuesto de la célula epitelial hacia la sangre (González, 1994; Jiménez, 1994c; Martín & Soto, 1995; Guyton, 1996). Dado que las grasas son insolubles en agua, antes de ser digeridas deben experimentar emulsificación. Este proceso que es realizado por la bilis liberada en el intestino delgado consiste en la separación de los grandes glóbulos de grasa en glóbulos menores de manera que se facilite la acción digestiva de las enzimas. La principal enzima para la digestión de las grasas (triglicéridos y colesterol) es la *lipasa pancreática* aunque también la *lipasa intestinal* tiene un pequeño papel (Carey et al., 1983; González, 1994; Jiménez, 1994c; Martín & Soto, 1995; Guyton, 1996).

El conjunto de moléculas que va formándose como resultado de la digestión es progresivamente absorbido por el sistema circulatorio del aparato gastrointestinal. El estómago es un área de escasa absorción dado que carece de vellosidades y que sus células epiteliales presentan uniones estrechas. Sólo cantidades pequeñas de sustancias muy liposolubles, como el alcohol, sales y algunos fármacos (aspirina), pueden absorberse. Tampoco en el intestino grueso se absorben prácticamente nutrientes. A este nivel, sin embargo, sí se captan grandes cantidades de agua y minerales, sobre todo en la mitad proximal del colon, también llamada colon absorbente (Ross y cols., 1992; Geneser, 1993; Kararli, 1995; Martín & Soto, 1995).

La absorción de nutrientes es un proceso que se lleva a cabo casi íntegramente en el intestino delgado. Esta tarea es realizada por los enterocitos (células absorbentes cilíndricas) que revisten las vellosidades, principalmente del duodeno y yeyuno. A su interior llegan los nutrientes tanto por simple difusión como por transporte activo (Grossman, 1967; Ross y cols., 1992; Geneser, 1993; González, 1994; Nutting et al., 1999; Raybould, 1999). Una vez en el citoplasma los nutrientes son liberados hacia la sangre, excepto las grasas que pasan principalmente al sistema linfático en forma de *quilomicrones*. Estos productos circulan libremente por los conductos linfáticos desde donde son vertidos al sistema sanguíneo y repartidos por todo el organismo (Grossman, 1967; Carey et al., 1983; Felber & Golay, 1995; Hadley, 1997; Nutting et al., 1999; Raybould, 1999).

2.4.- Algunos aspectos relacionados con el metabolismo

Los alimentos una vez digeridos y absorbidos en el tracto gastrointestinal son distribuidos por todo el cuerpo donde son metabolizados. El metabolismo puede definirse como el conjunto de cambios químicos que sufren los macronutrientes en el interior de las células del organismo. Está constituido por dos procesos principales, catabolismo y anabolismo, cada uno de los cuales está compuesto, a su vez, por numerosas reacciones químicas. Específicamente, el anabolismo, conocido también como biosíntesis, hace referencia al conjunto de reacciones químicas que realiza una célula con el fin de fabricar sustancias. Por su parte, el catabolismo, el proceso contrario, se define como la suma de todas las reacciones químicas que ocurren dentro de una célula con el fin de obtener energía utilizable; para ello, por lo general, las moléculas grandes se desdoblán en partes más pequeñas (Curtis & Barnes, 1995; Madigan et al., 1997).

Uno de los efectos más inmediatos de la presencia de nutrientes en la sangre es la liberación de insulina desde las células β del páncreas. Esta hormona, que se reparte inmediatamente por todo el organismo, hace posible la utilización de la energía recién absorbida por las células del cuerpo (Woods, 1991; Carlson, 1993;

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

Langhans, 1996). Esto es así porque la glucosa, el sustrato principal, requiere de un mecanismo de transporte activo para atravesar la membrana celular. Dicho mecanismo, excepto en el cerebro, está controlado por los receptores de insulina y, por tanto, la glucosa sólo puede entrar en la mayoría de los tejidos cuando la hormona está presente (Carlson, 1993; Felber & Golay, 1995).

Muchos de los nutrientes absorbidos en el intestino, entre la mitad y las tres cuartas partes, son captados y almacenados temporalmente por las células hepáticas bajo la acción de la insulina (Carlson, 1993; Hadley, 1997). El principal producto almacenado en el hígado es el glucógeno, un polisacárido formado por subunidades de glucosa cuya síntesis ocurre a partir de monosacáridos, como la fructosa o la propia glucosa, y de productos derivados de algunos aminoácidos. La formación de glucógeno y su depósito en las células hepáticas proporciona una reserva de carbohidratos rápidamente utilizables para la producción de energía (Stricker & Verbalis, 1992; Geneser, 1993; Felber & Golay, 1995; Hadley, 1997; Soucy & Leblanc, 1999a). Las células hepáticas también almacenan vitaminas (A, B₁₂, ácido fólico y D) de forma que se asegura su presencia en estados de carencia. El resto de los nutrientes pasan del hígado a la circulación general donde son utilizados por otras células como sustratos energéticos o como elementos estructurales (Ross y cols., 1992; Geneser, 1993; Hadley, 1997).

La energía absorbida desde el tubo digestivo y no utilizada por las células del organismo es almacenada, además de en el hígado, en los músculos y tejido adiposo (Stricker & Verbalis, 1992; Carlson, 1993; Felber & Golay, 1995; Hadley, 1997). Estos depósitos se nutren básicamente de carbohidratos y grasas mientras que los aminoácidos son utilizados, sobre todo, como elementos estructurales en la síntesis de proteínas y particularmente en las células musculares (Hadley, 1997). En el tejido adiposo la insulina promueve tanto la incorporación de glucosa al interior de los adipocitos como su posterior conversión en glicerol. Asimismo, actuando sobre enzimas localizadas en el endotelio de los capilares (lipoproteína lipasa), induce la liberación de ácidos grasos desde los quilomicrones. Estos ácidos, una vez libres, son recogidos por las células adiposas donde se combinan con el glicerol para formar

triglicéridos, los cuales, constituyen la principal reserva de energía a largo plazo (Stricker & Verbalis, 1992; Carlson, 1993; Felber & Golay, 1995; Guyton, 1996; Hadley, 1997).

En comparación con el tejido adiposo, la capacidad de los músculos para almacenar energía es muy limitada, sirviendo básicamente como combustible para la producción rápida de trabajo muscular (Carlson, 1993; Hadley, 1997). Este almacenamiento, en forma de glucógeno, está fomentado igualmente por la insulina que hace posible el transporte de aminoácidos y glucosa hacia el interior de las células musculares (Stricker & Verbalis, 1992; Felber & Golay, 1995; Hadley, 1997). Aunque el mecanismo a través del cual los aminoácidos se convierten en proteínas en el músculo es desconocido, la energía que se necesita para dicha actividad metabólica, al parecer, procede de la glucólisis y la fosforilación oxidativa de derivados de la glucosa (Hadley, 1997).

Así pues, en el organismo existen dos sistemas de reserva, uno a corto plazo, situado en las células del hígado y los músculos, y otro a largo plazo localizado en el tejido adiposo (Carlson, 1993).

A medida que los nutrientes son almacenados y sus concentraciones en plasma vuelven a la normalidad, la insulina deja de liberarse (Carlson, 1993; Felber & Golay, 1995). En este periodo, además, el sistema parasimpático se desactiva y es la actividad simpática la que predomina. Esta última, implicada en convertir las reservas energéticas en nutrientes utilizables por las células en periodos de ayuno, induce la liberación de adrenalina y glucagón desde la médula adrenal y el páncreas respectivamente. En el hígado, el glucagón promueve la transformación de glucógeno en glucosa que una vez presente en la sangre es utilizada por el cerebro como fuente de energía (Carlson, 1993; Felber & Golay, 1995). En este periodo, dado que la insulina está ausente, este órgano es el único que puede utilizar la glucosa ya que no necesita de la hormona para incorporarla a sus células. El resto de los tejidos, aunque la glucosa está presente en la circulación, no pueden hacer uso de ella y, consecuentemente, han

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

de nutrirse de las grasas almacenadas en el tejido adiposo (Carlson, 1993; Felber & Golay, 1995).

En el organismo existen básicamente dos tipos de tejido adiposo: tejido adiposo blanco y tejido adiposo pardo. Ambos tipos están inervados por fibras simpáticas y ambos tienen capacidad para almacenar grasas bajo la acción de la insulina. Sin embargo, mientras que los sustratos lipídicos del tejido adiposo blanco se utilizan para nutrir al resto de las células del cuerpo, los almacenados en el tejido pardo se usan básicamente para generar calor (Penicaud et al., 1996). Consecuentemente, durante el ayuno sólo el tejido blanco es activado (directamente por el sistema simpático y por la adrenalina y glucagón) para convertir los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol. Estos productos, liberados a la sangre, son fácilmente metabolizables por todas las células del cuerpo excepto por las del cerebro (Carlson, 1993; Penicaud et al., 1996). Estas células cerebrales se nutren de la glucosa y, si el ayuno se prolonga y las reservas a corto plazo del hígado se agotan, se valen de las cetonas sintetizadas en las células hepáticas a partir de los ácidos grasos presentes en la sangre (Carlson, 1993).

2.5.- Control nervioso de la función gastrointestinal

Aunque el SNE puede funcionar “independientemente” del SNC, éste último tiene un importante papel en coordinar sus funciones (Rogers et al., 1995; Goyal & Hirano, 1996). El control central del sistema digestivo se realiza a través de nervios simpáticos y parasimpáticos que constituyen la inervación extrínseca de dicho sistema (Loewy, 1990a; Gibbins, 1990; Mayer & Raybould, 1990; Häbler et al., 1992; Sternini, 1992; Qian et al., 1996; Rogers et al., 1996; Aziz & Thompson, 1998).

La inervación simpática ocurre a través de los nervios espláncnicos mayor, menor y lumbares (Gibbins, 1990; Loewy, 1990a; Häbler et al., 1992). Las fibras preganglionares de estos nervios, originados en la médula espinal, proyectan a

ganglios prevertebrales situados en las cercanías de la aorta abdominal. Aquí conectan con las neuronas postganglionares que envían sus proyecciones a los distintos órganos. Concretamente desde el ganglio celíaco y mesentérico superior las fibras se dirigen a *segmentos proximales e intermedios del tracto gastrointestinal, al hígado, a la vesícula biliar y al páncreas*. Por el contrario, las del ganglio mesentérico inferior, también llamado hipogástrico, conectan con los segmentos distales del tubo digestivo: *colon sigmoide, recto y esfínter anal* (Gibbins, 1990; Loewy, 1990a; Zhang et al., 1991; Borstein & Furness, 1992; Häbler et al., 1992; Gabella, 1995; Penicaud et al., 1996; Jansen et al., 1997). Por su parte, las fibras simpáticas que controlan la actividad de las *glándulas salivares* se originan en segmentos torácicos de la columna intermediolateral de la médula espinal (ME). Estas fibras se incorporan a la cadena simpática y terminan conectando con neuronas postganglionares situadas en el ganglio cervical superior. Dichas neuronas inervan las células secretoras de las glándulas parótida y submandibular pero no las de las glándulas sublinguales (Gibbins, 1990; Ross y cols., 1992).

La inervación secretomotora *parasimpática* de las *glándulas submandibular y sublingual* se origina en el núcleo salival superior del nervio facial. Las fibras preganglionares abandonan el nervio en la cuerda timpánica que se une al nervio lingual para alcanzar el ganglio submandibular desde donde las fibras alcanzan las glándulas. Por su parte la *glándula parótida* está inervada por fibras que surgen del núcleo salival inferior. Estas fibras se dirigen hacia el ganglio ótico a través de la rama timpánica del nervio glossofaríngeo y del nervio petroso superficial menor. Aquí conectan con las neuronas postganglionares que envían sus axones hacia la glándula a través del nervio auriculotemporal (Nicholson & Severin, 1981; Brodal, 1992; Heimer, 1995).

Los extremos distales del intestino (regiones descendente, sigmoidea, rectal y anal del intestino grueso) están controlados por los nervios pélvicos, implicados básicamente en el reflejo de defecación (Loewy, 1990a; Gabella, 1995; Aziz & Thompson, 1998). Salvo esta pequeña contribución sacral, casi toda la inervación parasimpática del tracto digestivo es vagal (Guyton, 1996).

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

Las eferencias vagales al tracto gastrointestinal ocurren principalmente en el esófago y estómago aunque pueden extenderse hasta segmentos proximales del intestino delgado y partes del colon (Gibbins, 1990). Las fibras vagales también controlan algunas vísceras relacionadas con el sistema digestivo como la vesícula biliar y el páncreas (la inervación del hígado por fibras eferentes vagales no está del todo clara (Gibbins, 1990; Penicaud et al., 1996; Jansen et al., 1997; Okita et al., 1997).

La principal fuente de neuronas eferentes pregangliónicas vagales que proyectan a los órganos viscerales abdominales es el núcleo dorsomotor del vago (NDMV). Este núcleo se localiza en el bulbo raquídeo y mantiene una estrecha asociación anatómica y funcional con los principales núcleos en los que terminan las aferencias sensoriales originadas en las vísceras abdominales (el NTS caudal y AP). Por ello estas regiones han sido agrupadas y referidas como complejo vagal dorsal (Loewy & Spyer, 1990; Leslie et al., 1992; Powley et al., 1992; Hardy, 1995; Ladic & Buchan, 1996; Aziz & Thompson, 1998). Las dendritas de las neuronas pregangliónicas del NDMV penetran en el NTS caudal y AP y una pequeña proporción de ellas tiene contactos monosinápticos con las aferencias vagales. Sin embargo, la mayoría de estas células conecta con interneuronas que, a su vez, han establecido contacto con aferencias vagales o de otra naturaleza (Sawchenko, 1983; Shapiro & Miselis, 1985b; Leslie et al., 1992; Powley et al., 1992; Cunningham et al., 1994; Ladic & Buchan, 1996; Aziz & Thompson, 1998; Zhang, X. et al., 1998). Las dendritas del NDMV pueden llegar incluso hasta la capa ependimal del cuarto ventrículo e inclusive adentrarse en él. Estas proyecciones a áreas de baja barrera hematoencefálica pueden permitir una modulación humoral directa de la actividad del núcleo (Shapiro & Miselis, 1985b; Leslie et al., 1992).

Las conexiones entre el AP/NTS caudal y el NDMV constituyen el sustrato anatómico de numerosos reflejos que coordinan las funciones digestivas (Wyrwicka & García, 1979; Powley, 1989, 2000; Powley et al., 1992; Rogers & Hermann, 1992; Kobashi et al., 1993; McCann & Rogers, 1994; Adachi et al., 1995; Barber et al.,

1995; Rogers et al., 1995; Ladic & Buchan, 1996; Partosoedarso & Blackshaw, 1997; Zhang et al., 1999). No obstante, aunque las funciones digestivas básicas pueden mantenerse a través de reflejos vago-vagales troncoencefálicos estos reflejos son modulados por estructuras superiores (Powley, 1989; 2000; Rogers & Hermann, 1992; Zhang et al., 1999).

Consecuentemente, se ha demostrado que el NDMV está sometido a proyecciones descendentes desde varias estructuras prosencefálicas, la mayoría de las cuales recibe información desde el NTS. Estas estructuras, por tanto, pueden influir en la actividad motora vagal y como consecuencia pueden ser importantes en el control central de los procesos digestivos que ocurren en condiciones normales o en circunstancias como el estrés, el miedo o la ansiedad (Sawchenko, 1983; Altschuler et al., 1992; Leslie et al., 1992; Zhang et al., 1999). Asimismo, estas proyecciones descendentes son responsables de los cambios en la función digestiva que se producen durante la fase cefálica de la digestión o el sueño (Powley, 1989, 2000; Rogers & Hermann, 1992; Rogers et al., 1995; Zhang et al., 1999).

III.- Implicación del sistema gastrointestinal en la Nutrición.

La conducta de Nutrición está determinada por numerosos y complejos mecanismos en los que participan sistemas tanto centrales como periféricos (Le Magnen, 1992; Schwartz & Moran, 1996; Reid & Hetherington, 1997; Lindén Hirschberg, 1998; Smith, 1998a,b). Tradicionalmente, las teorías periféricas del control de la ingesta han enfatizado la importancia de las señales originadas a diferentes niveles del sistema digestivo. Así, se ha destacado el papel de factores tales como el sabor de los alimentos, la distensión y tasa de vaciado gástrico, la tasa de absorción de nutrientes o el papel de las hormonas gastrointestinales. En la actualidad se acepta que, al menos, algunos aspectos de la Nutrición pueden estar mediados por sistemas sensoriales neurales y humorales originados a lo largo del sistema orofaríngeo y gastrointestinal (Smith, 1983, 1998b; Deutsch, 1990; Le Magnen, 1992; Rayner, 1992; Ritter, R. C. et al., 1992; Ritter, S. et al., 1992; Schwartz & Moran, 1996; Reid & Hetherington, 1997; Davis, 1999).

La implicación de la *estimulación orosensorial* en la Nutrición ha sido defendida por varios autores (Pavlov, 1910; Davis & Smith, 1990; Berridge, 1991; Swithers et al., 1991; Le Magnen, 1992; Mook et al., 1992; Swithers & Hall, 1994; Poothullil, 1995a, b; Swithers, 1996). Aunque esta información no parece relevante en la sensación de hambre, sí puede ser importante en otros procesos relacionados con el inicio de la ingesta. Así, el olfato, el gusto o la vista actúan como sentidos claves en el apetito (Pavlov, 1910; Le Magnen, 1992; Carlson, 1993; Hetherington, 1996; Cecil et al., 1998; Davis, 1999). Éste puede entenderse como una combinación

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

de la estimulación interna fisiológica y de la información sensorial procedente de las propiedades hedónicas o agradables del alimento (Kissileff & Van Itallie, 1982; Le Magnen, 1992, 1999). Por consiguiente, los organismos pueden ingerir alimentos no sólo como resultado de las demandas de energía, sino, también en respuesta a otros factores no relacionados directamente con una reducción en el déficit de nutrientes (Davis, 1999).

La influencia de las aferencias orosensoriales en el apetito se ha comprobado, por ejemplo, mediante los llamados estudios de "cafetería". En estos experimentos se observa que la variedad de los sabores, en sí, produce un incremento significativo de la ingesta con respecto a las dietas no variadas (Novin, 1988; Martin et al., 1991; Dibattista & Sitzer, 1994; Rolls 1997). Asimismo, algunos trabajos ponen de manifiesto que, bajo cualquier estado de privación, cuanto más apetitosos sean los alimentos presentados, mayor será también la cantidad ingerida. Por tanto, estos estudios, indirectamente, sugieren la acción sinérgica de los estímulos internos y externos en la ingesta (Le Magnen, 1992; Rigaud et al., 1994; Davis, 1999).

La participación de los factores orofaríngeos en procesos de saciedad ha sido examinada generalmente mediante la técnica de "alimentación ficticia", una práctica que impide que el alimento se acumule en el estómago al ser drenado hacia el exterior (Pavlov, 1910; Davis & Campbell, 1973; Gibbs & Falasco, 1978; Grill & Kaplan, 1992; Davis, 1999). En estudios llevados a cabo en estas circunstancias se observa que, sin embargo, los sujetos experimentales no manifiestan la típica saciedad presente en una situación normal. A diferencia de ello, el tamaño de la comida ingerida es mucho mayor y el tiempo transcurrido entre dos comidas consecutivas es mucho más corto, de manera que la frecuencia y cantidad total de alimento ingerido aumenta considerablemente (Pavlov, 1910; Davis & Campbell, 1973; Young et al., 1974; Gibbs & Falasco, 1978; Kraly et al., 1978; Gibbs et al., 1981; Reidelberg et al., 1983; Sclafani & Nissebaum, 1985; Smith, 1998b). Estos resultados ponen de relieve que las señales procedentes de la parte superior del tracto gastrointestinal, por sí solas, no son suficientes para detener la ingesta y producir

saciedad (Davis & Smith, 1990; Martin et al., 1991; Woltman & Reidelberger, 1995; Davis, 1999).

A pesar de todo, numerosos científicos siguen defendiendo la idea de que la experiencia oral durante la ingestión puede ser esencial en la finalización de la misma (Davis & Smith, 1990; Berridge, 1991; Swithers et al., 1991; Le Magnen, 1992; Warwick et al., 1993; Swithers & Hall, 1994; Rigaud et al., 1994; Poothullil, 1995a, b; Swithers, 1996). Esta afirmación se basa fundamentalmente en la existencia de un fenómeno descubierto por Le Magnen y conocido como "*saciedad sensorialmente específica*". Dicho fenómeno consiste en una temprana reducción de la ingesta cuando el alimento ofrecido es siempre el mismo. En cambio, cuando la dieta es variada, la ingesta aumenta y el cese de la conducta consumatoria aparece mucho más tardíamente. En la saciedad sensorialmente específica, por tanto, la experiencia orofaríngea es clave, dado que es la que informa a cerca de qué alimento está siendo ingerido (Le Magnen, 1992; Hetherington, 1996; Swithers, 1996; Vandewater & Vickers, 1996; Rolls, 1997).

Sin embargo, aunque la participación de los factores orofaríngeos en la regulación de la ingesta es posible (queda por determinar su mecanismo y función) ellos, por sí solos, no pueden responder del control de la saciedad y, por tanto, otros segmentos del sistema digestivo deben ser también relevantes (Davis, 1999).

En general, el tracto gastrointestinal no parece ser el factor generador (al menos directamente) de las sensaciones de déficit. Aunque la mayoría de las personas asocian subjetivamente esta sensación con las contracciones gástricas, sujetos humanos a los que se les ha extirpado el estómago por motivos clínicos, siguen sintiendo hambre periódicamente (Grossman, 1967; Le Magnen, 1992; Read et al., 1994). Sin embargo, a diferencia de los factores orofaríngeos, los factores gástricos e intestinales sí parecen determinantes en los mecanismos de saciedad.

El papel del *estómago* en el cese de la ingesta ha sido enfatizado desde hace años a través de las llamadas teorías periféricas de la Nutrición, defendidas por

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

autores como Cannon o Washburn. Estos investigadores proponían que factores tales como las contracciones o la distensión del estómago eran importantes a la hora de señalar la sensación de saciedad (Mordes et al., 1979). Si bien, la primera de las propuestas ha sido totalmente descartada, tanto por estudios clínicos como experimentales, el factor de distensión se ha mantenido como uno de los mecanismos responsables en señalar el cese de la ingesta (Davis & Campbell, 1973; Mordes et al., 1979; Cecil et al., 1998).

La posible contribución de las señales de distensión al fenómeno de saciedad se ha investigado ampliamente usando varias situaciones experimentales (González & Deutsch, 1981; Phillips & Powley, 1996; Smith, 1998b; Davis, 1999). En algunos de estos estudios se utilizan dispositivos que permiten distender la cavidad gástrica (inflando balones, inyectando material no-nutritivo, etc.) en una situación de alimentación ficticia. Dichos trabajos han demostrado que la distensión produce inhibición de la ingesta y que dicha inhibición se elimina por vagotomía (González & Deutsch, 1981). Sin embargo, estos trabajos han sido duramente criticados dado que los efectos sólo se obtienen cuando la distensión es muy severa y, por tanto, el cese de la ingesta puede ser provocado por el malestar producido más que por la propia distensión (Novin, 1983; Smith, 1983, 1988b; Deutsch, 1990; Martin et al., 1991).

La participación de la distensión del estómago en la saciedad a corto plazo, sin embargo, se ha puesto de manifiesto mediante otros diseños experimentales. Así por ejemplo, se ha demostrado que si se aspira una cantidad determinada de alimento durante o inmediatamente después de una comida, el animal aumenta su ingesta hasta recuperar aproximadamente la cantidad retirada (Davis & Campbell, 1973; Deutsch et al., 1978; Wirth & McHugh, 1983; Kaplan et al., 1994; Smith, 1998b; Davis, 1999). Davis & Campbell han propuesto que si los mecanismos responsables de la saciedad fueran químicos u osmóticos el animal no debería ingerir más alimento dado que el material que queda en el estómago debe ser suficiente para producir dichas señales. Dado que no ocurre así, otros factores, entre los que se encuentra una reducción en la distensión del estómago, deben ser los responsables de este efecto (Davis & Campbell, 1973).

Sin embargo, algunos autores afirman que la manipulación del contenido del estómago, tanto por retirada como por infusión, no permite determinar el lugar concreto desde donde se generan las señales. Al retirar alimento del estómago, el vaciado hacia el intestino delgado se modifica debido a que éste depende del volumen, densidad y tipo de nutrientes presentes en la cavidad gástrica (McHugh & Moran, 1979; Gregory et al., 1990; Cunningham et al., 1991; Kaplan et al., 1992, 1994; Maerz et al., 1994; Spiegel et al., 1994; Smith, 1998b). Recientemente, Kaplan y asociados han sugerido que dado que los contenidos gástricos se vierten rápidamente hacia el duodeno las señales responsables de la reingestión tras retirar parte de los contenidos del estómago proceden de niveles gástricos pero también del intestino (Kaplan et al., 1992, 1994; Smith, 1998b). Por tanto, la distensión del estómago puede no ser el único factor responsable de este fenómeno.

La contribución de la distensión gástrica a la saciedad también se ha examinado administrando, oral o intragástricamente, pequeñas cantidades de alimento (“preloads”) antes o durante la aplicación de una comida test (Stacher et al., 1990; Phillips & Powley, 1996; Spiegel et al., 1997; Weller et al., 1997; Davis, 1999). Dado que este tratamiento disminuye la cantidad de alimento ingerido en la siguiente ingesta y que en el estómago no se produce una absorción significativa de nutrientes (Ross y cols., 1992; Geneser, 1993; Kararli, 1995) se ha sugerido que la reducción puede deberse al incremento en la distensión provocado por la comida previa (Davis, 1999). Sin embargo, varios autores han sugerido que en realidad no puede saberse qué cantidad exacta de la primera ingesta permanece en el estómago cuando se ingiere la segunda y, además, la estimulación postgástrica no puede descartarse (Davis, 1999).

Aunque algunos investigadores siguen defendiendo la contribución de la distensión a la saciedad a corto plazo (Phillips & Powley, 1996, 1998; Davis et al., 1997; Rolls et al., 1998; Davis, 1999), en los últimos años, este planteamiento está siendo seriamente cuestionado (Kraly & Gibbs, 1980; Deutsch & González, 1981; Read, 1992; Read et al., 1994; Hout, 1994). Hout ha sugerido que la distensión tiene sólo una pequeña participación en la saciación, al menos en situaciones de

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

ingesta espontánea (Haupt, 1994; Phillips & Powley, 1996). Así, algunos autores han propuesto que desde el estómago deben generarse otras señales, no relacionadas con la distensión, que contribuyan al cese de la ingesta (González & Deutsch, 1981; Deutsch, 1990).

Investigaciones en las que el paso de los nutrientes hacia el intestino se impide por oclusión del píloro, ponen de relieve que tanto el tamaño de la comida como el periodo entre ingesta posterior no difieren significativamente de los que se producen en condiciones normales (Deutsch et al., 1978; Kraly & Smith, 1978; Deutsch & González, 1981, González & Deutsch, 1981; Sclafani & Nissenbaum, 1985; Deutsch, 1990; Rauhoffer et al., 1993; Seeley et al., 1995; Smith, 1998b). Consecuentemente, algunos autores han propuesto que las señales orofaríngeas y las procedentes del estómago son suficientes para producir saciedad a corto plazo y que, por tanto, el contacto preabsortivo intestinal o los estímulos postabsortivos no son estrictamente necesarios para controlar el tamaño de una comida (Deutsch, et al., 1978; Kraly & Smith, 1978; González & Deutsch, 1981; Deutsch, 1990; Rauhofer et al., 1993).

Sin embargo, estos datos han sido reinterpretados en los últimos años por investigadores que han demostrado que durante una ingesta normal, aproximadamente un tercio del alimento ingerido se vacía de la cavidad gástrica al duodeno (Kaplan et al., 1992; Seeley et al., 1995). Esto significa que cuando se ocluye el píloro, al final de la comida el estómago está más distendido y tiene más contenido calórico que cuando el píloro está abierto. Por tanto, si la información química o mecánica (calórica o de distensión) procedente del estómago fuera exclusivamente responsable del cese de la ingesta, éste debería ocurrir mucho antes que en una situación normal dado que esos criterios se alcanzan antes (Seeley et al., 1995; Smith, 1998b).

Por otro lado, estudios más recientes han demostrado que los resultados de la oclusión del píloro no son iguales en todas las condiciones experimentales. Así, Davis y asociados han puesto de manifiesto que cuando los alimentos a ingerir son

alimentos apetitosos, como una combinación de glucosa y sacarina o leche condensada, las cantidades ingeridas en la situación de píloro cerrado son significativamente inferiores a las que ocurren en circunstancias normales (Rauhofer et al., 1993; Davis et al., 1997, 1998; Smith, 1998b; Davis, 1999).

Por todo ello, estos y otros autores han propuesto que es poco probable que los factores pregástricos y gástricos, por sí solos, sean responsables de la saciación en un episodio normal de ingesta (Novin, 1983; Seeley et al., 1995; Davis et al., 1997, 1998; Spiegel et al., 1997; Davis, 1999). Según estos investigadores las señales de saciedad a corto plazo probablemente se originen a varios niveles del sistema digestivo. Sin embargo, determinadas situaciones experimentales, en las que el organismo no puede usar todos los mecanismos de que dispone, exigen la utilización de sólo algunos recursos. Esto no significa que en circunstancias normales sea esto lo que ocurre. Dado que en un periodo normal de ingesta el alimento pasa rápidamente al intestino delgado (Kaplan et al., 1992, 1993b, 1994; Maerz et al., 1994) probablemente las señales originadas a este nivel también sean importantes. Todas ellas se combinarían de manera sinérgica para finalizar la comida de manera óptima (Seeley et al., 1995; Davis et al., 1997, 1998; Feinle et al., 1997; Castiglioni et al., 1998; Smith, 1998a,b; Davis, 1999).

Así pues, la participación de *factores intestinales* en el cese de la ingesta es defendida por muchos autores en la actualidad (Liebling et al., 1975; Novin et al., 1979; Gibbs et al., 1981; Reidelberg et al., 1983, Kaplan et al., 1992, 1994; Seeley et al., 1995; Cook et al., 1997; Davis et al., 1997, 1998; Feinle et al., 1997; Castiglione et al., 1998; Foster et al., 1998; Greenberg, 1998; Phifer & Berthoud, 1998; Davis, 1999). La contribución postgástrica a la saciedad a corto plazo se ha demostrado, generalmente, con estudios en los que, en una situación de alimentación ficticia, se inyectan nutrientes directamente en el duodeno u otros segmentos del intestino. Trabajos de este tipo han puesto de manifiesto que la infusión de dietas líquidas a este nivel inhiben la ingesta siendo la cantidad requerida para ello relativamente pequeña: el 15 % de la cantidad total que los animales necesitan para dejar de comer en condiciones normales (Liebling et al., 1975; Gibbs et al., 1981; Rigaud et al.,

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

1994; Foster et al., 1996; Lucas & Sclafani, 1996a; Greenberg, 1998). Además se ha demostrado que la inhibición generada correlaciona positivamente tanto con el contenido calórico (Greenberg et al., 1990; Rigaud et al., 1994; Foster et al., 1996; Lucas & Sclafani, 1996a), como de la palatabilidad de los alimentos presentados (Rigaud et al., 1994; Foster et al., 1996).

En los últimos años la investigación se ha centrado básicamente en comparar la eficacia de los distintos macronutrientes en la saciedad intestinal y en determinar la localización y naturaleza de los receptores implicados (Ritter, R. C. et al., 1992; Foster et al., 1998; Phifer & Berthoud, 1998). Estos trabajos han confirmado que prácticamente todos los grupos de macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas o grasas) suprimen la ingesta cuando se administran en el intestino delgado, aunque no son equipotenciales. Así, varios estudios demuestran que los ácidos grasos o algunos aminoácidos son más eficaces que infusiones equicalóricas de mono o disacáridos (Greenberg et al., 1990; Ritter, R. C. et al., 1992; Foster et al., 1998; Phifer & Berthoud, 1998).

Sin embargo, como veremos más adelante, algunos autores han propuesto que el cese de la ingesta en estas circunstancias (administraciones intragástricas o intraintestinales de nutrientes) puede obedecer más probablemente a efectos de tipo aversivo de la infusión que a los efectos saciadores (Deutsch, 1990; Ramírez et al., 1997). Por tanto, estos datos deben interpretarse con cautela.

La última etapa de la digestión iniciada en el estómago e intestino ocurre en el *hígado*. Este órgano es el primer lugar a través del cual fluyen la mayoría de los nutrientes a medida que se va produciendo la absorción desde el tubo digestivo (Smith, 1983; Martin et al., 1991; Schwartz & Moran, 1996; Geiselman, 1996). Este hecho ha conducido a que algunos autores propongan a esta estructura como un lugar importante desde donde se generan las señales de saciedad e incluso de hambre (Novin, 1983; Smith, 1983; Tordoff & Friedman, 1986; Langhans, 1996; Geiselman, 1996).

El primer autor en sugerir que el hígado tiene un importante papel en el control de la ingesta de alimento fue Russek (citado por Mordes et al., 1979). Este investigador, a principios de la década de los setenta, comprobó que la administración intraperitoneal de glucosa inhibía la ingesta (en perros) mucho más efectivamente que las mismas dosis administradas intravenosamente. Sugirió que la infusión intraperitoneal presumiblemente era captada por los capilares esplácnicos y de ahí transportada hacia el hígado donde ejercía su efecto (Kissileff & Van Itallie, 1982; Novin, 1983; Langhans, 1996; Baird et al., 1997). Aunque estos resultados no siempre han sido corroborados, varios autores, en la actualidad, defienden la implicación del hígado en procesos de saciedad (Novin, 1983; Tordoff & Friedman, 1986; Langhans, 1996; Baird et al., 1997). Así por ejemplo, Tordoff & Friedman (1986), entre otros, han demostrado que las infusiones portales de glucosa, dentro de un rango fisiológico, suprimen la ingesta de alimento aunque en menor grado que las inyecciones intraintestinales (Novin, 1983; Martin et al., 1991; Ritter, R. C. et al., 1992; Baird et al., 1997). Por tanto, y dada la existencia de fibras vagales glucosensitivas, el hígado también podría ser importante en generar señales de saciedad desde la periferia (Nijjima, 1981, 1983; Martin et al., 1991).

Asimismo, algunos autores han tratado de involucrar al hígado en los mecanismos responsables del inicio de la ingesta de nutrientes (Langhans, 1996; Horn & Friedman, 1998a,b). Los primeros trabajos al respecto encontraron que la ingesta en respuesta a fármacos que bloquean el metabolismo de los ácidos grasos se altera profundamente por la vagotomía de la rama hepática (Martin et al., 1991; Ritter, S. et al., 1992). Sin embargo, trabajos posteriores, en los que se seccionan las distintas ramas del vago por separado o en combinación, han demostrado que dicha rama es necesaria, aunque no suficiente, para eliminar el efecto. Así pues, otros niveles del tracto gastrointestinal también deben ser importantes (Ritter, S. et al., 1992).

No obstante, a pesar de estos datos, algunos autores cuestionan la implicación del hígado en la ingesta de alimento dado que la denervación o trasplante de esta

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

estructura tiene muy poca repercusión en estos procesos (Martin et al., 1991; Bellinger et al., 1993, 1994, 1997).

En conjunto, todos estos estudios vienen a demostrar que la finalización de una comida puede ser el resultado de estímulos que actúen a varios niveles del tracto gastrointestinal. Tanto la cavidad orofaríngea, como el estómago o el duodeno parecen relevantes en producir dichas señales, por lo que es lógico pensar que en circunstancias normales varios segmentos del tracto gastrointestinal interactúan para controlar esta función (Reidelberger et al., 1983; Martin et al., 1991; Chavez et al., 1997). Como proponen Reidelberg y colaboradores, quizá los mecanismos pregástricos y gástricos sean más importantes en producir saciedad durante la ingestión y un breve periodo posterior y los mecanismos postgástricos se hagan más importantes a medida que los contenidos del estómago se liberan hacia el intestino delgado (Reidelberg et al., 1983).

En las últimas décadas ha sido especialmente intensa la investigación relacionada con la implicación de *factores hormonales* en la regulación de la conducta nutritiva (Morley, 1980; 1989, 1990; Leibowitz, 1992; Rowland et al., 1996, Lindén Hirschberg, 1998; Woods et al., 1996, 1998a,b). Estos factores generalmente son subdivididos entre reguladores a corto plazo y reguladores a largo plazo (Lindén Hirschberg, 1998). Los reguladores a corto plazo son factores que se liberan en respuesta a la ingesta y afectan a este proceso sólo durante el transcurso de una comida (Smith, 1983, 1998a,b; Rowland et al., 1996; Lindén Hirschberg, 1998). Por el contrario, la secreción de los factores reguladores a largo plazo no se modifica necesariamente tras la ingestión sino que generalmente se asocia con cambios metabólicos. En consecuencia el tratamiento crónico con factores reguladores a largo plazo repercute de una manera u otra en el peso corporal; efecto que no se observa con los factores reguladores a corto plazo cuya administración crónica, además, conduce a una tolerancia al efecto inhibitorio (Woods et al., 1996, 1998b; Bernadis & Bellinger, 1998; Friedman, 1998; Lindén Hirschberg, 1998).

En relación con los reguladores a corto plazo, algunos autores han sugerido que las señales de saciedad procedentes del intestino pueden estar mediadas por la liberación de ciertos péptidos gastrointestinales durante el paso del alimento a través del mismo (Gibbs et al., 1979, 1994; Morley, 1980, 1989, 1990; Forbes, 1992; Gibbs & Smith, 1992; Figlewicz et al., 1996; Woods et al., 1996, 1998b). Entre ellos destaca la *colecistoquinina* pero también el *glucagón*, el *péptido liberador de gastrina (GRP)/bombesina*, y más recientemente el *péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)* y la *amilina* (Morley, 1980; Gibbs et al., 1994; Figlewicz et al., 1996; Rowland et al., 1996; Asarian & Geary, 1999; Rushing & Houpt, 1999; Lutz et al., 2000). Dado que todas reducen la ingesta cuando se administran exógenamente se ha propuesto que su liberación preabsortiva puede participar en el cese de la ingesta (Gibbs et al., 1994; Figlewicz et al., 1996; Rowland et al., 1996).

Sin embargo, aunque muchos autores defienden la implicación de estas sustancias en la saciedad, otros sugieren que estos resultados deben tomarse con cautela dado que la reducción en la ingesta observada tras la administración exógena de muchos de ellos (CCK, GLP-1) puede obedecer a efectos aversivos más que a efectos saciadores (Deutsch & Hardy, 1977; Swerdlow et al., 1983; Deutsch, 1990; Stricker & Verbalis, 1992; Van Dijk et al., 1997; Baldwin et al., 1998; Lutz et al., 1998b). Además, muy a menudo, las dosis empleadas en estos estudios son superiores a las fisiológicas, por tanto, los resultados obtenidos pueden obedecer más a efectos farmacológicos de las sustancias que a efectos fisiológicos reales (Geary, 1996).

Entre los factores que afectan a la ingesta a largo plazo destacan la *insulina* y la recién descubierta *leptina* (Woods et al., 1984). Actualmente, no está claro cuál es el mecanismo a través del cual las hormonas reducen la ingesta de alimento. Para unos, es debido al incremento de la efectividad de las señales a corto plazo mencionadas previamente mientras que otros han propuesto que actúan en el cerebro inhibiendo sistemas implicados en la ingesta de alimento o activando aquellos implicados en el cese de la misma (Figlewicz et al., 1996; Woods et al., 1996, 1998b).

IV.- Transmisión de información al sistema nervioso central.

La información periférica de la que se sirve el SNC para controlar y regular la conducta nutritiva debe ser conducida hasta el cerebro donde finalmente es interpretada e integrada. Esta transmisión ocurre básicamente a través de dos vías: una vía neural y otra humoral. Mientras esta última constituye el medio del que se sirven hormonas, nutrientes y fármacos liberados o absorbidos desde el tracto gastrointestinal para alcanzar el cerebro; la neural es la vía a través de la cual llega al cerebro información relacionada con el sabor de los alimentos e información de origen visceral.

Información relacionada con el sabor

El sabor de los alimentos u otros estímulos gustativos depende de la activación conjunta de dos sistemas filogenéticamente muy antiguos: el sistema olfatorio y el sistema gustativo (Spielman, 1998; Höfer et al., 1999). Sin embargo, aunque el gusto y el olfato actúan conjuntamente, e incluso comparten ciertas semejanzas en sus sustratos neurales, la organización anatómica de estos sistemas es significativamente diferente (Schul et al., 1996; Martin, 1998).

En vertebrados, la vía sensorial del gusto se origina en células receptoras localizadas en los *botones gustativos*, unas formaciones distribuidas por la cavidad orofaríngea: lengua, paladar blando, faringe, laringe (especialmente en la epiglotis) y entrada del esófago (Travers & Nicklas, 1990; Lindemann, 1996; Stewart et al., 1997; Spielman, 1998; Yamamoto et al., 1998). Estas células receptoras están en contacto con fibras aferentes que forman parte de tres nervios craneales, *facial*,

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

glosofaríngeo y *vago* (Hamilton & Norgren, 1984; Loewy, 1990b; Norgren, 1995), y que conducen la información hasta el SNC (Kinnamon & Margolskee, 1996; Stewart et al., 1997; Gilbertson, 1998a; González, C. y cols., 1998; Yamamoto et al., 1998).

Dos ramas del nervio facial, la *rama petrosal (superficial) mayor* y la *cuerda timpánica* reciben información desde el paladar blando y los dos tercios anteriores de la lengua respectivamente. El tercio posterior, por el contrario, está innervado por la *rama lingual del glosofaríngeo*. Este nervio también recibe información gustativa de la faringe (a través de la rama tonsilar), aunque la mayor parte de los receptores gustativos de esta estructura junto con los de la laringe, epiglotis y úvula conectan con la *rama laríngea superior del vago* (Hamilton & Norgren, 1984; Loewy, 1990b; Norgren, 1990, 1995; Schiffman & Gatlin, 1993; Bartoshuk et al., 1996; Spielman, 1998). La mayoría de los autores opinan que es poco probable que los botones gustativos faríngeos, laríngeos y palatinos participen en la sensación consciente del gusto tal y como hacen los botones de la cavidad oral. Por el contrario, es más probable que estos receptores estén implicados en reflejos que protejan las vías respiratorias así como en procesos relacionados con la deglución y regulación de la ingesta de agua (Travers et al., 1987; Travers & Nicklas, 1990; Norgren, 1995).

En relación con el sistema gustativo también es importante destacar la información somatosensorial procedente de la cavidad orofaríngea. Esta información es procesada en gran medida por las aferencias de la *rama lingual del trigémino* y por fibras somatosensoriales que transcurren por los tres nervios gustativos, especialmente en la rama lingual del glosofaríngeo (Norgren, 1990, 1995; Halsell et al., 1993; Frank, 2000). Estas fibras somatosensoriales responden a aspectos relacionados con la textura y a las propiedades mecánicas y térmicas de los alimentos (Gilbertson, 1998a; Cruz & Green, 2000).

Los procesos axonales centrales de los nervios gustativos y algunas fibras trigeminales de la rama lingual tienen su primer relevo en el núcleo del tracto solitario (NTS). Esta pequeña estructura localizada en la región dorsomedial del bulbo es un importante centro para toda la información relacionada con el tracto

digestivo (Norgren & Leonard, 1971; Norgren & Pfaffmann, 1975; Beckstead & Norgren, 1979; Contreras et al., 1982; Shapiro & Miselis, 1985b; Barraco et al., 1992; Powley et al., 1992; Andresen & Mendelowitz, 1996).

En el NTS, los nervios gustativos terminan topográficamente siguiendo una distribución rostrocaudal (Contreras et al., 1982; Hamilton & Norgren, 1984; Van der Kooy, et al., 1984; Altschuler et al., 1989, 1992; Jean 1991; Norgren, 1995). La mayor parte de estas proyecciones se concentran en el NTS rostral (NTSr) y son ipsilaterales; sólo una pequeña parte de las aferencias glossofaríngeas y vagales cruzan la línea media para terminar en el NTS contralateral (Beckstead & Norgren, 1979; Kalia & Sullivan, 1982; Hamilton & Norgren, 1984; Wetherston et al., 1998). Los estudios anatómicos y neurofisiológicos ponen de manifiesto que la información gustativa de la lengua y el paladar se concentra rostralmente en el núcleo, mientras que la cavidad oral posterior está representada caudalmente a ésta (Hermann et al., 1983; Hamilton & Norgren, 1984; Ogawa & Hayama, 1984; Ogawa et al., 1984, 1988; Hayama et al., 1985; Altschuler et al., 1992; Halsell et al., 1993; Travers & Norgren, 1995).

En roedores la principal proyección de las neuronas del NTS rostral es el núcleo parabraquial pontino, un núcleo muy relevante en el procesamiento de la información procedente del sistema digestivo (Norgren & Leonard, 1971; Norgren, 1974, 1995; Norgren & Pfaffmann, 1975; Williams et al., 1996; Halsell & Travers, 1997). Sin embargo, sólo aproximadamente el 40 % de las neuronas gustativas pueden activarse antidrómicamente desde el puente (Ogawa et al., 1984; Travers, 1988). El resto de las células contribuyen a un plexo axonal intranuclear denso o a proyecciones a la formación reticular parvocelular situada entre el NTS y el núcleo motor facial, y a la región que rodea al núcleo ambiguo (Hermann et al., 1983; Norgren, 1985; Halsell et al., 1996). En conjunto estas proyecciones locales y caudales participan en actividades reflejas como la deglución o la tos a través de los núcleos motores a los que proyectan (Norgren, 1995; Halsell et al., 1996; González C. y cols., 1998).

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

Las proyecciones desde el NTSr al parabraquial (PB) están parcialmente organizadas. Concretamente, estas fibras terminan principalmente en la división medial del parabraquial pontino, en el área del “waist” y en los dos subnúcleos de la división lateral: el lateral central y el lateral ventral (Hermann et al., 1983; Travers, 1988; Herbert et al., 1990; Whitehead, 1990; Halsell et al., 1996; Harrer & Travers, 1996; Halsell & Travers, 1997; Nishijo & Norgren, 1990, 1997; Kobashi & Bradley, 1998). Desde aquí la información gustativa continúa hacia el prosencéfalo siguiendo dos vías diferentes: una tálamocortical y otra ventral (Norgren, 1974, 1985; Norgren & Pfaffmann, 1975; Block & Schwartzbaum, 1983; Yamamoto et al., 1984; González C. y cols., 1998; Bianchi et al., 1998). La primera de ellas proporciona la base para la representación talámica y cortical de la sensibilidad gustativa mientras que la segunda constituye una vía a través de la cual la información gustativa puede alcanzar centros diencefálicos y prosencefálicos relacionados con la ingesta de comida y agua, así como con aspectos afectivos y mnemónicos del sentido del gusto (Norgren & Leonard, 1971; Yamamoto et al., 1984; Berridge, 1996; González C. y cols., 1998).

La vía tálamocortical se dirige bilateralmente a la región conocida como núcleo gustativo talámico, también denominado región parvocelular del núcleo ventral posteromedial (VPMpc) (Norgren & Leonard, 1971; Norgren & Pfaffmann, 1975; Cechetto & Saper, 1987; Norgren, 1995; Price, 1995; Lenz et al., 1997; Nakashima et al., 2000). Desde aquí las aferencias gustativas ascienden hacia la corteza cerebral siguiendo una trayectoria similar a la de otras proyecciones del tálamo ventral. Las fibras pasan rostralmente a través de la zona incierta, donde pueden acabar algunas aferencias, y entran en la cápsula interna para finalmente, rodeando al claustró, dirigirse a la corteza insular (Norgren, 1985, 1995; Frey & Petrides, 1999; Scott & Plata-Salamán, 1999). En ella las aferencias finalizan en una delgada banda de la *corteza insular agranular* situada dorsalmente a la cisura rinal y a ambos lados de la arteria cerebral media. Esta región también se conoce como corteza insular disgranular y se sitúa dorsalmente a la corteza insular agranular ventral (Yamamoto et al., 1980; Cechetto & Saper, 1987; Norgren, 1985, 1995; Ogawa et al., 1992; Hanamori et al., 1997; Reilly, 1998; Nakashima et al., 2000).

La corteza gustativa también recibe proyecciones directas del PB (Saper & Loewy, 1980; Fulwiler & Saper, 1984; Norgren, 1985, 1995; Price, 1995; Saper, 1995a). En concreto estas aferencias proceden de células de la subdivisión medial, del área waist y de los subnúcleos ventral lateral y medial externo (Fulwiler & Saper, 1984; Saper, 1995a); sin embargo, la naturaleza gustativa de las mismas no ha sido demostrada (Norgren, 1995; Saper, 1995a).

En la *ruta ventral* las fibras cursan ventrolateralmente a través de la zona incierta y la cápsula interna para distribuirse ampliamente por el prosencéfalo ventral ipsilateral. Las proyecciones más intensas se dirigen a la división medial del núcleo central de la amígdala, (CeM) al núcleo del lecho de la estría terminal y al área hipotalámica lateral (Norgren & Pfaffmann, 1975; Block & Schwartzbaum, 1983; Holstege, 1990; Törk et al., 1990; Bernard et al., 1993; Aldén et al., 1994; Bester et al., 1997; Nakashima et al., 2000). Otras proyecciones alcanzan también la corteza cerebral, la sustancia innominada, la zona incierta, el vermis cerebelar y otros núcleos de la amígdala (Block & Schwartzbaum, 1983; Saper & Loewy, 1980; Fulwiler & Saper, 1984; Norgren, 1985; Törk et al., 1990; Bernard et al., 1993; Aldén et al., 1994; Reilly, 1998).

Los distintos niveles del sistema gustativo central forman conexiones entre sí así como con prácticamente cada uno de los relevos gustativos que le envía fibras (Norgren, 1995). No obstante, la naturaleza gustativa de estas conexiones sólo se ha documentado en algunos casos; la vasta mayoría de estos datos son estrictamente anatómicos (Norgren, 1995).

Para procesar la información olfatoria existen al menos dos sistemas sensoriales anatómica y funcionalmente separados: un *sistema olfativo principal* y un *sistema olfativo accesorio*. La percepción de los olores tiene lugar a través del sistema olfativo principal (Price, 1990; Axel, 1995; Shipley et al., 1995; Hildebrand & Shepherd, 1997; Spielman, 1998). Este sistema comienza periféricamente en el *epitelio olfatorio*, un órgano especializado situado principalmente en el techo de cada

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

cavidad nasal aunque también ocupa la superficie superior del tabique nasal, medialmente, y los cornetes superior y medio, lateralmente (Benignus & Prah, 1982; Bruch et al., 1988; Price, 1990; Schiffman & Gatlin, 1993; Axel, 1995; Heimer, 1995; Shipley et al., 1995; Mombaerts, 1999).

Los axones de las neuronas receptoras de cada epitelio proyectan a través del primer nervio craneal al bulbo olfatorio principal ipsilateral, una formación localizada justo encima de la cavidad nasal (Benignus & Prah, 1982; Price, 1990; Schiffman & Gatlin, 1993; Buck, 1996). Esta estructura proyecta a varias regiones del hemisferio ipsilateral que se conocen colectivamente como corteza olfativa primaria y que incluye el *núcleo olfatorio anterior*, la *corteza olfatoria rostral* y *corteza olfatoria lateral* (Price, 1990; Zilles, 1990; Shipley et al., 1995). Mientras que la corteza olfativa rostral comprende principalmente el tubérculo olfatorio y el córtex infralímbico, la corteza olfativa lateral engloba a la corteza piriforme, la amígdala olfativa y la corteza entorrinal lateral (De Olmos, 1990; Price, 1990; Heimer, 1995; Shipley et al., 1995; Armengol, 1998; Swanson & Petrovich, 1998). Desde las estructuras de la corteza olfativa primaria la información olfativa es transmitida hasta otras regiones de la corteza y a varias estructuras subcorticales (Price, 1990; Shipley et al., 1995). Entre estas últimas destacan las aferencias al tálamo, al hipotálamo y ganglios de la base. Por su parte, las proyecciones corticales alcanzan la corteza orbitofrontal, la corteza insular y el hipocampo (Price, 1990; Zilles, 1990; Shipley et al., 1995).

Aunque los sustratos neurales del sistema gustativo y olfativo son anatómicamente diferentes, en algún momento del procesamiento las representaciones gustativas deben unirse con la modalidad olfativa, y probablemente a otras modalidades sensoriales, para formar una representación integrada del sabor durante la ingesta de alimento (Schul et al., 1996; Rolls, 1994, 1997). Las estructuras del cerebro implicadas en la percepción, procesamiento y memoria de esta sensación no se conocen con exactitud. Estudios en primates han puesto de manifiesto que las neuronas de la *corteza orbitofrontal caudolateral* responden a estímulos gustativos, olfativos y aún a estímulos visuales. Por ello, se ha propuesto que esta región podría

ser el lugar donde se construye la representación del sabor, es decir, donde se forma una representación que es evocada mejor por una combinación de señales olfatorias y gustativas (Shipley et al., 1995; Schul et al., 1996; Rolls, 1997). Respuestas similares a éstas se han localizado en la corteza orbital y la corteza insular agranular adyacente en roedores y otras especies no primates (Price, 1990). Es posible, por tanto, que las cortezas orbitales posterocentral y posterolateral del mono se correspondan con las áreas orbital e insular agranular definidas en términos anatómicos. Sin embargo, esto está aún por demostrar (Price, 1990).

Información aferente visceral

La información sensorial procedente del tracto gastrointestinal es conducida al cerebro por fibras aferentes espinales y vagales que acompañan a las eferencias autonómicas en su recorrido por la periferia (Sternini, 1992; Cervero, 1994; Sengupta & Gebhart, 1994; Heimer, 1995; Hölzer, 1998). El punto de vista más aceptado es que las aferencias que discurren en el sistema espinal están implicadas básicamente en el dolor de origen visceral mientras que las aferencias vagales constituyen el componente sensorial de numerosos reflejos e intervienen en el control de conductas como la ingesta de alimento (Novin, 1983; Andrews & Lawes, 1992; Raybould, 1992; Adachi et al., 1995; Rogers et al., 1995; Zhang X. et al., 1998; Furness et al., 1999; Ozaki et al., 1999). Puesto que la información visceral relacionada con el control de la ingesta es procesada en el vago (Precht & Powley, 1990a, b; Phillips et al., 1997) es en este nervio y sus proyecciones en el que nos vamos a centrar.

En el tracto gastrointestinal las sensaciones viscerales se originan desde receptores no especializados, terminaciones nerviosas libres, distribuidos a distintos niveles de profundidad de la pared visceral (Mei, 1983, 1985, 1992; Grundy, 1992; Raybould, 1992; Sengupta & Gebhart, 1994; Raybould, 1998). Estas terminaciones nerviosas son sensibles a la estimulación térmica, mecánica o química aplicada en distintos puntos del sistema digestivo (Sengupta & Gebhart, 1994; Raybould, 1998; Höfer et al., 1999). Algunas de ellas, conocidas como fibras multimodales o polimodales, son sensibles a varios de estos estímulos, generalmente mecánicos y

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

químicos (Mei, 1985; Grundy, 1992; Raybould, 1992; Sengupta & Gebhart, 1994; Rogers et al., 1995; Schwartz & Moran, 1996; Furness et al., 1999; Höfer et al., 1999).

Las *aferencias mecanosensibles* se localizan tanto en la mucosa como en la capa muscular de la pared intestinal y responden a diferentes tipos de estimulación mecánica. Mientras las primeras se activan ante el paso de partículas sólidas por el tubo digestivo, las fibras musculares sensibles a la estimulación mecánica responden principalmente a la distensión (Grundy, 1992; Raybould, 1992; Mei, 1983, 1985; Ritter R. C. et al., 1992; Cervero, 1994; Sengupta & Gebhart, 1994; Lémann et al., 1995; Willing & Berthoud, 1997; Furness et al., 1999; Ozaki et al., 1999).

La mayoría de las aferencias mecanosensibles mucosas son también *quimiosensibles* y responden a cambios en el *pH*, *osmolaridad*, o a la presencia de *carbohidratos*, *lípidos* y *aminoácidos* en el lumen del intestino (Mei, 1983; Melone, 1986; Grundy, 1992; Ritter R. C. et al., 1992; Raybould, 1992, 1998, 1999; Cervero, 1994; Sengupta & Gebhart, 1994; Rogers et al., 1995; Partosoedarso & Blackshaw, 1997; Furness et al., 1999). Las aferencias sensibles a los distintos macronutrientes han sido identificadas básicamente en el intestino delgado. No obstante, aferencias glucosensibles también han sido descritas en la mucosa antral y en el hígado (Niiijima, 1981, 1983; Mei, 1983, 1985; Ritter R. C. et al., 1992; Kobashi et al., 1993; Sengupta & Gebhart, 1994; Lémann et al., 1995; Raybould, 1999).

Aferencias vagales *termosensibles* han sido identificadas en la mucosa del esófago, estómago, duodeno y sobre todo en el recto, canal anal y el hígado (Mei, 1983, 1985; Grundy, 1992; Ritter R. C. et al., 1992; Raybould, 1992; Sengupta & Gebhart, 1994). Al parecer, se trata de fibras altamente específicas porque no responden a estímulos mecánicos ni químicos (Sengupta & Gebhart, 1994).

Las aferencias vagales con información procedente de las vísceras abdominales terminan en niveles intermedio-caudales del núcleo del tracto solitario (Sawchenko, 1983; Kalia & Sullivan, 1982; Jean, 1991; Barraco et al., 1992; Rogers

et al., 1995; Paton et al., 2000; Ruggiero et al., 2000). Estas terminaciones, que se concentran principalmente en la división medial y comisural del núcleo, están distribuidas entre los distintos subnúcleos (Contreras et al., 1982; Hamilton & Norgren, 1984; Gwyn et al., 1985; Jean, 1991; Zhang et al., 1991; Altschuler et al., 1992; Barraco et al., 1992; Gieroba & Blessing, 1994; Paton et al., 2000).

El NTS intermedio-caudal, a su vez, proyecta directamente a un gran número de estructuras cerebrales situadas a varios niveles de organización dentro del SNC (Sawchenko, 1983; Leslie et al., 1992; Zhang et al., 1992; Heimer, 1995). En el nivel más inferior, las proyecciones se dirigen a las células preganglionares de las dos divisiones del sistema nervioso autónomo: la columna intermediolateral de la médula espinal (neuronas preganglionares espinales) y el núcleo dorsomotor del vago (Sawchenko, 1983; Loewy, 1990b; Leslie et al., 1992). En conjunto, estas proyecciones están implicadas básicamente en circuitos reflejos cortos (Sawchenko, 1983; Leslie et al., 1992; Rogers & Hermann, 1992; Rogers et al., 1995). En el siguiente nivel se distribuyen todas las eferencias dirigidas a los núcleos motores de los nervios craneales relacionados con los componentes motores de la ingestión (movimientos de la cara y lengua): trigeminal, hipogloso, facial y especialmente al núcleo ambiguo (Sawchenko, 1983; Leslie et al., 1992; Rogers et al., 1995). Todos ellos reciben aferencias también desde la parte gustativa del NTS (Sawchenko, 1983). En el tercer nivel de organización se encuentran las proyecciones al parabraquial que, a su vez, remite la información al tálamo, hipotálamo, amígdala y córtex (Ricardo & Koh, 1978; Sawchenko, 1983; Fulwiler & Saper, 1984; Loewy, 1990b; Leslie et al., 1992; Otake et al., 1994). Por último, el NTS intermedio-caudal proyecta directamente al hipotálamo y estructuras límbicas implicadas en la integración de funciones neuroendocrinas, autonómicas y conductuales (Norgren & Leonard, 1971; Norgren, 1974, 1985; Norgren & Pfaffmann, 1975; Ricardo & Koh, 1978; Sawchenko, 1983; Loewy, 1990b; Leslie et al., 1992; Rogers et al., 1995).

En el parabraquial las proyecciones desde el NTS intermedio-caudal terminan básicamente en la división lateral (Fulwiler & Saper, 1984; Herbert et al., 1990; Loewy, 1990b) desde donde la información visceral se proyecta a la corteza, a través

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

del tálamo, y a varios núcleos del hipotálamo y sistema límbico como el núcleo central de la amígdala o el núcleo del lecho de la estría terminal (Saper & Loewy, 1980; Cirelo et al., 1984; Fulwiler & Saper, 1984; Herbert et al., 1990; Krukoff et al., 1992; Bernard et al., 1993; Granata, 1993; Aldén et al., 1994; Bester et al., 1997). Además, se han descrito proyecciones descendentes hacia el NTS y otros núcleos troncoencefálicos y a la médula espinal (Saper & Loewy, 1980; Fulwiler & Saper, 1984; Herbert et al., 1990; Krukoff et al., 1992; Granata, 1993; Saper, 1995a, b; Li & Mizuno, 1997).

Aunque la mayoría de las proyecciones del NTS intermedio-caudal al prosencéfalo tienen un relevo en el PB, se han documentado varias eferencias directas a través de las cuales la información interoceptiva alcanza estas estructuras rostrales (Ricardo & Koh, 1978; Sawchenko, 1983; Norgren, 1985; Leslie et al., 1992). Muchas de estas conexiones son recíprocas, concretamente, las que mantiene con el CeA (Hopkins & Holstege, 1978; Schwaber et al., 1980, 1982; Rogers & Fryman, 1988; Petrov et al., 1996), el NLET (Van der Kooy et al., 1984; Holstege et al., 1985; Otake et al., 1994; Schmued, 1994), el PVN del hipotálamo (Ricardo & Koh, 1978; Sawchenko, 1983), el DMN (Saper, 1995a; Bernadis & Bellinger, 1998; Thompson & Swanson, 1998), el núcleo arqueado (Ricardo & Koh, 1978; Otake et al., 1994), el área preóptica medial (Ricardo & Koh, 1978; Otake et al., 1994) y la parte caudal del hipotálamo lateral (Sawchenko, 1983; Rogers & Herman, 1992; Hardy, 1995).

La información acerca de los procesos digestivos puede llegar al SNC también a través de la vía humoral (Herbert et al., 1990; Sakai & Yamamoto, 1999). La detección de sustancias por el cerebro está limitada por la existencia de la barrera hematoencefálica. Dicha barrera es debida a la estructura anatómica de los capilares sanguíneos cerebrales cuyas células forman una pared continua que impide la entrada de muchas sustancias al tejido cerebral (Heimer, 1995; Martin, 1998). Existen, sin embargo, una serie de estructuras, los llamados órganos circunventriculares, que ofrecen una débil o nula barrera al influjo de componentes plasmáticos y que se han

propuesto como lugares potenciales donde actúan las sustancias humorales para influir en la ingesta y otros procesos (Johnson & Loewy, 1990).

Las estructuras circunventriculares, como su nombre indica, se localizan a lo largo del tercer y cuarto ventrículo y muy cerca de la línea media (Johnson & Loewy, 1990). Entre ellas están el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT), el órgano subfornical, la eminencia media, los lóbulos posterior y medio de la hipófisis, el órgano subcomisural, la glándula pineal y el área postrema (Johnson & Loewy, 1990; Strominger et al., 1994; Oldfield & Mckinley, 1995). No obstante, sólo tres de los órganos circunventriculares, OVLT, órgano subfornical y área postrema, tienen una estructura neuronal (Oldfield & Mckinley, 1995).

En relación con la ingesta, la estructura circunventricular más implicada ha sido el *área postrema* (Johnson & Loewy, 1990). Tradicionalmente esta zona ha sido relacionada fundamentalmente con el desencadenamiento del vómito (Adachi & Kobashi, 1985; Shapiro & Miselis, 1985a; Strominger et al., 1994); sin embargo, en las últimas décadas se ha demostrado su participación en otras funciones como la *ingesta de alimento* (Edwards & Ritter, 1981; Adachi & Kobashi, 1985; Shapiro & Miselis, 1985a; Adachi et al., 1995; Stricker et al., 1997; Lutz et al., 1998b), la *regulación hídrica* (Johnson & Loewy, 1990; Rogers et al., 1995) o funciones de tipo *cardiovascular* (Johnson & Loewy, 1990; Cai et al., 1994; Rogers et al., 1995; Hasser et al., 1997).

En roedores, el área postrema (AP) se localiza en el extremo caudal del cuarto ventrículo, justo dorsal al lugar donde éste se comunica con el canal central de la médula espinal (Johnson & Loewy, 1990; Strominger et al., 1994). Esta estructura, en inmediata contigüidad con el NTS y el NDMV (Herbert et al., 1990; Johnson & Loewy, 1990; Leslie et al., 1992; Knox et al., 1994), está compuesta por neuronas que responden principalmente a sustancias que circulan en la sangre y que llegan a ella a través de las fenestraciones de los capilares (Herbert et al., 1990). Sin embargo, el AP recibe también información visceral neural a través del vago (Van der Kooy &

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

Koda, 1983; Shapiro & Miselis, 1985a,b; Herbert et al., 1990; Strominger et al., 1994)

El AP proyecta a estructuras en su mayoría troncoencefálicas. Así por ejemplo, se ha demostrado que está recíprocamente conectada con el NTS y NDMV adyacentes (Van der Kooy & Koda, 1983; Shapiro & Miselis, 1985a,b; Strominger et al., 1994; Cunningham et al., 1994) y con el parabraquial lateral (Loewy & Burton, 1978; Van der Kooy & Koda, 1983; Shapiro & Miselis, 1985a, Miceli et al., 1987; Herbert et al., 1990; Reilly, 1999). Esta última proyección se origina básicamente en los dos tercios caudales del núcleo (Van der Kooy & Koda, 1983; Herbert et al., 1990). Como el NTS o el NDMV, con los que constituye el complejo vagal dorsal, el AP está sujeta a proyecciones descendentes desde estructuras superiores. La principal fuente de estas aferencias centrales proviene de los núcleos hipotalámicos DMN y PVN (Shapiro & Miselis, 1985a; Oldfield & McKinley, 1995; Smith & Ferguson, 1996; Bernadis & Bellinger, 1998).

V.- Factores centrales en la Nutrición.

Dentro de esta área de investigación, una de las principales cuestiones con las que han de enfrentarse los neurobiólogos es descubrir el lugar del cerebro donde actúan las señales y sustancias periféricas para controlar los procesos relacionados con la Nutrición. Históricamente, el primer centro implicado en la conducta nutritiva ha sido el *hipotálamo*, una pequeña región en la base del cerebro, que está directa e íntimamente conectada con prácticamente todas las áreas del SNC que participan en estas actividades (Morley & Levine, 1983; Loewy, 1990b; Saper, 1990, 1995a; Simerly, 1995; Bernadis & Bellinger, 1996, 1998; Bernadis & Davis, 1996; Thompson & Swanson, 1998).

Los primeros indicios que hicieron sospechar a los científicos de que esta estructura podía ser importante en los procesos de nutrición procedían de pacientes con el síndrome de Frohlich los cuales presentaban tumores en el diencéfalo basal y como consecuencia de ello desarrollaban una marcada obesidad (Rosenzweig & Leiman, 1992; Rolls, 1994; Rowland et al., 1996). En 1940, Hetherington y Ranson lograron reproducir experimentalmente el efecto en animales (ratas) practicando lesiones electrolíticas bilateralmente en el hipotálamo ventromedial (VMH). Los autores pudieron comprobar que después de la lesión los animales manifestaban una notable hiperfagia y como consecuencia de ello una considerable ganancia de peso (Grossman, 1967; Powley, 1977; Morley & Levine, 1983; Martin et al., 1991; Rosenzweig & Leiman, 1992; Carlson, 1993; Kuenzel, 1994; Rolls, 1994; Dube et al., 1995; Bernadis & Davis, 1996; Lindén Hirschberg, 1998). Otros trabajos demostraban, en cambio, que la estimulación eléctrica del núcleo en animales hambrientos producía una significativa inhibición de la ingesta (Morley, 1980;

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

Morley & Levine, 1983; Bray, 1988; Kupfermann, 1991; Le Magnen, 1992; Nicolaidis, 1999).

Algunos años más tarde, en 1951, Anand y Brobeck demostraban que la destrucción del área hipotalámica lateral (HL) tenía el efecto opuesto, es decir, inducía a los animales a rechazar la comida llegando incluso a morir de inanición (Morley & Levine, 1983; Martin et al., 1991; Kuenzel, 1994; Rolls, 1994; Bernadis & Davis, 1996; Lindén Hirschberg, 1998). Por el contrario, la estimulación eléctrica de dicha zona producía hiperfagia en sujetos saciados, con el consecuente desarrollo de obesidad si la estimulación se continuaba durante varios días (Grossman, 1967; Morley, 1980; Morley & Levine, 1983; Bray, 1988; Grill & Kaplan, 1990; Kupfermann, 1991; Berridge, 1996; Berridge & Robinson, 1998).

Basado en esta evidencia, Stellar propuso un modelo de regulación de la ingesta según el cual el VMH constituía un centro de saciedad y el HL un centro del hambre (Kuenzel, 1994; Rolls, 1994; Swithers, 1996; Reid & Hetherington, 1997). Asimismo, dado que se habían demostrado conexiones entre ambas estructuras, sugirió que cuando el centro de saciedad era activado se inhibía el centro del hambre produciendo como consecuencia el cese de la ingesta. En cambio, cuando el VMH estaba inactivo no existía inhibición del HL y la conducta de ingesta se manifestaba (Martin et al., 1991; Kuenzel, 1994; Bester et al., 1995; Rowland et al., 1996).

A pesar del impacto que la teoría de los dos centros tuvo en su momento, pronto se comprobó que este modelo era demasiado simplista y la función del hipotálamo en la conducta nutritiva basada en una acción recíproca entre estas dos estructuras fue cuestionada (Morley & Levine, 1983; Martin et al., 1991; Kuenzel, 1994; Rolls, 1994). Así por ejemplo, varios trabajos demostraron que las lesiones electrolíticas localizadas en estas zonas destruían también fibras de paso hacia otras regiones y, por tanto, los déficits observados podían obedecer más al daño de esas vías que al de los núcleos hipotalámicos en sí (Morley, 1980; Bray, 1988; Kupfermann, 1991; Martin et al., 1991; Carlson, 1993; Kuenzel, 1994; Bernadis & Davis, 1996). Concretamente, la lesión del HL destruye el haz *nigrostriatal*, un

tracto dopaminérgico que se dirige a los ganglios de la base desde la sustancia negra, y el fascículo *prosencefálico medial*, un importante haz que conecta estructuras del prosencéfalo y niveles inferiores del cerebro. En años posteriores se ha podido comprobar que la lesión de otras estructuras a lo largo de estas vías desencadena también hipofagia y pérdida de peso (Morley, 1980; Kupfermann, 1991; Le Magnen, 1992). Asimismo, se ha demostrado que la lesión del VMH destruye la vía *serotonérgica*, que se origina en los núcleos del rafe, y el haz *adrenérgico ventral* que conecta la formación reticular con el hipotálamo y el área septal (Morley, 1980). La destrucción de esta última vía genera igualmente hiperfagia y obesidad aunque de características diferentes al síndrome del VMH (Morley, 1980; Le Magnen, 1992).

En conjunto estos datos reflejan que el sistema neurobiológico que regula y organiza la alimentación implica diversos procesos neurales que estarían situados en varios niveles cerebrales. Estos núcleos hipotalámicos, por tanto, no serían más que una parte de un complejo sistema en el que estarían implicadas otras muchas estructuras situadas en estratos superiores e inferiores del cerebro (Morley, 1980; Morley & Levine, 1983; Kupfermann, 1991; Yettefti et al., 1995; Reid & Hetherington, 1997). Así por ejemplo, dentro del propio hipotálamo han sido identificados núcleos tales como el paraventricular (PVN) y dorsomedial (DMN) cuya contribución a la conducta nutritiva se ha revelado tan importante como la de los núcleos clásicamente implicados (Morley & Levine, 1983; Kupfermann, 1991; Bernadis & Davis, 1996; Bellinger et al., 1998, 1999; Bernadis & Bellinger, 1998; Lindén Hirschberg, 1998; Bellinger & Bernadis, 1999). Asimismo, estructuras cerebrales más allá del hipotálamo, pero anatómicamente conectadas con él, también participan en la conducta nutritiva. Entre ellas cabe destacar, por ejemplo, la *amígdala* (cuya intervención en la ingesta es de antiguo conocida), el *hipocampo*, el *córtex prefrontal* o los *ganglios de la base* (Dacey & Grossman, 1977; Oomura et al., 1977; Rolls, 1994, 1997; King et al., 1994; Ritter & Hutton, 1995; Clifton et al., 1998; Hajnal et al., 1998; Basso & Kelley, 1999; Jéquier & Tappy, 1999; King et al., 1999; Stratford et al., 1999). Estas últimas están sobre todo implicadas en los aspectos apetitivos o aversivos de la ingesta de alimento (Basso & Kelley, 1999; Jéquier & Tappy, 1999).

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

Por otro lado, estudios en animales descerebrados han permitido demostrar que las conductas más básicas relacionadas con la Nutrición podrían estar mediadas por estructuras más primitivas como es el caso del troncoencéfalo (Grill & Kaplan, 1990; Kupfermann, 1991; Carlson, 1993; Berridge, 1996; Rowland et al., 1996; Nader et al., 1997). Así, se ha comprobado que animales sometidos a este tratamiento son capaces de ingerir y regular perfectamente el volumen de una comida y que están capacitados para controlar factores que afectan la ingesta de nutrientes a corto plazo (Grill & Kaplan, 1992; Seeley et al., 1994). Esto no ocurre, no obstante, cuando las exigencias impuestas se extienden a procesos más avanzados como la regulación calórica diaria o la regulación del peso corporal (Kaplan et al., 1993a). Asimismo, los animales descerebrados pueden manifestar reacciones afectivas positivas y negativas en función de los estímulos gustativos presentados (Grill & Norgren, 1978; Grill & Kaplan, 1990, 1992; Berridge, 1996; Nader et al., 1997). En cambio, no mantienen la capacidad para modificar las cualidades hedónicas de los estímulos y así, por ejemplo, no son capaces de desarrollar una aversión condicionada al sabor (Berridge, 1996).

En la actualidad, son varias las estructuras troncoencefálicas que han sido implicadas en la regulación de la ingesta: el núcleo del tracto solitario, el área postrema y el núcleo parabraquial (Edwards & Ritter, 1981, 1989; Ino et al., 1987; Fujiwara et al., 1988; Sakaguchi et al., 1992; Calingasan & Ritter, 1993; Grill et al., 1995; Ossenkopp & Eckel, 1995; Wolinsky et al., 1996; Treece et al., 1998). Asimismo, el cerebelo, históricamente relacionado con funciones motoras, también podría participar en los procesos nutritivos (Mahler et al., 1993).

La mayoría de los núcleos troncoencefálicos o prosencefálicos mencionados forman parte de importantes circuitos a través de los que actúan hormonas, neurotransmisores y neuromoduladores tradicional o recientemente implicados en la regulación de la ingesta y el peso corporal (Kupfermann, 1991; Lindén Hirschberg, 1998; Wolf, 1998; Woods et al., 1998b; Inui, 1999; Vaccarino et al., 1999). Estas sustancias neuroactivas suelen dividirse en dos tipos principales según la repercusión que tienen en estas funciones nutritivas. Así se habla de sistemas anabólicos,

relacionados con el incremento de la ingesta y el almacenamiento energético, y sistemas catabólicos, implicados en funciones opuestas, a saber, la inhibición de ambos procesos (Woods et al., 1998b; Schwartz, M. W. et al., 1999).

Entre las sustancias que incrementan o estimulan la ingesta destacan los péptidos opioides, las benzodiazepinas y el neuropéptido Y (Woods et al., 1998b; Pan et al., 1999; Berridge, 2000). Sin embargo, también tienen este mismo efecto la galanina (Morley, 1989; Kuenzel, 1994; Bernadis & Bellinger, 1998; Pan et al., 1999), las melanocortinas (MCH, del inglés "*melanin-concentrating hormone*" (Friedman, 1998; Woods et al., 1998b; Inui, 1999; Schwartz, M. W. et al., 1999), el péptido YY (Morley, 1989; Kuenzel, 1994), el PP humano (Kuezel, 1994), la GHRH (Morley, 1989; Kuenzel, 1994; Inui, 1999), los glucocorticoides (Mercer et al., 1996; Woods et al., 1998b) y las hormonas sexuales (Geary et al., 1995; Du et al., 1996; Lindén Hirschberg, 1998). También estimulan la ingesta algunos neurotransmisores como la noradrenalina (Inui, 1999), el glutamato (Kuenzel, 1994) y el GABA (Morley, 1980; Bernadis & Bellinger, 1996; Basso & Kelley, 1999; Inui, 1999), así como unos péptidos recientemente descubiertos en el hipotálamo y conocidos como orexinas o hipocretinas (Wolf, 1998; Woods et al., 1998b; De Lecea & Sutchliffe, 1999; Inui, 1999; Schwartz, M. W. et al., 1999; Yamanaka et al., 2000).

El **Neuropéptido Y** (NPY) es quizá el más potente agente orexigénico conocido hasta la fecha (Bernadis & Bellinger, 1996, 1998; Woods et al., 1996, 1998b; Schwartz, M. W. et al., 1999; McCrea et al., 2000). Su administración central produce un importante incremento en la ingesta en sujetos saciados y, si la aplicación es repetida, una significativa ganancia de peso. En cambio, la administración icv de anticuerpos NPY tiene el efecto opuesto (Kuenzel, 1994; Dube et al., 1995; Hulsey et al., 1995; Seeley et al., 1995; Marks et al., 1996; O'Hare et al., 1996; Furuse et al., 1997; Antal-Zimanyi et al., 1998; Bernadis & Bellinger, 1998; Lindén Hirschberg, 1998; Woods et al., 1998a,b; Schwartz, M. W. et al., 1999).

Al parecer las neuronas NPY relevantes en estos procesos se localizan en el núcleo arqueado (ARC), un núcleo situado fuera de la barrera hematoencefálica y que,

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

por tanto, puede ser alcanzado por factores circulantes (Dube et al., 1995; Marks et al., 1996; Mercer et al., 1996; Wolf, 1996; Stricker-Krongrad et al., 1997; Lindén Hirschberg, 1998; Woods et al., 1998a,b; Inui, 1999; Schwartz, M. W. et al., 1999). Estas neuronas proyectan sus axones hacia varias áreas hipotalámicas entre las que se encuentran el PVN y el DMN, dos núcleos con elevados niveles del neuropéptido y cuya implicación en la ingesta de alimento y procesos homeostáticos ha sido ampliamente demostrada (Dube et al., 1995; Bernadis & Davis, 1996; Marks et al., 1996; Mercer et al., 1996; Nishimura et al., 1996; Stricker-Krongrad et al., 1997; Bernadis & Bellinger, 1998; Woods et al., 1998a,b). Datos recientes parecen indicar que la vía clave a través de la que el NPY interviene en la regulación de la conducta nutritiva es la vía ARC-PVN (O'Hare et al., 1996; Woods et al., 1996, 1998a,b; Stricker-Krongrad et al., 1997; Bernadis & Bellinger, 1998; Schwartz, M. W. et al., 1999).

Recientemente, se ha demostrado que la biosíntesis de NPY en dicha vía es inhibida por la leptina e insulina y que, en parte, es a través de esta inhibición como las hormonas ejercen sus efectos sobre la homeostasis energética (O'Hare et al., 1996; Wolf, 1996; Antal-Zimanyi et al., 1998; Buchanan et al., 1998; Elmquist et al., 1998; Hajnal et al., 1998; Woods et al., 1998a,b; Inui, 1999; Jéquier & Tappy, 1999; Schwartz, M. W. et al., 1999). En relación con esta idea, se ha descubierto que existen receptores para ambas hormonas en las neuronas NPY del núcleo ARC (Buchanan et al., 1998; Elmquist et al., 1998; Lindén Hirschberg, 1998; Woods et al., 1998b). Más aún, en ratones genéticamente obesos la producción de NPY en el núcleo ARC es más elevada y el efecto en los ratones ob/ob es invertido por la administración crónica (30 días) de leptina (Wolf, 1996; Lindén Hirschberg, 1998; Woods et al., 1998b).

Otras sustancias tradicionalmente implicadas en la estimulación de la ingesta han sido los *opioides endógenos* (Morley, 1989; Vaccarino et al., 1999). Desde que en 1974, Holtzman descubrió que el antagonista opiáceo *naloxona* reduce la cantidad de alimento ingerido en animales privados, los estudios en este campo han sido muy numerosos (Citado por Cooper & Higgs, 1994; Badiani et al., 1995). Así, se ha podido comprobar, por ejemplo, que si bien la naloxona reduce la ingesta, la administración de

agonistas como la morfina ejerce el efecto opuesto en animales saciados (Morley, 1980; Parker et al., 1992; Badiani et al., 1995). Actualmente, por tanto, está bien establecido que entre los muchos efectos de estas sustancias está su poderosa capacidad para estimular la ingesta de alimento en animales y humanos (Lynch et al., 1985; Morley, 1989; Robert et al., 1991; Parker et al., 1992; Kuenzel, 1994; Levine et al., 1995; Glass et al., 1996; Kim et al., 1996; Kotz et al., 1997; Lindén Hirschberg, 1998; Olson et al., 1998; Yamamoto et al., 1998; Zhang M. et al., 1998).

Al igual que en el caso del NPY el principal lugar de acción de los opioides parece ser el PVN (Lynch et al., 1985; Morley, 1989; Lindén Hirschberg, 1998). Recientemente, además, se ha sugerido que ambas sustancias interaccionan en el cerebro para controlar la conducta nutritiva. Se ha demostrado que la administración de varios antagonistas opioides icv o directamente en el PVN o NTS bloquea la ingesta inducida por NPY (Glass et al., 1996; O'Hare et al., 1996; Kotz et al., 1997; Giraudo et al., 1998). Más aún, se ha comprobado que algunas terminales NPY establecen sinapsis con células que contienen opioides (Glass et al., 1996).

Aunque existen datos que constatan que los péptidos opioides incrementan la ingesta de alimento, los mecanismos que median estos efectos no están claros (Lynch et al., 1985). Inicialmente se sugirió que los antagonistas opiáceos ejercen su efecto incrementando la saciación pero pronto se comprobó que esta interpretación era errónea (Cooper & Higgs, 1994). Actualmente, se piensa que estas sustancias pueden afectar la ingesta modulando la palatabilidad o aspectos agradables de los alimentos y particularmente del sabor dulce (Lynch et al., 1985; Parker et al., 1992; Levine et al., 1995; Kim et al., 1996; Lindén Hirschberg, 1998; Olson et al., 1998; Berridge, 2000).

Esta modulación de la palatabilidad también parece ser el mecanismo a través del cual las *benzodiazepinas* (BZ) incrementan la cantidad de alimento ingerido en animales saciados (Morley, 1980; Seyrig et al., 1986; Cooper & Higgs, 1994; Berridge & Pecina, 1995; Higgs & Cooper, 1996a,b,c; Berridge & Robinson, 1998; Yamamoto et al., 1998; Berridge, 2000). Aunque existen datos contradictorios (Chen et al., 1995), estos fármacos generalmente facilitan la ingesta selectiva de productos

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

apetitivos o preferidos por los animales (Higgs & Cooper, 1996a,b; Berridge & Robinson, 1998; Yamamoto et al., 1998). Por ello, muchos autores han sugerido que, como los péptidos opioides, las BZ actúan específicamente potenciando el valor hedónico de los alimentos, la palatabilidad, de los productos ingeridos (Higgs & Cooper, 1996a,b,c; Berridge & Robinson, 1998; Yamamoto et al., 1998; Berridge, 2000).

Quizá el agente anoréctico más ampliamente conocido sea la *serotonina* (Morley, 1980; Leibowitz, 1992; Kuenzel, 1994; Blundell & Halford, 1998; Lindén Hirschberg, 1998; Woods et al., 1998b; Inui, 1999; Schwartz, M. W. et al., 1999). La implicación de esta sustancia en la Nutrición ha sido defendida durante los últimos veinte años (Li et al., 1994; Davis & Faulds, 1996; Rowland et al., 1996; Blundell & Halford, 1998; Simansky, 1998; Sze et al., 2000). Su efecto anoréctico ocurre tanto si se administra central como periféricamente (Morley, 1980; 1989; Li et al., 1994; Weltzin et al., 1994; Francis et al., 1995; Blundell & Halford, 1998; Kaplan et al., 1998; Pan et al., 1999; De Vry & Schreiber, 2000).

Sin embargo, aunque actualmente nadie duda de la implicación de la serotonina en la reducción de la ingesta, el lugar donde actúa para ejercer su efecto está menos claro (Halliday et al., 1995; Rowland et al., 1996; Grill et al., 1997; Blundell & Halford, 1998; Kaplan et al., 1998; Simansky, 1998). La administración periférica de dexfenfluramina o fluvoxamina, ambos agonistas indirectos, genera actividad (medida con técnicas c-Fos) en varios núcleos del cerebro entre los que se encuentran algunas estructuras implicadas en la ingesta (Li et al., 1994; Rowland et al., 1996). En general, las investigaciones llevadas a cabo en el hipotálamo han puesto de manifiesto que estas estructuras no explican totalmente los efectos de la serotonina y que, por tanto, otros sistemas anatómicos deben estar implicados en su acción anoréctica (Li et al., 1994; Grill et al., 1997; Kaplan et al., 1998). Recientemente, varios estudios han demostrado que las estructuras troncoencefálicas y, más concretamente, el complejo parabraquial pueden ser relevantes (Li et al., 1994; Weltzin et al., 1994; Grill et al., 1997; Kaplan et al., 1998; Lee et al., 1998).

La serotonina se encuentra en cantidades significativas en el tracto gastrointestinal (Blundell & Halford, 1998; Simansky, 1998) y, como se ha mencionado anteriormente, la administración periférica también reduce la ingesta. Sin embargo, dado que esta sustancia no cruza la barrera hematoencefálica se ha propuesto que debe actuar a nivel periférico para ejercer su efecto (Francis et al., 1995). Algunos autores han señalado que la serotonina periférica repercute en la ingesta a través de su acción inhibitoria sobre el vaciado gástrico. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que estos procesos están mediados por mecanismos diferentes (Francis et al., 1995). Además, dado que el efecto de la serotonina periférica no se bloquea con la vagotomía el mecanismo de acción debe ser independiente de esta vía (Simansky, 1998).

Varios estudios sugieren que la serotonina interacciona con otros sistemas para producir sus efectos en la saciedad (Blundell & Halford, 1998). Así por ejemplo, se ha demostrado que tanto la hipofagia inducida por serotonina como la generada por dexfenfluramina puede ser bloqueada por antagonistas de receptores CCKérgicos (Blundell & Halford, 1998; Simansky, 1998). Al mismo tiempo, la anorexia inducida por el CCK-8 puede ser bloqueada por antagonistas de receptores de serotonina (Blundell & Halford, 1998; Simansky, 1998). Se ha propuesto, por tanto, que es probable que la CCK liberada con la presencia de alimento en el tracto gastrointestinal estimule receptores vagales CCK que conecten, a través del NTS, con un mecanismo de saciedad serotoninérgico situado en o cerca del PVN (Blundell & Halford, 1998).

Asimismo, se ha comprobado que los fármacos serotoninérgicos bloquean el incremento en la ingesta inducido por el NPY y que la serotonina, además, disminuye la síntesis del neuropéptido. Por el contrario, si se interrumpe la síntesis de serotonina o se antagonizan sus receptores se incrementan los niveles de NPY en el PVN (Blundell & Halford, 1998). Además, parece que la serotonina interacciona con la leptina y la insulina para influir sobre el NPY y, consecuentemente, sobre la ingesta. Se ha propuesto que cuando los depósitos de grasa se incrementan y la

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

leptina circulante aumenta sus niveles actúa sobre receptores hipotalámicos para activar la actividad serotoninérgica (Blundell & Halford, 1998).

Otra hormona que parece actuar sobre el sistema NPY para ejercer su acción anoréctica es la *hormona liberadora de corticotropina (CRH)*. Esta hormona de naturaleza peptídica es sintetizada en el propio PVN y normalmente interviene para controlar la secreción de ACTH (Saper, 1995a; Bernadis & Bellinger, 1998; Lindén Hirschberg, 1998). Sin embargo, la CRH también tiene efectos inhibitorios sobre la ingesta cuando se aplica intracerebralmente y, si la administración es continua, genera pérdida de peso (Morley, 1989; Kuenzel, 1994; Mercer et al., 1996; Rowland et al., 1996; Lindén Hirschberg, 1998; Woods et al., 1998b). Varios autores han demostrado que la CRH inhibe la estimulación de la ingesta inducida por NPY (Morley, 1989; Mercer et al., 1996; Rowland et al., 1996; Lindén Hirschberg, 1998). Sin embargo, aunque la interacción entre ambos neuropéptidos es clara, se ha sugerido que la CRH puede interaccionar también con otras sustancias neuroactivas para reducir la ingesta. Así por ejemplo, se ha demostrado que su síntesis aumenta con la administración de leptina (Bernadis & Bellinger, 1998; Buchanan et al., 1998; Lindén Hirschberg, 1998; Woods et al., 1998b; Schwartz, M. W. et al., 1999) pero que disminuye con la administración de glucocorticoides (Woods et al., 1998b). La acción estimuladora de estos últimos sobre la ingesta también parece ocurrir a través de la potenciación de la acción NPY (Mercer et al., 1996; Woods et al., 1998b).

Además de la CRH y serotonina, otras sustancias reducen la ingesta cuando se administran intracerebralmente. Entre ellos cabe destacar la "-MSH (Buchanan et al., 1998; Friedman, 1998; Wolf, 1998; Woods et al., 1998b; Schwartz, M. W. et al., 1999), la CCK (Morley, 1989, Kuenzel, 1994; Blevins et al., 2000), la bombesina (Morley, 1989; Kuezel, 1994), la sacietina (Morley, 1989), péptidos de la familia del glucagón (Kuenzel, 1994; Pan et al., 1999), la TRH y su metabolito cyclo-his-pro (Morley, 1989; Kuenzel, 1994) y la calcitonina (Morley, 1989). Por último, se ha demostrado que varias citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF) también tienen este efecto (Morley, 1989; Berstein, 1996; Kent et al., 1996; Sonti et al., 1996; Weingarten, 1996; Schwartz et al., 1997; King et al., 2000; Turrin & Plata-Salamán, 2000).

El efecto de otras sustancias neuroactivas sobre la ingesta es más controvertido. Este es el caso de la *dopamina* (DA) un neurotransmisor implicado básicamente en el carácter reforzante del alimento. Generalmente, se considera que los organismos eligen los alimentos que consumen básicamente por dos motivos. Por sus cualidades sensoriales agradables (Hyde & Witherly, 1993; Levine et al., 1995; Warwick & Weingarten, 1995; Drewnowski, 1996; Hetherington, 1996) o porque previamente han sido asociados con un beneficio nutricional: reducción o eliminación del hambre (Puerto et al., 1976a,b; Capaldi et al., 1987; Mark et al., 1994; Toates, 1994; Levine et al., 1995; Ramírez et al., 1997).

Las propiedades recompensantes del alimento no son estables sino que dependen de variables como el estado interno o la experiencia previa del sujeto (Berridge, 1991; Hyde & Witherly, 1993; Berridge, 1996, 2000; Hetherington, 1996; Swithers, 1996; Nader et al., 1997). Así, parece claro, por ejemplo, que el alimento es más recompensante para un animal cuando está privado que cuando no lo está. Este fenómeno está estrechamente relacionado con el concepto de aliestesia introducido por Cabanac según el cual el valor reforzador del alimento depende del estado de privación del sujeto (Bernadis & Bellinger, 1998). El efecto de la experiencia previa en el carácter recompensante de los alimentos resulta de un aprendizaje asociativo entre el alimento y sus consecuencias. Un ejemplo es el aprendizaje aversivo gustativo que resulta de asociar un alimento (un estímulo gustativo) con malestar generalmente de tipo visceral. Este procedimiento puede hacer que un estímulo inicialmente neutro o incluso preferido por el sujeto se transforme en un estímulo rechazado y negativo (García et al., 1967; Nielsen et al., 1980; Agüero et al., 1993a,b; Ossenkopp & Eckel, 1995; Berstein, 1999). De la misma manera el aprendizaje asociativo puede incrementar la preferencia por los alimentos (Ossenkopp & Eckel, 1995).

El estudio del carácter reforzante de los alimentos ha ocurrido en paralelo con el estudio de otros tipos de reforzadores (drogas de abuso, autoestimulación incracerebral, sexo, agua, etc.). En conjunto estos trabajos han puesto de manifiesto que la conexión relevante en el refuerzo (artificial o natural) es la conexión

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

dopaminérgica mesoaccumbens y que la liberación de DA en el núcleo es crucial en este proceso (White, 1989; Carlson, 1993; Berridge, 1996; Wise, 1996; Nader et al., 1997; Nakajima & Patterson, 1997; Panagis et al., 1997; Olmstead et al., 1998; Kalivas & Nakamura, 1999). Se ha propuesto que probablemente, los reforzadores naturales, como la comida, con circuitos reguladores en el prosencéfalo basal, utilicen el haz prosencefálico medial para, a través del ATV, activar indirectamente el sistema del refuerzo (Carlson, 1993; Bernadis & Bellinger, 1998). De acuerdo con esto, se ha demostrado que durante la ingesta de alimento, como ocurre con otros reforzadores, se produce una liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Mark et al., 1994; Mirenowicz & Schultz, 1996).

En resumen, todos estos datos indican que la ingesta y el balance energético están regulados por un complejo entramado de sustancias neurotransmisoras y neuromoduladoras que se originan en distintos niveles del organismo y el cerebro y que actúan finalmente en éste último para ejercer su efecto. Aunque tradicionalmente las estructuras implicadas en estos procesos han sido estructuras prosencefálicas, en las últimas décadas la participación del troncoencéfalo se ha hecho ampliamente evidente (Morley, 1980; Leibowitz, 1992; Kuenzel, 1994; Lindén Hirschberg, 1998).

VI.- Alimentación intragástrica.

Tradicionalmente, ha existido acuerdo entre los investigadores en que las señales de saciación pueden proceder de distintos segmentos del tracto digestivo (Reidelberger et al., 1983; Martin et al., 1991; Seeley et al., 1995; Davis et al., 1997, 1998; Castiglioni et al., 1998; Smith, 1998a,b; Davis, 1999). La mayoría de los estudios realizados al respecto han tratado de demostrar la implicación de este sistema mediante administraciones directas de sustancias nutritivas en diferentes niveles de la cavidad gastrointestinal (Novin, 1983; Tordoff & Friedman, 1986; Martin et al., 1991; Ritter, R. C. et al., 1992; Baird et al., 1997).

Así por ejemplo, en la década de los cincuenta varios autores, influidos por la teoría hulliniana del refuerzo como reductor del impulso, trataron de poner a prueba el valor recompensante de los alimentos depositados directamente en la cavidad gástrica por comparación al efecto producido por la administración de sustancias no nutritivas (Kohn, 1951; Berkun et al., 1952; Miller & Kessen, 1952; Smith & Duffy, 1955, 1957; Satinoff & Stanley, 1963; Balagura & Coscina, 1969; Jordan, 1969; Yin & Tsai, 1973; Houpt & Houpt, 1975).

Trabajos previos habían demostrado que la tasa de ejecución en una tarea instrumental, reforzada con alimento periódicamente, era una medida bastante sensible del nivel de hambre o saciedad (de la fuerza del drive) que mostraba un animal en un momento dado. Consecuentemente, estos trabajos ponían de manifiesto que la ejecución en la tarea aumentaba cuando aumentaba el periodo de privación y, por el contrario, decrecía si se presentaba una comida algunos minutos antes (Kohn, 1951).

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

Así, en algunos de estos estudios el carácter saciador de los alimentos utilizados se medía por su capacidad para aumentar o reducir la tasa de ejecución en una tarea instrumental que consistía, generalmente, en presionar una palanca para conseguir comida (Kohn, 1951; Smith & Duffy, 1955, 1957; Balagura & Coscina, 1969) o en elegir correctamente el brazo recompensado en un laberinto en «T» (Miller & Kessen, 1952). En otros casos, en cambio, el valor nutritivo se estimaba por la cantidad de alimento ingerido poco después de llevar a cabo la administración intragástrica (Berkun et al., 1952; Satinoff & Stanley, 1963; Yin & Tsai, 1973; Houpt & Houpt, 1975).

En líneas generales estos estudios, considerados clásicos en la Psicobiología de la Nutrición, demostraron que los nutrientes depositados directamente en la cavidad gástrica, reducen tanto la conducta consumatoria posterior como la tasa de respuesta en la tarea instrumental en comparación con animales que reciben suero fisiológico. Estos resultados fueron interpretados en términos de saciación, es decir, los alimentos intragástricos generan una rápida y significativa reducción en el déficit nutritivo; como consecuencia los animales están poco motivados y tanto la tasa de respuesta instrumental como la conducta consumatoria descienden. En cambio, los animales que reciben intragástricamente suero fisiológico, dado su nulo valor energético, no sufren reducción del hambre y su tasa de respuesta en la tarea o su conducta consumatoria posterior aumenta significativamente.

El procedimiento utilizado en estos primeros estudios ha sido empleado posteriormente para examinar la participación en la saciedad de otros niveles, no gástricos, del sistema digestivo. En tales trabajos se ha evaluado la repercusión en la ingesta posterior (o en la ingesta ficticia) de la administración de distintos macronutrientes, como los **carbohidratos** (Glick & Modan, 1977; Novin et al., 1979; Woltman & Reidelberger, 1995; Foster et al., 1998; Chapman et al., 1999), las **grasas** (Glick & Modan, 1977; Novin et al., 1979; Maggio & Koopmans, 1987; Woltman & Reidelberger, 1995; Castiglione et al., 1998; Foster et al., 1998; Chapman et al., 1999) o las **proteínas** (Novin et al., 1979); en el **hígado** (Tordoff & Friedman, 1986) o en diferentes segmentos del intestino delgado: **duodeno** (Liebling

et al., 1975; Glick & Modan, 1977; Novin et al., 1979; Gremberg et al., 1990; Wolkman & Reidelberger, 1995; Castiglione et al., 1998; Foster et al., 1998, Phifer & Berthoud, 1998; Chapman et al., 1999; Covasa et al., 2000), **yeyuno** (Canbeyly & Koopmans, 1984) o **íleon** (Glick & Modan, 1977; Wolkman & Reidelberger, 1995).

Nuevamente, estos trabajos han confirmado que la administración de los nutrientes directamente en diferentes segmentos del tracto gastrointestinal desencadena una reducción significativa en la ingesta posterior de alimento sea ésta real o ficticia. Dicha reducción, igual que en los estudios clásicos, ha sido explicada como índice del efecto saciador de los alimentos.

Esta interpretación, sin embargo, ha sido cuestionada por estudios realizados por varios autores en las últimas décadas (Holman, 1968; Puerto et al., 1976a,b; Molina et al., 1977; Puerto, 1977). El primer análisis crítico de estos trabajos fue realizado por Holman en un artículo publicado en 1968. Este autor al intentar repetir algunos de los estudios citados no siempre obtuvo los mismos resultados y llegó a proponer que los paradigmas utilizados no eran los más adecuados para medir el valor reforzante de una sustancia (Holman, 1968). En un intento por esclarecer los datos, Holman diseñó un experimento que consistía en presentar cada día uno de dos estímulos gustativos que serían alternados durante seis días. Es decir, durante tres días (los días pares) los animales disponían de un sabor y durante otros tres (días impares) disponían del sabor alternativo. Uno de los estímulos gustativos era siempre seguido inmediatamente por la administración intragástrica de una dieta líquida mientras que el segundo era seguido de la administración de agua. El último día de experimento (el séptimo) presentaba simultáneamente ambos estímulos gustativos a fin de comprobar cuál era preferido por los animales. Si los sujetos experimentales elegían el estímulo gustativo asociado a la administración de nutrientes significaría que éstos eran percibidos como recompensantes por el sujeto y si por el contrario los animales rechazaban dicho sabor significaría que los alimentos eran aversivos.

Aunque Holman encontró que la mayoría de los sujetos elegían el estímulo gustativo asociado a la administración intragástrica de nutrientes, algunos años más

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

tarde, Puerto y colaboradores al tratar de reproducir este estudio no consiguieron obtener los mismos resultados (Puerto & Molina, 1977). Cuando estos investigadores sometían a los sujetos experimentales a la tarea de aprendizaje discriminativo en la que debían escoger entre dos soluciones diferentes no nutritivas, una de ellas asociada a la administración de la dieta líquida y otra a suero fisiológico, elegían la asociada al suero fisiológico y presentaban un fuerte rechazo al estímulo gustativo asociado a la administración de los alimentos; y ello a pesar de estar sometidos a una privación alimenticia de 22 horas (Puerto et al., 1976a, b; Puerto & Molina, 1977). Estos resultados están en concordancia con los obtenidos en otro estudio realizado por Deutsch, Molina & Puerto (1976). En este trabajo, dos estímulos gustativos eran presentados simultáneamente durante quince minutos diarios y el animal podía ingerir voluntariamente cualquiera de ellos. La ingestión de uno de los estímulos era asociada a una inyección intragástrica de una sustancia nutritiva, aceite de sésamo, mientras que el otro era asociado a la administración de una sustancia neutra, suero fisiológico. Como en el trabajo previo, todos los animales mostraron una clara preferencia por el sabor pareado con la administración de suero fisiológico y rechazaron el sabor asociado al aceite de sésamo a pesar de ser ésta una sustancia que los animales toman voluntariamente cuando se ingiere por vía oral (Deutsch et al., 1976).

Los resultados obtenidos por Puerto y colaboradores (Puerto et al., 1976a, b; Deutsch et al., 1976) son difícilmente conciliables con la idea de que la administración intragástrica de nutrientes es percibida por los animales como recompensante. Si el estímulo gustativo presentado, previamente neutro, es evitado después de su asociación con el alimento es razonable concebir que dicho alimento ha sido aversivo más que recompensante para el sujeto. Por tanto, la reducción en la ingesta observada tras la administración intragástrica de nutrientes, más que fruto de efectos recompensantes o saciadores, parece ser consecuencia de efectos aversivos producidos por los alimentos (Puerto et al., 1976a, b; Deutsch et al., 1976; Deutsch, 1990).

Así pues, estos datos cuestionan muchos de los resultados obtenidos en estudios relacionados con la saciedad. La mayoría de ellos utilizan administraciones intragástricas e interpretan la reducción en la ingesta como sinónimo de saciación. Estos trabajos, generalmente, no presentan los controles experimentales suficientes que permitan descartar la implicación de factores aversivos y, aquellos que lo hacen, a menudo, no utilizan tests suficientemente sensibles (Deutsch, 1990). Esto significa que los datos de estos trabajos deben tomarse con cautela.

En el ámbito clínico la alimentación intragástrica se conoce como Nutrición Enteral un tipo de nutrición artificial que se practica en seres humanos con dificultades para alimentarse por sí solos (Randall, 1984; Fernández-Bañares et al., 1988, 1994; Bowling et al., 1993; Cezard, 1993; Booth, 1994; Kudsk, 1994). Por ello, en la actualidad, a los estudios experimentales y psicobiológicos sobre la ingesta de nutrientes se han unido los datos de alimentación en el ámbito hospitalario.

Bajo la denominación de nutrición artificial se engloban una serie de técnicas que permiten el aporte nutritivo en sujetos en los que la administración oral no es aconsejable, no puede llevarse a cabo o es insuficiente (Fernández-Bañares et al., 1988; Gil-Hernández, 1993; Lebow, 1994; Kirby et al., 1995; Meguid & Campos, 1996; Bengmark, 1998). En general, dichas técnicas se clasifican en técnicas de nutrición parenteral y técnicas de nutrición enteral y la principal diferencia entre ambas estriba en la ruta de administración de las dietas. Así, mientras en la nutrición enteral la dieta líquida se aplica directamente en la cavidad gástrica o intestinal, en la alimentación parenteral la administración de las soluciones nutritivas se lleva a cabo por vía intravenosa (Gil-Hernández, 1993).

Los profesionales biosanitarios que tratan este tipo de problemáticas coinciden en afirmar que, siempre que el tracto gastrointestinal pueda ser utilizado, la alimentación enteral es la más adecuada dadas sus múltiples ventajas respecto a la vía parenteral (Heymsfield et al., 1979; Silk, 1986; Moore et al., 1992; Gil-Hernández, 1993; Kudsk, 1994; Jenkins & Thompson, 1994; Wu & Craig, 1995; Beier-Holgersen & Boesby, 1996; Qiu et al., 1997; Bengmark, 1998, 1999a; Dive,

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

1999; Jolliet et al., 1999). Por un lado, existen razones de tipo económico, dado que la nutrición parenteral supone un mayor coste que el que representa el uso de la ruta enteral (Fleming & Jeejeebhoy, 1994; Howard et al., 1995; Wicks et al., 1994; Papadopoulou et al., 1997; Bengmark, 1999a,b; Jolliet et al., 1999). Por otro, es un método menos invasivo y que conlleva menos riesgos para los pacientes (Papadopoulou et al., 1997; Van de Ven, 1997). Por último, y mucho más importante, existen razones de tipo clínico. La nutrición parenteral, a diferencia de la ruta enteral, presenta graves complicaciones en forma de tromboembolismo, fluctuaciones metabólicas severas, hiper e hipoglicemia, generación de infecciones y, sobre todo, un grave riesgo de "translocación bacteriana" (Kudsk, 1994; Howard et al., 1995; Wicks et al., 1994; Elia, 1995; Wu & Craig, 1995; Qiu et al., 1997; Iba et al., 1998; Bengmark, 1999a,b; Dive, 1999).

La translocación bacteriana es un fenómeno que ocurre cuando las bacterias normalmente confinadas al tracto gastrointestinal atraviesan la mucosa intestinal invadiendo el sistema linfático, sanguíneo y gran parte de los órganos internos (Nirgiotis & Andrassy, 1994; Rombeau, 1994; Silk & Grimble, 1994; Wu & Craig, 1995). Este fenómeno se ha propuesto como una de las principales causas de septicemia y, a su vez, como una de las razones más frecuentes de enfermedad y muerte en pacientes muy graves (Moore et al., 1992; Nirgiotis & Andrassy, 1994; Qiu et al., 1997). Asimismo, la translocación bacteriana ha sido asociada con el inicio y desarrollo del llamado "Síndrome MOF" (Multiple Organ Failure) caracterizado por una inflamación sistémica incontrolada de los órganos internos (Marshall et al., 1988; Moore et al., 1992; Babineau, 1994; Jones et al., 1994; Kudsk, 1994; Rombeau, 1994; Bengmark, 1999a).

Entre los principales factores que desencadenan la translocación bacteriana se han propuesto la rotura de la barrera mucosal intestinal (incremento de la permeabilidad de la mucosa), la alteración de la microflora intestinal (sobrecrecimiento bacteriano) y el deterioro del sistema inmune (Jenkins & Thompson, 1994; Nirgiotis & Andrassy, 1994; Silk & Grimble, 1994; Rombeau,

1994; Lara & Jacobs, 1998); funciones todas preservadas en el caso de la nutrición enteral (Lara & Jacobs, 1998; Dive, 1999).

Normalmente, la mucosa gastrointestinal es una barrera eficiente que impide la migración de microorganismos a la circulación sistémica (Lara & Jacobs, 1998). La integridad de dicha barrera está determinada por la renovación de las células epiteliales de dicha mucosa así como por el número y tipo de bacterias presentes en la misma (Johnson, 1988; Moore et al., 1992; Rombeau, 1994). En la actualidad, los autores están de acuerdo en afirmar que el estímulo más importante para la proliferación de células mucosales y el mantenimiento de la homeostasis bacteriana es la presencia y disponibilidad de nutrientes en el lumen intestinal (Heymsfield et al., 1979; Johnson, 1988; Miura et al., 1992; Booth, 1994; Jenkins & Thompson, 1994; Rombeau, 1994; Lara & Jacobs, 1998; Dive, 1999; Jolliet et al., 1999). Éstos contienen una variedad de moléculas y factores que influyen en el crecimiento de la mucosa. Los propios alimentos y las hormonas que se liberan en su presencia tienen efectos tróficos sobre la misma. Estas acciones estimulantes del crecimiento se ejercen a todo lo largo del sistema gastrointestinal abarcando desde el estómago, el intestino delgado o el colon hasta la vesícula biliar y el páncreas (Johnson, 1988; Jenkins & Thompson, 1994).

Actualmente, existe evidencia de que la no utilización del sistema gastrointestinal, por administración de alimentación parenteral o por otras causas, provoca la atrofia de la mucosa con el consiguiente riesgo de complicaciones sépticas (Tanaka et al., 1991; Miura et al., 1992; Jenkins & Thompson, 1994; Silk & Grimble, 1994; Elia, 1995; Mobarhan & DeMeo, 1995). Este proceso no se observa con la misma extensión en sujetos que reciben nutrición enteral (Fleming & Jeejeebhoy, 1994; Kudsk, 1994; Silk & Grimble, 1994; Bengmark, 1998; Lara & Jacobs, 1998). A diferencia de la nutrición parenteral, la enteral permite una mejor utilización de los sustratos administrados, impide la atrofia de la mucosa gastrointestinal y preserva la flora del intestino. (Moore et al., 1992; Gil-Hernández, 1993; Bozzetti, 1994; Jenkins & Thompson, 1994; Kudsk, 1994; Lara & Jacobs, 1998; Dive, 1999; Jolliet et al., 1999; Tsujinaka et al., 1999). Esta última, a su vez,

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

ejerce una importante influencia en la respuesta inmune, modulando la producción de varias enzimas necesarias para la liberación de nutrientes inmunoestimuladores, pero también activando la secreción de moléculas semejantes a las citoquinas conocidas como bacterioquinas (Bengmark, 1999a).

Por otro lado, existen datos que ponen de manifiesto que la no utilización del tracto gastrointestinal compromete la inmunocompetencia del intestino, un importante órgano efector de la función inmunológica. Para dicha función el microambiente local es crítico dado que la expresión e inducción de respuestas inmunes específicas depende del mismo (Moore et al., 1992; Ferguson, 1994; Bengmark, 1999a). Así, numerosos autores enfatizan la importancia de la nutrición enteral en el mantenimiento de la inmunocompetencia intestinal. Por tanto, amén de sus ventajas económicas y de seguridad, la ruta enteral reduce el riesgo de complicaciones sépticas en los enfermos y ello tanto por mantener la integridad de la mucosa intestinal como por preservar la función inmune (Moore et al., 1992; Jenkins & Thompson, 1994; Kudsk, 1994; Bengmark, 1999a).

Por todo ello, esta modalidad de alimentación artificial está cobrando un fuerte auge en los últimos años. Es aconsejada en el periodo postoperatorio (Moore et al., 1992; Jones et al., 1994; Wicks et al., 1994; Bengmark, 1998, 1999a), en numerosos casos clínicos como el trasplante de órganos (Papadopoulou et al., 1997; Bengmark, 1999a,b), el cáncer (Bozzetti, 1994; Lebow, 1994; Daly et al., 1995; Keith & Jeejeebhoy, 1999), en la enfermedad de Crohn (Fernández-Bañares et al., 1994; Duerksen et al., 1998), en casos de resección o inflamación del intestino (Cezard, 1993; Booth, 1994; Jenkins & Thompson, 1994; Lebow, 1994; Wu & Craig, 1995; Beier-Holgersen & Boesby, 1996), en ancianos y pacientes neurológicos (Ciocon et al., 1988; Quill, 1989; Henderson et al., 1992; Hébuterne et al., 1995; Nogués, 1995) o en personas con S.I.D.A. (Süttmann et al., 1993; Henderson et al., 1994).

Desafortunadamente, sin embargo, la ruta de administración enteral no está exenta de inconvenientes (Bowling & Silk, 1996; Meguid & Campos, 1996;

Bengmark, 1998; Dive, 1999). En las ciencias de la salud, los profesionales que tratan a diario con pacientes saben que aquellos que reciben nutrición artificial, en general, muestran un estatus nutricional inferior al que presentan los sujetos que pueden ser alimentados por vía oral. Como cabría esperar las alteraciones presentes en estos sujetos son múltiples y, a veces, es difícil discriminar cuánto de la disfunción se debe a la enfermedad en sí, cuánto a la dieta administrada y cuánto al sistema de alimentación utilizado (Meguid & Campos, 1996). Sin embargo, en nutrición enteral existen una serie de síntomas "secundarios" que se observan muy a menudo independientemente de la patología de los sujetos y que pueden catalogarse como reacciones del canal gastrointestinal a la administración de las dietas. Entre las complicaciones más citadas por los autores se encuentran problemas de disconfort, distensión gástrica, hinchazón y calambres abdominales, vómitos, náuseas, diarreas (Heymsfield et al., 1979; Moore et al., 1992; Kandil et al., 1993; Bowling et al., 1994; Elia, 1994, 1995; Heimburger et al., 1994; Kudsk, 1994; Thomas, 1994; Bowling, 1995; Mobarhan & DeMeo, 1995; Bowling & Silk, 1996; Duggan & Nurko, 1997; Bengmark, 1998; Dive, 1999), complicaciones metabólicas (Meguid & Campos, 1996) y a veces úlceras si la alimentación enteral es muy prolongada (Henderson et al., 1992). En algunos sujetos, incluso, la administración enteral de nutrientes no puede llevarse a cabo por razones de intolerancia a dicha práctica (Hébuterne et al., 1995; Dive, 1999).

Por otro lado, los estudios que han evaluado la pérdida de peso en estos sujetos, en general, están de acuerdo en que si la duración de la alimentación a través de tubos gástricos se prolonga, el peso de los sujetos disminuye notablemente. Así por ejemplo, Ciocon y colaboradores en un estudio realizado con pacientes ancianos encontraron que si bien el peso de los sujetos se mantiene hasta los seis meses de alimentación enteral, pasado este tiempo la gran mayoría de los sujetos empiezan a adelgazar (Ciocon et al., 1988). Estos resultados están en consonancia con los obtenidos en investigaciones posteriores realizadas en pacientes con daños o enfermedades neurológicas (Henderson et al., 1992). Ambos estudios coinciden asimismo en que los indicadores del estatus proteínico (hemoglobina, hematocritos y albúmina) no mejoran significativamente en estos enfermos.

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

En conjunto, estos estudios demuestran que la alimentación intragástrica se acompaña de una serie de consecuencias que pueden llegar a ser muy negativas para los sujetos (Heymsfield et al., 1979; Henderson et al., 1992; Moore et al., 1992; Bowling et al., 1993, 1994; Kandil et al., 1993; Heimbürger et al., 1994; Kudsk, 1994; Thomas, 1994). Así pues, tanto los estudios clínicos como los realizados en situaciones experimentales con animales, ponen de manifiesto que la administración de alimentos directamente en la cavidad gástrica conlleva ciertas anomalías que no ocurren cuando la estimulación orofaríngea está presente. Aunque las razones de tales anomalías no están del todo claras cabe pensar que gran parte de ellas podría deberse a una llegada de los alimentos al canal digestivo de una manera "anormal". Dado que todos los acontecimientos desencadenados por la estimulación de receptores orofaríngeos están ausentes en estas condiciones de nutrición, no es de extrañar que tengan un efecto a corto y largo plazo (Puerto, 1977; Stratton & Elia, 1999).

Esta idea está parcialmente apoyada por estudios realizados por Puerto y asociados a mediados de los setenta. Estos autores llevaron a cabo una serie de trabajos en los que los alimentos utilizados en los experimentos se obtenían de ratas donantes. Estos animales ingerían los nutrientes y tras un corto periodo de permanencia en el estómago eran aspirados para ser utilizados posteriormente en las administraciones intragástricas. Como en los estudios citados previamente, a los animales experimentales se les permitía ingerir uno de dos estímulos gustativos durante varios minutos. Dichos estímulos gustativos eran presentados en días alternativos de manera que uno de ellos siempre iba seguido de la administración intragástrica de alimentos previamente digeridos (obtenidos de los donantes escasos minutos antes) y el otro iba seguido de la administración intragástrica de suero fisiológico. Cada uno de los tratamientos se aplicaba durante dos días para terminar con una prueba de elección. Así, en el último día de experimento (el quinto) los animales eran sometidos a la prueba test en la que se presentaban los dos estímulos gustativos simultáneamente de manera que el animal tenía la oportunidad de elegir entre ambos (el asociado al suero fisiológico en los días previos o el asociado a la administración intragástrica de alimentos predigeridos). En estas circunstancias, y a

diferencia de lo que ocurre con alimentos naturales (Deutsch et al., 1976), los animales desarrollan una fuerte preferencia por el estímulo gustativo asociado a la administración de los alimentos predigeridos (Puerto et al., 1976a,b).

Estos datos ponen de manifiesto que la administración intragástrica de alimentos parcialmente digeridos, es decir, alimentos que han sufrido, entre otras cosas, un procesamiento orofaríngeo y gástrico, sí es percibida por los sujetos como un evento recompensante. Por esta razón, los animales eligen el estímulo gustativo asociado a dichos nutrientes y no el asociado al suero fisiológico como ocurre en los estudios en los que los alimentos utilizados son alimentos naturales (Deutsch et al., 1976).

Estos resultados están en concordancia, asimismo, con algunos estudios clínicos realizados en humanos alimentados intragástricamente. Aunque la nutrición enteral no se establece en la práctica clínica hasta los años sesenta, la alimentación a través de catéteres gástricos se venía realizando desde muchos años antes (Wolf, 1981; Gil-Hernández, 1993). Los primeros casos recogidos en la bibliografía datan de mediados del siglo XVI, siendo el pionero el presentado en 1564 por Matthew Cornax, profesor y médico vienés (Wolf, 1981). Las operaciones practicadas en estos pacientes, generalmente, dejaban la mucosa gástrica en exposición, de manera, que permitían llevar a cabo frecuentes y prolongadas medidas de la función gástrica así como observar detalles tales como la vascularidad, las secreciones o la motilidad del estómago. Sin embargo, en los primeros reportajes los autores no mencionan los cambios o alteraciones gástricas que podían ser observados en los sujetos como consecuencia de las condiciones de alimentación que estaban obligados a mantener (Wolf, 1981).

El primer artículo acompañado de descripciones de la función gástrica y sus alteraciones en sujetos alimentados a través de catéteres gástricos fue presentado en 1833 por el coronel William Beaumont. Este primer artículo recoge sus investigaciones con un paciente que a causa de un disparo en el abdomen quedó permanentemente equipado con un catéter gástrico. A este primer trabajo se unió,

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

años más tarde, en 1879, un médico francés llamado Charles Richet quien presentó otro de los casos bien documentados recogidos en la bibliografía científica (un sujeto de 15 años que sufrió el implante del catéter como consecuencia de la ingestión de un potente tóxico, hidróxido de potasio). Entre las anomalías descritas por los autores en los sujetos alimentados en estas circunstancias se encuentran, por ejemplo, la aparición de manchas y granos de color rojizo, costras y fragmentos enrollados de la mucosa gástrica, demoras en la digestión y el vaciado gástrico, etc. (Wolf, 1981).

Sin embargo, el estudio más importante realizado en este campo, y quizá el mejor documentado, fue presentado por Wolf y Wolff a finales del pasado siglo: el llamado caso Tom. Este sujeto a la edad de 9 años sufrió una completa obstrucción del esófago como consecuencia de la ingestión de alimentos en ebullición. Tras el accidente, ocurrido en 1895, a Tom se le practicó una gastrostomía y desde ese momento sólo pudo alimentarse a través de un catéter gástrico con el que vivió durante 65 años. En todo ese tiempo varios autores tuvieron la oportunidad de estudiar el comportamiento del estómago de Tom en distintas situaciones (Wolf, 1981). Uno de los hallazgos más relevantes de los estudios realizados con este paciente fue que si el alimento se depositaba directamente en el estómago la digestión no se llevaba a cabo en condiciones óptimas. Así, Wolf y Wolff en el texto publicado en 1947 titulado la "Función Gástrica Humana" describían que Tom se mostraba pobremente nutrido si el alimento se colocaba directamente en el estómago a través del catéter. Asimismo, se observaba que en estas condiciones la alimentación no satisfacía el apetito del paciente. Sin embargo, cuando, por propia petición de Tom, se permitía saborear y masticar la comida, antes de ser administrada intragástricamente, ganaba peso y mostraba buen apetito (Powley, 1977).

En esta misma línea, trabajos realizados años más tarde en sujetos humanos normales obtienen resultados que enfatizan la importancia de la estimulación orofaríngea en la nutrición. Así, Jordan en 1969 realizó un estudio con estudiantes a los que se les permitía tomar alimento oral o intragástricamente. Estos sujetos afirmaban que alimentarse por la ruta intragástrica no era tan satisfactorio para ellos como la ruta oral. Además, cuando la alimentación intragástrica se continuaba

durante dos días los sujetos mostraban un incremento en el deseo de saborear, masticar y deglutir alimentos y continuamente hablaban de lo que tomarían cuando el experimento finalizase (Jordan, 1969).

En conjunto, todos estos datos sugieren que las señales provocadas por los alimentos en la cavidad orofaríngea son necesarias para que la alimentación pueda ser percibida como un evento recompensante. Cuando dichas señales son sobrepasadas se producen una serie de consecuencias negativas que impiden que la digestión se lleve a cabo en condiciones adecuadas. Estos resultados han sido interpretados por Puerto y asociados dentro del contexto de la fase cefálica de la digestión (Puerto, 1977; Puerto & Molina, 1977; Molina et al., 1977), un conjunto de respuestas neuroendocrinas que ocurren como consecuencia de la estimulación de receptores orofaríngeos (Pavlov, 1910).

El proceso de digestión, y el conjunto de secreciones que se generan durante la misma, ha sido dividido por los autores en varias etapas según el segmento del tracto gastrointestinal desde donde se generan las señales provocadas por los alimentos (Grossman, 1967; Powley, 1977; Soll & Walsh, 1979; Brand et al., 1982). Así, se habla de una fase cefálica de la digestión, una fase gástrica y una fase intestinal. Mientras la fase cefálica hace referencia al conjunto de secreciones neuroendocrinas ocurridas como consecuencia de la estimulación producida por el alimento en los sistemas sensoriales cefálicos, y la cavidad orofaríngea en particular, la fase gástrica alude a la parte de las secreciones digestivas que ocurre en respuesta a estímulos que actúan de modo directo sobre la mucosa gástrica. Por último, la fase intestinal tiene lugar cuando los componentes del alimento penetran en el intestino y estimulan receptores intestinales (Grossman, 1967; Powley, 1977).

La alimentación intragástrica, por tanto, supone la eliminación de la primera de estas fases, lo que significa que la digestión se lleva a cabo sólo con dos de ellas que indirectamente también podrían verse alteradas al faltar la previa. Así pues, es posible pensar que gran parte de los efectos adversos observados en estas condiciones de alimentación sean debidos a este déficit. En cambio, cuando se

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

utilizan alimentos extraídos de animales donantes esta fase es restituida y los alimentos alcanzan la cavidad gástrica en condiciones fisiológicas adecuadas. Esto explicaría por qué la nutrición de este tipo es tan recompensante para el sujeto como cualquier comida normal.

VII.- La fase cefálica

Aunque las primeras observaciones datan del año 1878 (Moore & Schenkenberg, 1974; Wolf, 1981; Brand et al., 1982), el autor pionero en documentar la existencia de la fase cefálica de las secreciones digestivas fue Pavlov (Brand et al., 1982; Jansen, 1994; Teff & Engelman, 1996a,b; McGregor & Lee, 1998). Este investigador ruso dedicó parte de su vida al estudio de la fisiología de la digestión, obra por la que recibió el premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 1904, y cuyos resultados publicó en el texto "El funcionamiento de las glándulas digestivas" (Pavlov, 1910). Entre las numerosas aportaciones que hizo, demostró, con técnicas de alimentación ficticia en perros, que la fase cefálica (o "estímulo psíquico" como él lo denominaba) da lugar a una serie de secreciones salivares, gástricas y pancreáticas que preparan al sistema digestivo para recibir el alimento.

En la actualidad el término se utiliza para definir un conjunto de respuestas autonómicas y endocrinas resultantes de la estimulación de sistemas sensorceptivos situados en la cabeza y, particularmente, en la cavidad orofaríngea. En concreto, estas respuestas se inician preferentemente por el sabor y el olor del alimento, dos sensaciones claves en la ingesta, pero la vista de los nutrientes, o cualquier otra circunstancia aprendida asociada con comer, son también estímulos que desencadenan la fase cefálica de la digestión (Pavlov, 1910; Powley, 1977; Puerto & Molina, 1977; Brand et al., 1982; Giduck et al., 1987; Louis-Sylvestre, 1987; Woods, 1991; Katschinski et al., 1992; Jansen, 1994; Karhunen et al., 1996; Teff & Engelman, 1996a,b; Teff & Townsend, 1999; Katschinski, 2000).

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

En general, se acepta que, a diferencia de la fase gástrica o intestinal, los eventos digestivos que acontecen durante la fase cefálica están mediados por la vía descendente del nervio vago (Powley, 1977, 2000; Puerto & Molina, 1977; Soll & Walsh, 1979; Brand et al., 1982; Giduck et al., 1987; Powley & Berthoud, 1991; Katschinski et al., 1992; Teff, 2000). La primera demostración de la naturaleza vagal de este proceso fue realizada por Pavlov (1910). Posteriormente, numerosos estudios han confirmado y constatado que la vagotomía elimina las respuestas fisiológicas producidas por la estimulación orofaríngea mientras que la estimulación del vago las reproduce en su mayoría. Las eferencias vagales pueden ser activadas por centros superiores del cerebro (que previamente han sido estimulados por las proyecciones orofaríngeas) o por aferencias viscerales (Brand et al., 1982; Giduck et al., 1987; Powley, 2000).

La metodología más común para estudiar los procesos relacionados con la fase cefálica ha sido la "alimentación ficticia". Esta técnica, sin embargo, es una técnica invasiva y, por tanto, no puede aplicarse en sujetos humanos. Por ello, en estos casos los estudios se llevan a cabo con una variación de la misma, conocida como "alimentación ficticia modificada", que consiste en ingerir el alimento sin llegar a deglutirlo (Teff et al., 1996). El problema que presenta esta variante es que los receptores de la faringe y el esófago no son estimulados y algunos estudios sugieren que su activación es importante en ciertas secreciones ocurridas durante la fase cefálica (Brand et al., 1982). De cualquier manera, de una forma sencilla, ambas permiten aislar esta fase de la alimentación de las posteriores etapas, haciendo posible así valorar su participación en los eventos digestivos (Teff et al., 1996).

La consecuencia más notable tras la estimulación de receptores orofaríngeos es la liberación de una serie de sustancias que preparan al canal digestivo para la recepción del alimento (Pavlov, 1910; Powley, 1977; Brand et al., 1982; Giduck et al., 1987; Teff et al., 1993b; Graham et al., 1995; Katschinski, 2000). La primera de estas secreciones ocurre en la propia cavidad oral: la secreción salivar (Pavlov, 1910; Grossman, 1967; Klajner et al., 1981; Nicholl et al., 1985; Giduck et al., 1987; Mattes, 2000). Además de su acción lubricante y protectora, la **saliva** contiene una

serie de enzimas que son básicas para la digestión de los nutrientes y más concretamente para la digestión del almidón (Leeson y cols., 1990; Ross y cols., 1992; Geneser, 1993; Gilbertson, 1998b; Mattes, 2000). La liberación de saliva está controlada por fibras parasimpáticas que se originan en los núcleos salivares del tronco cerebral (Nicholson & Severin, 1981; Brodal, 1992; Heimer, 1995). Estos núcleos son activados incluso antes de que el alimento entre en la cavidad orofaríngea dado que la simple visión de la comida, o cualquier otro estímulo asociado a ella, es suficiente para poner en marcha el mecanismo (Klajner et al., 1981; Brodal, 1992; Guyton, 1996). No obstante, la secreción salival aumenta de un modo notable una vez que el alimento entra en la cavidad bucal. Este incremento es el resultado de la estimulación de receptores tanto mecánicos (el mero acto de masticar es suficiente) como químicos. Con respecto a estos últimos, se ha demostrado que la naturaleza del estímulo es más importante que su palatabilidad, es decir, produce más secreción de saliva una sustancia ácida, como puede ser el limón, que un producto sabroso para el sujeto (Giduck et al., 1987).

Como Pavlov demostró en animales, las secreciones en respuesta a la estimulación cefálica también ocurren a nivel gástrico (secreciones gástricas “psíquicas”). Estos estudios, que pronto encontraron confirmación en sujetos humanos, han demostrado, además, que las primeras secreciones aparecen a los pocos minutos de estimulación. Dichas secreciones suelen permanecer durante bastante tiempo siendo la secreción gástrica máxima, en respuesta a alimentación ficticia, en torno a los 30-45 minutos posteriores al inicio (Pavlov, 1910; Moore & Schenkenberg, 1974; Richardson et al., 1977; Brand et al 1982; Schafmayer et al., 1988; Katschinski et al., 1992; Katschinski, 2000).

Entre los productos liberados en respuesta a la estimulación cefálica a este nivel, se encuentran el **ácido gástrico** (Pavlov, 1910; Preshaw et al., 1966; Moore & Schenkenberg, 1974; Richardson et al., 1977; Moore & Motoki, 1979; Feldman et al., 1979; Moore & Crespín, 1980; Feldman & Richardson 1981, 1986; Schafmayer et al., 1988; Stern et al., 1989; Katschinski et al., 1992; Hersey & Sachs, 1995; Kovacs et al., 1997; Katschinski, 2000), el **pepsinógeno** (Janowitz et al., 1950;

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

Lanas et al., 1994), la **gastrina** (Soll & Walsh, 1979; Giduck, et al., 1987; Dockray & Gregory, 1989; Katschinski, 2000) y **enzimas digestivas** (Wojdemann et al., 2000). La fase cefálica contribuye al 30-50 % del ácido segregado en el curso de una comida normal (Richardson et al., 1977; Moore & Crespin, 1980; Stern et al., 1989; Katschinski et al., 1992).

La gastrina es el estimulante más potente conocido de la secreción de ácido gástrico. Aunque esta sustancia tiene también funciones tróficas sobre la mucosa intestinal (Dockray & Gregory, 1989), se ha sugerido que la principal labor de la gastrina liberada durante esta etapa es contribuir a la fase cefálica de la secreción de ácido gástrico (Feldman & Richardson, 1981; Kovacs et al., 1997).

Recientemente, se ha demostrado que durante la fase cefálica también se liberan algunas **inmunoglobulinas (IgA)** desde el estómago. Aunque su significado fisiológico es desconocido, se ha sugerido que pueden contribuir a la protección de la mucosa gástrica e intestinal contra los posibles microorganismos exógenos ingeridos con el alimento (Fändriks et al., 1995).

Algunos autores han tratado de poner de manifiesto la contribución, por separado, de cada uno de los sistemas sensoriales implicados en la fase cefálica de las secreciones gástricas. Así, Feldman y Richardson guiados por trabajos que sugerían que saborear el alimento no era necesario para provocar un aumento en dichas secreciones, diseñaron un experimento que les permitiera valorar cada una de las señales por separado. Los resultados demostraron que la visión u olor de un alimento apetitoso (sin saborearlo) puede provocar un aumento significativo en las concentraciones de ácido gástrico y de gastrina. No obstante, como cabía esperar, este incremento es relativamente débil en relación al que se produce cuando están presentes todos los componentes (en una situación de alimentación ficticia modificada) y se permite saborear el alimento. Por tanto, conforme aumenta la complejidad del estímulo alimenticio se maximiza la respuesta. Estos resultados, por otro lado, sugieren que la contribución del sentido del gusto a la fase cefálica de la secreción gástrica es clave (Feldman & Richardson, 1986).

La relevancia de la naturaleza del estímulo nutritivo sobre la secreción gástrica una vez más fue demostrada magistralmente por Pavlov. Este autor resume su observación de la siguiente manera: "...Si damos de comer al perro algo que no le entusiasme en el mismo grado que la carne o el pan, encontramos que el aumento inicial en la cantidad y fuerza del jugo gástrico no aparece...". Trabajos posteriores, han confirmado estos hallazgos y han revelado que la magnitud de la secreción de ácido gástrico durante la fase cefálica se relaciona directamente con la apetencia por el alimento en cuestión (Pavlov, 1910; Brand et al., 1982).

Aunque durante bastante tiempo, se consideró que la liberación de sustancias desde el páncreas era tan pequeña y de tan corta duración que no debía ser relevante, trabajos posteriores han demostrado que esta hipótesis era equivocada (Preshaw et al., 1966; Behrman & Kare, 1968; Naim et al., 1978; Schafmayer et al., 1988; Berthoud & Powley, 1990; Powley & Berthoud, 1991; Katschinski et al., 1992; Katschinski, 2000; Konturek & Konturek, 2000). Actualmente se acepta que los efectos de la fase cefálica en la secreción pancreática ocurren a dos niveles: por un lado se han demostrado secreciones exocrinas, es decir sustancias que el páncreas libera al duodeno, y por otro endocrinas, hormonas que el órgano vierte directamente a la sangre (Katschinski, 2000; Konturek & Konturek, 2000; Teff, 2000).

Tras los estudios realizados por Pavlov se ha demostrado en varias ocasiones la existencia de flujo pancreático exocrino (**bicarbonato** y **enzimas**) con la estimulación orofaríngea (Preshaw et al., 1966; Behrman & Kare, 1968; Naim et al., 1978; Schafmayer et al., 1988; Naruse et al., 1999; Konturek & Konturek, 2000). Sin embargo, la naturaleza precisa del mecanismo es difícil de determinar. Para algunos autores es un efecto secundario producto de hormonas liberadas como consecuencia de las secreciones gástricas debidas a la fase cefálica. Para otros, entre los que se encuentra el propio Pavlov, es resultado de la estimulación vagal directa de células secretoras exocrinas pancreáticas. Actualmente, se puede afirmar que, aunque la implicación del vago es clara, quizá una parte de la respuesta pancreática a la estimulación cefálica pueda deberse a efectos secundarios de la acción de determinadas hormonas (Preshaw et al., 1966; Behrman & Kare, 1968; Naim et al.,

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

1978; Schafmayer et al., 1988; Kim et al., 1989; Katschinski et al., 1992; Glad et al., 1997; Katschinski, 2000).

Entre las secreciones endocrinas pancreáticas provocadas por la fase cefálica básicamente se encuentran las de insulina, glucagón y polipéptido pancreático (PP); todas ellas también mediadas por el nervio vago (Taylor et al., 1978; Schwartz et al., 1978; Brand et al., 1982; Giduck et al., 1987; Taylor, 1989; Berthoud & Powley, 1990; Powley & Berthoud, 1991; Katschinski et al., 1992; Teff et al., 1991, 1993a, b, 1995; Picard et al., 1999; Teff, 2000).

La fase cefálica de la secreción de **insulina** ha sido extensivamente estudiada en varias especies animales incluida la humana (Berstein & Woods, 1980; Berthoud et al., 1980; Sjöström et al., 1980; Woods & Berstein, 1980; Grill et al., 1984; Storlien, 1985; Simon et al., 1986; Louis-Sylvestre, 1987; Storlien & Bruce, 1989; Berthoud & Powley, 1990; Powley & Berthoud, 1991; Teff et al., 1991, 1993a, b, 1995; Secchi et al., 1995; Teff & Engelman, 1996b; Teff & Townsend, 1999; Benthem et al., 2000). Así, se ha demostrado un rápido aumento plasmático (al minuto) de dicha hormona tras estimulación de la cavidad oral con diferentes alimentos (Berstein & Woods, 1980; Teff & Townsend, 1999; Teff, 2000). Este aumento, de unos diez minutos de duración, se produce en ausencia de un incremento para la glucosa, por tanto, es un efecto preabsortivo (Grill et al., 1984; Simon et al., 1986; Bruce et al., 1987; Berthoud & Powley, 1990; Teff et al., 1991, 1993a, b, 1995; Woods, 1991; Secchi et al., 1995; Teff & Townsend, 1999). Asimismo, se ha demostrado que la insulina liberada durante la fase cefálica depende de la integridad del nervio vago y más concretamente de las ramas hepática y gástrica de dicho nervio (Berthoud & Powley, 1990; Powley & Berthoud, 1991; Herath et al., 1999; Teff, 2000).

Una vez más las cualidades hedónicas del estímulo gustativo constituyen una variable importante en la respuesta secretora (Giduck et al., 1987; Karhunen et al., 1996; Teff et al., 1995, 1996). Así, ratas alimentadas con dietas que contienen sacarina dan muestras de una mayor respuesta insulínica preabsortiva que cuando se

alimentan con dietas no saboreadas con dicha sustancia (Woods & Berstein, 1980; Giduck et al., 1987; Secchi et al., 1995). En estos animales el sabor dulce por sí solo (sacarina) es suficiente para provocar la fase cefálica de secreción de insulina (Berthoud et al., 1980). Este, sin embargo, no parece ser el caso en sujetos humanos, en quienes degustar el alimento, lo que proporciona aferencias o estimulaciones sensoriales adicionales (como la textura y el olor), provoca un aumento en la secreción insulínica preabsortiva mucho más potente (Teff et al., 1995).

El significado funcional de la insulina liberada durante la fase cefálica aún no se conoce. Se ha hipotetizado que puede tener un papel metabólico anticipatorio. Esto explicaría que la glucosa sea mejor tolerada cuando se administra por vía oral que cuando se hace intragástrica o intravenosamente (Simon et al., 1986; Calles-Escandon & Robbins, 1987; Proietto et al., 1987; Storlien & Bruce, 1989; Woods, 1991; Teff et al., 1993b; Secchi et al., 1995; Teff, 2000). La fase cefálica de la secreción de insulina está asociada con un descenso de los niveles glucémicos basales. Cuando las respuestas cefálicas son evitadas, por alimentación intragástrica, el aumento inicial temprano de la insulina no ocurre. Esto altera notablemente la tolerancia a la glucosa y los niveles postprandiales posteriores son mucho más altos de lo que ocurre en circunstancias normales. Esta hiperglucemia postprandial posiblemente responde del incremento paralelo de insulina que también ocurre en estas condiciones de ingesta (Storlien & Bruce, 1989; Woods, 1991; Teff et al., 1993; Teff, 2000).

La secreción del **glucagón**, a diferencia de la secreción de insulina, no está tan bien documentada. Ocurre con la degustación de alimento o incluso con la visión u olfato, aunque estas dos últimas entradas sensoriales son mucho menos potentes (Brand et al., 1982; Giduck et al., 1987; Secchi et al., 1995; Teff & Engelman, 1996a; LeBlanc, 2000). Esta sustancia tiene varios efectos fisiológicos: estimulación de la glucogénesis y lipólisis, estimulación de la secreción insulínica, inhibición del ácido gástrico y secreciones pancreáticas exocrinas, inhibición de la actividad peristáltica intestinal, etc. (Bataille, 1989). Actualmente no existen datos de cuál es el papel exacto del glucagón secretado durante la fase cefálica pero se ha sugerido que

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

puede impedir la hipoglucemia cuando se ingiere una comida rica en proteínas (Teff & Engelman, 1996a).

Respecto a la liberación de **polipéptido pancreático (PP)** tras estimulación de receptores cefálicos, se ha podido comprobar que es relativamente corta en relación a su liberación durante la fase gástrica e intestinal de la digestión (Taylor et al., 1978; Schwartz, 1983; Schafmayer et al., 1988, Katschinski et al., 1992; Melchior et al., 1994; Katschinski, 2000). El polipéptido pancreático secretado durante esta fase constituye tan sólo el 16 % del liberado durante un episodio normal de comida (Taylor, 1989). A diferencia de las secreciones de jugo gástrico debidas a la fase cefálica, la deglución de los alimentos parece ser un factor clave en la secreción de este péptido (Naim et al., 1978; Taylor, 1989).

Tampoco se conoce con exactitud el significado funcional del PP liberado durante esta fase. La hormona tiene varios efectos fisiológicos (inhibición de la secreción pancreática exocrina y de la motilidad del tracto biliar), pero el papel específico del PP liberado durante la fase cefálica no se ha determinado (Schwartz, 1983; Taylor, 1989).

En los últimos años, algunos trabajos han demostrado también la liberación de CCK durante la fase cefálica de la digestión (Schafmayer et al., 1988; Katschinski et al., 1992). Esta liberación parece estar bajo control vagal dado que la administración previa de atropina bloquea la respuesta totalmente (Schafmayer et al., 1988). Recientemente, se ha demostrado además que la salida de PP tras estimulación orofaríngea es bloqueada en un 90 % por la administración de antagonistas de la CCK. Así, se ha sugerido que la secreción cefálica de PP podría estar mediada por la liberación de CCK. Específicamente, los autores han propuesto que la alimentación ficticia modificada, paradigma utilizado, puede producir liberación de CCK desde nervios gástricos. Esta hormona posteriormente actuaría sobre neuronas colinérgicas postganglionares facilitando la secreción de acetilcolina que sería en última instancia el mensajero final responsable de la secreción de PP

(Katschinski et al., 1992). Sin embargo, estos estudios necesitan investigaciones adicionales para ser confirmados.

Aunque la consecuencia más notable de la fase cefálica es la secreción digestiva otros procesos fisiológicos también tienen lugar (Louis-Sylvestre, 1987; Stern et al., 1989; Katschinski et al., 1992). Así, trabajos llevados a cabo en los últimos años confirman y demuestran un aumento anticipatorio en la actividad motora gástrica estimulada cefálicamente (Powley, 1977; Louis-Sylvestre, 1987; Stern et al., 1989; Katschinski et al., 1992; Chen et al., 1996; Katschinski, 2000). Stern y colaboradores, por ejemplo, en un estudio en el que miden la actividad mioeléctrica en sujetos humanos sanos y en pacientes vagotomizados, han demostrado que la estimulación producida por alimentación ficticia aumenta la amplitud y potencia de la actividad mioeléctrica en los sujetos sanos de una manera similar a como ocurre cuando el sujeto está comiendo. Por contra, en los sujetos vagotomizados no se produce cambio de ningún tipo en dicha actividad lo que les lleva a asumir que la respuesta a la alimentación ficticia está mediada vagalmente (Stern et al., 1989). Esta idea ha sido confirmada recientemente en un estudio que sugiere, además, una participación de la CCK en la respuesta motora antral, pero no en la duodenal (Katschinski et al., 1992).

Aunque las respuestas señaladas han sido las más documentadas, en las últimas décadas se han demostrado otros efectos de la estimulación orofaríngea. Giduck y colaboradores han sugerido que más que respuestas directas a la estimulación cefálica, pueden ser efectos secundarios de la activación central y vagal producida por los estímulos cefálicos. Entre estas respuestas cabe citar la **termogénesis postprandial** (Giduck et al., 1987; Storlien & Bruce, 1989; McGregor & Lee, 1995; Soucy & LeBlanc, 1999b; LeBlanc, 2000), aumento anticipatorio de la **respuesta cardíaca**, aumento del **cociente respiratorio** en respuesta a comer (Giduck et al., 1987; McGregor & Lee, 1995, 1998), cambios en el **transporte y absorción intestinal de nutrientes, flujo biliar, liberación de secretina**, etc. (Giduck et al., 1987; Louis-Sylvestre, 1987).

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

El significado fisiológico de las respuestas acontecidas durante la fase cefálica no está claramente definido en la actualidad. Todas las opiniones se dirigen a que su función es eminentemente reguladora. Es decir, es probable que el papel de la fase cefálica sea preparar el canal digestivo para la recepción de alimento y modular los procesos metabólicos que hacen posible una digestión, absorción y utilización óptima de los nutrientes ingeridos, al tiempo que provoca la transformación de los mismos (Pavlov, 1910; Powley, 1977; Brand et al., 1982; Giduck et al., 1987; Proietto et al., 1987; McGregor & Lee, 1995; Teff & Engelman, 1996a; Karhunen et al., 1997; Naruse et al., 1999; Picard et al., 1999; Teff, 2000).

VIII.- Hipótesis de trabajo.

Estudios realizados hasta la fecha han demostrado ampliamente la importancia de los factores cefálicos sobre la ingesta de nutrientes (Pavlov, 1910; Puerto et al., 1976a,b; Le Magnen, 1992). Así, se ha puesto de manifiesto que la estimulación orosensorial genera un conjunto de respuestas fisiológicas cuya función es preparar al canal gastrointestinal para recibir a los alimentos e iniciar su transformación inmediata (Pavlov, 1910; Brand et al., 1982; Puerto & Molina, 1977; Giduck et al., 1987).

Cuando estos factores son obviados, por administración intragástrica de los nutrientes, los alimentos llegan a la cavidad gástrica en condiciones anormales, en condiciones que podríamos denominar como "afisiológicas" (Pavlov, 1910). Existen datos que sugieren que, cuando esto es así, se producen una serie de eventos negativos consecuentes de una inadecuada digestión de los alimentos (Pavlov, 1910; Molina et al., 1977). Así por ejemplo, estudios realizados con anterioridad han podido establecer aversiones condicionadas al sabor utilizando como estímulo visceral la administración de alimentos directamente en la cavidad gástrica, es decir, alimentos que no han pasado por la fase cefálica (Deutsch et al., 1976; Puerto et al., 1976a, b; Puerto, 1977).

Estos estudios sugieren que, cuando los nutrientes llegan al canal gastrointestinal en estas condiciones anormales, se generan una serie de alteraciones fisiológicas que provocan en el sujeto cierto disconfort visceral. Si esto es así, es decir, si la administración intragástrica de nutrientes provoca malestar intestinal, es posible que dicho malestar se manifieste de alguna manera en la ingesta posterior. En cambio, estas manifestaciones no deben ocurrir cuando los alimentos administrados

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

intragástricamente sí hayan pasado por los efectos de la fase cefálica, es decir, cuando los alimentos administrados sean alimentos predigeridos.

La serie experimental que se presenta a continuación se enmarca en el contexto previamente expuesto. Dicha serie tiene por objetivo examinar las consecuencias sobre la ingesta posterior de varios tipos de manipulaciones y especialmente aquellas que afectan a la fase cefálica.

Asimismo pretende valorar la implicación que en estos procesos tiene el núcleo parabraquial, una región profundamente estudiada en nuestro laboratorio (Agüero & Puerto, 1986; Agüero, 1990; Agüero et al., 1993a, b, 1996, 1997; Cubero, 1995; Mediavilla, 1995) y cuya implicación en los mecanismos ingestivos ha sido ampliamente demostrada (Ino et al., 1987; Nagai et al., 1987; Fujiwara et al., 1988; Edwards & Ritter, 1989; Takaki et al., 1990; Flynn et al., 1991; Calingasan & Ritter, 1993; Li et al., 1994; Ritter et al., 1994; Grill et al., 1995; Higgs & Cooper, 1996b; Rowland et al., 1996; Wolinski et al., 1996; Elmquist et al., 1997; Grill et al., 1997; Kaplan et al., 1998; Lee et al., 1998; Thompson & Swanson, 1998).

Con todo ello esperamos arrojar nuevos datos que contribuyan al esclarecimiento de los mecanismos fisiológicos implicados en la regulación de la ingesta de alimento.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

CAPÍTULO I

**EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL DE
SUSTANCIAS NUTRITIVAS, NATURALES Y PREDIGERIDAS,
SOBRE LA INGESTA POSTERIOR DE NUTRIENTES**

EXPERIMENTO 1

Efectos de la administración enteral de sustancias nutritivas, naturales y predigeridas, sobre la ingesta posterior de alimentos

Durante la década de los cincuenta los estudiosos de la Motivación nutritiva, influidos por la teoría hulliana del refuerzo como reductor del impulso, intentaron poner a prueba el valor reforzante de los alimentos administrados directamente en la cavidad gástrica (Kohn, 1951; Berkun et al., 1952; Miller & Kessen, 1952; Smith & Duffy, 1955, 1957; Satinoff & Stanley, 1963).

Estos estudios, y otros realizados durante las siguientes décadas, pusieron de manifiesto que los alimentos administrados directamente en el estómago producen una significativa reducción en la ingesta posterior en comparación con la administración de suero fisiológico (Berkun et al., 1952; Houpt & Houpt, 1975; Canbeyli & Koopmans, 1984; Weller et al., 1997; Meyer et al., 1998; Covasa et al., 2000). Estos resultados fueron interpretados por los autores en términos de saciación, es decir, los nutrientes depositados directamente en la cavidad gástrica generan una rápida y significativa reducción en el déficit nutritivo. Consecuentemente, disminuye la motivación en los sujetos y la conducta consumatoria es menor.

Sin embargo, investigaciones llevadas a cabo por Puerto y asociados años más tarde (Deutsch et al., 1976; Puerto et al., 1976a, b; Molina et al., 1977; Puerto & Molina, 1977) han puesto en tela de juicio esta interpretación. Estos autores sugieren que el descenso en la ingesta observado tras la administración intragástrica de nutrientes en los trabajos mencionados puede obedecer a efectos aversivos más que a efectos saciadores tal y como interpretaban los autores de dichos estudios. Este efecto aversivo se ha planteado por la capacidad de los nutrientes para establecer aversiones condicionadas a estímulos gustativos presentados previamente (Deutsch et al., 1976).

CAPÍTULO I

Los efectos negativos de la administración intragástrica de nutrientes se ponen de manifiesto asimismo en trabajos procedentes del ámbito clínico. Así numerosos estudios han demostrado que la nutrición enteral se asocia muy frecuentemente con la aparición de una serie de alteraciones entre las que cabe citar problemas de discomfort, acidez, distensión gástrica, hinchazón y calambres abdominales, dolor, vómitos, náuseas, diarreas y úlceras (Heymsfield et al., 1979; Henderson et al., 1992; Moore et al., 1992; Kandil et al., 1993; Bowling et al., 1994; Elia, 1994, 1995; Heimbürger et al., 1994; Kudsk, 1994; Thomas, 1994; Bowling, 1995; Mobarhan & DeMeo, 1995; Bowling & Silk, 1996; Duggan & Nurko, 1997; Bengmark, 1998). En algunos sujetos, incluso, la administración enteral de nutrientes no puede llevarse a cabo por razones de intolerancia a dicha práctica (Hébuterne et al., 1995).

Ciertos efectos negativos de la alimentación intragástrica no se observan si los nutrientes administrados son previamente digeridos (Puerto et al., 1976a, b; Powley, 1977; Puerto, 1977). Así por ejemplo, Puerto y asociados han demostrado que en estas circunstancias, y a diferencia de lo que ocurre con alimentos naturales, en tareas de discriminación gustativa, los sujetos manifiestan una marcada preferencia por el estímulo gustativo asociado a la administración de nutrientes (Puerto et al., 1976a, b; Puerto, 1977; Puerto y Molina, 1977).

Así pues, y en función de los efectos opuestos producidos por los alimentos naturales y los alimentos predigeridos en la preferencia o rechazo por estímulos gustativos previos, en el presente experimento se planteó estudiar el efecto de la administración enteral de sustancias predigeridas sobre la ingesta posterior en animales, comparándolos con los efectos que se producen tras la administración enteral de sustancias no predigeridas.

Asimismo, dado que los alimentos predigeridos incluyen cierto contenido de secreciones digestivas y que, por ello, el valor nutritivo de éstos puede ser distinto al de alimentos naturales, se han evaluado también las posibles repercusiones de ambos

tratamientos sobre el peso corporal en comparación al efecto producido por la administración de suero fisiológico.

Método

Sujetos.

Veinticinco ratas macho de la raza Wistar fueron utilizadas en este experimento. Los animales se distribuyeron aleatoriamente en cuatro grupos: 6 de ellos pertenecían al grupo experimental ("alimentación predigerida"), 6 al grupo experimental ("alimentación natural") y 5 a un grupo control ("suero fisiológico"). Asimismo se utilizaron 8 ratas "donantes" las cuales deberían ingerir los alimentos que, previa extracción, serían administrados a uno de los grupos experimentales. Los pesos de todos ellos al principio del estudio oscilaban entre 260 y 330 gr.

Los sujetos fueron alojados individualmente en jaulas de metacrilato de 30x15x30 cm con agua y comida ad libitum. Las paredes laterales de las jaulas eran negras y opacas mientras que la posterior y frontal eran transparentes. Esta última presentaba dos orificios de 1.6 cm de diámetro situados a la misma distancia del centro y de los extremos y a igual altura del suelo de la jaula. A través de ellos se presenta el agua mediante boquillas adosadas a botellas de cristal.

La habitación se mantuvo a una temperatura de 22°-24° aproximadamente y con un ciclo constante de 12 horas de luz-oscuridad, encendiéndose las luces a las 9 a.m y apagándose a las 9 p.m. Todas las pruebas experimentales se llevaron a cabo durante el periodo de luz.

Los animales permanecen en estas circunstancias durante 3 días para su adaptación antes de ser intervenidos quirúrgicamente.

CAPÍTULO I

Procedimiento quirúrgico.

Implantación de uno o dos catéteres gástricos. Una vez anestesiado el animal mediante la administración i.p. de pentotal sódico (Tiopental sódico, Lab. Abbot. 40 mg/Kg) se rasuró el abdomen y la parte posterior de la cabeza. Seguidamente, se llevó a cabo una laparotomía mediana abdominal de unos 3 cm. Con ayuda de unas pinzas se extrajo cuidadosamente el estómago hacia fuera de la cavidad abdominal. A continuación se realizó una pequeña sección de unos 2 mm en la superficie ventral de la zona del cardias a través de la cual se introdujo un catéter (Silastic.-Medical Grade Tubing. Dow Corning Corp., Michigan, USA.) cuyo diámetro interior y exterior era de 0.04 y 0.085 pulgadas respectivamente. Dicho catéter posee un pequeño abultamiento en su extremo logrado mediante un adhesivo quirúrgico (Medical Adhesive Silicone. Type A. Dow Corning Corp. Michigan, USA.). Su función era impedir el desplazamiento de la fístula hacia el exterior una vez que la incisión se cerraba alrededor de ella con ayuda de una sutura. Tras llevar a cabo esta operación el estómago era devuelto a la cavidad gástrica y colocado en su posición original. Durante todo este tiempo y mientras era exteriorizado, el estómago se mantuvo continuamente humedecido e irrigado con Suero Fisiológico Isotónico (Apiroserum. Lab. YBIS, Madrid.). Posteriormente, se realizó una incisión en la parte dorsal de la cabeza y con ayuda de un punzón se construyó un túnel subcutáneo hasta el abdomen. A través de él se hizo pasar el catéter que aparecía a través de la abertura posterior a la cabeza. Una vez finalizado, la incisión fue suturada al tiempo que se formaba un nuevo abultamiento alrededor del catéter de manera que no pudiera desplazarse hacia el interior del túnel subcutáneo. Dicho catéter era taponado a fin de impedir el vaciado de contenidos gástricos. Inmediatamente después se suturó la abertura realizada en la pared abdominal, inyectándoles 0.1 cc de penicilina (Penilevel retard. Lab. Level, S.A. Barcelona) intramuscular para evitar posibles infecciones.

En los animales donantes la cirugía fue idéntica a la descrita, excepto que en ellos se implantó adicionalmente un segundo catéter.

Tras la operación quirúrgica, se permitieron 7 días de recuperación durante los cuales los animales tenían libre acceso a comida sólida y agua.

Periodo de Preentrenamiento.

Una vez recuperados, y antes de comenzar el experimento propiamente dicho, se inició un periodo de preentrenamiento de tres días. En cada uno de estos días, se inyectaba a través del catéter una pequeña cantidad de agua (0.5 cc) a temperatura ambiente para evitar posibles obstrucciones en el mismo. A continuación se les ofrecían 12 gramos de alimento sólido (Pienso Compuesto Sanders. Unidad Alimentaria Sanders. Granada.) los dos primeros días y 7 gramos el tercero. Al siguiente día se inicia el periodo experimental.

Para los animales donantes el periodo de preentrenamiento duró 7 días. Dicho preentrenamiento consistió en un periodo de adaptación a ingerir una dieta líquida (Leche Evaporada diluida al 50 %. Sociedad de Productos Nestlé. Barcelona) dos veces al día, durante media hora por la mañana e igualmente por la tarde. Después de esta última sesión se ofrecía agua durante 15 minutos. Transcurridos dos o tres días se iniciaban los ensayos de extracción de la leche ingerida. Acabadas estas sesiones los animales volvían a ingerir la dieta líquida con objeto de mantenerse nutridas durante el experimento.

Durante los dos períodos (preentrenamiento y experimental) se utilizó ruido blanco de fondo con el fin de amortiguar cualquier ruido fortuito.

Procedimiento Experimental

Las sesiones experimentales comenzaban comprobando que las fístulas no estaban obstruidas y retirando los recipientes de agua, que había estado disponible hasta ese momento. Una hora después cada uno de los animales recibía uno de los tres tratamientos en función del grupo al que pertenecía: el grupo experimental ("alimentación predigerida") recibía intragástricamente 8 cc de leche diluida extraída

CAPÍTULO I

de las ratas donantes; el grupo "alimentación normal" recibía intragástricamente 8 cc de leche diluida al 50 % sin predigerir (Leche Evaporada. Sociedad de Productos Nestlé. Barcelona); y por último el grupo control "suero fisiológico" recibía 8 cc de suero fisiológico isotónico (Apiroserum. Lab. YBIS, Madrid.).

Los animales donantes, por su parte, privados de comida y agua, eran instalados en jaulas especiales que restringían sus movimientos. En dichas jaulas ("restraining cages") se les ofrecía leche evaporada diluida al 50 % (Sociedad de Productos Nestlé. Barcelona) hasta la saciación (criterio de saciación: 5 minutos sin ingesta). Transcurrida media hora, el alimento ingerido era aspirado a través de la fístula gástrica para ser posteriormente administrado a los animales experimentales del grupo "alimentación predigerida".

La tasa de administración de las distintas sustancias (leche evaporada o suero fisiológico) era de 1.6 cc/min y se realizaba a través de dos conectores de polietileno con una longitud suficiente para permitir la libertad de movimientos del animal. Transcurridos los 5 minutos que aproximadamente duraba la administración, se retiraban los conectores y se taponaba de nuevo la fístula cuidando en extremo que el contenido gástrico no saliera al exterior.

Una vez concluido este tratamiento, se deja pasar un periodo de tiempo variable antes de administrar 7 gramos de pienso compuesto (Sanders. Unidad Alimentaria Sanders. Granada.): De manera aleatoria se estableció que en la primera parte del experimento, los tres primeros días, el intervalo temporal entre la administración intragástrica de la sustancia y la presentación del alimento sólido fuera de 60 minutos. En la segunda parte, los tres días siguientes, fuera de 90 minutos. Y en la tercera parte, los tres últimos días, fue de 30 minutos. El total de alimento consumido se cuantificaba a los 30 minutos y a los 60 minutos después de ofrecerles el pienso compuesto.

Concluida esta sesión experimental, los animales tenían de nuevo libre acceso a agua hasta la posterior sesión al día siguiente.

Resultados

Durante la realización del experimento a uno de los animales del grupo "alimentación predigerida" se le desprendió el catéter, invalidándolo (fase 90 minutos). Por ello, el análisis de los datos se realizó sólo con 5 sujetos. Por idéntica razón, en el ANOVA de la tercera parte (intervalo temporal de 30 minutos) se incluyen únicamente 4 sujetos de este grupo. Igual sucedió con dos de los animales del grupo control "suero fisiológico" pero ahora, sí fueron incluidos en el análisis estadístico dado que en experimentos previos se ha demostrado que la administración o no administración de suero fisiológico tiene el mismo efecto sobre la conducta nutritiva (Kohn, 1951). En el análisis estadístico de los datos referentes al peso de los sujetos, sólo se incluyen cuatro animales del grupo "alimentación predigerida" que son los únicos que realizaron los tres bloques del experimento.

El análisis estadístico de los datos (tablas 1, 2 y 3 del apéndice) se llevó a cabo mediante un análisis de varianza para un diseño mixto (ANOVA Grupos x Días) cuyos resultados (esquematizados en la tabla 1.1) indican que, en las tres partes del experimento, los grupos difieren significativamente en las cantidades de alimento sólido consumido en los dos momentos de cuantificación de las medidas (30 y 60 minutos).

ANÁLISIS GLOBAL				
	Medidas a los 30 minutos		Medidas a los 60 minutos	
	F	P	F	P
Intervalo de 30 minutos	F(2,12) = 5.68	P < 0.018	F(2,12) = 5.681	P < 0.018
Intervalo de 60 minutos	F(2,14) = 5.866	P < 0.014	F(2,14) = 5.615	P < 0.016
Intervalo de 90 minutos	F(2,13) = 4.945	P < 0.025	F(2,13) = 5.109	P < 0.023

Tabla 1.1: Análisis de varianza de los datos referentes a la cantidad de alimento sólido consumido en cada uno de los intervalos (30, 60 y 90 minutos) y tras el periodo de 30 minutos y de 60 minutos.

CAPÍTULO I

Posteriormente, se llevó a cabo un análisis de varianza comparando los grupos dos a dos (ANOVA Grupos x Días) cuyos resultados se encuentran resumidos en la tabla 1.2. En todos los casos se obtuvieron diferencias significativas entre el grupo "alimentación predigerida" y "alimentación natural", por un lado, y entre "alimentación natural" y "suero fisiológico", por otro (excepto para dos comparaciones), mientras que entre los grupos "alimentación predigerida" y "suero fisiológico" no se observaron diferencias (Figuras 1.1-1.6).

ANOVA "ALIMENTACIÓN PREDIGERIDA" VERSUS "ALIMENTACIÓN NATURAL"				
	<i>Medidas a los 30 minutos</i>		<i>Medidas a los 60 minutos</i>	
	F	P	F	P
<i>Intervalo de 30 minutos</i>	F(1,8) = 7.171	P < 0.028	F(1,8) = 5.050	P < 0.055
<i>Intervalo de 60 minutos</i>	F(1,10) = 8.202	P < 0.017	F(1,10) = 8.200	P < 0.017
<i>Intervalo de 90 minutos</i>	F(1,9) = 9.446	P < 0.013	F(1,9) = 5.938	P < 0.038
ANOVA "ALIMENTACIÓN NATURAL" VERSUS "SUERO FISIOLÓGICO"				
	<i>Medidas a los 30 minutos</i>		<i>Medidas a los 60 minutos</i>	
	F	P	F	P
<i>Intervalo de 30 minutos</i>	F(1,9) = 7.131	P < 0.026	F(1,9) = 6.456	P < 0.032
<i>Intervalo de 60 minutos</i>	F(1,9) = 8.322	P < 0.018	F(1,9) = 6.203	P < 0.034
<i>Intervalo de 90 minutos</i>	F(1,9) = 4.088	P < 0.074	F(1,9) = 5.272	P < 0.047
ANOVA "ALIMENTACIÓN PREDIGERIDA" VERSUS "SUERO FISIOLÓGICO"				
	<i>Medidas a los 30 minutos</i>		<i>Medidas a los 60 minutos</i>	
	F	P	F	P
<i>Intervalo de 30 minutos</i>	F(1,7) = 0.000	P < 0.986	SV	SV
<i>Intervalo de 60 minutos</i>	F(1,9) = 0.151	P < 0.706	F(1,9) = 0.021	P < 0.887
<i>Intervalo de 90 minutos</i>	F(1,8) = 0.612	P < 0.457	SV	SV

Tabla 1.2: Análisis de varianza de los datos referentes a la cantidad de alimento sólido consumido en cada uno de los intervalos (30, 60 y 90 minutos) y tras el periodo de 30 minutos y de 60 minutos. Se comparan los grupos de dos en dos (SV= sin variación).

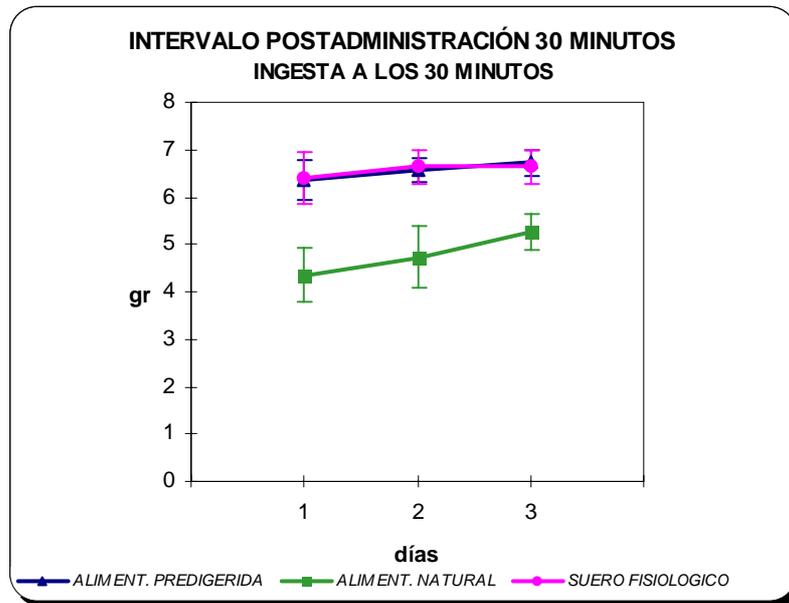


Figura 1.1: Cantidades medias de alimento consumidas por los sujetos a los 30 minutos de su presentación, en el intervalo postadministración de 30 minutos.

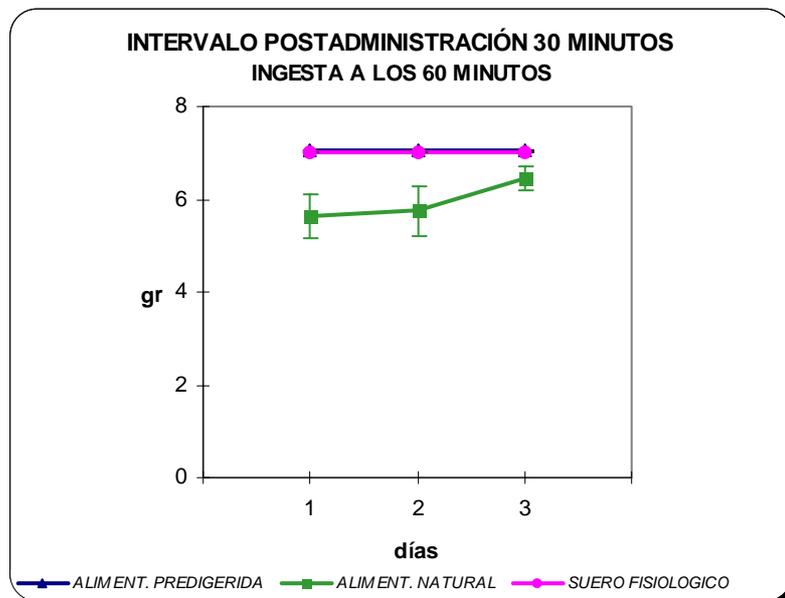


Figura 1.2: Cantidades medias de alimento consumidas por los sujetos a los 60 minutos de su presentación, en el intervalo postadministración de 30 minutos.

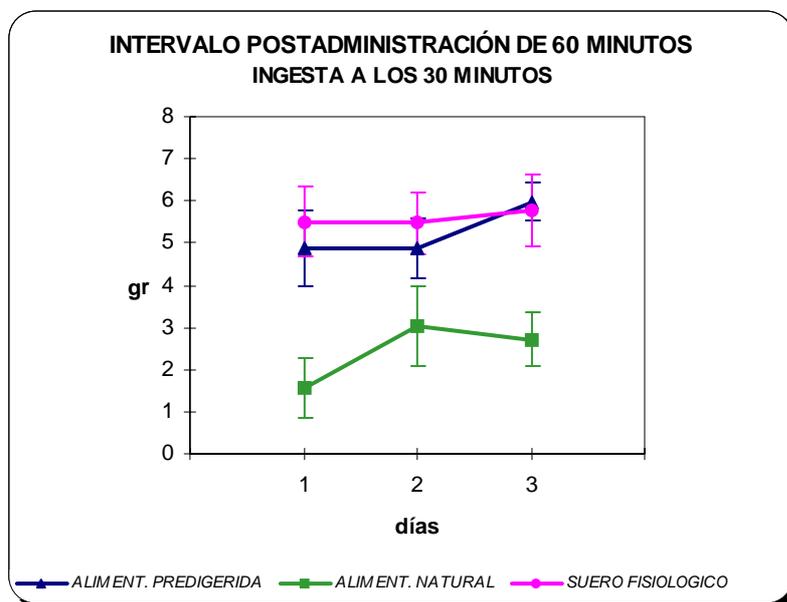


Figura 1.3: Cantidades medias de alimento consumidas por los sujetos a los 30 minutos de su presentación, en el intervalo postadministración de 60 minutos.

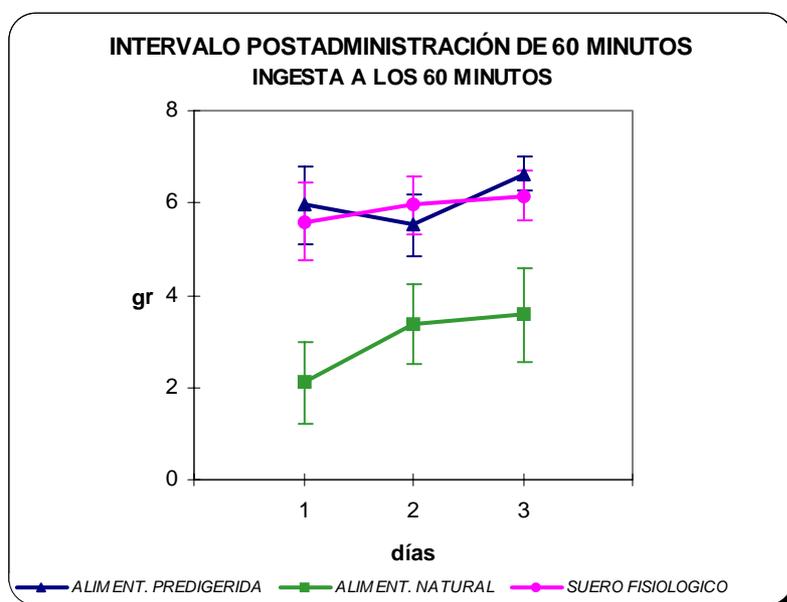


Figura 1.4: Cantidades medias de alimento consumidas por los sujetos a los 60 minutos de su presentación, en el intervalo postadministración de 60 minutos.

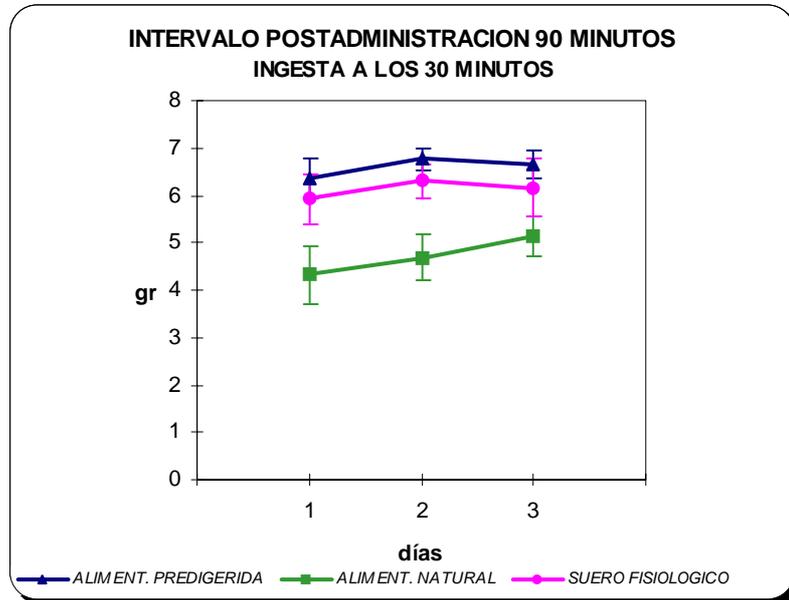


Figura 1.5: Cantidades medias de alimento consumidas por los sujetos a los 30 minutos de su presentación, en el intervalo postadministración de 90 minutos.

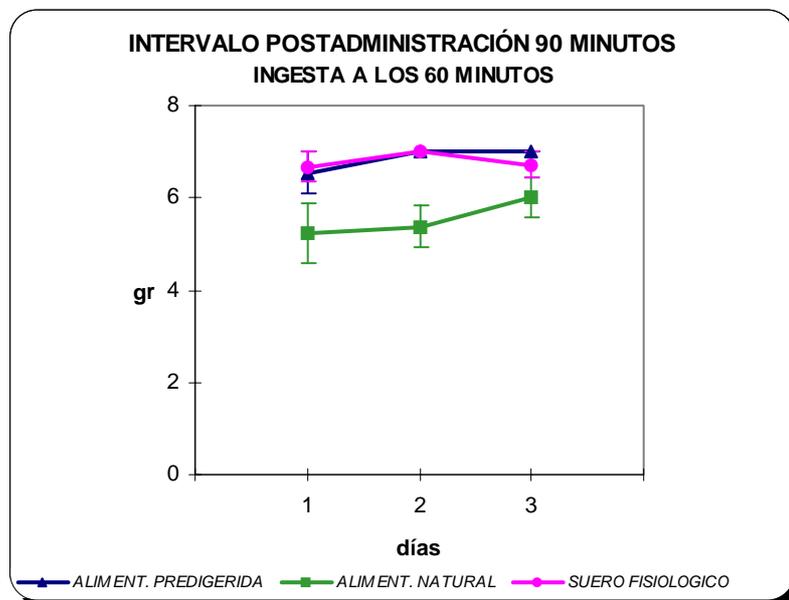


Figura 1.6: Cantidades medias de alimento consumidas por los sujetos a los 60 minutos de su presentación, en el intervalo postadministración de 90 minutos.

CAPÍTULO I

Con respecto al peso corporal el análisis estadístico de los datos (tabla 4 del apéndice) indica que la interacción grupo x días es significativa: $F[16,96] = 13.91$, $P < 0.000001$; Figura 1.7]. Estos resultados obedecen al descenso observado en el grupo "suero fisiológico". Si se comparan los grupos dos a dos nos encontramos que no existen diferencias significativas entre el grupo "alimentación natural" y "alimentación predigerida" [$F(1,8) = 0.424$, $P < 0.533$] ni tampoco en la interacción grupo x días [$F(8,64) = 1.41$, $P < 0.205$]. En cambio sí existen diferencias entre el grupo "alimentación natural" y el control "suero fisiológico" en la interacción grupo x días [$F(8,72) = 23.35$, $P < 0.000001$]; y entre el grupo "alimentación predigerida" y el grupo "suero fisiológico" donde la interacción grupo x días es igualmente significativa [$F(8,56) = 14.77$, $P < 0.000001$].

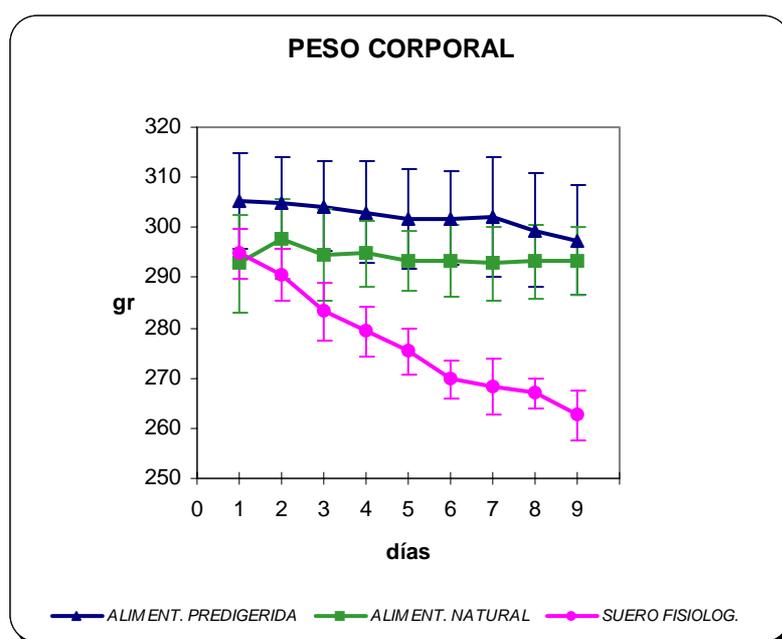


Figura 1.7: Variaciones en el peso corporal manifestadas por los sujetos de cada uno de los grupos.

Discusión

Los resultados obtenidos en este experimento ponen de manifiesto que la administración intragástrica de alimentos lácteos naturales da lugar a una reducción en la ingesta del alimento (pienso compuesto) presentado posteriormente. Estos

resultados están en consonancia con los obtenidos previamente por otros autores (Berkun et al., 1952; Satinoff & Stanley, 1963; Yin & Tsai, 1973; Houpt & Houpt, 1975).

Por el contrario cuando los alimentos lácteos administrados son productos previamente digeridos, la reducción en la ingesta posterior no se manifiesta. En este caso el comportamiento de los animales es análogo al de los sujetos que reciben la administración de suero fisiológico isotónico (Figuras 1.1-1.6).

En general, este efecto se mantiene independientemente del intervalo de tiempo transcurrido entre el episodio de alimentación enteral y el inicio de la posterior ingesta. Así, puede observarse tanto cuando dicho intervalo es de 30, 60 o 90 minutos; siendo las diferencias más significativas cuando el intervalo es de 60 minutos (Figuras 1.1-1.6). Asimismo, el efecto se mantiene tanto cuando han transcurrido treinta minutos como cuando ha transcurrido una hora después de presentar la comida (Figuras 1.1-1.6).

Una posible interpretación de estos datos podría ser que las sustancias naturales son más nutritivas (más eficaces en la reducción del déficit homeostático) que las predigeridas cuando ambas son administradas enteralmente. Sin embargo, como puede observarse en la figura 1.7, el peso de ambos grupos de animales se mantiene equivalente a lo largo de los días, sin diferencias significativas entre ambos. Esto puede interpretarse en el sentido de que el efecto nutritivo de los dos alimentos (predigeridos y no-predigeridos) es equivalente.

Los datos de este experimento, por tanto, no pueden ser explicados por diferencias en los efectos homeostáticos de ambas sustancias. Es posible, pues, que estas diferencias puedan obedecer a sus características reforzantes.

Con objeto de dilucidar cuál es la interpretación correcta, se diseñó un segundo experimento mediante el que se examinaban los efectos de la administración por vía enteral de los alimentos predigeridos y naturales en una tarea de aprendizaje

CAPÍTULO I

gustativo. En este experimento, por tanto, se estudiaría el grado de preferencia o rechazo que mostraban los animales por estímulos gustativos asociados a la administración enteral de estos dos tipos de sustancias nutritivas.

EXPERIMENTO 2

Efectos de la administración por vía enteral de alimentos predigeridos y naturales en una tarea de aprendizaje gustativo

Durante los años sesenta, John García descubrió que cuando se ofrece a sujetos experimentales una solución de sacarina al tiempo que son sometidos a los efectos de radiaciones que producen malestar gastrointestinal (mareos, vómitos, etc), los animales desarrollan un absoluto rechazo de la sustancia gustativa en ulteriores presentaciones (Citado por Molina & Puerto, 1986; Berstein & Borson, 1986; Caulliez et al., 1996).

Asimismo, con procedimientos algo diferentes, este mismo autor puso de manifiesto el establecimiento de preferencias gustativas condicionadas. Así pudo comprobar que cuando se administra una dosis intravenosas de tiamina en ratas con carencias en esta vitamina, posteriormente, los sujetos manifiestan una preferencia por el estímulo gustativo al que han sido asociadas tales administraciones (García et al., 1967).

Los efectos reforzantes y aversivos de una sustancia, como la morfina o las anfetaminas, se pueden descubrir, igualmente, condicionando su presentación a un contexto determinado (Swerdlow et al., 1983; White, 1989; Bechara & Van der Kooy, 1992; Bechara et al., 1992, 1993; Erb & Parker, 1994; Nader et al., 1997). Si después los animales evitan este contexto se deduce que los efectos de dichos productos son negativos y, por el contrario, si muestran preferencia por él se interpreta que tales efectos son percibidos como positivos o recompensantes (Beninger, 1992; Bechara et al., 1993; Erb & Parker, 1994; Beninger & Miller, 1998).

Las preferencias y aversiones se han demostrado, además, utilizando otro tipo de paradigmas. Así por ejemplo, Puerto y asociados han descubierto que, en tareas de discriminación gustativa concurrente, las aversiones y preferencias pueden establecerse utilizando para ello productos alimenticios administrados

CAPÍTULO I

intragástricamente en asociación con la ingestión de estímulos gustativos. De tal manera, en estos trabajos se ha comprobado que cuando estos productos son alimentos naturales, se desarrolla un fuerte rechazo al estímulo gustativo asociado a la administración de los mismos (Deutsch et al., 1976; Puerto et al., 1976b, Puerto & Molina, 1977) y, en cambio, si se trata de alimentos predigeridos los animales manifiestan una clara preferencia por dicho estímulo (Puerto et al., 1976a, b).

Partiendo de estos datos, en el presente experimento se pretende poner a prueba si la administración enteral de los nutrientes naturales y predigeridos utilizados en el experimento 1 era experimentada por los sujetos como un evento recompensante o como un suceso aversivo. Para ello los animales fueron sometidos a una prueba de aprendizaje gustativo que consistía básicamente en presentar un estímulo gustativo e inmediatamente después administrar intragástricamente los alimentos utilizados en el estudio previo (naturales o predigeridos). Asimismo, se introdujo un grupo control en el que los animales ingerían el alimento por vía oral. En este caso la introducción de un grupo control de "suero fisiológico" no era posible dado que los animales no habrían recibido ningún alimento.

Método

Sujetos.

Se emplearon veinticinco ratas macho de la raza Wistar cuyos pesos, en el momento de la cirugía, oscilaban entre 250-290 gr. Dichos animales se distribuyeron en cuatro grupos de la siguiente manera: cinco se asignaron al grupo "alimento predigerido", cinco al grupo "alimento natural", cinco al grupo "alimento ingerido" y diez se usaron como ratas donantes. Todos ellos se mantuvieron en las mismas condiciones del experimento 1.

Procedimiento quirúrgico: Implantación de catéteres intragástricos. El procedimiento fue idéntico al descrito en el experimento 1.

Los animales del grupo "alimento ingerido" también recibieron la implantación de un catéter intragástrico con objeto de controlar posibles efectos causados por la intervención quirúrgica. Tras dicha intervención, todos eran devueltos a sus jaulas y pasaban por un periodo de recuperación de 7-10 días, con comida y agua ad libitum.

Periodo de Preentrenamiento.

Una vez concluido el periodo anterior, las ratas eran habituadas a recibir alimento sólido y agua únicamente dos veces al día, durante una semana. Para ello, una vez por la mañana y otra por la tarde, se les permitía el acceso a agua durante 15 minutos, tras los cuales se presentaban 7.5 gramos de alimento sólido (Pienso Compuesto Sanders. Unidad Alimentaria Sanders. Granada).

Para las ratas donantes el periodo de preentrenamiento consistió en la habituación a la ingesta de una dieta líquida (Leche Evaporada diluida al 50 %. Sociedad de Productos Nestlé. Barcelona). Dicho alimento líquido se ofrecía durante media hora por la mañana y media hora por la tarde. Después de esta última sesión se ofrecía agua durante 15 minutos. Pasados tres días se iniciaban las extracciones gástricas de la dieta ingerida. Acabadas estas sesiones los animales volvían a ingerir la dieta líquida con objeto de mantenerse nutridas durante el experimento.

Treinta minutos antes de estos tratamientos, se hacía pasar una pequeña cantidad de agua (0.5 cc) a temperatura ambiente a través de las fístulas. El objeto de esta acción era comprobar que se encontraban en perfecto estado para su uso posterior.

Tanto durante este periodo como durante el periodo experimental, se utilizó ruido blanco de fondo que amortiguara posibles ruidos fortuitos.

CAPÍTULO I

Procedimiento experimental.

Las sesiones experimentales comenzaban comprobando que las fístulas no estaban obstruidas. Inmediatamente después los animales donantes eran colocados en jaulas especiales en las que se limitaba la libertad de movimientos ("restraining cages"). En esta situación se les permitía ingerir la dieta líquida arriba mencionada hasta la saciación (criterio de saciación: cinco minutos sin ingesta). Pasada media hora, se iniciaban las aspiraciones gástricas para su posterior administración a los animales experimentales. Simultáneamente a los animales de los grupos "alimento natural", "alimento predigerido" y "alimento ingerido" se les ofrecía una bureta conteniendo agua saboreada con vainilla (McCormick Co. INC. San Francisco. California. USA; en una concentración de 0.5 cc por cada 100 cc de agua) durante 7 minutos. Transcurrido este tiempo, se retiraba la bureta registrando la cantidad consumida por cada animal. Inmediatamente después cada uno de ellos recibía uno de tres tratamientos en función del grupo al que pertenecía: el grupo "alimento predigerido" recibía intragástricamente 12 cc de nutrientes extraídos de las ratas donantes; el grupo "alimento natural" recibía intragástricamente 12 cc de leche evaporada diluida al 50 % sin predigerir. Al grupo "alimento ingerido" se le ofrecía una bureta con 12 cc de leche evaporada también diluída al 50 %.

La tasa de administración intragástrica era de 1.6 cc/min y se realizaba a través de dos conectores de plástico con longitud y flexibilidad suficiente para permitir la libertad de movimientos del animal. Transcurridos los siete minutos y medio que duraban las administraciones se retiraban los conectores y se taponaba de nuevo la fístula cuidando en extremo que el contenido gástrico no saliera al exterior.

Este tratamiento se repetía íntegramente por la tarde, iniciando las sesiones experimentales a las 17:00. Finalizado, este periodo los animales tenían acceso a agua durante 10 minutos.

Resultados

El análisis de los datos obtenidos (tabla 5 del apéndice) se llevó a cabo mediante un análisis de varianza para un diseño mixto (ANOVA Grupos x Días). Dicho análisis demuestra que los tres grupos difieren significativamente entre sí en las cantidades que consumen del estímulo gustativo, agua mezclada con vainilla: $F(2,12) = 6.243$, $P < 0.014$ (Figura 1.8). También es significativa la interacción grupo x días [$F(8,48) = 5.599$, $P < 0.00005$].

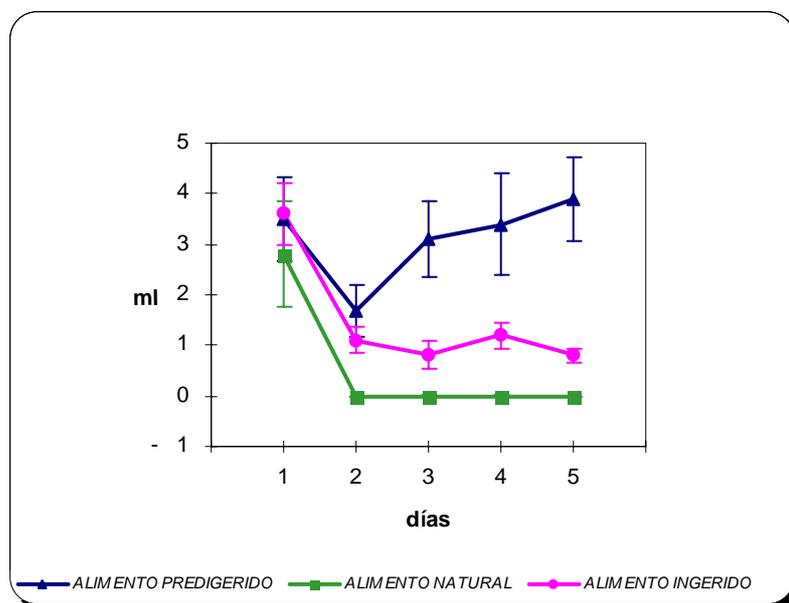


Figura 1.8: Cantidades medias (mañana/tarde) del estímulo gustativo (vainilla) consumidas por los grupos.

Si se comparan los grupos dos a dos los resultados indican que las diferencias entre los grupos "alimento natural" y "alimento predigerido" son significativas: $F(1,8) = 8.488$, $P < 0.019$. Asimismo, es significativa la interacción grupo x días [$F(4,32) = 6.449$, $P < 0.0006$]. Si estos mismos grupos se comparan día a día (ANOVA Grupos x Día) nos encontramos que ya en el segundo las diferencias son significativas [día 1: $F(1,8) = 0.762$, $P < 0.408$; día 2: $F(1,8) = 5.653$, $P < 0.045$; día 3: $F(1,8) = 9.589$, $P < 0.015$, día 4: $F(1,8) = 8.026$, $P < 0.022$, día 5: $F(1,8) = 10.069$,

CAPÍTULO I

$P < 0.013$]. Es decir, mientras que no existen diferencias entre ambos el primer día, antes de que tengan experiencia previa con las administraciones, éstas son notables al final del entrenamiento (día 5). A modo de ejemplo, si se comparan los grupos "alimento natural" y "alimento predigerido" en el primer y último día, exclusivamente (Figura 1.9), los resultados indican que existe una notable diferencia entre ambos ($F(1,8) = 6.466$, $P < 0.035$) así como una fuerte interacción entre la variable día y la variable grupo ($F(1,8) = 12.830$, $P < 0.007$).

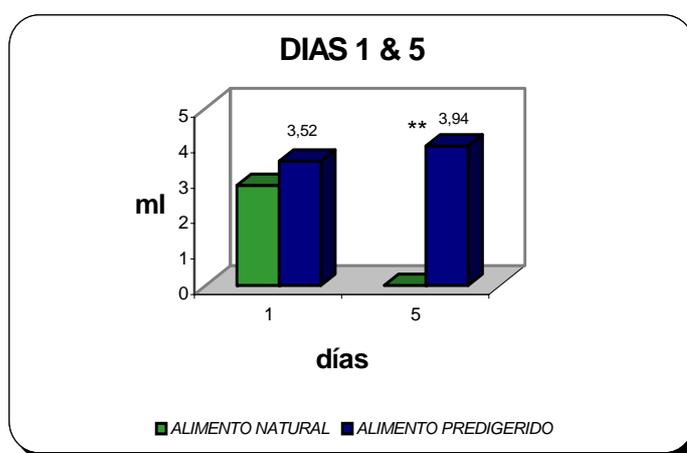


Figura 1.9: Cantidades medias del estímulo gustativo (vainilla) consumidas por los grupos "alimento predigerido" y "alimento natural" los días 1 y 5 del experimento (**: $p < 0.01$).

Cuando se comparan los grupos "alimento predigerido" y "alimento ingerido" el análisis indica que es significativa la interacción grupo por días [$F(4,32) = 6.42$, $P < 0.006$]. En cambio sólo la variable grupo es significativa al comparar los grupos "alimento natural" y "alimento predigerido" [$F(1,8) = 19,1$ $P < 0.002$].

Discusión

Los resultados obtenidos en este segundo experimento ponen de manifiesto que los animales que reciben alimentos naturales por vía enteral muestran un fuerte rechazo hacia el estímulo gustativo presentado previamente en una tarea de condicionamiento. Este comportamiento sugiere que la administración intragástrica de dichos nutrientes es percibida por el sujeto como un evento negativo o aversivo.

Este comportamiento es totalmente opuesto al manifestado por los animales a los que se administra, vía enteral, alimento previamente digerido. Como puede observarse en la figura 1.8 los animales del grupo "alimento predigerido" no sólo no muestran rechazo al sabor previo sino que desarrollan una fuerte preferencia por el mismo, lo que indica que las consecuencias de la administración de tales alimentos deben ser altamente positivas para los sujetos.

Las diferencias observadas entre ambos grupos obedecen exclusivamente al tratamiento aplicado (alimento normal versus alimento predigerido) dado que no se observan el primer día de experimento, cuando ningún animal ha experimentado las consecuencias de la administración de nutrientes (Figura 1.9).

Por tanto, el efecto producido por los alimentos que han sido sometidos al procesamiento digestivo (cefálico) es recompensante a diferencia del producido por los alimentos que no reciben dicho tratamiento y que es totalmente aversivo. Estas discrepancias deben ser, por tanto, la fuente de las diferencias observadas entre ambos grupos en la ingesta de alimento sólido manifestada en el experimento 1.

Dentro del grupo "alimento predigerido", y en el segundo día de condicionamiento, se observa un importante descenso en el consumo del estímulo gustativo (Figura 1.8). Quizá este hecho podría explicarse como una consecuencia de la novedad que supone para los animales la administración de sustancias por vía enteral. Una vez comprobado el efecto reforzante de los alimentos, los sujetos muestran una rápida adaptación alcanzando finalmente niveles incluso superiores a los del primer día antes de cualquier administración enteral.

Los datos correspondientes al grupo "alimento ingerido" contrastan notablemente con los obtenidos en los otros dos grupos de este experimento. En este caso los animales muestran una clara indiferencia por el estímulo gustativo ofrecido previamente a la ingestión oral de nutrientes (Figura 1.8). Estos resultados parecen sugerir que los animales tienden a relacionar los estímulos gustativos con sus consecuencias postingestivas, o lo que es lo mismo, señales orales con señales

CAPÍTULO I

interoceptivas (como demuestra el comportamiento del grupo "alimento natural" y "alimento predigerido"). En cambio no relacionan dos estímulos orales (vainilla y leche). En este grupo los animales asocian las consecuencias postingestivas de los nutrientes con el estímulo oral inmediatamente anterior, es decir, el propio alimento. Por ello, el estímulo gustativo presentado previamente (vainilla) no parece utilizarse en el aprendizaje; quizá los animales aprenden que tras la presentación del primer estímulo gustativo (vainilla) aparece otro estímulo conocido (alimento) con mayor valor nutritivo y que también normaliza su déficit hídrico. En resumen, los animales aprenderían a esperar durante varios minutos el producto más recompensante que ellos pueden controlar por sí mismos.

DISCUSIÓN GENERAL

Los datos obtenidos en el experimento 1 permiten concluir que la administración de alimentos por vía enteral provoca una reducción de la ingesta posterior tal y como habían observado otros autores (Berkun et al., 1952; Smith & Duffy, 1957; Balagura & Coscina, 1969; Houpt & Houpt, 1975). Dicha reducción no se aprecia tras la administración de los mismos alimentos cuando han sido previamente digeridos. En este caso el efecto es análogo a la administración de suero fisiológico isotónico (Figuras 1.1-1.6).

Estos resultados pueden interpretarse en el sentido de que los alimentos predigeridos tienen escaso valor nutritivo a diferencia de lo que ocurre con los alimentos normales. Sin embargo, esta interpretación no puede mantenerse a la luz de los datos referentes al peso corporal de los sujetos. Como puede observarse en la figura 1.7, tanto los animales que reciben intragástricamente alimentos naturales como aquellos que los reciben predigeridos mantienen un peso corporal similar a lo largo de los días, luego, ambos nutrientes parecen poseer un efecto nutritivo equivalente. Por el contrario, los dos grupos son significativamente distintos, en relación al peso, con respecto a los animales que reciben suero fisiológico cuyo contenido calórico es nulo. Por consiguiente, las diferencias en la ingesta posterior entre los sujetos que reciben alimentos naturales y predigeridos intragástricamente no son atribuibles a una diferencia en el valor nutritivo o saciador de ambos y, por tanto, deben obedecer a otras causas.

Así, cabe la posibilidad de que la reducción posterior de la ingesta observada tras la administración intragástrica de alimentos naturales se deba simplemente a factores de tipo aversivo. El segundo experimento presentado apoya esta interpretación. De este modo, los animales a los que se suministra enteralmente alimento natural (no predigerido) desarrollan una potente aversión en una tarea de aprendizaje gustativo, efecto que no se observa en el caso de los sujetos a los que se administra, por vía enteral, alimento previamente digerido. Como muestra la figura

CAPÍTULO I

1.8 los animales del grupo "alimento predigerido" no sólo no manifiestan aversión al sabor previo sino que desarrollan una fuerte preferencia por el mismo a diferencia de lo que ocurre en el otro grupo. Por tanto, al contrario de lo que afirman otros autores, la reducción en la ingesta observada tras la administración intragástrica de alimentos naturales parece ser fruto de efectos aversivos más que de efectos saciadores.

Los efectos aversivos de los nutrientes administrados por vía enteral pueden ser obviados cuando dichos nutrientes están parcialmente digeridos. En este caso la ingesta manifestada por los sujetos es análoga a la que muestran los animales que reciben intragástricamente suero fisiológico, donde no caben efectos aversivos dado su nulo contenido calórico y su isotonicidad.

Esta interpretación es acorde con el comportamiento observado en los sujetos en cualquiera de los dos experimentos. Así, aquellos que pertenecen al grupo que recibe los alimentos naturales por vía enteral se muestran en constante quietud, sin pautas de acicalamiento o "grooming" y sin intentos de morder las fístulas. En cambio, los animales del resto de los grupos exhiben una conducta totalmente opuesta sugiriendo una absoluta ausencia de malestar. De hecho todos los sujetos que han tenido que ser retirados de los estudios por pérdida del catéter pertenecían a estos otros grupos.

Los datos de nuestros trabajos están en concordancia con los obtenidos por otros autores (Deutsch et al., 1976; Puerto et al., 1976a,b; Puerto, 1977; Ramírez et al., 1997). Así por ejemplo, Puerto y asociados, usando paradigmas de discriminación gustativa concurrente, logran establecer fuertes aversiones a estímulos gustativos asociados con la administración intragástrica de alimentos naturales como el aceite de sésamo o la leche (Deutsch et al., 1976; Puerto et al., 1976a). Por el contrario, estímulos gustativos asociados con la administración enteral de los mismos alimentos mezclados con las secreciones gástricas (predigeridos) son fuertemente preferidos por los sujetos experimentales (Puerto et al., 1976a, b).

Los resultados de estos estudios han sido interpretados por Puerto y asociados en términos de la fase cefálica de la digestión (Puerto, 1977; Puerto & Molina, 1977): Cuando los alimentos son introducidos directamente en la cavidad gástrica todas las funciones neuroendocrinas desencadenadas por este proceso digestivo son obviadas. Así, la digestión del alimento se realiza en condiciones inadecuadas, en condiciones "afisiológicas", dado que faltan gran parte de las respuestas enzimáticas y endocrinas necesarias para ello (Pavlov, 1910; Teff et al., 1993b; Teff & Engelman, 1996a; Stratton & Elia, 1999; LeBlanc, 2000; Teff, 2000).

Esta interpretación está apoyada en los estudios realizados por el investigador ruso I. Pavlov a finales del siglo XIX (Pavlov, 1910). Este autor llevó a cabo una serie de trabajos que magistralmente demostraban la notable importancia del paso del alimento por los sistemas orofaríngeos y gástricos para su posterior digestión. Así, pudo observar que cuando introducía alimentos directamente en el estómago (como pan o clara de huevo cocida) no se producía secreción de jugo gástrico dentro de la primera hora transcurrida (y en algunas ocasiones en un intervalo mayor) después de estos tratamientos. Otros alimentos (como la carne), en cambio, sí producían cierto grado de secreción gástrica pero ésta era escasa, con débil potencia digestiva y de aparición muy demorada (de 20 a 40 minutos). Este hecho contrastaba notablemente con la rápida y abundante cascada de secreciones gástricas que tenían lugar cuando los mismos alimentos se ingerían en una situación de ingesta real o ficticia en la que el alimento pasaba por la cavidad orofaríngea (Pavlov, 1910).

Los alimentos administrados intragástricamente, por otro lado, no cuentan con el contenido correspondiente de secreciones salivares. Estas secreciones además de iniciar el proceso de digestión para algunos nutrientes (Carey et al., 1983; Jiménez, 1994b; Martín & Soto, 1995; Gilbertson, 1998b; Mattes, 2000) estimulan eficazmente la liberación de jugos gástricos una vez presentes en la cavidad estomacal (Pavlov, 1910). Además, en el estómago continúa la digestión de los carbohidratos iniciada en la boca por acción de la propia *amilasa salivar* (Guyton, 1996; Ross y cols., 1992). Por tanto, la ausencia de saliva no sólo retrasa la secreción

CAPÍTULO I

gástrica sino que impide la digestión que los carbohidratos normalmente sufren en el estómago dado que está ausente la enzima necesaria para ello.

Como Pavlov puso de manifiesto en reiteradas ocasiones, la escasez de secreciones gástricas en alimentación enteral, conlleva el enlentecimiento y prolongación de la digestión durante horas. Uno de estos trabajos, por ejemplo, consistía en introducir en el estómago de un animal, y a través de una fístula, cierta cantidad de alimento. En otro sujeto experimental se llevaba a cabo el mismo tratamiento al tiempo que el animal era sometido a una corta sesión de alimentación ficticia. Cuando una hora y media después de llevar a cabo estas manipulaciones se comprobaba el grado de digestión experimentado por el alimento en uno y otro caso, los resultados que se obtenían eran sorprendentes. Mientras que en el primero la digestión sufrida era de un escaso 6 % en el segundo ésta se incrementaba hasta un 30 % (Pavlov, 1910).

La ausencia de estimulación orofaríngea, además, e indirectamente, retrasa la aparición de otras secreciones digestivas. Así por ejemplo, dado que la liberación de jugos pancreáticos está determinada por el nivel de ácido clorhídrico en el estómago (Pavlov, 1910; Guyton, 1996; Chey, 1997), cuando no existe estimulación cefálica no se produce acumulación significativa de esta sustancia (ácido) en la cavidad gástrica. En consecuencia, la secreción pancreática se retarda notablemente y el efecto negativo es todavía mayor (Pavlov, 1910).

Así pues, estos estudios demuestran que sin la asistencia de la fase cefálica, los alimentos que alcanzan el estómago no son suplidos con secreciones gástricas que fomenten su transformación. Por consiguiente, la digestión de dichos nutrientes se prolonga durante horas a diferencia de lo que ocurre cuando los factores orofaríngeos están presentes (Pavlov, 1910).

Esto significa que las posteriores fases de la digestión, por sí solas, no tienen potencial suficiente para llevar a cabo este proceso en condiciones adecuadas. Las secreciones provocadas por la estimulación orofaríngea inician rápida y eficazmente

la transformación de los alimentos. Esta transformación se continúa y prolonga gracias a las secreciones adicionales ocurridas en las siguientes etapas del proceso digestivo.

Las anormalidades generadas por la eliminación de la fase cefálica no sólo se reflejan en la digestión posterior del alimento. Así por ejemplo, Tordoff, Friedman y asociados han demostrado recientemente que la administración intrainestinal de nutrientes (grasas) en concentraciones y características similares a las utilizadas en los estudios de saciedad (pH, tasa de infusión, etc) produce daños significativos en la mucosa del intestino que pueden responder de la reducción en la ingesta posterior observada en dichos estudios (Friedman et al., 1996; Horn et al., 1996; Ramirez et al., 1997).

Asimismo, se ha demostrado que cuando los sujetos experimentales son alimentados intragástricamente se produce una aceleración del vaciado de contenidos gástricos hacia el duodeno (Molina et al., 1977; Ramírez, 1985, 1986; Kaplan et al., 1993b; Friedman et al., 1996; Cecil et al., 1998, 1999). Se ha propuesto que este incremento en la tasa de vaciado gástrico podría provocar malestar como el que experimentan, por ejemplo, pacientes que sufren el “síndrome del vaciado”(Molina et al., 1977). Este síndrome, también conocido como síndrome “dumping”, se observa en sujetos humanos que han sufrido una vagotomía abdominal y se caracteriza por una rápida salida de los contenidos gástricos hacia el duodeno produciendo náusea y dolor epigástrico (Snowdon, 1970; Snowdon & Epstein, 1970).

Las alteraciones inducidas por la ausencia de estimulación orofaríngea se extienden, incluso, a etapas postabsortivas. Por ejemplo, Teff y asociados, han demostrado que cuando en seres humanos se administra glucosa intragástricamente se desencadena intolerancia a la misma (los niveles plasmáticos se incrementan) así como una caída en los niveles en sangre de ciertas hormonas (glucagón). Estas alteraciones, en cambio, no se observan si este tratamiento se acompaña de estimulación sensorial oral mediante alimentación ficticia modificada (Teff & Engelman, 1996a; Teff, 2000).

CAPÍTULO I

Igualmente, se ha demostrado que la alimentación intragástrica, por comparación a la alimentación oral, conlleva un enlentecimiento en la lipólisis. En consecuencia, en estos sujetos el número de ácidos grasos presentes en plasma está muy por encima del observado en animales que ingieren los mismos alimentos por vía oral (Molina et al., 1977). Este fenómeno podría responder del aumento de peso corporal observado en estas circunstancias de alimentación por varios autores (Rothwell & Stock, 1978, 1979; Yamashita et al., 1993). Por ejemplo, Rothwell y Stock han demostrado que cuando una pequeña cantidad de la dieta diaria se administra por vía intragástrica, los animales reducen la ingesta oral de forma que la cantidad de energía consumida no difiere de la observada en sujetos controles en los que dicha manipulación no se lleva a cabo (animales que sólo toman alimento por vía oral). Sin embargo, en los animales experimentales aunque la ingesta calórica es equivalente la ganancia de peso está muy por encima de la sufrida por los sujetos controles.

Más recientemente, estos mismos resultados se han obtenido en estudios en los que el paradigma experimental varía parcialmente. Así, Yamashita y asociados han comparado el aumento de peso corporal experimentado por animales que son alimentados intragástricamente con el sufrido por sujetos alimentados a través de fístulas en la cavidad oral. Los datos del estudio igualmente demuestran que en los primeros existe un aumento significativo de peso corporal respecto a los segundos. Este aumento de peso obedece a un incremento en el tejido adiposo así como a una mayor acumulación de triglicéridos en el hígado, anomalías que, a su vez, son fruto de alteraciones en el metabolismo de los lípidos (Yamashita et al., 1993). Dado que la única diferencia existente entre ambos grupos de sujetos es el sistema de alimentación (oral versus enteral) cabe suponer que los trastornos observados podrían obedecer a la eliminación de la estimulación oral.

En conjunto, estos datos sugieren que la fase cefálica, además de participar en la digestión de los alimentos, interviene en procesos relacionados con la absorción de nutrientes y con su metabolismo. Estos cambios podrían ser secundarios a la

liberación de hormonas gastrointestinales cuya secreción es estimulada por la anticipación y presencia del alimento en la cavidad orofaríngea.

Cuando en la alimentación intragástrica se utilizan alimentos predigeridos gran parte de las transformaciones y respuestas neuroendocrinas de la fase cefálica son reinstauradas dado que los animales donantes ingieren los alimentos por vía oral. Así, estos alimentos, aunque son administrados enteralmente, probablemente alcanzan la cavidad gástrica en condiciones fisiológicas apropiadas después de haber sido sometidos a los procesos fisiológicos y enzimáticos propios de este proceso digestivo. Sólo estos alimentos, los que han sido sometidos a la fase cefálica, pueden ser considerados como estímulos adecuados para el funcionamiento normal de la cavidad gástrica. Por esta razón, su efecto es totalmente positivo y absolutamente contrario al ejercido por alimentos naturales administrados intragástricamente.

Así pues, nuestros datos, una vez más, destacan y confirman la importancia de la fase cefálica en los procesos de nutrición. Este hecho puede permitir que la digestión se realice ahora con normalidad y que el sujeto la perciba como un evento recompensante. Cuando estos factores son obviados, administrando los alimentos naturales directamente en el estómago, se desencadenan una serie de alteraciones con efectos muy negativos para el sujeto. Tales efectos negativos, como indican los trabajos de Puerto y colaboradores, y los aquí presentados, se reflejan por la capacidad de esta manipulación para establecer aversiones condicionadas a sabores presentados previamente. Esto, por otro lado, podría explicar los resultados clínicos obtenidos en nutrición enteral. Es decir, es posible que las alteraciones asociadas a este tipo de alimentación obedezcan a la utilización de alimentos en estado natural en las administraciones intragástricas.

CAPÍTULO II

EFFECTOS DE LA DESTRUCCIÓN DE AFERENCIAS VAGALES SENSIBLES A LA CAPSAICINA SOBRE LA INGESTA POSTERIOR DE NUTRIENTES

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista fisiológico la regulación de la ingesta aparece como un complejo proceso conductual encaminado a conseguir la energía necesaria para mantener el equilibrio homeostático del cuerpo (Molina & Puerto, 1988; Campfield & Smith, 1990; Martin et al., 1991; Geiselman, 1996; Figlewicz et al., 1996; Rowland et al., 1996). Para que dicho proceso se lleve a cabo en condiciones adecuadas el organismo cuenta con mecanismos que le informan tanto de la presencia de un déficit nutritivo, el hambre, como mecanismos indicadores de que dicho déficit ha sido restablecido, la saciedad (Molina & Puerto, 1988; Campfield & Smith, 1990; Martin et al., 1991; Geiselman, 1996).

En relación con la saciedad los estudios realizados han permitido diferenciar entre dos procesos relacionados entre sí que determinan la cantidad de alimento ingerido por los sujetos. Así, los autores hablan de saciedad a corto plazo, el componente responsable de la finalización de la ingesta, y saciedad a largo plazo, el mecanismo que mantiene a un animal sin tomar alimento durante un tiempo (Glick & Modan, 1977; Smith, 1983; Molina & Puerto, 1986, 1988; Le Magnen, 1992; Figlewicz et al., 1996; Smith, 1998a).

En general, los científicos están de acuerdo en que si bien la saciedad a largo plazo depende de factores metabólicos para su regulación, las señales que determinan la finalización de la ingesta, la saciedad a corto plazo, son de naturaleza neural (Gibbs et al., 1981; Wirth & McHugh, 1983; Molina & Puerto, 1988; Kaplan et al., 1993a; Chavez et al., 1997; Smith, 1998a; Schwartz, G. J. et al., 1999). Estas señales neurales se originan en diferentes segmentos del tracto gastrointestinal y son conducidas hacia el SNC donde se activan los circuitos implicados en el cese del comportamiento (Glick & Modan, 1977; Gibbs et al., 1981; Wirth & McHugh, 1983; Blundell et al., 1996; Woods et al., 1996; Smith, 1998a; Schwartz, G. J. et al., 1999).

CAPÍTULO 2

La inervación neural más importante del tubo gastrointestinal, en relación con la ingesta, es la inervación proporcionada por el vago (Legros et al., 1969; Sharkey, 1987; Gibbins, 1990; Loewy, 1990a; .Precht & Powley, 1990a; .Phillips et al., .1997; Aziz & Thompson, 1998; Schwartz, G. J. et al., 1999), un nervio que además de en la conducta ingestiva ha sido ampliamente implicado en la fisiología gastrointestinal (Shiratori et al., 1977; Schwartz et al., 1978; Campfield et al., 1983; Louis-Sylvestre, 1983; Schwartz, 1983; Pretch & Powley, 1990b). Como cabría esperar, varios trabajos con animales vagotomizados han confirmado que el vago es clave en la nutrición a corto plazo (Snowdon, 1970; Snowdon & Epstein, 1970; Mordes et al., 1979; González & Deutsch, 1981; Smith et al., 1981; Joyner et al., 1993; Davis et al., 1994; Phillips & Powley, 1998; White et al., 1999). Así por ejemplo, se ha demostrado que este tratamiento, además de alterar la conducta ingestiva (Snowdon, 1970; Snowdon & Epstein, 1970; Mordes et al., 1979; Louis-Sylvestre, 1983; Davis et al., 1994; White et al., 1999), bloquea o atenúa el efecto saciador de factores como la CCK (Smith et al., 1981; Joyner et al., 1993; Schwartz et al., 1993), los alimentos (Davis et al., 1995a) o la distensión gástrica (González & Deutsch, 1981; Phillips & Powley, 1998).

El nervio vago, sin embargo, aunque integrado fundamentalmente por fibras nerviosas aferentes (aproximadamente del 70-90% son de esta naturaleza), es un nervio mixto que también posee fibras eferentes (Mei et al., 1980; Mei 1983, 1985; Barber et al., 1990; Cervero & Foreman, 1990; Precht & Powley, 1990b; Zhang et al., 1991, 2000; Grundy, 1992; Sengupta y Gebhart, 1994; Lémann et al., 1995; Wang, F. B. et al., 1995). Esto significa que la vagotomía, dado que destruye tanto la inervación vagal motora como la sensorial del tracto gastrointestinal, no nos permite discernir qué parte de las alteraciones observadas son consecuencia de la falta de información sensorial que sufre el cerebro en estas circunstancias y qué parte de ellas obedece a las disfunciones secretomotoras gastrointestinales inducidas por este tratamiento (Ritter, R. C. et al., 1992; Davis et al., 1994; Norgren & Smith, 1994). Por tanto, para poder disociar entre ambos efectos es necesario eliminar por separado un tipo u otro de fibras.

Este hecho ha sido abordado, generalmente, utilizando aproximaciones tanto quirúrgicas como farmacológicas (Castonguay & Bellinger, 1987; Norgren & Smith, 1994; Burns & Ritter, 1998; Schwartz, G. J. et al., 1999). El procedimiento quirúrgico ha sido factible gracias a que las aferencias y eferencias vagales siguen trayectorias diferentes al entrar o salir del bulbo raquídeo. Por tanto, es posible actuar sobre unas u otras interviniendo intracranalmente (Norgren & Smith, 1994; Schwartz, G. J. et al., 1999). Por su parte, entre las aproximaciones farmacológicas ha destacado en los últimos años una técnica relativamente reciente que implica el uso de capsaicina, el principio activo irritante de productos capsaicinoides como la guindilla (Jancsó et al., 1987a; Raybould & Taché, 1989; Yoneda & Raybould, 1990; Holzer, 1991, 1998; Blackshaw et al., 2000).

La capsaicina (8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide) es una neurotoxina que actúa selectivamente sobre neuronas sensoriales primarias localizadas en los ganglios espinales y craneales (Holzer, 1991; Ritter & Dinh, 1992; Surh & Lee, 1995; McMahon, 1997; González et al., 1998). Particularmente, ejerce su efecto sobre pequeñas células sensoriales tipo B que dan lugar a fibras aferentes primarias débilmente mielinizadas (A δ) o fibras C amielínicas, las únicas (y no todas) que expresan receptores vanilloides (Szallasi et al., 1995; Fusco & Giacobazzo, 1997; Holzer, 1998; Sasamura & Kuraishi, 1999; Blackshaw et al., 2000). Sobre ellas, la capsaicina ejerce acciones tanto a corto como a largo plazo. Mientras que a corto plazo el fármaco tiene un efecto excitatorio, a largo plazo puede conducir a una desensibilización (estado refractario de larga duración) o incluso degeneración de las fibras mencionadas (Holzer, 1991, 1998; Ritter & Dinh, 1992; Szallasi & Blumberg, 1996; Sasamura & Kuraishi, 1999; Blackshaw et al., 2000).

En las últimas décadas, los estudios neuroanatómicos han permitido demostrar que más del 99 % de las aferencias del vago abdominal son pequeñas fibras C amielínicas (Mei et al., 1980; Pretch & Powley, 1990a, b; Sengupta & Gebhart, 1994), por tanto, el uso de capsaicina constituye una buena aproximación para intervenir selectivamente sobre una importante proporción de aferencias vagales (Berthoud et al., 1997). De hecho, numerosos trabajos han utilizado este

CAPÍTULO 2

procedimiento para examinar la implicación de estas aferencias en los procesos relacionados con la saciación (MacLean, 1985; Castonguay & Bellinger, 1987; Ritter, R. C. et al., 1992; Ritter, S. et al., 1992; Tamura & Ritter, 1994; Lucas & Sclafani, 1996; Berthoud et al., 1997; Chavez et al., 1997; Burns & Ritter, 1998; Michaud et al., 1999).

Para eliminar las fibras primarias, hasta la fecha, han sido utilizadas varias rutas de administración de la capsaicina. El método más frecuente ha sido el tratamiento sistémico, intraperitoneal o subcutáneo, en animales neonatos o adultos (MacLean, 1985; Jancsó et al., 1987a; Holzer, 1991). Sin embargo, esta aproximación destruye todas las neuronas sensoriales sensibles al fármaco, tanto viscerales como somáticas, y, por tanto, adolece de una importante falta de especificidad (Jancsó et al., 1987a; Raybould & Taché, 1989; Holzer, 1991; Sasamura & Kuraishi, 1999). A esto hay que sumarle, además, el hecho de que la capsaicina atraviesa la barrera hematoencefálica. Consecuentemente esta sustancia administrada por vía sistémica puede alcanzar algunos de los centros nerviosos que se han demostrado sensibles a la acción del fármaco (Raybould & Taché, 1989; Holzer, 1991; Sasamura & Kuraishi, 1999).

Por todo ello, algunos autores utilizan procedimientos alternativos más específicos, como la aplicación tópica o el tratamiento perineural, que permiten al investigador destruir selectivamente las proyecciones sensoriales en las que está específicamente interesado (Jancsó et al., 1987a,b; Raybould & Taché, 1989; Maggi, 1990; Thieffn et al., 1990; Yoneda & Raybould, 1990; Holzer, 1991). De esta manera, varios estudios han sugerido que la aplicación local de capsaicina a los nervios periféricos en animales adultos es suficiente y, frecuentemente, la más efectiva para producir la ablación selectiva de las fibras sensibles a la droga contenidas en el nervio (Jancsó et al., 1987b; Holzer, 1991; Holzer & Raybould, 1992).

EXPERIMENTO 3

Efectos de la aplicación perivagal de capsaicina sobre la ingesta posterior de alimentos

Dada la implicación del nervio vago en la ingesta de alimentos a corto plazo, y teniendo en cuenta los efectos de la capsaicina sobre las aferencias vagales, el objetivo de este experimento es evaluar la repercusión de la aplicación perivagal de capsaicina y la correspondiente ablación de las fibras vagales aferentes, sobre la ingesta posterior de nutrientes.

La destrucción de las aferencias vagales ha sido realizada siguiendo el método utilizado por Raybould y Taché, introduciendo, no obstante, algunas modificaciones (Raybould & Taché, 1989). Generalmente, estos autores aplican la capsaicina perivagalmente practicando una incisión en la línea media del cuello y liberando los vagos cervicales de las arterias carótidas. A continuación aplican la solución de capsaicina rodeando al nervio para que surta su efecto (Raybould & Taché, 1989; Raybould et al., 1990; Yoneda & Raybould, 1990; Hölzer & Raybould, 1992; Lloyd et al., 1993; Raybould & Hölzer, 1993; Hölzer et al., 1994).

Sin embargo, en el vago cervical se incluyen, además de las aferencias vagales abdominales, fibras procedentes de otras vísceras torácicas como el corazón o los pulmones (Altschuler et al., 1989; Brodal, 1992; Gabella, 1995). Por tanto, esta aproximación no afecta selectivamente a las aferencias abdominales tal y como sería nuestro objetivo. Así pues, en el presente experimento y en los presentados más adelante la intervención ha sido practicada más caudalmente actuando a nivel subdiafragmático.

Desde el nivel cervical, los nervios vagos izquierdo y derecho descienden en paralelo por el esófago (Skandakalis et al., 1993) y ya a nivel del diafragma, en el punto en que la tráquea se bifurca, ambos nervios se dividen en una ramificación

CAPÍTULO 2

anterior y otra posterior (Pritchard, et al., 1968; Skandakalis et al., 1993). Las dos ramificaciones anteriores, izquierda y derecha, se unen para formar el tronco vagal anterior, mientras que las dos ramificaciones posteriores, izquierda y derecha, lo hacen para formar el tronco vagal posterior (Pritchard et al., 1968; Skandakalis et al., 1993). Cada uno de estos troncos neurales, anterior y posterior, discurren por la cara ventral y dorsal del esófago (Pritchard et al., 1968; Legros & Griffith, 1969; Nyhus et al., 1980; Norgren & Smith, 1988; Powley et al., 1992; Skandakalis et al., 1993; Qian et al., 1996; Phillips et al., 1997) y, por tanto, es posible actuar sobre las aferencias vagales actuando a este nivel.

En nuestros estudios, además, el vago no es separado quirúrgicamente de las arterias gástricas a las que acompaña en su curso hacia el abdomen y ello, básicamente, por dos razones. En primer lugar porque no consideramos que sea necesario para que la capsaicina surta su efecto y en segundo lugar, y mucho más importante, porque así se evitaba destruir inadvertidamente las fibras contenidas en el nervio.

Método

Sujetos.

Se utilizaron 14 ratas macho de la raza Wistar de pesos, al inicio del estudio, comprendidos entre 312-349 gramos. A su llegada al laboratorio los animales fueron mantenidos en las mismas condiciones de los experimentos previos, con comida y agua ad libitum, hasta el momento de la cirugía en el que fueron aleatoriamente distribuidas a 2 grupos: 7 al grupo experimental (capsaicinizadas) y 7 al grupo control (operación ficticia).

Procedimiento quirúrgico.

Aplicación perivagal de capsaicina. Los animales fueron capsaicinizados según una adaptación del método utilizado por Raybould y Taché (1989).

Brevemente el procedimiento puede resumirse como sigue: Tras administrar 0.15 mg de atropina (0.5 mg/Kg) en la cavidad intraperitoneal (con objeto de prevenir problemas cardiorrespiratorios) el animal fue anestesiado con pentotal sódico (Tiopental sódico, Lab. Abbot. 46.3 mg/Kg) también inyectado intraperitonealmente. Seguidamente, se practicó una incisión a lo largo de la línea media del abdomen, de unos 3 cm aproximadamente, y se identificó el esófago. Por debajo del mismo se situó un trozo de parafina (para impedir la difusión de los productos por los tejidos circundantes) y acto seguido fue rodeado con un algodón impregnado de la solución de capsaicina (Fluka, Biochemika, pureza > 98%). Dicha solución estaba compuesta por 1 mg de capsaicina disuelta en 1 ml de vehículo, este último elaborado con Tween 80 al 10 % y aceite de oliva. El animal se mantuvo en estas circunstancias durante media hora volviendo a humedecer el algodón cada 5 minutos. Con todo ello la cantidad total de capsaicina aplicada fue de 1 mg/animal. Transcurridos los 30 minutos que duraba la intervención, el área fue lavada con aceite de oliva y suero fisiológico y posteriormente secada con material estéril. A continuación, la incisión fue cerrada con varios puntos de sutura y se aplicó un antiséptico de uso tópico sobre la herida (Betadine, Lab. Sarget). Por último, se administró penicilina intramuscularmente (Penilevel retard. Lab. Level, S.A., Barcelona) para evitar infecciones.

En los animales controles la cirugía consistió únicamente en intervenir el abdomen y exteriorizar el estómago manteniéndolo irrigado con suero fisiológico. Transcurrida media hora el abdomen fue cerrado siguiendo el procedimiento descrito en los sujetos experimentales.

Preentrenamiento.

Los dos días previos al proceso quirúrgico se tomaron como línea base de la ingesta. Para ello se les ofreció a los animales alimento en exceso y su consumición fue cuantificada cada 24 horas. El agua estuvo disponible durante todo este periodo.

CAPÍTULO 2

Procedimiento Experimental.

Inmediatamente después de la cirugía los animales fueron devueltos a sus jaulas donde disponían de alimento sólido y agua *ad libitum*. La ingesta de alimento fue cuantificada 24 y 48 horas exactas después de la operación quirúrgica y comparada con la manifestada por los sujetos durante los dos días previos a dicha cirugía.

Prueba de la Vagotomía

Con el fin de comprobar si el nervio vago fue dañado accidentalmente durante la intervención quirúrgica, transcurrido el experimento, los animales del grupo experimental pasaron por la prueba de la vagotomía según el procedimiento de Martin y colaboradores (Martin, Cheng & Novin, 1978). Descrita brevemente, dicha prueba consiste en extraer y pesar el estómago del animal tras 12 horas de ayuno. Aquellos casos en los que la proporción entre el estómago y el peso del sujeto (antes de la privación) sobrepasen el criterio de 0.020 se consideran vagotomizados y sus datos son excluidos del estudio.

Tras la prueba de la vagotomía se comprobó que uno de los animales del grupo experimental había sido vagotomizado inadvertidamente y, por tanto, fue excluido del análisis estadístico.

Resultados

El análisis estadístico de los datos (recogidos en las tablas 6 y 7 del apéndice) se realizó transformando las puntuaciones directas en porcentajes con respecto a la ingesta media mostrada en los dos días previos a la cirugía por cada uno de los sujetos experimentales.

Dicho análisis (ANOVA grupos x día) indica que existen diferencias significativas entre el grupo capsaicinizado y control en el día inmediatamente después de la intervención quirúrgica [Fig. 2.1; $F(1,11) = 7.854$; $P < 0.017$], pero no en el segundo día [Fig. 2.1; $F(1,11) = 2.0625$; $P < 0.178$].

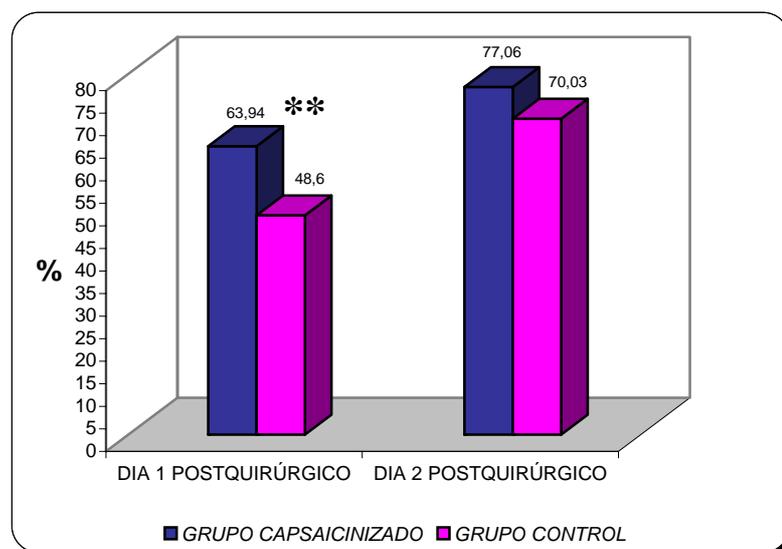


Figura 2.1: Ingesta de alimento manifestada por los sujetos de los grupos capsaicinizado y control en el experimento 3; en los días 1 y 2 posteriores a la intervención quirúrgica. Los datos se presentan en porcentajes con respecto a la ingesta media mostrada por los sujetos en los dos días previos a la cirugía (**: $p < 0.01$).

Discusión

Los datos obtenidos en el presente estudio demuestran que tras la aplicación perivagal de capsaicina los animales consumen, con respecto a la línea base, cantidades de alimento superiores a las ingeridas por los sujetos controles el día inmediatamente posterior a la cirugía. Estas diferencias, sin embargo, no se observan el segundo día de experimento (figura 2.1).

CAPÍTULO 2

Dada la participación del vago en procesos relacionados con la saciedad nutritiva, esta mayor ingesta en los animales lesionados el día después de la operación puede interpretarse como una interrupción en la transmisión de las señales necesarias para el normal control de la ingesta a corto plazo. Los sujetos probablemente toman más alimento porque no cuentan con la información necesaria para controlar el volumen de la comida. No obstante, este efecto no se observa al día siguiente en el cual la ingesta del grupo lesionado y control tiende a igualarse. Esto sugiere que la carencia ocasionada por la lesión en el grupo capsaicinizado puede ser contrarrestada por otros factores y, por ello, las diferencias no se manifiestan.

Alternativamente, los resultados pueden ser explicados en el sentido de que los animales capsaicinizados ingieren más alimento el primer día postcirugía como una consecuencia de haber destruido en ellos las aferencias viscerales nociceptivas. En efecto, varios estudios han demostrado que las aferencias viscerales sensibles a la capsaicina responden, además de a estímulos fisiológicos no nocivos, a estímulos nocivos o potencialmente nocivos (Holzer, 1991). Por tanto, la no percepción del dolor provocado por la intervención quirúrgica, que normalmente tiene efectos inhibitorios sobre la ingesta de alimento (Chavez et al., 1997), puede ser la causa del incremento observado en los sujetos sometidos al tratamiento con la toxina. Estos animales pueden sentirse físicamente mejor y, por tanto, tomarían más alimentos que los controles en los cuales la transmisión de información nociceptiva no ha sido interrumpida. En este sentido, a medida que transcurren los días y los sujetos se recuperan del daño sufrido la ingesta tendería a igualarse y estas diferencias no se manifestarían.

Sin embargo, y frente a estas propuestas, estudios clínicos, conductuales y neurofisiológicos sugieren que, exceptuando algunas vísceras pélvicas (Brodal, 1992; McMahan, 1997), la información nociceptiva visceral es conducida al cerebro mediante fibras aferentes que se integran en los nervios simpáticos (Cervero & Foreman, 1990; Sternini, 1992; Cervero, 1994; Sengupta & Gebhart, 1994; Heimer, 1995; Hölzer, 1998; Furness et al., 1999) mientras que las fibras aferentes incluidas en los nervios parasimpáticos están implicadas principalmente en funciones no-

nociceptivas (Sharkey, 1987; Grundy, 1988; Brodal, 1992; Cervero, 1994). Concretamente, y en relación con el vago, los trabajos conocidos hasta la fecha han demostrado que no existe evidencia de fibras sensoriales nociceptivas contenidas en este par craneal (Brodal, 1992; Sengupta & Gebhart, 1994; Ozaki et al., 1999). Por tanto, es poco probable que la mayor ingesta observada en los animales capsacinizados obedezca a la destrucción de las aferencias vagales nociceptivas.

Resulta igualmente improbable que se haya producido un proceso de absorción de la capsaicina en el sistema circulatorio y que, por lo tanto, haya podido dañar fibras aferentes nociceptivas de nervios situados en otros lugares del organismo. La cantidad de capsaicina perivagalmente administrada (1mg/animal) es tan pequeña que en caso de ser absorbida en su totalidad sería insuficiente para lograr la degeneración de fibras sensibles contenidas en otros nervios. En efecto, varios trabajos han demostrado que la capsaicina aplicada perineuralmente destruye sólo las aferencias sensoriales presentes en el nervio tratado (Holzer, 1991).

No obstante, no puede excluirse la posibilidad de que la solución de capsaicina administrada, a pesar de las precauciones tomadas, se hubiera extendido parcialmente por el abdomen y hubiese alcanzado aferencias espinales nociceptivas contenidas en los nervios espláncicos. Estos nervios penetran en el diafragma acompañando a la aorta abdominal y se distribuyen por vísceras de la parte superior del abdomen (Brodal, 1992; Gabella, 1995). Por lo tanto, en el caso de que se hubiera producido una difusión inadvertida del producto, no puede descartarse que la capsaicina haya alcanzado alguna de las mencionadas fibras.

Así pues, y a fin de comprobar si los resultados obtenidos en este experimento 3 pueden obedecer a una implicación de aferencias nociceptivas espinales, se ha llevado a cabo un nuevo experimento en el que se volvió a repetir el trabajo previo pero incluyendo ahora lesiones en la pared gástrica.

EXPERIMENTO 4

Efectos de la aplicación perivagal de capsaicina sobre la ingesta posterior en animales con lesiones gástricas

En comparación con las aferencias vagales, las restantes aferencias viscerales que inervan el tracto digestivo son mucho menos numerosas. Así, se ha demostrado que la proporción de fibras aferentes viscerales en los nervios espinales es del 10-20% (Sharkey, 1987; Cervero & Foreman, 1990; Mayer & Raybould, 1990; Sengupta & Gebhart, 1994; Aziz & Thompson, 1998) frente al 70-90 % presentes en el nervio vago (Mei et al., 1980; Mei, 1983, 1985; Cervero & Foreman, 1990; Precht & Powley, 1990b; Grundy, 1992; Grundy & Scghemann, 1994; Sengupta y Gebhart, 1994; Lémann et al., 1995). Dichas fibras, aunque pueden participar en algunos reflejos reguladores locales (Mei, 1985; Cervero & Foreman, 1990; Mayer & Raybould, 1990; Sengupta & Gebhart, 1994), transmiten sobre todo información relacionada con el dolor visceral (Grundy, 1988; Cervero & Foreman, 1990; Mayer & Raybould, 1990; Grundy, 1992; Mei, 1992; Cervero, 1994; Sengupta & Gebhart, 1994; Aziz & Thompson, 1998).

Una característica común a las inervaciones aferentes vagales y espinales es que las aferencias espinales son también predominantemente fibras C amielínicas o fibras A δ débilmente mielinizadas (Mei et al., 1980; Cervero & Foreman, 1990; Precht & Powley, 1990a, b; Sengupta & Gebhart, 1994; McMahon, 1997; Aziz & Thompson, 1998), por tanto, fibras sensibles a la acción neurotóxica de la capsaicina (Hölzer, 1991).

Los estudios neuroanatómicos han demostrado que estas aferencias espinales, aunque menos cuantiosas en segmentos rostrales, se originan en todos los niveles del sistema digestivo (Mei, 1983, 1985; Loewy, 1990a; Raybould, 1992; Cervero, 1994; Sengupta & Gebhart, 1994). Desde las distintas vísceras, y agrupadas con las aferencias simpáticas y parasimpáticas en los nervios autonómicos, se dirigen sin

CAPÍTULO 2

hacer sinapsis a los ganglios prevertebrales ubicados en la cara ventral de la aorta abdominal (Cervero & Foreman, 1990; Brodal, 1992; Sternini, 1992; Cervero, 1994; Sengupta & Gebhart, 1994; Gabella, 1995; Heimer, 1995; Aziz & Thompson, 1998; Hölzer, 1998). Una vez aquí, las fibras se adentran ininterrumpidamente en la cadena simpática para finalmente alcanzar los ganglios de la raíz dorsal donde se localizan los cuerpos celulares (Brodal, 1992; Sengupta & Gebhart, 1994; Heimer, 1995; Aziz & Thompson, 1998).

Los ganglios prevertebrales situados más rostralmente en el abdomen son los ganglios celíacos (Gibbins, 1990; Loewy, 1990a; Gabella, 1995). Por su localización, si ha existido difusión de la solución de capsaicina desde el esófago estos ganglios son los más probablemente afectados. Por tanto, y dado que a través de ellos pasan las aferencias espinales procedentes de las vísceras abdominales superiores (Gibbins, 1990; Loewy, 1990a), si la capsaicina los ha alcanzado se bloqueará la transmisión de información nociceptiva procedente de cualquiera de ellas. Puesto que la lesión del estómago era la más factible el daño fue practicado a ese nivel.

Método

Sujetos.

15 ratas macho de la raza Wistar, de pesos comprendidos entre 250-317 gramos al principio del estudio, fueron utilizadas. Los animales fueron aleatoriamente distribuidas a 2 grupos, 8 al grupo experimental (capsaicinizadas) y 7 al grupo control (operación ficticia), y a su llegada al laboratorio fueron mantenidos en las mismas condiciones de los experimentos previos.

Procedimiento quirúrgico.

Aplicación perivagal de capsaicina. Idéntico al descrito en el experimento 3. Además, durante los treinta minutos que duraba la aplicación de la capsaicina, eran

practicadas dos pequeñas incisiones en la pared del estómago que inmediatamente después eran cerradas con hilo de sutura.

Todas las demás manipulaciones y pruebas fueron idénticas a las del experimento previo.

Resultados

Un animal del grupo experimental murió tras la cirugía y otro fue eliminado tras la prueba de la vagotomía. Por tanto, en el análisis estadístico fueron incluidos sólo 13 sujetos, 6 del grupo experimental y 7 del grupo control (los datos están recogidos en las tablas 8 y 9 del apéndice).

El análisis estadístico de los datos, (ANOVA grupos x día) indica que, una vez más (ver figura 2.2), los animales difieren en la cantidad ingerida el día posterior a la cirugía [F (1,11) = 11.279; P < 0.006] pero no en el segundo día del experimento [F (1,11) = 0.4888; P < 0.49].

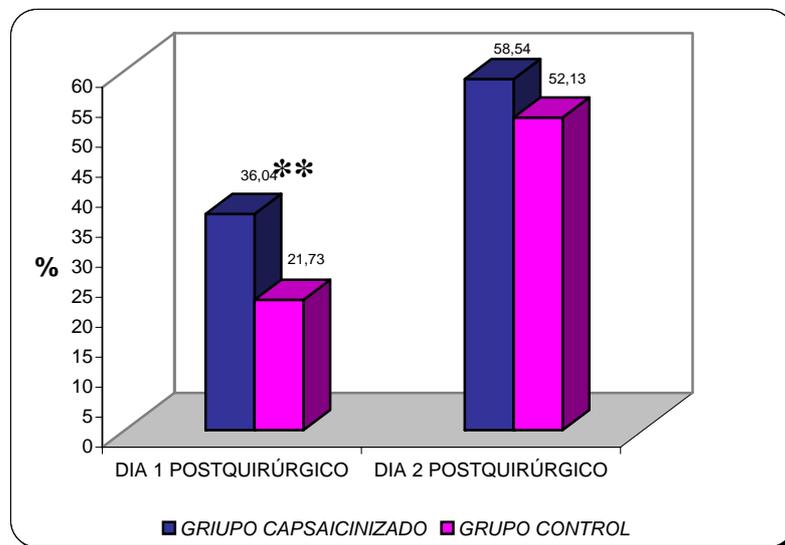


Figura 2.2: Ingesta de alimento manifestada por los sujetos de los grupos capsaicinizado y control del experimento 4, en los días 1 y 2 posteriores a la intervención quirúrgica. Los datos se presentan en porcentajes con respecto a la ingesta media mostrada por los sujetos en los dos días previos a la cirugía (**: p < 0.01).

CAPÍTULO 2

Por otro lado, si se comparan los datos de los grupos capsaicinizados en los dos experimentos (3 y 4) el ANOVA indica que las diferencias entre ambos son significativas [F(1,10) = 45,705; P < 0.00005]. Igualmente, si se analiza la ingesta día a día para estos animales las diferencias son significativas tanto en el primer día de ingesta después de la operación [Fig. 2.3; F(1,10) = 22,425; P < 0.0007] como el segundo [Fig. 2.3; F(1,10) = 15,809; P < 0.0026].

Como cabría esperar también son significativas las diferencias entre los animales controles de los dos experimentos [F(1,12) = 19,906; P < 0.0007]. En cambio, cuando analizamos la ingesta día a día en estos grupos (figura 2.4) sólo el primer día posterior a la cirugía existen diferencias significativas [F(1,12) = 45,389; P < 0.00002]. En el segundo día, aunque existe una clara tendencia, las diferencias no alcanzan la significación [F(1,12) = 4,22; P < 0.06].

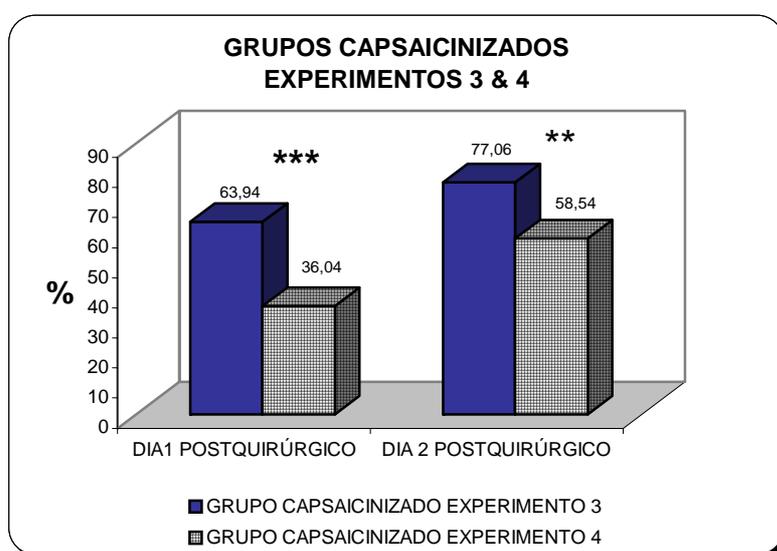


Figura 2.3.: Ingesta de alimento manifestada por los sujetos del grupo capsaicinado en los experimentos 3 y 4, los días 1 y 2 posteriores a la intervención quirúrgica. Los datos se presentan en porcentajes con respecto a la ingesta media mostrada por los sujetos en los dos días previos a la cirugía (**: $p < 0.01$; ***: $p > 0.001$).

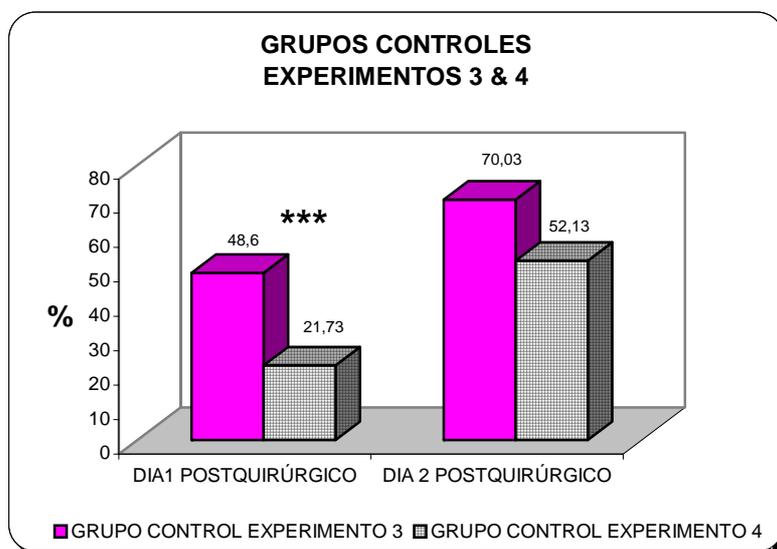


Figura 2.4.: Ingesta de alimento manifestada por los sujetos del grupo control en los experimentos 3 y 4, los días 1 y 2 posteriores a la intervención quirúrgica. Los datos se presentan en porcentajes con respecto a la ingesta media mostrada por los sujetos en los dos días previos a la cirugía (**: $p < 0.01$; ***: $p > 0.001$).

Discusión

Como en el experimento previo los resultados del presente estudio (tablas 8 y 9 del apéndice) demuestran una mayor ingesta en el grupo capsaicinizado el primer día después de la intervención quirúrgica pero no en el segundo día (figura 2.2). Por tanto, el efecto observado en el experimento 3 se confirma una vez más.

Cuando se compara la ingesta el primer día después de la cirugía en los grupos capsaicinizados de los experimentos 3 y 4 (figura 2.3) se observan diferencias significativas entre ambos. Esto sugiere que es poco probable que el efecto demostrado en el experimento 3 obedezca a la lesión de aferencias espinales nociceptivas por expansión del producto. Si las fibras nociceptivas están lesionadas en los dos casos, independientemente de que se provoque daño o no, la información relacionada con el dolor no debería transmitirse y, por tanto, la ingesta de ambos

CAPÍTULO 2

grupos debería ser equivalente. Puesto que no ocurre así es lógico pensar que tanto en un caso como en otro las aferencias viscerales nociceptivas sensibles a la capsaicina están intactas y, por ello, cuando se provoca daño en la pared del estómago los animales lo perciben con el consecuente efecto inhibitorio de la ingesta. Así, la consumición de alimento manifestada por los animales capsaicinizados en el experimento 4, aunque todavía mayor que la del grupo control, es significativamente menor respecto a la observada en los animales lesionados del experimento 3.

El efecto inhibitorio en la ingesta producido por el daño visceral y percibido por los animales capsaicinizados del experimento 4 probablemente responde también de las diferencias significativas entre los animales capsaicinizados de los experimentos 3 y 4 en el segundo día después de la cirugía (figura 2.3).

Estos datos son consistentes, además, con el hecho de que la cantidad de capsaicina aplicada en cada rata perivagalmente para producir la degeneración de las aferencias primarias es relativamente pequeña (1mg). Por tanto, en el caso de que se hubiese producido alguna difusión del producto por los tejidos circundantes la cantidad expandida sería tan minúscula que probablemente no sería suficiente para destruir las posibles aferencias espinales alcanzadas. En este sentido es importante señalar que la cantidad de capsaicina aplicada tópicamente a un nervio es un factor crucial para provocar un efecto neurotóxico (Jancsó et al., 1987a, b).

Como cabría esperar también existen diferencias entre los grupos controles de ambos experimentos en la ingesta manifestada el primer día de cirugía. En ellos la transmisión de cualquier tipo de información está intacta y, por tanto, los efectos sobre la ingesta son aditivos.

EXPERIMENTO 5

Efectos de la aplicación perivagal de capsaicina sobre la ingesta posterior en animales con catéteres gástricos implantados

Una vez conocidos los efectos de la aplicación perivagal de capsaicina sobre la ingesta posterior de alimentos, y de cara a los siguientes experimentos, en el presente estudio el objetivo fue examinar si el efecto observado se mantiene también cuando los animales capsaicinizados reciben adicionalmente el implante de una sonda/catéter gástrico.

Asimismo, en este estudio se pretende comprobar si, de acuerdo con otras publicaciones (Castonguay & Bellinger, 1987), la ingesta de ambos grupos (experimental y control) finalmente termina igualándose y cuánto tiempo tarda en hacerlo.

Método

Sujetos.

Se utilizaron 14 ratas macho de la raza Wistar con pesos comprendidos entre 275-315 gramos al principio del estudio. Los animales fueron aleatoriamente distribuidas a 2 grupos, 7 al grupo experimental (capsaicinizadas) y 7 al grupo control (operación ficticia). El mantenimiento a su llegada al laboratorio se realizó en las mismas condiciones de los experimentos previos.

Procedimiento quirúrgico.

Aplicación perivagal de capsaicina. El procedimiento fue idéntico al descrito en el experimento 3 excepto que en los animales controles se aplicó el vehículo para

CAPÍTULO 2

la capsaicina perivagalmente (Tween 80 en aceite de oliva al 10 %) en las mismas condiciones del grupo capsaicinizado.

Implantación de dos fístulas intragástricas. Durante el tiempo de actuación de la capsaicina o el vehículo, según el caso, se implantaron dos fístulas intragástricas siguiendo el procedimiento descrito en el experimento 1.

Procedimiento Experimental.

Inmediatamente después de la intervención quirúrgica los sujetos fueron devueltos a sus jaulas donde disponían de alimento sólido y agua *ad libitum*. La consumición de alimento fue cuantificada cada 24 horas hasta que la ingesta de animales experimentales y controles se igualó totalmente.

Los días previos al proceso quirúrgico los animales dispusieron de comida y a agua *ad libitum* pero la ingesta no fue cuantificada en este caso.

Prueba de la Vagotomía

Una vez finalizado el experimento, todos los sujetos pasaron por la prueba de la vagotomía según el método descrito en el experimento 3. Tras la misma tres animales, uno del grupo experimental y dos del grupo control, fueron eliminados. Por tanto, en el análisis estadístico sólo se incluyen 11 sujetos.

Resultados

Los datos de este estudio están recogidos en las tablas 10 y 11 del apéndice.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante un ANOVA para un diseño mixto (grupos x días). Los resultados de dicho análisis indican la

interacción entre la variable grupo y la variable días que es significativa [Fig. 2.5; $F(7,63) = 3.2999$; $P < 0.0047$].

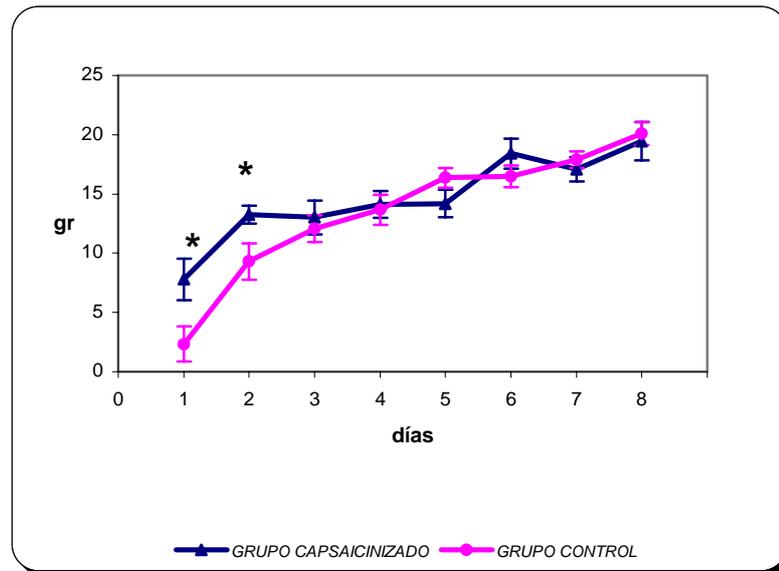


Figura 2.5: Ingesta de alimento en gramos manifestada por los sujetos de los grupos capsaicinizado y control a lo largo del experimento 5.

Si comparamos los grupos día a día los resultados indican que sólo el día 1 [$F(1,9) = 5.292$; $P < 0.046$] y el día 2 del estudio [$F(1,9) = 5.844$; $P < 0.038$] existen diferencias significativas en la ingesta entre los grupos. Como puede observarse en la figura 2.5, el comportamiento de los animales tiende a igualarse a lo largo del experimento, de manera que el último día, día 8, la ingesta de ambos grupos es prácticamente equivalente [Fig. 2.6; $F(1,9) = 0.1058$; $P < 0.75$].

A modo de ejemplo, la figura 2.6 ilustra el comportamiento de los animales en el primer y último día del experimento.

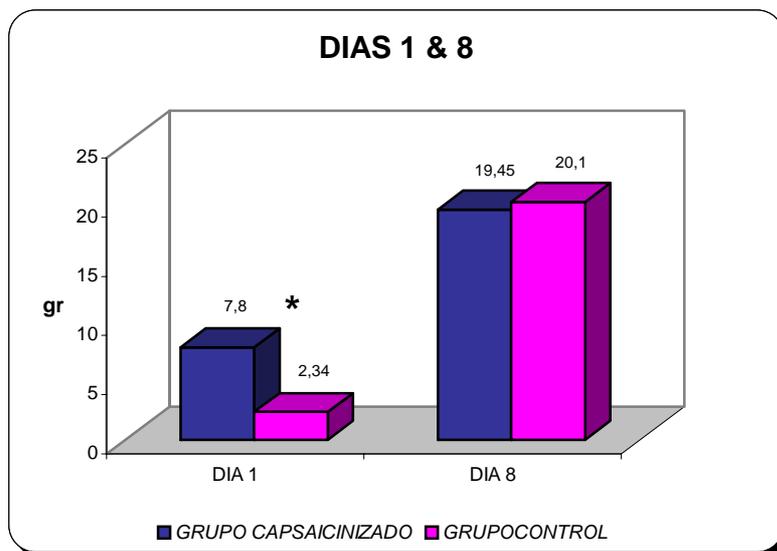


Figura 2.6: Ingesta de alimento en gramos manifestada por los sujetos de los grupos capsaicinizado y control los días 1 y 8 del experimento 5.

Discusión

Los resultados de este experimento una vez más confirman que los sujetos capsaicinizados ingieren más alimento el día inmediatamente posterior a la lesión en comparación con sujetos controles. Como puede apreciarse en la figura 2.6 estos efectos se mantienen incluso en animales con fístulas intragástricas implantadas como es el caso del presente experimento.

El efecto de la capsaicina sobre la ingesta posterior, sin embargo, no se mantiene a largo plazo dado que los animales capsaicinizados e intactos tienden finalmente a igualar la ingesta. Estos datos, no obstante, podrían estar contaminados por la implantación de los catéteres intragástricos y el daño que ello conlleva. Sin embargo, otros experimentos realizados en nuestro laboratorio (datos no presentados) confirman que a medida que pasan los días la ingesta de animales controles y experimentales termina siendo equivalente.

EXPERIMENTO 5

Este hecho no ocurre en términos absolutos hasta transcurridos 8 días después de la operación; un dato importante de cara al periodo de recuperación que deben seguir los animales que sufren capsacinización en estas condiciones experimentales.

DISCUSIÓN GENERAL

Los resultados de los experimentos presentados en este capítulo ponen de manifiesto que la destrucción de aferencias vagales sensibles a la capsaicina da lugar a un incremento en la ingesta el día inmediatamente posterior a la cirugía en animales no privados. Dicho efecto, sin embargo, no se contempla en los posteriores días del estudio.

Estos resultados pueden observarse de modo consistente en varias condiciones experimentales. Así se mantienen tanto en sujetos con los sistemas viscerales abdominales intactos (experimento 3, figura 2.1) como en animales que han sufrido algún tipo de daño, visceral o somático (experimentos 4 y 5; figuras 2.2 y 2.6 respectivamente).

Dada la implicación de las aferencias vagales en la saciación (González & Deutsch, 1981; Smith et al., 1981; Louis-Sylvestre, 1983; Schwartz, 1983; Pretch & Powley, 1990b; Joyner et al., 1993; Davis et al., 1994; Phillips & Powley, 1998; Schwartz, G. J. et al., 1999; White et al., 1999), esta mayor ingesta en el día inmediatamente posterior a la operación puede ser interpretada como una interrupción de las señales neurales responsables del cese del comportamiento ingestivo. Puesto que estas señales están ausentes en los animales capsaicinizados el tamaño de las comidas es mayor y la ingesta total aumenta de manera significativa.

Sin embargo, la ingesta diaria no se diferencia de la de los animales normales en los siguientes días durante los cuales la cantidad de alimento ingerido por los sujetos capsaicinizados, aunque aún mayor que la de los sujetos controles, no difiere significativamente de la manifestada por estos últimos (ver figuras 2.1, 2.2, 2.5 y 2.6).

La existencia de resultados contrapuestos en la ingesta de los primeros días y los días posteriores a la destrucción de aferencias vagales ha sido demostrada

CAPÍTULO 2

también por otros autores. Así por ejemplo, y consecuentemente con nuestros datos, Phillips y Powley han probado recientemente que animales vagotomizados alimentados con dietas líquidas ingieren significativamente más alimento que sujetos controles el primer día después de la cirugía (Phillips & Powley, 1996). Estos resultados contrastan, sin embargo, con los obtenidos en estudios clásicos con animales vagotomizados (Snowdon, 1970; Snowdon & Epstein, 1970). En dichos estudios, llevados a cabo tras varios días de recuperación de la intervención quirúrgica, se ponía de manifiesto que, aunque las comidas de los animales vagotomizados eran más pequeñas y más numerosas, la ingesta diaria total no varía o incluso es menor que la de los controles (Snowdon, 1970; Snowdon & Epstein, 1970; Mordes et al., 1979; Louis-Sylvestre, 1983; Davis et al., 1994). Por tanto, el patrón de ingesta en animales que han sufrido la destrucción de fibras vagales es totalmente distinto en los primeros momentos después de la intervención quirúrgica y en días posteriores.

Una explicación de estos datos puede ser que tras las primeras sesiones de ingesta otros factores distintos de las aferencias vagales entran en juego en los animales lesionados. Dichos factores amortiguan el efecto de la lesión contrarrestando la carencia ocasionada por la destrucción de las fibras (Chavez et al., 1997).

Esta interpretación está parcialmente apoyada por datos obtenidos en un estudio reciente realizado por Chavez y asociados (Chavez et al., 1997). Estos autores han demostrado que, tras varias semanas de recuperación, la ingesta de los animales capsaicinizados sometidos a una privación de 24 horas es significativamente superior (50%) a la de animales controles si la dieta presentada, sólida o líquida, es una dieta no familiar. Sin embargo, cuando este mismo alimento es ofrecido en posteriores sesiones (ya es familiar) o cuando se presenta la dieta de mantenimiento que los animales consumen habitualmente (y con la que, por tanto, también tienen experiencia) las diferencias entre ambos grupos no se manifiestan. Estos datos sugieren que los organismos disponen de sistemas de control redundantes

para regular la ingesta que intervienen según las necesidades y circunstancias en las que se encuentran los sujetos.

Por tanto, la normalización de la ingesta diaria total después del primer día postcirugía en animales capsaicinizados de los estudios aquí presentados puede obedecer a la participación de otros factores implicados en la regulación de la ingesta a corto plazo no afectados por el tratamiento con capsaicina. Consistentemente, con esta idea se ha demostrado que en el tracto gastrointestinal de la rata existen aferencias vagales que son resistentes a la toxina. Estas aferencias son principalmente receptores sensibles a la distensión que inervan el esófago y segmentos superiores del tracto gastrointestinal (Berthoud et al., 1997). Como es sabido, la distensión gástrica es uno de los mecanismos principales responsables del cese de la ingesta en el transcurso de una comida (Davis & Campbell, 1973; Deutsch et al., 1978; González & Deutsch, 1981; Deutsch, 1990; Phillips & Powley, 1996, 1998; Davis et al., 1997; Rolls et al., 1998; Davis, 1999). Por tanto, este componente, preservado por la capsaicina, puede participar en el efecto de compensación posterior.

Además, existen otros factores implicados en la regulación de la ingesta que pueden responder de las discrepancias a corto y largo plazo. Entre ellos se han propuesto, por ejemplo, factores de aprendizaje, como la saciedad condicionada, o factores metabólicos y hepáticos que entran en juego cuando las ingestas son muy prolongadas (Chavez et al., 1997).

Si nuestra interpretación de los datos es correcta y las aferencias vagales destruidas por la capsaicina proporcionan señales implicadas en la terminación de las comidas, es lógico pensar que el tamaño de las mismas, al menos el primer día postcirugía, sea mayor en los animales lesionados. Datos proporcionados por animales vagotomizados respaldan parcialmente esta interpretación. Concretamente, Phillips y Powley han demostrado que animales sometidos a este tratamiento consumen significativamente más de una dieta líquida, tanto en la primera comida

CAPÍTULO 2

postcirugía (30 minutos, 5 horas después de la operación) como en el primer día después de la intervención quirúrgica (Phillips & Powley, 1996).

Que sepamos sólo existe un estudio en el que se evalúa la ingesta inmediatamente después de la aplicación de capsaicina y sus datos son aparentemente contradictorios con los aquí presentados. En este trabajo, realizado por Castonguay & Bellinger (1987), se cuantifica igualmente la ingesta de alimento antes y después de la desaferentación con capsaicina. Esta última se lleva a cabo mediante la administración sistémica del fármaco que es aplicado en cuatro inyecciones durante un periodo de tres días. La primera de ellas, de 12.5 mg/Kg, era administrada a las 1530 hr del primer día; las dos siguientes, de 25 mg/Kg, a las 0830 hr y 1530 hr respectivamente del día siguiente; y, por último, la inyección final de 62.5 mg/Kg era aplicada a las 0830 hr del último día. Con este tratamiento los autores encuentran una disminución en la ingesta en los animales capsaicinizados durante el periodo de 48 horas en que se aplican las inyecciones.

Entre este estudio y el experimento 3 aquí presentado existen varias diferencias que pueden explicar las discrepancias encontradas. En primer lugar el tratamiento con capsaicina es sistémico y, por tanto, muy inespecífico afectando a todas las fibras aferentes sensibles distribuidas por el organismo. Existen datos que demuestran que si bien la aplicación perivagal de capsaicina afecta sólo a las aferencias del nervio, con la aplicación intraperitoneal los efectos se extienden a otros sistemas viscerales y somáticos (Jancsó et al., 1987a,b; Holzer, 1991). Así por ejemplo, tras la desensitización con la aplicación intraperitoneal, pero no con la perivagal, se pierde la sensibilidad de la córnea a la estimulación nociva, una información que es transmitida por aferencias trigeminales (Holzer, 1991; Ritter & Dihn, 1992). Por tanto, este tratamiento aunque destruye las aferencias vagales también destruye otras aferencias primarias que pueden contaminar los datos.

En segundo lugar, y más importante aún, en el estudio citado el tratamiento con capsaicina se aplica en cuatro inyecciones administradas durante tres días consecutivos. Se ha demostrado que con las dosis iniciales de la administración

sistémica se producen una serie de reacciones agudas (apnea, espasmos de la laringe, inhibición del tránsito intestinal, vasodilatación etc) que son consecuencia de la activación de sistemas sensoriales sensibles a la capsaicina, los cuales, finalmente degeneran tras las administraciones repetidas (Ritter & Dihn, 1992; Sasamura & Kuraishi, 1999). Esto quiere decir, que las primeras inyecciones de capsaicina activan más que bloquean, las aferencias sensoriales primarias sensibles a la toxina. Como es sabido, entre estas aferencias existen muchas fibras nociceptivas, viscerales y somáticas (Sharkey, 1987; Maggi, 1990; Holzer, 1991, 1998; Ritter & Dihn, 1992), cuya estimulación, percibida como dolor (Sasamura & Kuraishi, 1999), puede responder de la inhibición en la ingesta observada en este trabajo.

En cambio, cuando con las sucesivas dosis del fármaco, finalmente, se produce la degeneración de las fibras sensibles a la capsaicina, estos efectos agudos ya no se observan y el efecto inhibitorio sobre la ingesta tiende a desaparecer. Consecuentemente con esta idea, los propios autores del trabajo mencionado señalan que, “curiosamente”, tras la última inyección de capsaicina (cuando probablemente han sido ya destruidas todas las aferencias sensibles a la misma) los animales capsaicinizados comen mucho más que los controles. Estos datos, como puede apreciarse, están más en consonancia que en contraposición con los aquí presentados.

El experimento 5 planteado en esta serie pone de manifiesto que las diferencias entre animales capsaicinizados y controles terminan desapareciendo finalmente, de manera que a largo plazo la ingesta de ambos grupos se iguala totalmente. Aunque estos resultados podrían estar oscurecidos por la implantación de los catéteres intragástricos, y el daño que ello conlleva, otros experimentos realizados en nuestro laboratorio (datos no presentados) confirman este hecho. Estos datos, además, son corroborados por estudios realizados por otros autores que, con otros paradigmas, demuestran que la ingesta diaria de animales capsaicinizados e intactos no difiere (Castonguay & Bellinger, 1987; Lucas & Sclafani, 1996a). En estos trabajos, sin embargo, el tratamiento con capsaicina es sistémico y los resultados adolecen de una importante falta de especificidad.

CAPÍTULO 2

Transcurridos varios días desde la cirugía la ingesta diaria de los animales se iguala y es muy probable que, dada la posible implicación de las aferencias vagales en señalar la saciedad dentro de una comida, el perfil de ingesta de un animal capsaicinizado sea diferente al de un animal normal (control). Aunque dicho patrón de ingesta no ha sido examinado en el presente trabajo cabe predecir que los episodios de ingesta en los animales capsaicinizados sean mayores que los de animales controles puesto que les faltan las señales implicadas en señalar el cese de la misma. Así ha sido demostrado recientemente en un estudio con animales sometidos a desafrentación vagal quirúrgica. En este trabajo se comprueba que aunque la cantidad diaria total de alimento en los animales capsaicinizados no difiere de la manifestada por los sujetos controles, los primeros muestran comidas más largas y menos numerosas que los últimos (Schwartz, G. J. et al., 1999). En la misma línea, Curtis y Stricker (1997) han demostrado que el tratamiento sistémico con capsaicina incrementa la ingesta de una solución de sacarosa en un 10 % tras una noche de privación.

En una interpretación alternativa la mayor ingesta observada el día inmediatamente después de la cirugía en animales capsaicinizados podría obedecer a la destrucción de aferencias nociceptivas sensibles a la capsaicina. La no percepción del dolor asociado al trauma explicaría que estos animales dieran muestras de una mayor ingesta. Los animales controles por su parte y dado que en ellos las fibras nociceptivas están intactas podrían sentir el dolor y, consecuentemente, tomarían menos alimentos.

Esta explicación, sin embargo, es poco probable por varias razones. En primer lugar se ha demostrado que el vago no incluye aferencias nociceptivas y, por tanto, el efecto no puede obedecer a su destrucción (Brodal, 1992; Sengupta & Gebhart, 1994; Ozaki et al., 1999). No obstante, es posible, aunque poco probable dadas las precauciones tomadas, que la solución de capsaicina se hubiese difundido hacia otras zonas de la cavidad abdominal alcanzando aferencias viscerales espinales que sí incluyen fibras que transmiten información relacionada con el dolor (Cervero & Foreman, 1990; Sternini, 1992; Cervero, 1994; Sengupta & Gebhart, 1994;

Heimer, 1995; Hölzer, 1998). Sería la destrucción de estas últimas la responsable de los efectos observados en el primer día postquirúrgico en animales capsaicinizados.

Los resultados obtenidos en el experimento 4 no avalan, sin embargo esta interpretación. Cuando se compara la ingesta manifestada el primer día tras la cirugía de los animales lesionados del experimento 3 con los de los experimentos 4 se observan diferencias significativas entre ellos. Esto sugiere que el efecto demostrado en el experimento 3 no puede obedecer a la lesión de aferencias espinales nociceptivas por difusión del producto dado que si fuese así no deberían existir diferencias entre los animales capsaicinizados de ambos grupos. Dado que las fibras nociceptivas ya estarían destruidas en todos los experimentos la ingesta de los animales capsaicinizados en el experimento 4 no debe ser menor que la del experimento 3 como sucede.

Por el contrario, los datos obtenidos parecen sugerir que las fibras que transmiten la información visceral nociceptiva están intactas en uno y otro caso y, por ello, cuando existe daño en el estómago (experimento 4) la ingesta manifestada por los animales capsaicinizados, aunque todavía mayor que la del grupo control, es menor respecto a la observada en los animales lesionados del experimento 3. Es decir, en ninguno de los experimentos se ha interrumpido la información visceral relacionada con el dolor en el grupo capsaicinizado y, por eso, el efecto sobre la ingesta en el día inmediatamente posterior es menor en el experimento 4 que en el experimento 3.

En conclusión, los estudios presentados en este capítulo demuestran que la aplicación perivagal de capsaicina induce una mayor ingesta el primer día después de la cirugía. Dado que este efecto es consistente, se mantiene en distintas condiciones experimentales, la repercusión de la capsaicina en la ingesta podría constituir una prueba comportamental del efecto de la neurotoxina aplicada perivagalmente.

CAPÍTULO III

**EFFECTOS DE LA DESTRUCCIÓN DE AFERENCIAS
VAGALES SENSIBLES A LA CAPSAICINA EN TAREAS DE
APRENDIZAJE GUSTATIVO CONCURRENTE Y SECUENCIAL
CON ALIMENTOS NATURALES Y PREDIGERIDOS
ADMINISTRADOS INTRAGÁSTRICAMENTE**

EXPERIMENTO 6

Implicación de las aferencias vagales sensibles a la capsaicina en tareas de aprendizaje gustativo concurrente con alimentos naturales administrados enteralmente

Los estudios de aprendizaje gustativo realizados por Puerto y asociados (Deutsch et al., 1976; Puerto et al., 1976b; Puerto, 1977) así como los aquí presentados (experimento 2) ponen de manifiesto que la administración intragástrica de nutrientes en estado natural es percibida por los sujetos como un evento de naturaleza aversiva. Consecuentemente, los animales evitan ingerir el estímulo gustativo asociado a los mismos en posteriores presentaciones.

Trabajos previos realizados en nuestro laboratorio en relación con el aprendizaje interoceptivo o toxifobia han permitido disociar la implicación de dos sustratos neurobiológicos distintos manipulando tanto las restricciones impuestas por la tarea discriminativa como la naturaleza de los estímulos viscerales (Agüero & Puerto, 1986; Arnedo & Puerto, 1986; Arnedo, 1987; Gallo & Puerto, 1986; Gallo, 1987; Agüero, 1990; Cubero, 1995; Mediavilla, 1995). Así, se ha demostrado que si se utilizan productos como el cloruro sódico, pero no el cloruro de litio, y se emplea un paradigma de discriminación concurrente de los estímulos gustativos, la integridad del *nervio vago* (Arnedo & Puerto, 1986; Arnedo, 1987; Arnedo et al., 1990; 1991, 1993), el *núcleo parabraquial medial* (Agüero & Puerto, 1986; Agüero 1990; Agüero et al., 1996, 1997) o estructuras como la *región interpósito-dentado* del cerebelo (Mediavilla, 1995; Mediavilla et al., 1998), el *complejo inferior de la oliva* (Mediavilla, 1995; Mediavilla et al., 1999), el *núcleo tegmental pedúnculopontino* (Mediavilla, 1995; Mediavilla et al., in press), el *córtex parietal somatosensorial* o la *corteza insular gustativa* (Cubero, 1995) es crucial para que el aprendizaje se establezca.

CAPÍTULO 3

Por el contrario, cuando se utilizan productos como el cloruro de litio y/o la presentación de los estímulos gustativos (con sus respectivos estímulos viscerales asociados) se hace de manera secuencial, la integridad de estas estructuras no es necesaria (Agüero & Puerto, 1986; Arnedo & Puerto, 1986; Arnedo et al., 1987; 1990, 1991, 1993; Agüero et al., 1996; 1997; Mediavilla et al, 1998, 1999, in press). En este caso parece que otras rutas alternativas para el procesamiento de la información visceral, como la humoral, y estructuras circunventriculares como el *área postrema* (Ritter et al., 1980; Coil & Norgren, 1981; Ossenkopp & Giugno, 1985; Ossenkopp & Eckel, 1995; Gallo & Puerto, 1986; Gallo, 1987; Gallo et al., 1988; 1990, 1991; Eckel & Ossenkopp, 1993, 1996; Thiele et al., 1996; Sakai & Yamamoto, 1999) o áreas como el *parabraquial lateral* (Agüero & Puerto, 1986; Agüero, 1990; Agüero et al., 1993a, b, 1997; Bechara et al., 1993; Cubero, 1995; Thiele et al., 1996; Sakai & Yamamoto, 1999) son más importantes.

Así pues, estos datos ponen de manifiesto que los organismos cuentan, al menos, con dos mecanismos de detección y procesamiento de los estímulos viscerales tóxicos o aversivos: un mecanismo de detección visceral rápido de naturaleza vagal y otro más demorado de naturaleza, probablemente humoral, y mediado por el *área postrema* (Agüero & Puerto, 1986; Arnedo & Puerto, 1986; Gallo & Puerto, 1986; Arnedo, 1987, Gallo, 1987; Agüero, 1990; Cubero, 1995; Mediavilla, 1995).

En paralelo con estos trabajos, y en el siguiente grupo de experimentos, pretendíamos examinar si esta disociación anatómica y funcional establecida para el aprendizaje interoceptivo se mantiene cuando la estimulación visceral es generada mediante la administración intragástrica de nutrientes en estado natural (experimentos 6 y 7). Igualmente, queríamos comprobar si dicha disociación también existe cuando se induce estimulación visceral mediante alimentos predigeridos (experimentos 8 y 9).

Así, en el primer estudio de este capítulo nos planteamos investigar la relevancia de las aferencias vagales en un paradigma de aprendizaje gustativo

concurrente utilizando alimentos naturales administrados intragástricamente como estímulo visceral. Si, como se ha demostrado en nuestro laboratorio, la integridad del vago es necesaria en esta situación, los animales lesionados en esta vía nerviosa no deberían ser capaces de establecer el aprendizaje.

Generalmente, la implicación del vago en el aprendizaje aversivo gustativo se ha examinado en los estudios practicando una vagotomía (Coil et al., 1978; Martin et al., 1978; Arnedo et al., 1991; Houpt et al., 1997). Sin embargo, varios trabajos han demostrado que este tratamiento puede producir síntomas de malestar y náusea (Snowdon, 1970; Snowdon & Epstein, 1970; Berstein & Borson, 1986) los cuales, a su vez, se han mostrado muy eficaces para inducir aversiones condicionadas a los alimentos (Berstein & Goehler, 1983; Pelchat et al., 1983; Berstein & Borson, 1986; Jacobsen et al., 1993; Schwartz et al., 1996; Berstein, 1999). Por tanto, utilizar este procedimiento en estudios donde el malestar visceral es generado con productos nutritivos puede conducir a resultados poco concluyentes.

Por esta razón, y dado que, como se ha expuesto con anterioridad, la capsaicina es más específica en su incidencia sobre las aferencias vagales (Holzer, 1991, 1998; Ritter & Dinh, 1992; Surh & Lee, 1995; McMahon, 1997; González et al., 1998), el método elegido en los experimentos aquí presentados fue la capsaicinización mediante la aplicación perivagal del neurotóxico. Razones adicionales para usar la capsaicina proceden de trabajos que demuestran la utilidad del procedimiento en el estudio de la implicación vagal en otros aspectos relacionados con la nutrición (MacLean, 1985; Castonguay & Bellinger, 1987; Fraser & Davidson, 1992; Ritter, R. C. et al., 1992; Tamura & Ritter, 1994; Lucas & Sclafani, 1996a; Berthoud et al., 1997; Chavez et al., 1997; Mönnikes et al., 1997; Burns & Ritter, 1998; Michaud et al., 1999).

La característica principal del paradigma concurrente es que los animales deben aprender a discriminar entre dos estímulos gustativos presentados al mismo tiempo: La ingesta de uno de ellos es asociada con una administración intragástrica simultánea de un producto de diversa índole mientras que la ingesta del otro se asocia con un estímulo de naturaleza neutra como el suero fisiológico (Puerto et al.,

CAPÍTULO 3

1976a, b; Arnedo & Puerto, 1986; Arnedo et al., 1990, 1991, 1993; Agüero et al., 1997; Mediavilla et al., 1998, 1999, in press). En esta situación, por tanto, cada sesión experimental constituye una prueba de discriminación en sí misma dado que el animal ha de ser capaz de detectar, de manera inmediata, cuál de los dos estímulos gustativos está asociado con los distintos productos intraviscerales (Mediavilla, 1995).

Método

Sujetos.

Se utilizaron 20 ratas macho de la raza Wistar suministradas por el animalario de la Universidad de Granada. Los animales cuyos pesos oscilaban entre 304-323 gr fueron aleatoriamente distribuidos al grupo experimental (10 sujetos) y control (10 sujetos), y mantenidas en condiciones similares a las de experimentos previos.

Procedimiento quirúrgico.

Tras unos días de habituación al nuevo entorno los sujetos fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico (aplicación perivagal de capsaicina e implantación de catéteres intragástricos) idéntico al descrito en el experimento 5. Después pasaron por un periodo de recuperación de 8-11 días durante el cual tuvieron acceso libre a comida y agua excepto el último día (previo al preentrenamiento) en el que ambos productos eran retirados. Tanto el peso corporal como el alimento sólido ingerido fue cuantificado diariamente y comparado con el manifestado durante los dos días anteriores a la cirugía.

Preentrenamiento.

Una vez recuperados los sujetos, se inició un periodo de preentrenamiento de tres días de duración. En cada uno de ellos la sesión empezaba pesando al animal y haciendo pasar a través de los catéteres, 0.5 ml de agua a temperatura ambiente para impedir posibles obstrucciones. Inmediatamente después se ofrecía agua en dos buretas graduadas presentadas simultáneamente cuya consumición así como la preferencia por

la posición, se anotaba día a día. El primero de estos tres días el líquido estaba presente durante 10 minutos, puesto que los animales no estaban aún familiarizados con la situación de privación, mientras que en los dos siguientes la duración era de sólo 7 minutos.

Media hora después de retirar el agua se presentaba alimento sólido en exceso que era retirado y cuantificado transcurridas tres horas. Además, tanto en este periodo como durante el proceso experimental se utilizó ruido blanco de fondo para amortiguar posibles ruidos imprevistos.

Procedimiento Experimental.

Las sesiones experimentales se iniciaban pesando al animal y comprobando que las fístulas no estaban obstruidas.

Durante 7 minutos se les ofrecía a los animales dos buretas, presentadas simultáneamente, cada una de las cuales contenía un estímulo gustativo novedoso, fresa o coco (McCornick Co. INC. San Francisco. California. USA), en una concentración del 0.5 %. Ambos sabores se caracterizan por ser equivalentes en cuanto a preferencia para el sujeto.

La ingestión de uno de los estímulos gustativos se asociaba siempre a la administración intragástrica simultánea de alimento (Leche Evaporada diluida al 50 %. Sociedad de Productos Nestlé. Barcelona), a través de una de las fístulas implantadas, mientras que la ingestión del otro sabor se asociaba a la administración intragástrica simultánea de suero fisiológico isotónico (Apiroserum. Lab. YBIS, Madrid) a través del otro catéter. Las administraciones eran balanceadas (ver tabla 3.1) de forma que la mitad de los animales de ambos grupos, experimental y control, recibía intragástricamente alimento al mismo tiempo que ingería el estímulo gustativo fresa (presentado siempre a la izquierda) y suero fisiológico al tiempo que bebía el estímulo gustativo coco (en el orificio de la derecha). En la mitad restante las asociaciones eran

CAPÍTULO 3

invertidas: el sabor a fresa era asociado a suero fisiológico y el coco asociado a alimento líquido (Ver tabla 3.1).

<i>SUJETOS</i>	<i>PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL</i>
50 % EXPERIMENTALES + 50 % CONTROLES	FRESA A LA IZQUIERDA + ALIMENTO LÍQUIDO IG COCO A LA DERECHA + SUERO FIS. IG
50 % EXPERIMENTALES + 50 % CONTROLES RESTANTE	FRESA A LA IZQUIERDA + SUERO FIS. IG COCO A LA DERECHA + ALIMENTO LÍQUIDO IG

Tabla 3.1: Procedimiento experimental utilizado en los paradigmas de aprendizaje concurrente todos los días del estudio. IG: administrado intragástricamente.

La tasa de administración de ambos productos (alimento líquido o suero) era de 1 ml por cada ml de estímulo gustativo ingerido. Dicha administración se realizaba a través de dos conectores adaptados a las fístulas con longitud y flexibilidad suficiente para permitir la libertad de movimientos del animal.

Transcurridos los 7 minutos, se retiraban las buretas y se anotaban las cantidades consumidas por los sujetos de cada uno de los estímulos gustativos. Una hora más tarde se ofrecía alimento sólido en exceso que era suprimido y registrado pasadas cuatro horas. De esta manera se garantizaba la ausencia de restos de comida en el estómago del animal al día siguiente durante las administraciones intragástricas.

Prueba de la Vagotomía

Finalizado el experimento, todos los sujetos pasaron por la prueba de la vagotomía según el método descrito en el experimento 3. Tres animales, uno del grupo experimental y dos del grupo control, fueron eliminados. Por ello, en el análisis estadístico sólo se incluyen 17 sujetos.

Resultados

Con objeto de comprobar que la capsaicina había ejercido su efecto habitual se analizó la consumición de alimento sólido el día inmediatamente posterior a la intervención quirúrgica (Ver tabla 12 del apéndice y figura 3.1). El resultado del análisis (ANOVA, grupo x día) indica que los dos grupos son significativamente diferentes con respecto a esta variable [$F(1,15) = 10.586$; $P < 0.005$].

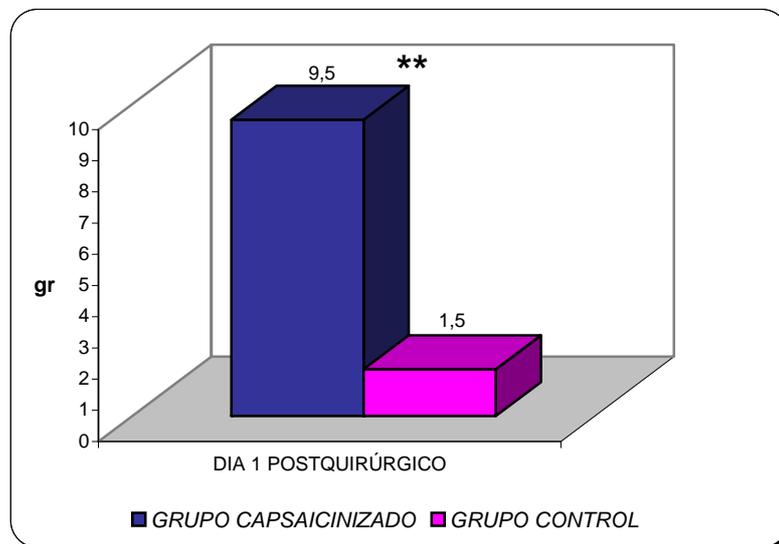


Figura 3.1: Ingesta de alimento sólido en gramos manifestada por los sujetos de los grupos experimental y control en el experimento 6, el día inmediatamente posterior a la intervención quirúrgica (**: $p < 0.01$).

El ANOVA de los datos referentes a la ingesta de los estímulos gustativos (grupo x día x sustancia) muestra un efecto significativo de la variable días [$F(3,45) = 15.356$; $P < 0.000001$] así como una interacción significativa entre el tratamiento (grupo) y las sustancias [$F(1,15) = 8.815$; $P < 0.0095$].

CAPÍTULO 3

Si posteriormente se analizan los grupos por separado el análisis revela que en el grupo experimental sólo la variable días es significativa [Fig. 3.2; $F(3,24) = 6.747$; $P < 0.0018$]. En cambio ni la variable sustancia [$F(1,8) = 1.54$; $P < 0.24$] ni la interacción días x sustancia [$F(3,24) = 0.68$; $P < 0.57$] alcanza la significación.

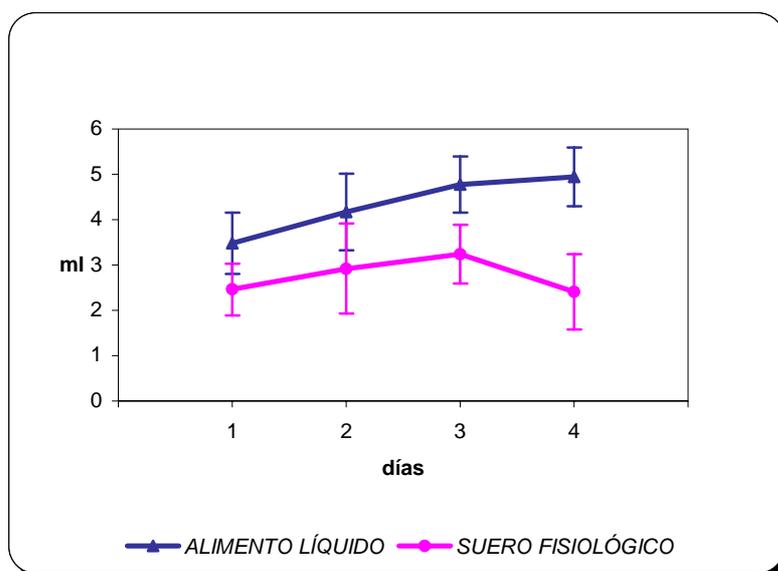


Figura 3.2: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos (asociado a la administración intragástrica de alimento líquido o de suero fisiológico) manifestada por los sujetos del grupo capsacinizado en el experimento 6.

La tabla 13 del apéndice recoge los datos referentes a la consumición de los estímulos gustativos en el grupo capsacinizado.

En el grupo neurológicamente intacto, por el contrario, y como muestra la figura 3.3 y la tabla 14 del apéndice, se observa un efecto significativo tanto de la variable días [$F(3,21) = 9.504$; $P < 0.0003$] como de la variable sustancia [$F(1,7) = 9.26$; $P < 0.018$].

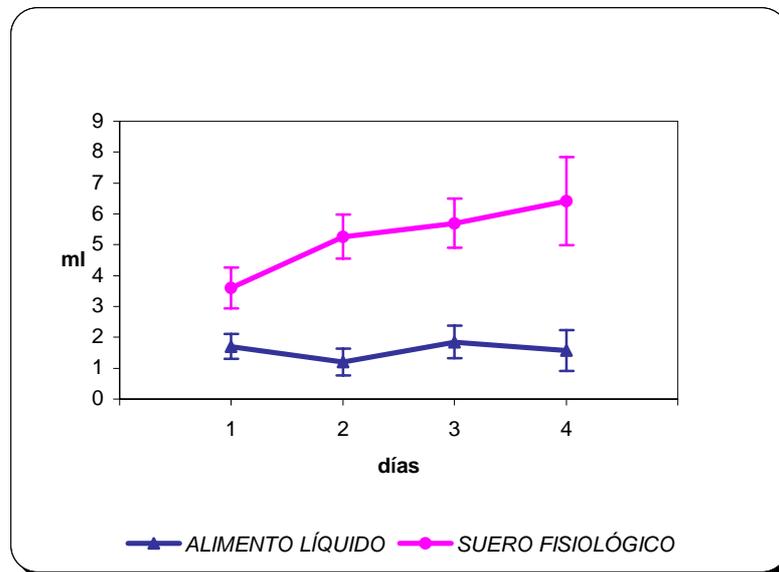


Figura 3.3: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos (asociado a la administración intragástrica de alimento líquido o de suero fisiológico) manifestada por los sujetos del grupo control en el experimento 6.

Por otro lado, si se comparan las cantidades totales consumidas de los dos estímulos gustativos (asociado a alimento líquido y asociado a suero fisiológico) por los grupos experimental y control no se observan diferencias significativas [$F(1,15) = 0.17$; $P < 0.67$]. Esto significa que ambos grupos ingieren cantidades similares de líquido cada día aunque realizan una distribución desigual del consumo asociado a cada uno de los estímulos. Dichas cantidades, no obstante, se incrementan de forma equivalente a lo largo de los días en ambos grupos dado que esta variable sí era significativa [$F(3,45) = 12.19$; $P < 0.000006$].

El análisis estadístico referente a la ingesta de alimento sólido, presente en el periodo de cuatro horas posterior a la retirada de los estímulos gustativos se realizó sobre los datos recogidos los tres primeros días del estudio. El último día, día 4, esta información no fue registrada dado que finalizó el experimento (ver datos recogidos en la tabla 15 del apéndice). Dicho análisis pone de manifiesto que no existen diferencias significativas entre los grupos en esta medida [$F(1,15) = 0.15$; $P < 0.69$]. No obstante,

CAPÍTULO 3

como ocurría en el caso anterior, la ingesta, se incrementa por igual en ambos grupos a medida que pasan los días [$F(2,30) = 25.37$; $P < 0.0000001$].

Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que la destrucción de aferencias vagales sensibles a la capsaicina (hecho confirmado comportamentalmente por los datos de la ingesta inmediatamente posterior a la cirugía, figura 3.1) bloquea el aprendizaje gustativo concurrente cuando la estimulación visceral aversiva es inducida mediante la administración intragástrica de nutrientes en estado natural (figura 3.2). Por el contrario, los animales intactos están capacitados para establecer dicho aprendizaje, de manera que, finalmente, evitan ingerir el estímulo gustativo asociado a los alimentos (figura 3.3). De hecho, las gráficas correspondientes a ambos grupos (capsaicinizado y control) están completamente invertidas (figuras 3.2 y 3.3).

Por otro lado, los datos de los animales controles, en consonancia con los estudios de Puerto y asociados (Deutsch et al., 1976; Puerto et al., 1976b; Puerto, 1977) y con los aquí presentados (experimento 2), corroboran que la administración intragástrica de nutrientes en estado natural es percibida como un evento negativo por sujetos neurológicamente intactos en estas condiciones de aprendizaje.

En algunos trabajos de aprendizaje gustativo concurrente los animales experimentales son sometidos a la implantación de sólo un catéter gástrico, el cual, es utilizado para la administración del producto intravisceral objeto de estudio en asociación con la ingestión de uno de los estímulos gustativos. A su vez, el estímulo gustativo alternativo, vinculado a estimulación inocua, no va relacionado con administración intragástrica alguna (Puerto et al., 1976a; Arnedo et al., 1990, 1991; Cubero, 1995).

Aunque, los estudios citados han demostrado que estas manipulaciones no afectan a los resultados (Puerto et al., 1976a, Arnedo et al., 1990), no puede descartarse que, dado que la presentación de los estímulos (visceral versus nada) no se realiza en las

mismas condiciones, el aprendizaje asociativo puede obedecer a factores no relacionados con la detección interoceptiva del estímulo visceral. Así por ejemplo, podría argumentarse que son las señales somatosensoriales producidas por el paso del estímulo visceral a través del catéter (ausentes en el caso de no administrar nada) lo que proporciona la información necesaria para establecer el aprendizaje. Asimismo, dado que sólo en este último caso se administra intragástricamente una cantidad de producto, el aprendizaje podría ser atribuido a la distensión gástrica inducida por el estímulo visceral más que a su detección quimiorreceptiva.

Estas posibilidades, no obstante, son descartadas en los experimentos de discriminación concurrente aquí presentados puesto que todos los animales son sometidos a la implantación de dos catéteres intragástricos. A través de una de ellos se administra un estímulo visceral determinado y a través de la otra se aplica el estímulo visceral neutro (suero fisiológico). Por tanto, en esta situación tanto la estimulación somatosensorial generada por el paso del líquido a través del catéter como la distensión gástrica, es inducida por igual para cada uno de los estímulos gustativos ingeridos. Esto significa que, dado que la única variable introducida es la naturaleza del producto que se administra en asociación con los respectivos sabores (alimento líquido frente a suero fisiológico), las diferencias observadas en el aprendizaje, en los casos en que ocurran, deben obedecer exclusivamente a la estimulación química visceral generada por dichas sustancias.

En otro orden de cosas, es importante señalar que en los paradigmas de aprendizaje concurrente el proceso asociativo solo es posible a través de una rápida transmisión del estímulo gustativo y el visceral, lo cual hace improbable la implicación del sistema humoral. Los factores postabsortivos inducidos por la presencia de los estímulos en el tracto gastrointestinal aparecen con toda seguridad después de que la presentación de los mismos haya finalizado. Dadas las exigencias temporales impuestas por la tarea, el sistema implicado debe ser un sistema neural de actuación rápida y presente fundamentalmente en el estómago y quizá también en los primeros segmentos del intestino delgado (los únicos a los que probablemente alcance el estímulo visceral en tan corto periodo de tiempo).

CAPÍTULO 3

Los dos sistemas neurales que inervan los niveles del tracto gastrointestinal mencionados son las aferencias vagales y aferencias viscerales espinales que transcurren en los nervios esplácnicos (Gibbins, 1990; Loewy, 1990a; Zhang et al., 1991; Borstein & Furness, 1992; Häbler et al., 1992; Gabella, 1995; Penicaud et al., 1996; Jansen et al., 1997; Okita et al., 1997). Dado que, como ha sido demostrado en este experimento, la destrucción de las aferencias vagales sensibles a la capsaicina bloquea el aprendizaje, la implicación de las aferencias simpáticas parece poco probable. Si estas aferencias fueran las responsables de la detección y transmisión de los estímulos viscerales en estas situación los animales capsaicinizados deberían tener capacidad de aprender y, como se ha comprobado, no ocurre así.

Esta conclusión es, por otro lado, compatible con estudios fisiológicos y conductuales que demuestran que la implicación de las aferencias viscerales espinales es prácticamente nula en los procesos relacionados con la nutrición (Andrews & Lawes, 1992; Raybould, 1992; Adachi et al., 1995; Rogers et al., 1995; Zhang X. et al., 1998).

Por último, es importante señalar, que los resultados aquí presentados están en consonancia con datos procedentes del ámbito del aprendizaje aversivo gustativo. En estos trabajos se demuestra que en paradigmas de aprendizaje concurrente la integridad del nervio vago es necesaria para que dicho aprendizaje se establezca. Consecuentemente, se ha puesto de manifiesto que tanto la vagotomía (Arnedo & Puerto, 1986; Arnedo 1987; Arnedo et al., 1991) como la axotomía del componente aferente vagal bloquea el aprendizaje (Arnedo & Puerto, 1986; Arnedo, 1987; Arnedo et al., 1990, 1993). Así pues, los datos de este experimento corroboran y amplían estos descubrimientos.

EXPERIMENTO 7

Implicación de las aferencias vagales sensibles a la capsaicina en tareas de aprendizaje gustativo secuencial con alimentos naturales administrados enteralmente

Estudios previos realizados en el ámbito del aprendizaje aversivo gustativo han demostrado que, a diferencia de lo que ocurre con las tareas concurrentes, la integridad de las aferencias vagales no es necesaria cuando el paradigma de aprendizaje al que son sometidos los sujetos es de tipo secuencial (Arnedo & Puerto, 1986; Arnedo, 1987; Arnedo et al., 1990, 1991;1993). Por tanto, y en paralelo con estos estudios, en el presente trabajo pretendíamos poner a prueba si esta disociación se mantiene cuando la aversión es inducida mediante la administración intragástrica de nutrientes en estado natural.

En los paradigmas secuenciales de aprendizaje interoceptivo cada uno de los dos estímulos gustativos se presentan en días alternos. Uno de ellos va siempre seguido de la administración intravisceral de un determinado producto mientras el otro no se asocia con administración visceral alguna o se inyecta un producto inocuo como es el caso del suero fisiológico (Ossenkopp & Giugno, 1985; Arnedo et al., 1990, 1991; Agüero et al., 1996). Además, entre la presentación del estímulo gustativo y el visceral suele introducirse una demora que abarca desde unos minutos (Gallo et al., 1988, 1991; Arnedo et al., 1990, 1991, 1993; Agüero et al., 1993a, 1996; Mediavilla et al., 1998) a varias horas (Coil et al., 1978; Gaston, 1978; Berstein, 1999). En algunos trabajos, sin embargo, esta demora no es introducida (Ossenkopp & Giugno, 1985; Gallo et al., 1991; Mediavilla et al., 1998).

Finalmente, tras varios días alternos de exposición a los dos estímulos gustativos con sus respectivas administraciones intragástricas ambos, en una prueba final, son presentados simultáneamente. Entonces, en el llamado test de preferencia

CAPÍTULO 3

con doble elección (Ossenkopp & Giugno, 1985; Yamamoto et al., 1995), se examina el comportamiento del sujeto hacia cada uno de ellos (Ossenkopp & Giugno, 1985; Arnedo et al., 1991; Gallo et al., 1991; Mediavilla et al., 1998). Si la ingesta del animal se dirige hacia el estímulo asociado con suero fisiológico es índice de que el otro estímulo intravisceral suministrado tiene consecuencias aversivas para el sujeto mientras que si se mantiene igual o es mayor la del estímulo asociado a su administración es señal de que dicho producto no tiene repercusiones negativas, es preferido o reforzante (Arnedo et al., 1991).

En el presente trabajo el procedimiento seguido fue similar al expuesto pero, con objeto de introducir el menor número de variables posibles con respecto al estudio previo, la administración del estímulo gustativo y el estímulo visceral se llevó a cabo simultáneamente. Es decir, tanto la administración intragástrica de los nutrientes (el estímulo visceral) como la del suero fisiológico (estímulo neutro) se llevó a cabo al mismo tiempo que el animal ingería el estímulo gustativo correspondiente.

Esta variación, no obstante, no transgrede las características básicas del paradigma secuencial. Dado que cada estímulo gustativo se presenta un día distinto el animal dispone de varias horas para experimentar y aprender las consecuencias de su ingestión.

Método

Sujetos.

19 ratas macho de la raza Wistar de pesos comprendidos entre 240 y 318 gramos fueron aleatoriamente distribuidos a 2 grupos: 10 al grupo experimental (capsaicinizadas) y 9 al grupo control (operación ficticia). El mantenimiento a su llegada al laboratorio fue igual que en los experimentos anteriores. Tras varios días de habituación se procedió a la cirugía.

Procedimiento quirúrgico.

Tanto la intervención quirúrgica como el posterior periodo de recuperación se realizaron en las mismas condiciones del experimento previo.

Periodo de Preentrenamiento.

Una vez recuperados los animales, se inició un periodo de preentrenamiento de tres días. Cada día, y también durante el experimento, se pesaba al animal y se hacía pasar, a través de las fístulas, 0.5 ml de agua a temperatura ambiente para impedir posibles obstrucciones.

El día previo al preentrenamiento se retiraba la comida y el agua dado que a partir de este momento el acceso a ambos quedaba restringido. El primer día de este periodo, y puesto que los animales no estaban familiarizados con la situación de privación, se presentaba una bureta graduada en el orificio de la derecha de la jaula con agua a temperatura ambiente durante 10 minutos. Durante el segundo día, en cambio, la presentación del agua era a la izquierda y el periodo de duración ya sólo de 7 minutos. Por último, el día 3, se presentaban ambas buretas simultáneamente también durante 7 minutos. La consumición de cada bureta así como la preferencia por la posición, se anotaba diariamente. Media hora después de retirar el agua se les ofrecía alimento sólido que era retirado y cuantificado transcurridas tres horas.

Como en el estudio previo se usó ruido blanco de fondo, tanto en el preentrenamiento como durante el proceso experimental, para contrarrestar posibles ruidos fortuitos.

Procedimiento Experimental.

Todas las sesiones experimentales se iniciaban pesando al animal y comprobado que las fístulas no estaban obstruidas.

CAPÍTULO 3

Durante este periodo los animales pasaban inicialmente por un ciclo de cuatro sesiones más una prueba final. En la primera y tercera sesión de este ciclo se les ofrecía a los animales durante 7 minutos una bureta a la izquierda de la jaula conteniendo un estímulo gustativo, fresa (McCormick Co. INC. San Francisco. California. USA al 0.5 %), cuya consumición era asociada en la mitad de los animales de cada grupo a la administración intragástrica simultánea de alimento líquido (Leche Evaporada diluida al 50 %. Sociedad de Productos Nestlé. Barcelona) y en la otra mitad a la administración de suero fisiológico (Apiroserum. Lab. YBIS, Madrid). Por el contrario en las sesiones 2 y 4, también durante 7 minutos, se presentaba, en el orificio de la derecha, otro estímulo gustativo diferente, coco (McCormick Co. INC. San Francisco. California. USA al 0.5 %), que era asociado con la administración intragástrica simultánea de suero fisiológico en los animales que en la sesión previa habían recibido alimento líquido y a alimento líquido en los que habían recibido suero fisiológico (ver tabla 3.2). El volumen administrado de ambos productos (alimento líquido o suero) fue de 1 ml por cada ml de estímulo gustativo ingerido y se realizó a través de dos conectores con longitud y flexibilidad suficiente para permitir la libertad de movimientos del animal.

Después de este periodo de cuatro sesiones, se realizaba una prueba de elección durante la cual se presentaban simultáneamente durante 7 minutos ambos estímulos gustativos (fresa y coco), cada uno en su posición respectiva (ver tabla 3.2). Aunque los animales permanecen unidos a los conectores en estos 7 minutos no reciben administración intragástrica alguna. Este ciclo de dos ensayos más prueba final fue repetido por segunda vez.

Cada día, transcurrido el tiempo en que los animales disponían de los estímulos gustativos, se retiraban las buretas y se registraban las cantidades consumidas de cada uno de ellos. Una hora más tarde se ofrecía durante 4 horas alimento sólido y la cantidad consumida era registrada.

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL					
SUJETOS	ENSAYO 1		ENSAYO 2		PRUEBA
	PRIMERA SESIÓN	SEGUNDA SESIÓN	TERCERA SESIÓN	CUARTA SESIÓN	QUINTA SESIÓN
50 % controles + 50 % experimentales	fresa a la izquierda + alimento líquido ig	coco a la derecha + suero fisiológico ig	fresa a la izquierda + alimento líquido ig	coco a la derecha + suero fisiológico ig	fresa a la izquierda/coco a la derecha
50 % controles + 50 % experimentales restante	fresa a la izquierda + suero fisiológico ig	coco a la derecha + alimento líquido ig	fresa a la izquierda + suero fisiológico ig	coco a la derecha + alimento líquido ig	fresa a la izquierda/coco a la derecha

Tabla 3.2: Procedimiento experimental utilizado en los paradigmas de aprendizaje secuencial. IG: administrado intragástricamente

Prueba de la Vagotomía

Finalizado el estudio, todos los sujetos pasaron por la prueba de vagotomía según el método descrito en el experimento 3. Dos animales, uno del grupo experimental y otro del grupo control, fueron eliminados del análisis estadístico.

Resultados

Un sujeto del grupo capsaicinizado y otro del grupo experimental murieron durante el experimento. Por tanto, en el análisis estadístico sólo se incluyen 15 sujetos, 8 capsaicinizados y 7 controles.

La ingesta postquirúrgica de uno de los animales del grupo experimental no se tomó por error, por ello, en el análisis de los datos referentes a la ingesta de alimento sólido el día posterior a la operación sólo se incluyen 7 sujetos experimentales. Dicho análisis indica que las diferencias son significativas entre los grupos [F(1,12) = 10.45; P < 0.007]. Como puede observarse en la figura 3.4 y en la tabla 16 del apéndice, los animales capsaicinizados ingieren más alimento que los controles y, por tanto, se verifica la efectividad de la capsaicina.

CAPÍTULO 3

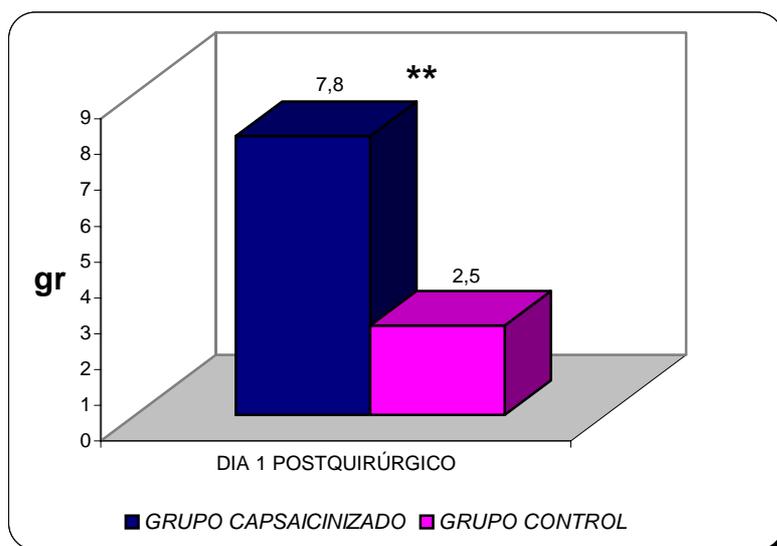


Figura 3.4: Ingesta de alimento sólido en gr. manifestada por los sujetos del grupo experimental y control el día inmediatamente posterior a la intervención quirúrgica (**: $p < 0.01$).

El análisis de la ingesta de los estímulos gustativos (tablas 17 y 18 del apéndice) revela que durante la primera prueba ni los animales tratados con capsaicina [$F(1,7) = 1.34$; $P < 0.28$] ni los animales tratados con el vehículo [$F(1,6) = 0.08$; $P < 0.78$] difieren en la cantidades consumidas de cada uno de ellos (figura 3.5). Sin embargo, durante la segunda prueba tanto los sujetos experimentales [$F(1,7) = 6.017$; $P < 0.04$] como los controles [$F(1,6) = 9.04$; $P < 0.023$] muestran una preferencia por el estímulo gustativo asociado a la administración intragástrica de suero fisiológico (figura 3.6).

Si se comparan las cantidades totales ingeridas de ambos estímulos gustativos (asociado a alimento líquido y asociado a suero fisiológico) no se aprecian diferencias significativas entre los grupos ni en la primera prueba [$F(1,13) = 1.66$; $P < 0.21$] ni en la segunda [$F(1,13) = 0.72$; $P < 0.41$].

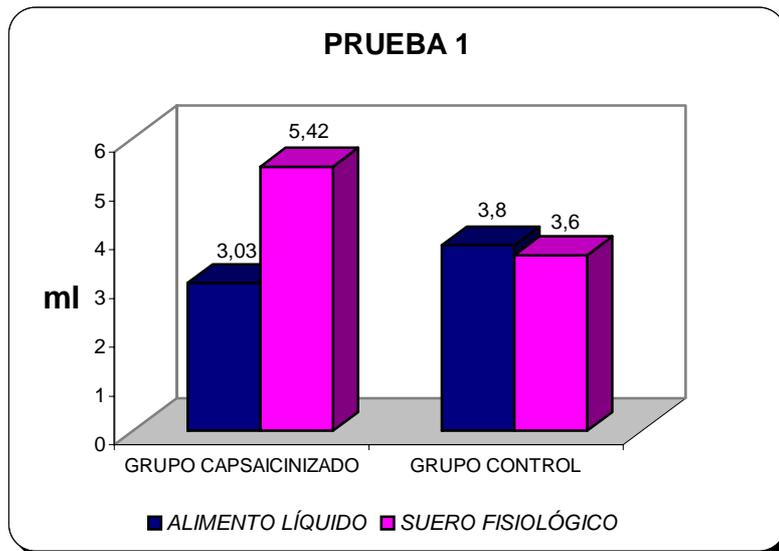


Figura 3.5: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos (ml) manifestada por los sujetos del grupo capsaicinizado y control durante la primera prueba de elección en el experimento 7.

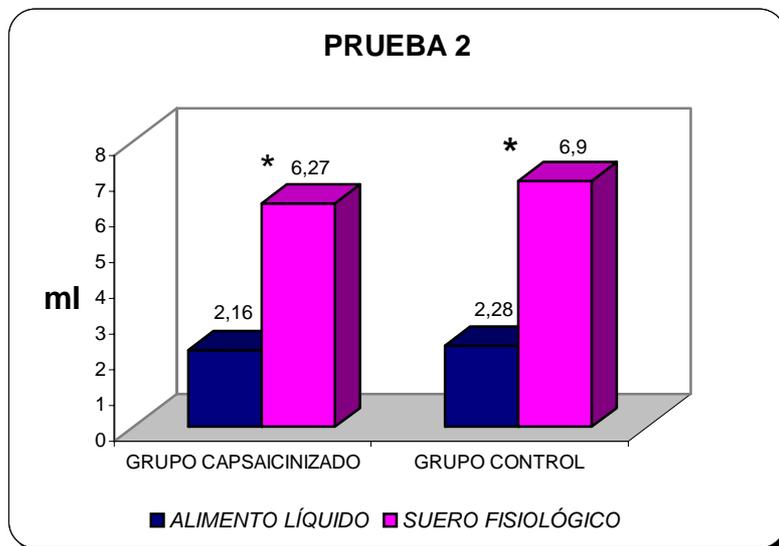


Figura 3.6: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos (ml) manifestada por los sujetos del grupo capsaicinizado y control durante la segunda prueba de elección en el experimento 7 (*: $p < 0.05$).

CAPÍTULO 3

El análisis de los datos referentes a la ingesta de alimento sólido (tablas 19 y 20 del apéndice) se realizó sobre las cuatro primeras sesiones de cada ciclo. Dicho análisis (ANOVA grupo x sesiones) indica que ni en el primer ciclo [$F(1,13) = 3.78$; $P < 0.07$] ni en el segundo [$F(1,13) = 0.02$; $P < 0.88$] la ingesta difiere entre los grupos. En el primer ciclo, no obstante, dicha ingesta se incrementa, en ambos grupos por igual, a medida que transcurren las sesiones [$F(3,39) = 34.54$; $P < 0.0000001$].

Discusión

En consonancia con estudios realizados en relación con el aprendizaje aversivo gustativo, el presente trabajo demuestra que la integridad del nervio vago no es imprescindible para el establecimiento del aprendizaje cuando la presentación de los estímulos se lleva a cabo de manera secuencial. Consecuentemente, los animales capsaicinizados (los datos de la ingesta postquirúrgica verifican la efectividad de la intervención quirúrgica) aprenden finalmente igual que los neurológicamente intactos a rechazar el estímulo gustativo asociado a la administración de nutrientes en estado natural. Así, la consumición del sabor asociado a suero fisiológico es en última instancia mucho mayor en ambos casos (ver figura 3.6).

Como muestra la figura 3.5, el aprendizaje no se establece en el primer ciclo de ensayos ni en un caso ni en otro. Sin embargo, a diferencia de lo que cabría esperar en animales lesionados, la tendencia al aprendizaje en el grupo capsaicinizado se observa ya en la primera prueba de elección aunque la disparidad en la ingesta del estímulo asociado a suero y el asociado a los nutrientes aún no es significativa. Esta significación, no obstante, se logra en la segunda prueba de elección en la que tanto los animales capsaicinizados como los sujetos controles prefieren ampliamente el estímulo asociado a la estimulación visceral inocua.

Dado que en estos experimentos (6 y 7) los animales están en un cierto grado de privación de alimento, la preferencia por el estímulo gustativo asociado al suero

fisiológico da idea del rechazo que debe generar la administración intragástrica de nutrientes naturales. En ambos estudios, tanto en el periodo de preentrenamiento como en el periodo experimental, los sujetos sólo disponen de unas horas al día para comer y la ingesta en este tiempo suele ser muy inferior a la que manifiestan animales de características similares (en cuanto a raza, peso y sexo) que se alimentan sin restricciones. Así, frente a los 20-30 gramos que suelen tomar diariamente los sujetos en condiciones de ingesta *ad libitum* (observaciones realizadas en nuestro laboratorio), la cantidad consumida por los animales durante los experimentos está en torno a 7-12 gramos diarios (datos no mostrados); una cantidad, como puede apreciarse, significativamente inferior. Así pues, a pesar de estar bajo una fuerte motivación fisiológica los sujetos rechazan el alimento intragástrico y prefieren un estímulo de contenido calórico nulo. En estas circunstancias los motivos para no tomar el alimento deben ser más poderosos que las razones para hacerlo (la reducción del déficit nutritivo). Estos datos, por otro lado, corroboran una vez más que la administración intragástrica de nutrientes en estado natural es percibida por los sujetos como un evento nocivo.

En los trabajos de aprendizaje gustativo secuencial, generalmente, el estímulo visceral es presentado después de la ingestión del estímulo gustativo (ya sea introduciendo una demora o no) y la cantidad administrada, muy a menudo, es una cantidad fija preestablecida (Coil et al., 1978; Arnedo et al., 1990, 1991; Mediavilla et al., 1999). Con productos tóxicos tan potentes como el litio o el sulfato de cobre la dosis requerida para provocar aversión es muy pequeña y, por tanto, el volumen de líquido a administrar tras la ingestión del estímulo gustativo, habitualmente, es muy reducido (Coil et al., 1978; Arnedo et al., 1990, 1991; Agüero et al., 1993a; Eckel & Ossenkopp, 1993, 1996; Cubero, 1995; Yamamoto et al., 1995; Sakai & Yamamoto, 1997; Mediavilla et al., 1998, 1999). Sin embargo, con productos nutritivos administrados intragástricamente, por muy fuerte que sea el rechazo inducido, con toda seguridad no debe ser comparable a la provocada por tóxicos como los mencionados. Por tanto, para que la aversión sea detectada, en este caso, es necesario administrar cantidades algo mayores que las utilizadas en estudios de toxifobia.

CAPÍTULO 3

En estas circunstancias, sin embargo, si el animal ingiere una cantidad elevada del estímulo gustativo y después se le administra una cantidad fija de nutrientes es posible generar una distensión gástrica exagerada que pudiera responder del rechazo del estímulo gustativo asociado a los alimentos. Es conocido que cuando la distensión es muy severa puede producirse malestar (Novin, 1983; Smith, 1983; Deutsch, 1990; Martin et al., 1991; Smith, 1998b). Para evitar este problema, por tanto, en el presente estudio la administración de los nutrientes se llevó a cabo simultáneamente a la ingestión de los estímulos gustativos. De esta manera, era el propio animal el que controlaba la cantidad ingerida y, por consiguiente, la distensión gástrica inducida. Consecuentemente, el aprendizaje con más probabilidad obedecería a la detección del malestar generado por el estímulo visceral que a otros efectos colaterales.

Los datos obtenidos en estos dos últimos experimentos, por otro lado, ponen de manifiesto que la destrucción de aferencias vagales sensibles a la capsaicina bloquea el aprendizaje gustativo cuando la presentación de los estímulos gustativos se lleva a cabo de manera concurrente pero no cuando estos son introducidos de forma alternada. En función de estos resultados podría argumentarse, no obstante, que en el paradigma concurrente los animales no aprenden, en realidad, porque la tarea es más difícil que la que deben resolver en el paradigma secuencial. Sin embargo, este razonamiento es poco probable a la luz de datos obtenidos en el ámbito del aprendizaje aversivo gustativo. Algunos de estos trabajos demuestran que tras la lesión de sistemas neurales distintos al vagal, como es el caso del área postrema (Arnedo et al., 1990) o el núcleo parabraquial lateral (Agüero et al., 1993a; 1997), los animales mantienen la capacidad de aprender una tarea concurrente pero no son capaces de aprender si el paradigma es secuencial. Por tanto, parece que el aprendizaje viene determinado más que por la dificultad de la tarea en sí, por el sistema neurobiológico afectado y los requerimientos temporales impuestos por el paradigma utilizado.

Así pues, estos trabajos confirman que el sistema vagal tiene un papel relevante en el aprendizaje gustativo cuando la situación experimental impone una

detección rápida de las sustancias presentes en el tracto gastrointestinal. En cambio, cuando la tarea permite una detección más demorada de los estímulos, como ocurren en el paradigma secuencial, este sistema neural no parece imprescindible. Es posible que entonces entren en juego sistemas alternativos, quizá de naturaleza humoral, que intervienen si las exigencias temporales no son apremiantes.

Estos resultados permiten proponer que al menos dos sistemas periféricos neurobiológicos diferentes participan en la detección de los nutrientes naturales administrados intragástricamente. Uno estaría mediado por aferencias vagales sensibles a la capsaicina mientras que el otro sería independiente de ellas. La existencia de sistemas de control múltiples es conocida en los procesos fisiológicos y ha sido sugerida en innumerables ocasiones tanto en relación con el aprendizaje gustativo (Coil et al., 1978; Gaston, 1978; Agüero & Puerto, 1986; Arnedo & Puerto, 1986) como en procesos asociados con la ingesta de alimentos (Berstein & Borson, 1986).

EXPERIMENTO 8

Implicación de las aferencias vagales sensibles a la capsaicina en tareas de aprendizaje gustativo concurrente con alimentos predigeridos administrados enteralmente

Las propiedades recompensantes o aversivas de un alimento, junto a otros factores más inmediatos como las cualidades gustativas sensoriales (Hyde & Witherly, 1993; Levine et al., 1995; Warwick & Weingarten, 1995; Caulliez et al., 1996; Hetherington, 1996), dependen frecuentemente de la experiencia previa del animal con dicho alimento o, lo que es lo mismo, del aprendizaje asociativo entre el alimento y las consecuencias de su ingestión (Puerto et al., 1976; Booth, 1985; Rozin & Zellner, 1985; Caulliez et al., 1996). Así, si el consumo de un producto va seguida de malestar el alimento es evitado en posteriores presentaciones (Nijima & Yamamoto, 1994; Eckel & Ossenkopp, 1996; Thiele et al., 1996). Por el contrario, los efectos positivos postingestivos de los estímulos gustativos, como la reducción de un déficit nutritivo o la recuperación de una carencia vitamínica, por ejemplo, son claves en el establecimiento de preferencias gustativas (García et al., 1967; Booth, 1985; Rozin & Zellner, 1985; Capaldi et al., 1987; Mark et al., 1994; Levine et al., 1995; Warwick & Weingarten, 1996; Ramírez, 1997b).

Numerosos estudios realizados hasta la fecha han demostrado que los test de preferencia entre dos estímulos constituyen una prueba sensible y fidedigna del carácter aversivo (Gaston, 1978) o reforzante de un estímulo (Deutsch et al., 1976; Puerto et al., 1976a,b; Sclafani et al., 1993, 1994, 1999). Estos test de preferencia pueden ser contextuales, como es el caso de condicionamientos de preferencia-evitación espacial (White, 1989; Bechara & Van der Kooy, 1992; Bechara et al., 1992, 1993; Erb & Parker, 1994; Nader et al., 1997), el test de elección de un laberinto en T (Miller & Kessen, 1952) o condicionamientos de preferencia-aversión gustativo-olfatorios (Deutsch et al., 1976; Puerto et al., 1976a, b; Mediavilla et al., 1998, 1999; Sclafani & Nissebaum, 1998) como es el caso de los que aquí presentamos.

CAPÍTULO 3

Estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio en relación con el aprendizaje interoceptivo y los experimentos previamente presentados aquí han puesto de manifiesto que en el aprendizaje gustativo la información visceral puede transmitirse al cerebro al menos a través de dos vías diferentes. Una vía, mediada por el *nervio vago* (experimento 6; Arnedo & Puerto, 1986; Arnedo et al., 1990, 1991, 1993) y estructuras como el *parabraquial medial* (Agüero & Puerto, 1986; Agüero et al., 1996, 1997), el *complejo inferior de la oliva* (Mediavilla, 1995; Mediavilla et al., 1999), la región *interpósito-dentado* del cerebelo (Mediavilla, 1995; Mediavilla et al., 1998), el núcleo *tegmental pedúnculopontino* (Mediavilla, 1995; Mediavilla et al., in press), el *córtex parietal somatosensorial* o la *corteza insular gustativa* (Cubero, 1995), es utilizada cuando las exigencias temporales de la tarea imponen una detección rápida de los estímulos. En cambio, cuando estas condiciones temporales no están presentes rutas alternativas, probablemente de naturaleza humoral parecen intervenir. En tal caso la integridad de estructuras como el *área postrema* (Gallo & Puerto, 1986; Gallo, 1987; Gallo et al., 1988; 1990, 1991) o el *parabraquial lateral* es más necesaria (Agüero, 1990; Agüero et al., 1993a, b, 1997; Cubero, 1995).

En los siguientes experimentos presentados en esta serie, y dada la disociación anatómica y funcional establecida en el aprendizaje gustativo cuando la información visceral es de naturaleza aversiva, nos planteábamos examinar si dicha disociación se mantiene también en el caso de que la estimulación visceral sea de naturaleza positiva. Esta estimulación visceral reforzante es inducida a través de la administración intragástrica de alimentos predigeridos, un tratamiento que previamente en este trabajo (experimento 2) y en estudios realizados por Puerto y asociados (Puerto et al., 1976a, b; Puerto, 1977) se ha demostrado que tiene estas características positivas.

Así pues, en el presente estudio y en paralelo con el experimento 6 pretendíamos poner a prueba si la integridad de las aferencias vagales sensibles a la capsaicina es necesaria para el establecimiento del aprendizaje gustativo cuando el paradigma utilizado implica la presentación concurrente de los estímulos gustativos y la administración intragástrica de alimentos predigeridos como estímulo visceral.

Método

Sujetos.

Los sujetos fueron 24 ratas macho de la raza Wistar de pesos comprendidos entre 310-350 gramos al principio del estudio. Dichos sujetos fueron aleatoriamente distribuidos a 3 grupos: 9 al grupo experimental (capsaicinizadas), 8 al grupo control (operación ficticia) y 7 fueron reservados como donantes. El mantenimiento de los animales se realizó en las mismas condiciones de los experimentos previos.

Procedimiento quirúrgico.

Tanto la aplicación perivagal de capsaicina como la implantación de fístulas intragástricas se realizó de la misma forma que en el experimento 6. La única diferencia fue que en los animales controles no se aplicó el vehículo de la capsaicina perivagalmente (no se manipuló el esófago).

En los sujetos donantes se implantaron dos catéteres intragástricos según el procedimiento descrito en el experimento 1.

Periodo de recuperación y preentrenamiento

Tanto el periodo de recuperación (10-12 días) como el preentrenamiento, en los animales experimentales y controles, fueron idénticos al del experimento 6. La única diferencia introducida era que en el preentrenamiento, 30 minutos después de retirar el agua, se presentaban 15 gramos de alimento sólido. El último día, y a última hora de la tarde, se comprobaba que los animales lo habían ingerido todo para garantizar que al día siguiente el estómago está vacío durante las administraciones intragástricas.

Los animales donantes, durante el periodo de preentrenamiento (5 días), eran ubicados en una habitación diferente al resto de los sujetos y colocados en cajas

CAPÍTULO 3

provistas de rejillas en el suelo para evitar que pudieran ingerir alguno de los productos presentes en el fondo de las mismas. En el primer y segundo día de este periodo la ingesta de alimento líquido (Leche Evaporada diluida al 50%. Sociedad de Productos Nestlé. Barcelona), fue ofrecida varias horas por la mañana y por la tarde, combinándola con aproximadamente 7 gramos de alimento sólido. El resto del tiempo dispusieron sólo de alimento líquido y los dos últimos días se comprobaba que las extracciones gástricas eran factibles a través de los catéteres implantados.

A última hora de la tarde se ofrecía agua durante 10 minutos, aunque los animales generalmente no la tomaban.

Procedimiento Experimental

En animales experimentales y controles el procedimiento experimental fue idéntico al descrito en el experimento 6 (Ver tabla 3.1) con dos salvedades: a) el alimento líquido administrado intragástricamente procedía de animales donantes que la habían ingerido previamente y b) el alimento presentado una hora después de retirar los estímulos gustativos era fijo (10 gramos, la media aproximada de lo que habían ingerido diariamente en los experimentos previos). A última hora de la tarde se comprobaba que no quedaban restos.

En los animales donantes la leche evaporada permanecía en el estómago al menos treinta minutos antes de ser extraída.

Prueba de la Vagotomía

En este caso sólo los animales experimentales pasaron por la prueba de la vagotomía. En los controles la comprobación no tenía sentido dado que el esófago no había sido manipulado. Un sujeto del grupo capsaicinizado fue eliminado del tratamiento estadístico tras el examen.

Resultados

A un sujeto del grupo experimental se le desprendió el catéter durante el experimento y hubo de ser igualmente descartado.

El ANOVA de la ingesta manifestada durante el primer día postquirúrgico demuestra que la ingesta del grupo capsaicinizado (tabla 21 del apéndice) es significativamente mayor que la del grupo control [Fig. 3.7; $F(1,13) = 10.54$; $P < 0.006$].

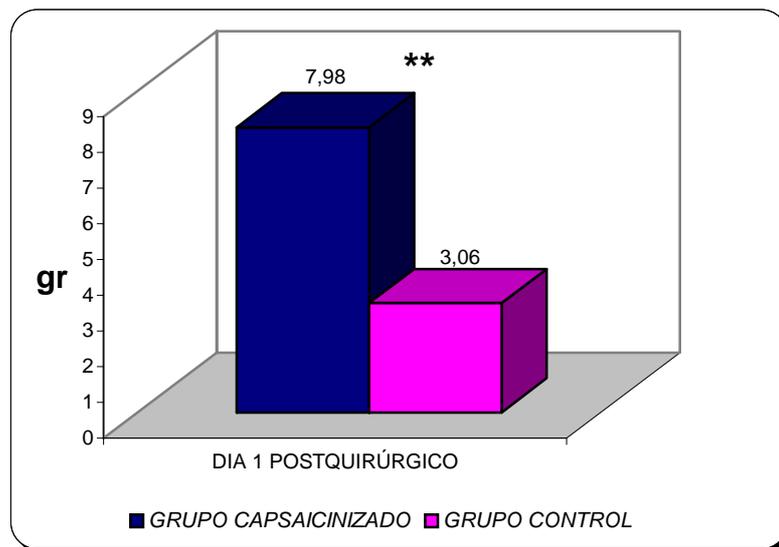


Figura 3.7: Ingesta de alimento sólido en gramos manifestada por los sujetos de los grupos capsaicinizado y control del experimento 8 el día inmediatamente posterior a la cirugía (**: $p < 0.01$).

Por su parte la ingesta de los estímulos gustativos (tablas 22 y 23 del apéndice) fue analizada mediante un ANOVA grupo x días x sustancia. Dicho análisis demuestra que tanto la variable días [$F(5,65) = 5.87$; $P < 0.0001$] como la interacción de la variable grupo x sustancia [$F(1,13) = 7.54$; $P < 0.016$] y días x sustancia [$F(5,65) = 3.43$; $P < 0.008$] son significativas.

CAPÍTULO 3

Si se analizan los grupos por separado el ANOVA (sustancia x días) indica que en el grupo experimental ninguno de los efectos principales es significativo [días: $F(5,30) = 2.42$; $P < 0.058$, sustancia: $F(1,6) = 0.66$; $P < 0.44$] ni la interacción días x sustancia [$F(5,30) = 1.01$; $P < 0.42$] (figura 3.8, tabla 22 del apéndice). Por su parte, en el grupo control tanto la variable días [$F(5,35) = 4.91$; $P < 0.0016$] como la variable sustancia [$F(1,7) = 9.91$; $P < 0.016$] o la interacción días x sustancia [$F(5,35) = 4.71$; $P < 0.002$] son significativas (figura 3.9; tabla 23 del apéndice). El análisis posterior de la interacción en este grupo indica que los sujetos controles aprenden a evitar el estímulo gustativo asociado a los nutrientes ya el quinto día [día 5: $F(1,7) = 9.2$; $P < 0.019$; día 6: $F(1,7) = 14.38$; $P < 0.006$].

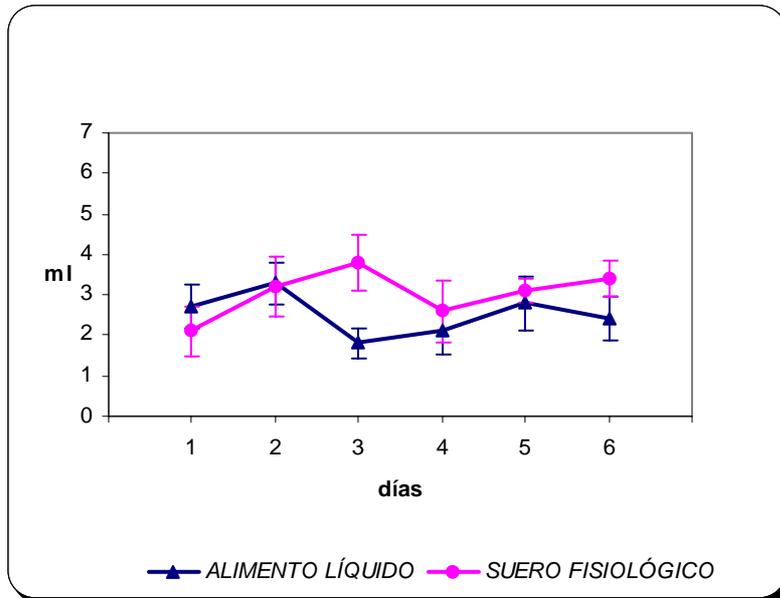


Figura 3.8: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos manifestada por los sujetos del grupo capsaicinizado en el experimento 8.

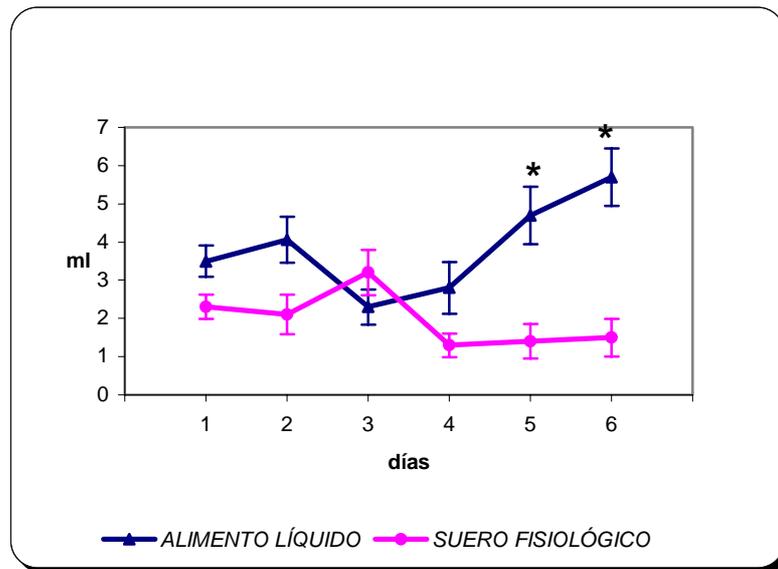


Figura 3.9: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos manifestada por los sujetos del grupo control en el experimento 8 (*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$).

El análisis estadístico de los datos referentes a la ingesta total de los dos estímulos gustativos no arroja diferencias significativas entre los grupos [$F(1,13) = 0.29$; $P < 0.59$]. Esto sugiere que ambos grupos ingieren cantidades similares de líquido en un mismo día aunque obviamente la ingesta no se distribuye por igual. Así, mientras los animales experimentales ingieren cantidades similares de los dos estímulos (asociado a alimento líquido y asociado a suero fisiológico) los sujetos controles tienden a beber más del estímulo gustativo asociado al alimento líquido predigerido (Ver figuras 3.8 y 3.9).

Discusión

Tal como se pone de manifiesto en este experimento la interrupción de las aferencias vagales sensibles a la capsaicina (comprobado comportamentalmente mediante las diferencias en la ingesta el día inmediatamente posterior a la intervención quirúrgica, figura 3.7) interfiere con el proceso de adquisición de preferencias cuando la presentación de los estímulos gustativos con sus respectivas administraciones intragástricas se lleva a cabo de manera concurrente (Figura 3.8).

CAPÍTULO 3

Esta capacidad, no obstante, está intacta en los animales controles, los cuales tras varias sesiones de asociación entre el estímulo gustativo y visceral terminan mostrando una significativa preferencia por el sabor asociado a los nutrientes en estado predigerido (Figura 3.9).

En este estudio resultan llamativos los resultados obtenidos en el tercer día de experimento probablemente debidos a un problema técnico relacionado con el sistema de calefacción del laboratorio que no funcionó adecuadamente ese día.

En cualquier caso el comportamiento de los animales neurológicamente intactos de este estudio (Figura 3.9) contrasta notablemente con el manifestado por los sujetos correspondientes en el estudio 6 de esta serie experimental. Como puede observarse en la figura 3.3 estos animales, en las mismas condiciones de aprendizaje pero utilizando alimentos en estado natural en las administraciones intragástricas, manifiestan un absoluto rechazo por el estímulo gustativo asociado a los mismos. Dado que la única diferencia entre los dos tipos de nutrientes usados es el grado de procesamiento digestivo que han sufrido (predigeridos frente a naturales), las diferencias necesariamente deben ser atribuidas a esta causa.

En efecto, estos datos ponen de manifiesto una vez más las consecuencias postingestivas contrapuestas de los alimentos que han pasado o no por el procesamiento propio de la fase cefálica de la digestión. Como el experimento 2 presentado en esta serie, y como ya habían demostrado Puerto y asociados (Deutsch et al., 1976; Puerto et al., 1976,b, Puerto, 1977), este trabajo corrobora que los nutrientes administrados intragástricamente que han sido sometidos al procesamiento cefálico (alimentos predigeridos) son percibidos por los sujetos como reforzantes mientras que los mismos alimentos en estado natural (que no han pasado por tales procesamientos neuroendocrinos) son finalmente rechazados por los animales. Así, de nuevo se ratifica la importancia de la fase cefálica en los procesos relacionados con la nutrición.

EXPERIMENTO 8

Finalmente, los datos obtenidos en los animales lesionados indican que tanto las cualidades aversivas de los estímulos viscerales (experimento 6) como las cualidades reforzantes de dichos estímulos (experimento 8) son detectadas y transmitidas al cerebro por aferencias vagales sensibles a la capsaicina, al menos, cuando las exigencias temporales de la tarea de aprendizaje requieren un sistema de actuación rápido como es el caso de los paradigmas concurrentes.

EXPERIMENTO 9

Implicación de las aferencias vagales sensibles a la capsaicina en tareas de aprendizaje gustativo secuencial con alimentos predigeridos administrados enteralmente

Los resultados del experimento previo ponen de manifiesto que los sujetos no son capaces de asociar estímulos gustativos con estímulos viscerales de naturaleza reforzante (alimentos en estado predigerido) cuando se han destruido las aferencias vagales sensibles a la capsaicina y cuando el paradigma de aprendizaje utilizado es un paradigma concurrente.

Dado que los sujetos con estas mismas lesiones son capaces de establecer este aprendizaje si el paradigma utilizado es secuencial y si la estimulación visceral utiliza alimentos naturales, la siguiente interrogante que nos planteamos fue examinar si esta capacidad se mantiene también cuando, en idénticas condiciones, se utiliza estimulación intragástrica recompensante (a través de los mismos alimentos en estado predigerido).

Así pues, en el último experimento de este capítulo el planteamiento fue examinar el comportamiento de los sujetos (sometidos a capsacinización y neurológicamente intactos) en un paradigma de aprendizaje gustativo secuencial utilizando alimentos predigeridos en las administraciones intragástricas.

Método

Sujetos.

En este estudio fueron utilizadas 19 ratas macho de la raza Wistar de pesos comprendidos entre 260 y 300 gramos al principio del estudio. Los animales fueron aleatoriamente repartidos en dos grupos: 11 al grupo experimental (capsacinizado) y

CAPÍTULO 3

8 al grupo control. Además, se utilizaron 10 ratas donantes neurológicamente intactas de los experimentos anteriores. El mantenimiento fue igual al de experimentos previos

Tanto el procedimiento quirúrgico como el periodo de recuperación (14-15 días) fueron idénticos a los del experimento anterior.

Preentrenamiento y procedimiento Experimental.

Ambos fueron idénticos al experimento 7 pero la presentación de la comida después de retirar el agua o los estímulos gustativos, según el caso, se hizo siguiendo el procedimiento del estudio anterior. Además el alimento líquido utilizado en las administraciones intragástricas procedía de animales donantes que habían sido entrenadas en las mismas condiciones descritas en el estudio previo.

Prueba de la Vagotomía

Como en el experimento previo, sólo se examinaron los sujetos capsaicinizados comprobándose que ninguno de ellos estaba vagotomizado.

Resultados

A tres sujetos experimentales y a un control se les desprendieron los catéteres en en el transcurso del experimento y, por tanto, fueron eliminados. En consecuencia, el análisis estadístico sólo incluye 15 animales, 8 capsaicinizados y 7 controles.

Una vez más es significativa la ingesta manifestada por los sujetos el primer día después de la cirugía [$F(1,13) = 6.78$; $P < 0.02$]; por tanto, también se consideran capsaicinizados los sujetos de este grupo (tabla 24 del apéndice, figura 3.10).

Asimismo, el ANOVA grupo x sustancias indica un efecto significativo de la variable sustancia [$F(1,13) = 12.19$; $P < 0.039$] en la prueba 2 (figura 3.12). Si se analizan los grupos por separado tanto los animales del grupo experimental [$F(1,7) = 6.29$; $P < 0.04$] como los animales del grupo control [$F(1,7) = 6.18$; $P < 0.047$] muestran una preferencia por el estímulo gustativo asociado con la administración intragástrica de alimento líquido predigerido. Los datos de la ingesta en la prueba 1 no son significativos (Figura 3.11).

Si se compara la ingesta total manifestada para ambos estímulos gustativos el análisis estadístico no arroja diferencias significativas entre los grupos ni en la prueba 1 [$F(1,13) = 1.83$; $P < 0.19$] ni en la prueba 2 [$F(1,13) = 0.88$; $P < 0.36$]. Por tanto, ambos grupos, además de mostrar preferencia por los mismos estímulos, como se ha reflejado previamente, ingieren cantidades similares de líquido en una sesión.

Las tablas 25 y 26 del apéndice recogen los datos referentes a la ingesta de los estímulos en cada una de las pruebas.

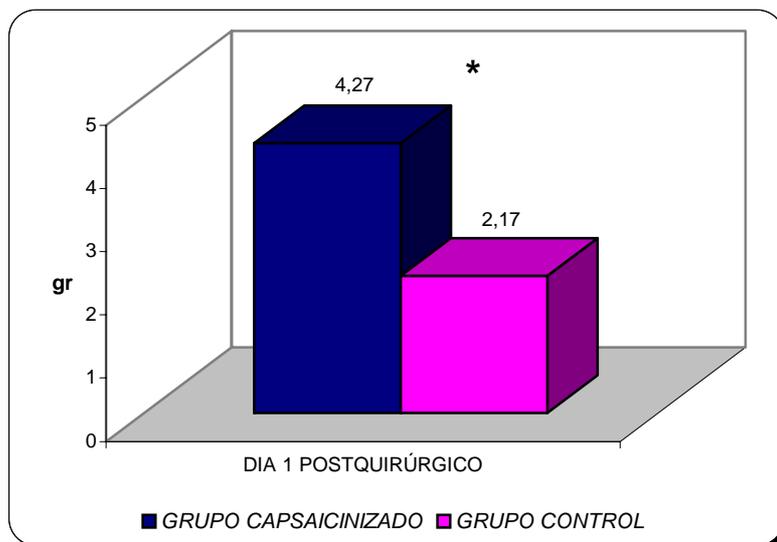


Figura 3.10: Ingesta de alimento sólido en gramos manifestada por los sujetos de los grupos capsaicinizado y control del experimento 9, el día inmediatamente posterior a la intervención quirúrgica (*: $p < 0.05$).

CAPÍTULO 3

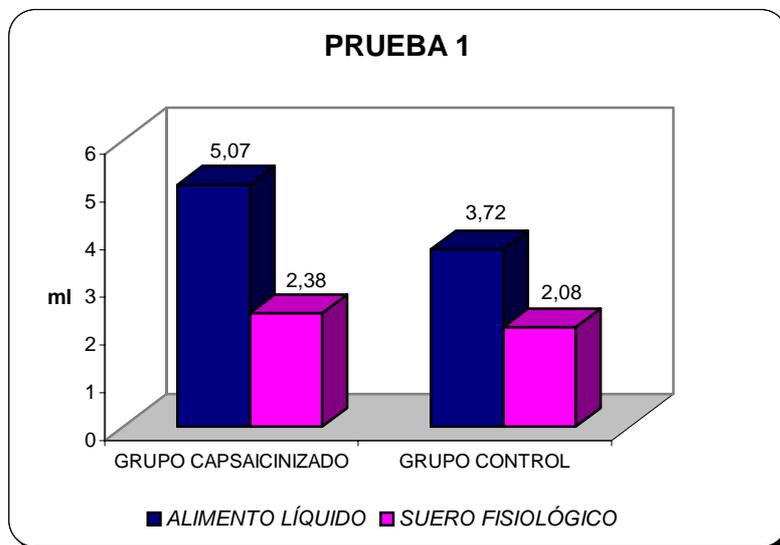


Figura 3.11: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos (ml) manifestada por los sujetos de los grupos capsaicinizado y control durante la primera prueba de elección en el experimento 9.

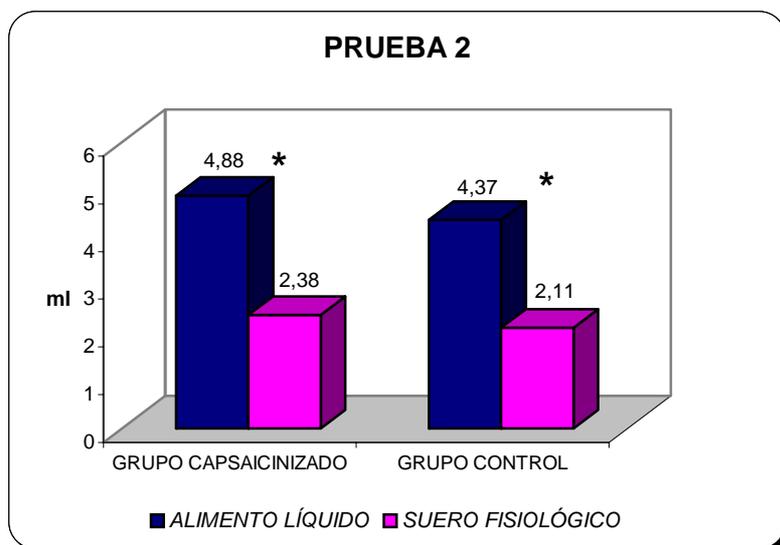


Figura 3.12: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos (ml) manifestada por los sujetos del grupo capsaicinizado y control durante la segunda prueba de elección en el experimento 9 (*: $p < 0.05$).

Discusión

Los resultados obtenidos en el presente trabajo ponen de manifiesto que la lesión de aferencias vagales sensibles a la capsaicina (los datos de la ingesta el día posterior a la cirugía verifican la efectividad del tratamiento; figura 3.10) no impide el establecimiento de preferencias gustativas condicionadas si el paradigma es de naturaleza secuencial. En estas circunstancias los animales capsaicinizados son capaces de aprender la tarea tan eficazmente como lo hacen los sujetos neurológicamente intactos. En ambos casos los sujetos muestran una absoluta preferencia por los estímulos gustativos asociados a la administración intragástrica de nutrientes en estado predigerido.

Como puede apreciarse en la figura 3.11, y como ocurría en el experimento 7, la tendencia al aprendizaje ya se manifiesta en los animales (tras dos ensayos de aprendizaje) en la primera prueba de elección. Tanto los sujetos capsaicinizados como los controles muestran una inclinación a ingerir el estímulo gustativo asociado a la administración intragástrica simultánea de nutrientes en estado predigerido; sin embargo, esta tendencia no alcanza el criterio de significación. No obstante, en el segundo test de elección esta preferencia se manifiesta tanto en un caso como en otro y la ingesta del estímulo asociado a los nutrientes se sitúa por encima de la manifestada para el estímulo gustativo asociado al suero fisiológico (figura 3.12).

Es importante señalar que en todos los experimentos secuenciales de esta tesis (como es el caso de este estudio y de los experimentos 7 y 11) todos los animales fueron implantados con dos fístulas intragástricas aunque, en realidad, sólo se necesitara una (dado que en cada sesión se administraba sólo un estímulo visceral). Esto se estableció así básicamente por dos razones. En primer lugar, y sobre todo, porque de esta manera, se introducía la menor variabilidad posible respecto a los experimentos en los que se usaba un paradigma concurrente (en los que sí se necesitan realmente dos fístulas porque diariamente en cada sesión se administran dos estímulos intragástricamente) con los que eran comparados los datos obtenidos. En segundo lugar, y también importante, porque de esta manera muchos

CAPÍTULO 3

más animales podían finalizar el estudio dado que uno de los principales motivos por los que en nuestros trabajos se descartan sujetos a lo largo de los experimentos es por inutilización del catéter. Por tanto, al implantarlos doblemente se incrementan significativamente las posibilidades de que los sujetos finalicen el experimento.

La preferencia por los estímulos asociados a la administración intragástrica de nutrientes en estado predigerido corrobora, de nuevo, que estos nutrientes son percibidos por los sujetos como positivos a diferencia de lo que ocurre cuando los mismos nutrientes son administrados en estado natural (experimentos 2, 6 y 7 de esta serie experimental; Deutsch et al., 1976; Puerto et al., 1976a,b; Puerto, 1977). Dado que la única diferencia entre ambos es que los primeros han pasado por el procesamiento propio de la fase cefálica, estos datos una vez más confirman la relevancia de esta fase en los procesos relacionados con la digestión de los alimentos y la nutrición.

Estos últimos estudios, por otro lado, ratifican que la disociación funcional establecida en el aprendizaje gustativo cuando los estímulos viscerales generan estimulación aversiva es mantenida para la estimulación visceral reforzante, al menos, a nivel periférico. Así, cuando por exigencias de la tarea los estímulos deben ser detectados rápidamente (sean positivos o negativos), la integridad de las aferencias vagales es imprescindible. Si por el contrario la tarea permite la participación de sistemas de procesamiento lento la integridad del vago no es relevante. Si la disociación anatómica y funcional descrita a niveles superiores para el aprendizaje aversivo gustativo se mantiene en este caso es una cuestión que queda aún por dilucidar.

DISCUSIÓN GENERAL

Los trabajos presentados en este capítulo ponen de manifiesto que la destrucción de las aferencias vagales sensibles a la capsaicina, es decir, fibras aferentes primarias débilmente mielinizadas ($A\delta$) o fibras C amiélinicas, bloquea el aprendizaje en tareas de discriminación gustativa concurrente tanto en el caso de que se administran productos nutritivos naturales (experimento 6) como cuando los alimentos administrados son predigeridos (experimento 8). Por el contrario, dichas lesiones no tienen efecto si la presentación de los estímulos gustativos y sus respectivas administraciones intragástricas se realiza de manera secuencial (experimentos 7 y 9). En este último caso, por tanto, deben entrar en juego otros sistemas de detección y transmisión de la información visceral que contrarresten la desaparición de las aferencias vagales.

El análisis de la ingesta total de los estímulos gustativos en los animales capsaicinizados y controles revela que los grupos no difieren en esta variable en ninguno de los cuatro experimentos realizados. Asimismo, tampoco se observan diferencias significativas en la consumición de alimento sólido en el periodo de cuatro horas posterior a la presentación de los estímulos gustativos en los experimentos 6 y 7. Así pues, estos datos, en conjunto, indican que, como ya se reflejaba en el experimento 5, la ingesta de los animales capsaicinizados a largo plazo, al menos en estas condiciones experimentales, no difiere de la manifestada por sujetos neurológicamente intactos.

Por el contrario, y como puede observarse en las figuras 3.1, 3.4, 3.7 y 3.10, la consumición de alimento sólido el primer día después de la cirugía en cualquiera de los cuatro experimentos es significativamente mayor en los animales capsaicinizados que en los sujetos controles. Esto por un lado confirma los resultados de los experimentos presentados en el capítulo previo y, por otro, sugiere que esta medida puede constituir una prueba comportamental para verificar la efectividad del

CAPÍTULO 3

tratamiento. De hecho en este trabajo, ha sido utilizada como garantía de capsaicinización.

Los datos de los trabajos aquí formulados son consecuentes, en parte, con los presentados por otro estudio publicado recientemente (Lucas & Sclafain, 1996a). En dicho trabajo se demuestra, igualmente, que los animales capsaicinizados son capaces de establecer asociaciones entre estímulos gustativos y nutrientes administrados intragástricamente cuando la presentación de los mismos se lleva a cabo de manera secuencial (Lucas & Sclafani, 1996a). No obstante, a diferencia de lo que ocurre en nuestros estudios, en el experimento mencionado los sujetos muestran preferencia por los estímulos gustativos asociados a alimentos naturales administrados intragástricamente (policosa al 8%). Existen, sin embargo, varias diferencias notables que muy probablemente expliquen las discrepancias encontradas. Este tema, no obstante, será abordado más adelante en este trabajo (discusión final).

Los resultados de los estudios presentados en este capítulo sugieren la existencia de, al menos, dos sustratos neurobiológicos diferentes para el aprendizaje asociativo entre los alimentos y las consecuencias viscerales derivadas de su ingestión. Uno de ellos sería un mecanismo de procesamiento rápido, de naturaleza vagal, que permite conocer el tipo y características de los nutrientes ingeridos de manera inmediata. El otro sería un mecanismo de procesamiento lento en el que las aferencias vagales no parecen ser relevantes.

La disociación anatómica en dos sistemas de procesamiento visceral establecida en estos estudios es consecuentemente, tanto con datos relacionados con la regulación de la ingesta de alimento como con referencias procedentes del ámbito del aprendizaje interoceptivo aversivo. Así, es tradicionalmente aceptado que la ingesta de nutrientes está controlada por un doble sustrato neurobiológico que informa al cerebro sobre el estado energético del sujeto. Uno de estos mecanismos, responsable de la saciedad a corto plazo o saciación, es un mecanismo de actuación rápido, implicado en el cese de la conducta consumatoria, y de naturaleza

básicamente vagal (Deutsch et al., 1978; Kraly & Smith, 1978; Deutsch & González, 1981, González & Deutsch, 1981; Novin, 1983; Deutsch, 1990; Andrews & Lawes, 1992; Ritter, R. C. et al., 1992; Ritter, S. et al., 1992; Phillips & Powley, 1996, 1998; Davis et al., 1997; Rolls et al., 1998; Davis, 1999). El otro, de acción más demorada, participa en la saciedad a largo plazo y depende de efectos postabsortivos como la disponibilidad de nutrientes, la tasa de utilización de los mismos o el almacenamiento en el tejido adiposo (Smith, 1983; Figlewicz et al., 1996; Smith, 1998a; Woods et al., 1998b).

Asimismo, estos datos están en concordancia con estudios de aprendizaje interoceptivo aversivo que sugieren la existencia de, al menos, dos sustratos neuroanatómicos implicados en la detección y procesamiento de los estímulos tóxicos o aversivos. Uno de ellos, mediado por el nervio vago, interviene cuando en el paradigma de aprendizaje se utilizan productos que pueden ser captados rápidamente en la cavidad gastrointestinal, como el cloruro sódico (Mei, 1985), y cuando las imposiciones temporales de la tarea exigen una detección inmediata (Arnedo & Puerto, 1986; Arnedo et al., 1990, 1991, 1993). El otro, que no depende de la integridad vagal, interviene cuando las imposiciones de la tarea no son apremiantes y/o cuando se utilizan productos tóxicos, como el cloruro de litio o el alcohol, que según parece, utilizan la vía humoral para ser detectados y procesados (Agüero & Puerto, 1986; Arnedo & Puerto, 1986; Arnedo et al., 1990, 1991, 1993; Gallo et al., 1988; 1990, 1991; Cubero, 1995; Agüero et al., 1996; 1997; Mediavilla, 1995).

En otro orden de cosas, es importante señalar que los datos conductuales derivados de estos experimentos están apoyados por estudios electrofisiológicos que confirman que el tracto gastrointestinal está ampliamente inervado por aferencias quimiosensoriales en su mayoría de naturaleza vagal (Mei, 1983, 1985; Sengupta & Gebhart, 1994; Raybould, 1998, 1999; Furness et al., 1999; Höfer et al., 1999). Dichas aferencias se localizan en la capa mucosa del tubo digestivo y son sensibles tanto al pH o la osmolaridad, como a nutrientes tales como la glucosa, los aminoácidos o los lípidos (Mei, 1983, 1985; Grundy, 1992; Raybould, 1992, 1998,

CAPÍTULO 3

1999; Sengupta & Gehhart, 1994; Lémann et al., 1995). Mientras que las aferencias sensibles al pH y osmolaridad están presentes sobre todo en los primeros segmentos del tubo digestivo (Mei, 1983, 1985; Ritter R. C. et al., 1992; Sengupta & Gebhart, 1994; Lémann et al., 1995), las sensibles a los distintos macronutrientes han sido identificadas casi exclusivamente en el intestino delgado. No obstante, fibras glucosensoriales, también han sido descritas en el antro del estómago (Mei, 1983, 1985; Melone, 1989; Ritter R. C. et al., 1992; Cervero, 1994; Sengupta & Gebhart, 1994; Lémann et al., 1995; Raybould, 1998, 1999).

Además de aferencias quimiosensibles en la mucosa gastrointestinal existen fibras sensibles a estímulos mecánicos. Estas fibras mecanosensibles vagales actúan, casi en su totalidad (Cervero, 1994; Sengupta & Gebhart, 1994; Ozaki et al., 1999), como receptores de contacto que se activan ante el paso de partículas sólidas por el tubo digestivo. Consecuentemente, se ha propuesto que su función básica sería proporcionar información sobre las características del bolo alimenticio y particularmente sobre su consistencia (Mei, 1983, 1985; Grundy, 1992; Raybould, 1998, 1999; Furness et al., 1999; Höfer et al., 1999).

La respuesta de las aferencias vagales ante estos estímulos, químicos o mecánicos, es una respuesta rápida y de adaptación lenta pues generalmente se mantiene mientras los estímulos están presentes (Mei, 1985; Sengupta & Gebhart, 1994; Höfer et al., 1999). Así por ejemplo, se ha demostrado que la reacción de las fibras vagales a la presencia de aminoácidos en la luz del intestino aparece inmediatamente, se mantiene mientras la solución está presente y aún dura de 1-5 minutos después de haber lavado la zona (Mei, 1985).

Así pues, estos datos ponen de manifiesto que el nervio vago dispone del soporte necesario para detectar y comunicar la presencia y características de los nutrientes administrados intragástricamente. Estas aferencias vagales, activadas de manera inmediata, están presentes sobre todo en el estómago y los primeros segmentos del intestino delgado (Mei, 1983, 1985; Melone, 1989; Grundy, 1992; Ritter R. C. et al., 1992; Sengupta & Gebhart, 1994; Lémann et al., 1995; Raybould,

1998; 1999; Höfer et al., 1999), los únicos que, dado el escaso tiempo que duran las administraciones intragástricas en el paradigma concurrente (7 minutos) y según muestran estudios sobre el vaciado gástrico, pueden ser estimulados por los nutrientes. Dichos estudios, concretamente, ponen de manifiesto que durante la ingestión de una dieta líquida se produce un vaciado significativo del alimento hacia el duodeno, que además puede ser acelerado si la llegada de los nutrientes al estómago ocurre a través de administración intragástrica (Ramírez, 1985, 1986; Kaplan et al., 1992, 1993b, 1994, 1997a,b; Cecil et al., 1998, 1999; Moran et al., 1999). En este caso entre la mitad y un tercio del alimento líquido infundido se vacía hacia el intestino durante el tiempo que transcurre la administración (Kaplan et al., 1992).

Por todo ello, no es extraño que la destrucción de aferencias vagales en paradigmas de aprendizaje gustativo concurrente interrumpa el aprendizaje. En estas circunstancias, dadas las peculiaridades y condiciones temporales impuestas por la tarea, la participación de otros sistemas de detección visceral, como el humoral, no es factible.

Por otro lado, si en el paradigma secuencial no son imprescindibles las aferencias vagales para establecer el aprendizaje, cabe cuestionarse cómo se realiza la detección y transmisión de la información aversiva y reforzante relacionada con los nutrientes intragástricos en estas circunstancias.

En relación con los alimentos predigeridos es fácil suponer que, dado que son productos adecuados para el funcionamiento normal de la cavidad gástrica (Puerto, 1977), su efecto recompensante probablemente es fruto de una reducción en el déficit nutritivo una vez digeridos y absorbidos. Como ocurre con alimentos ingeridos oralmente, los efectos positivos postingestivos estarían determinados por los beneficios nutricionales que proporcionan (Puerto et al., 1976a,b; Capaldi et al., 1987; Mark et al., 1994; Levine et al., 1995; Ramírez, 1997a, b).

CAPÍTULO 3

Sin embargo, quizá sea más difícil entender cómo es y cómo se transmite a largo plazo la aversión inducida por los nutrientes no-predigeridos administrados intragástricamente. Tanto los estudios realizados en el campo de la nutrición enteral como los trabajos de alimentación intragástrica en animales han puesto de manifiesto que depositar productos naturales directamente en el tubo digestivo da lugar a una serie de reacciones negativas que muy probablemente responden de la aversión inducida en estas condiciones (Pavlov, 1910; Deutsch et al., 1976; Puerto et al., 1976a,b; Molina et al., 1977; Puerto, 1977; Puerto & Molina, 1977; Heymsfield et al., 1979; Kandil et al., 1993; Bowling et al., 1994; Heimburger et al., 1994; Kudsk, 1994; Thomas, 1994; Bowling & Silk, 1996; Duggan & Nurko, 1997; Bengmark, 1998).

Así por ejemplo, ya a principios de siglo, Pavlov puso de manifiesto en reiteradas ocasiones que la escasez de secreciones acontecidas en alimentación intragástrica conlleva el retraso y prolongación de la digestión durante horas (Pavlov, 1910). Desde entonces hasta la actualidad han sido numerosas las aportaciones que demuestran que esa no es la única consecuencia negativa que la alimentación intragástrica conlleva.

En este sentido, en un estudio realizado recientemente por Ramírez y asociados se ha demostrado que en animales la administración intrainestinal de alimentos naturales (grasas) en concentraciones y características similares a las utilizadas en los estudios de saciedad produce daños significativos en la mucosa del intestino. Estos daños de la mucosa, detectados por la presencia luminal de la lactato dehidrogenasa (un marcador de daño celular), son evidentes casi inmediatamente (a los tres minutos) después de empezar la infusión intraduodenal de los nutrientes. Dicha administración intraduodenal de alimentos, además, y en consonancia con nuestros datos, condiciona una fuerte aversión a la sacarosa si la infusión se asocia con la ingestión del mencionado estímulo gustativo (Friedman et al., 1996; Horn et al., 1996; Ramírez et al., 1997).

Por otro lado, se ha demostrado también que la administración intragástrica de nutrientes naturales produce una aceleración del vaciado gástrico de los alimentos hacia el duodeno (Molina et al., 1977; Ramírez, 1985, 1986; Kaplan et al., 1992, 1993b, 1997a; Friedman et al., 1996; Cecil et al., 1998, 1999). Estudios realizados en seres humanos vagotomizados, en los que también se produce una aceleración del vaciado gástrico, han demostrado que esta alteración desencadena una serie de síntomas entre los que destaca el dolor epigástrico y náusea (Snowdon, 1970; Snowdon & Epstein, 1970). Algunos autores han propuesto que estos síntomas asociados al vaciado gástrico acelerado pueden responder en parte de los efectos aversivos de los nutrientes naturales administrados intragástricamente (Molina et al., 1977). Consecuentemente, en animales se ha comprobado que la vagotomía, probablemente por esta razón, puede conducir al establecimiento de aversiones gustativas condicionadas (Berstein & Goehler, 1983).

En este mismo sentido, estudios con nutrición enteral realizados en el ámbito hospitalario demuestran que en estas condiciones son habituales los síntomas de discomfort, flatulencia, sofoco, acidez, distensión gástrica, hinchazón, calambres abdominales, dolor, vómitos, náusea, diarreas, etc (Heymsfield et al., 1979; Moore et al., 1992; Kandil et al., 1993; Bowling et al., 1994; Elia, 1994, 1995; Heimbürger et al., 1994; Kudsk, 1994; Thomas, 1994; Bowling, 1995; Mobarhan & DeMeo, 1995; Bowling & Silk, 1996; Duggan & Nurko, 1997; Bengmark, 1998). Si, como parece ocurrir en humanos, estos síntomas, o parte de ellos, están presente en los estudios de alimentación intragástrica en animales esta información puede actuar como estímulo visceral para el desarrollo de la aversión. De hecho, uno de los signos más usuales en nutrición enteral, la náusea o el vómito (Heymsfield et al., 1979; Kandil et al., 1993; Süttmann et al., 1993; Hébuterne et al., 1995; Papadopoulou et al., 1997; Bengmark, 1998), ejerce un papel especialmente potente en el aprendizaje de aversión a los alimentos tanto en animales como humanos (Pelchat et al., 1983; Rozin & Zeller, 1985; Berstein & Borson, 1986; Schwartz et al., 1996; Berstein, 1999; Crystal et al., 1999).

CAPÍTULO 3

Así pues, todos estos síntomas de malestar que parecen estar asociados a la alimentación intragástrica de nutrientes naturales pueden responder de las características aversivas de estos alimentos y de su capacidad para establecer aversiones gustativas condicionadas.

La cuestión que se plantea entonces es cómo son transmitidos estos síntomas de malestar o daño al SNC en los paradigmas secuenciales. Una posibilidad es que esa información sea transmitida a través de las aferencias vagales que no son sensibles a la capsaicina y que, por tanto, quedan intactas en nuestros trabajos. Sin embargo, esto parece poco probable atendiendo a los estudios de aprendizaje aversivo gustativo con vagotomía y axotomía del componente vagal aferente. En estos trabajos todas las aferencias (e incluso las eferencias) son eliminadas y el aprendizaje en este paradigma sigue siendo posible (Martin et al., 1978; Arnedo & Puerto, 1986; Arnedo, 1987; Arnedo et al., 1990, 1991, 1993). De hecho, en algunos casos, la vagotomía en sí es efectiva para inducir aversiones condicionadas a los alimentos (Berstein & Goehler, 1983) Por tanto, esa información, a largo plazo, no puede ser procesada a través del vago.

Una última posibilidad, la más probable a nuestro entender, es que esa información sea procesada a través del sistema circulatorio. Como han puesto de manifiesto Ramírez y asociados, durante la administración intraduodenal de nutrientes naturales se liberan marcadores de daño celular, como la lactato dehidrogenasa (Ramírez et al., 1997). Es posible que estas u otras sustancias generadas en respuesta a estos tratamientos, una vez presentes en la sangre, proporcionen la señal al cerebro de los efectos negativos del alimento. Este hecho no es extraño dado que durante la administración de radiación ocurre algo similar. Se ha propuesto que alguna sustancia liberada por la misma sea la responsable de la aversión inducida (Hunt et al., 1968, 1987; Ossenkopp & Giugno, 1985).

En resumen, nuestros trabajos demuestran que los organismos parecen disponer de, al menos, dos sustratos neurobiológicos para detectar y procesar la información visceral relacionada con los alimentos: uno mediado por el vago y otro

independiente de él. Cuando ambos sustratos están presentes, como ocurre en animales neurológicamente intactos, la información relacionada con la administración intragástrica de nutrientes, reforzante o aversiva según el caso, puede ser transmitida al cerebro tanto si la detección debe ser rápida (paradigma concurrente) como cuando puede realizarse de manera más demorada (paradigma secuencial). Sin embargo, cuando uno de estos mecanismos falta, como ocurre en animales capsaicinizados que cuentan sólo con mecanismos de detección y transmisión no vagales, el aprendizaje es sólo posible en aquellos casos en los que las características temporales de la tarea así lo permiten (paradigmas secuenciales).

CAPÍTULO IV

**EFECTOS DE LA LESIÓN DEL SUBNÚCLEO EXTERNO
DEL PARABRAQUIAL EN TAREAS DE APRENDIZAJE
GUSTATIVO CONCURRENTENTE Y SECUENCIAL CON
ALIMENTOS PREDIGERIDOS ADMINISTRADOS
INTRAGÁSTRICAMENTE**

INTRODUCCIÓN

Los resultados del capítulo anterior han puesto de manifiesto que la integridad de las aferencias vagales sensibles a la capsaicina (fibras aferentes primarias débilmente mielinizadas -A δ - o fibras C amiélinicas) es necesaria cuando en el aprendizaje de discriminación gustativa se impone la utilización de un mecanismo de detección visceral rápido como es el caso del paradigma concurrente. Así, en esta situación, tanto cuando se utiliza estimulación visceral reforzante (alimentos predigeridos administrados intragástricamente) como cuando la estimulación visceral generada es de naturaleza aversiva (alimentos naturales intragástricos) los sujetos lesionados son incapaces de establecer el aprendizaje.

Dado el escaso periodo de tiempo (7 minutos en cada sesión) del que disponen los sujetos en el citado paradigma para asociar los estímulos (gustativos con sus respectivas consecuencias postingestivas), cabe suponer que sólo las aferencias vagales del estómago y los primeros segmentos del intestino delgado pueden estar implicadas. Trabajos realizados en relación con el vaciado gástrico también lo sugieren así. En efecto, estos trabajos han demostrado que durante la ingestión o administración intragástrica de una dieta líquida (como es el caso de la presentada en nuestros trabajos) se produce una liberación significativa de los contenidos gástricos hacia el duodeno (Kaplan et al., 1992, 1993b, 1994, 1997a, b; Cecil et al., 1998, 1999), lo cual permite que ambos segmentos del tubo digestivo sean estimulados. Así pues, dado que el aprendizaje en el paradigma concurrente debe necesariamente establecerse durante el periodo de tiempo en el que se realiza la administración de los nutrientes, tanto las aferencias vagales gástricas como las duodenales pueden participar. Ambas pueden transmitir al cerebro la información visceral relacionada con cada una de las soluciones intragástricas o, lo que es lo mismo, sobre las consecuencias de la ingestión de cada uno de los estímulos gustativos.

CAPÍTULO 4

Numerosos trabajos anatómicos y funcionales han comprobado que las aferencias vagales procedentes de estos segmentos del tubo digestivo proyectan a determinados subnúcleos localizados en la región intermedio-caudal del NTS adyacente al área postrema (Shapiro & Miselis, 1985b; Jean, 1991; Barraco et al., 1992; Olson et al., 1993; Fraser et al., 1995; Willing & Berthoud, 1997; Phifer & Berthoud, 1998; Zhang X. et al., 1998, 2000; Powley, 2000). El NTS es una estructura par del bulbo raquídeo que se funde caudalmente para formar un núcleo impar ubicado ventrocaudalmente al área postrema (AP). Así, en un plano horizontal el núcleo adopta la forma de una Y con los dos brazos orientados rostralmente y rodeando a la mencionada estructura (Herbert et al., 1990; Loewy, 1990b; Jean, 1991; Barraco et al., 1992; Powley et al., 1992). Sobre la base de esta distribución, en las últimas décadas y en dirección rostrocaudal, han sido diferenciadas tres regiones atendiendo a la posición de cada una de ellas en relación con el AP. Así se habla de una región rostral, una región intermedia y una región caudal (Loewy, 1990b; Jean, 1991; Barraco et al., 1992). Aunque no existe total acuerdo entre los autores, generalmente se acepta que la región rostral del NTS abarca la zona que se extiende desde el polo rostral del núcleo hasta el punto en que la división medial toca el margen del cuarto ventrículo (Hamilton & Norgren, 1984; Norgren & Smith, 1988; Herbert et al., 1990; Jean, 1991; Halsell et al., 1996; Harrer & Travers, 1996), mientras que la franja intermedia comprende la parte del núcleo que se extiende desde este último punto hasta el límite caudal del AP (Herbert et al., 1990; Barraco et al., 1992). El resto del NTS constituye la división caudal del núcleo ocupada íntegramente por el subnúcleo comisural (Barraco et al., 1992).

En la región intermedia del NTS, y especialmente en la división medial (localizada medialmente al tracto solitario, el cual atraviesa el núcleo en toda su dimensión rostrocaudal) se localizan la mayoría de los subnúcleos de esta estructura (Herbert et al., 1990). Así, dorsal al núcleo dorsomotor del vago se encuentra el *medial*, el subnúcleo más grande del NTS (Kalia & Sullivan, 1982; Herbert et al., 1990; Jean, 1991; Lynn et al., 1996), mientras que ventrolateralmente a éste se sitúa el subnúcleo *central* (Kalia & Sullivan, 1982; Herbert et al., 1990; Jean, 1991; Lynn et al., 1996). Al mismo nivel del central pero ubicado medialmente al subnúcleo

medial, se encuentra el *parvocelular* (Herbert et al., 1990) y lateral al subnúcleo medial, entre éste y el tracto solitario, se encuentra el subnúcleo *intermedio* (Contreras et al., 1982; Kalia & Sullivan, 1982; Herbert et al., 1990; Jean, 1991). También en la región intermedia pero dorsal al subnúcleo medial se halla el *dorsomedial* (Herbert et al., 1990) y lateralmente a éste pero sólo en niveles rostrales de la mencionada región se encuentra el subnúcleo *gelatinoso* (Shapiro & Miselis, 1985b; Herbert et al., 1990; Jean, 1991; Barraco et al., 1992). Estos últimos subnúcleos, dorsomedial y gelatinoso, son muy similares tanto en sus características histoquímicas como en sus proyecciones pero, a diferencia del primero, el gelatinoso posee escasas células de pequeño tamaño dispersas en un área de apariencia muy fibrosa debido a la ausencia casi total de fibras mielinizadas (Herbert et al., 1990; Jean, 1991; Barraco et al., 1992; Lynn et al., 1996).

El subnúcleo comisural, que aparece en niveles caudales de la región intermedia reemplazando al parvocelular, se extiende ventrocaudalmente al área postrema por todo el NTS caudal (Herbert et al., 1990). Ambas estructuras, subnúcleo comisural y área postrema, están separadas por una estrecha banda casi desprovista de células conocida como zona *subpostrema* (Van der Kooy et al., 1984; Herbert et al., 1990; Zhang et al., 1992, 2000) o *porción rostral- dorsolateral del subnúcleo comisural* (Lynn et al., 1996). El resto del subnúcleo está ocupado por la *porción caudal del comisural* también conocida como *ventromedial* (Lynn et al., 1996).

Numerosos, estudios neuroanatómicos han demostrado que la concentración más densa de aferencias vagales procedentes del estómago se encuentra dentro del subnúcleo *gelatinoso* (Gwyn et al., 1985; Shapiro & Miselis, 1985b; Norgren & Smith, 1988; Rinaman et al., 1989; Altschuler et al., 1989, 1992; Torrealba & Calderón, 1990; Jean, 1991; Leslie et al., 1992; Zhang et al., 1992; Lynn et al., 1996), aunque estas fibras también alcanzan de forma significativa los subnúcleos *medial, dorsomedial* y la *parte ventromedial del NTS comisural* (Gwyn et al., 1985; Shapiro & Miselis, 1985b; Rinaman et al., 1989; Altschuler et al., 1989, 1992; Loewy, 1990b; Torrealba & Calderón, 1990; Knox et al., 1994; Zhang et al., 1992;

CAPÍTULO 4

Lynn et al., 1996; Willing & Berthoud, 1997). Por su parte, las aferencias duodenales se concentran básicamente en la región comisural/subpostrema (Zhang et al., 2000).

Estos estudios anatómicos relacionados con las aferencias de las vísceras abdominales han sido ampliamente confirmados por la investigación fisiológica que ha registrado la actividad celular mediante técnicas electrofisiológicas (Barber & Yuan, 1989; Barber et al., 1990; Rogers & McCann, 1993; Barber et al., 1995; Zhang et al., 1992, 1998), inmunohistoquímicas (Olson et al., 1993; Ritter et al., 1994; Fraser et al., 1995; Willing & Berthoud, 1997) o autorradiográficas (González et al., 1986) en respuesta a la estimulación de los distintos niveles del tracto digestivo. Así, algunos de estos trabajos, por ejemplo, indican que la ingestión de alimentos produce actividad fundamentalmente en los subnúcleos *medial*, *comisural*, *gelatinoso* y *central* del NTS intermedio-caudal (Fraser & Davidson, 1993a; Olson et al., 1993; Fraser et al., 1995; Rinaman et al., 1998). Sin embargo, de estos estudios no se puede deducir ni el segmento del tracto gastrointestinal desde donde surgen las señales ni la naturaleza (mecánica o química) de las mismas.

Trabajos más específicos han permitido comprobar que la información gástrica relacionada con la *distensión* parece dirigirse a los subnúcleos *medial* y *comisural* de la región intermedio-caudal (González et al., 1986; Fraser & Davidson, 1993b; Olson et al., 1993; Rogers & McCann, 1993; Fraser et al., 1995; Willing & Berthoud, 1997; Zhang et al., 1998) y también al subnúcleo *central* (Willing & Berthoud, 1997). Por el contrario, la distensión del intestino delgado genera actividad intensamente en el *dorsomedial*, *medial*, *parvicelular*, *comisural subpostremo* y algo menos en el subnúcleo *gelatinoso* (Zhang et al., 1992). Los subnúcleos *medial*, *dorsomedial*, *comisural* y *parvocelular*, además, parecen recibir aferencias procedentes del duodeno activadas ante distintos macronutrientes como la glucosa, determinadas grasas y una mezcla de aminoácidos (Barraco et al., 1992; Mönnikes et al., 1997; Phifer & Berthoud, 1998; Zhang et al., 1998; Wang et al., 1999).

Por último, algunos trabajos han demostrado que, lógicamente, estos subnúcleos del NTS son también el objetivo de las aferencias vagales sensibles a la

capsaicina. En este sentido, Jancsó y Király, han comprobado que la destrucción de estas aferencias produce degeneración de los axones terminales en el NTS *gelatinoso, dorsomedial, medial y comisural* (citado por Torrealba & Calderón, 1990). Asimismo, Torrealba y Calderón, han demostrado, en gatos, que las aferencias viscerales amielínicas del nervio vago, las afectadas por la capsacinización, se concentran también en estos núcleos y particularmente en el gelatinoso (Torrealba & Calderón, 1990).

Así pues, estos datos, en conjunto, ponen de manifiesto que las aferencias vagales gástricas y duodenales que transmiten información sobre las estimulación generada a estos niveles (mecánica o química) parece concentrarse en subnúcleos del NTS de la región intermedio-caudal y especialmente en el gelatinoso, medial, dorsomedial y la parte del comisural adyacente al área postrema. Esta información, no obstante, también puede alcanzar núcleos como el parvocelular o el central.

Las proyecciones de estos subnúcleos del NTS terminan en su mayoría, a su vez, en la división lateral del complejo parabraquial (PBL) y muy especialmente en el subnúcleo lateral externo (PBL_e) (Fulwiler & Saper, 1984; Herbert et al., 1990; Loewy, 1990b; Bernard et al., 1993; Herbert & Flügge, 1995; Buritova et al., 1998). Este subnúcleo, que se ubica rodeando el margen dorsolateral del pedúnculo cerebeloso superior a todo lo largo de la dimensión rostrocaudal del PBL, ha sido dividido, a su vez, en una porción interna, adyacente al braquium, y otra externa, en una posición dorsal y lateral. Ambas se diferencian claramente tanto por sus aferencias como por sus eferencias (Herbert et al., 1990; Bernard et al., 1993; Buritova et al., 1998). Así, se ha demostrado que mientras la división externa recibe información desde los subnúcleos dorsomedial y gelatinoso la división interna parece recibirla del subnúcleo medial, comisural y también del parvocelular (Kawai et al., 1988; Herbert et al., 1990).

Así pues, estos datos, en su conjunto, indican que la información visceral transmitida por el nervio vago puede alcanzar el PBL_e a través de un relevo en la región del NTS intermedio-caudal; una idea apoyada parcialmente por estudios que

CAPÍTULO 4

demuestran que la actividad del subnúcleo se modifica tanto tras la estimulación del citado nervio como ante manipulaciones de índole visceral (Hermann & Rogers, 1985; Yamamoto et al., 1992, 1993, 1994; Kobashi et al., 1993; Gieroba & Blessing, 1994; Sakai & Yamamoto, 1997; Wang et al., 1999). Así por ejemplo, recientemente, se ha demostrado que el PBL_e, pero no otros subnúcleos del PBL, se activa particularmente ante la administración intraduodenal de glucosa (Wang et al., 1999).

Diferentes estudios, realizados en su mayoría en la presente década, han demostrado que el PBL_e, como todo el parabraquial en general, interviene en numerosos procesos fisiológicos y conductuales. Así, se ha demostrado su participación en la *ingesta de alimento* (Li et al., 1994; Calingasan & Ritter, 1993; Ritter, 1994; Ritter et al., 1994; Horn & Friedman, 1998a,b; Veening et al., 1998), *nocicepción* (Bester et al., 1995; Saper, 1995b; Jasmin et al., 1997; Buritova et al., 1998; Engblom et al., 2000), *funciones cardiovasculares* (Herbert & Flügge, 1995), *aprendizaje aversivo gustativo* (Mediavilla, 1995; Sakai & Yamamoto, 1997), etc.

En relación con la ingesta de alimentos, este subnúcleo ha sido implicado en varios aspectos en los que la integridad del nervio vago parece ser esencial. Así por ejemplo, se ha demostrado que el incremento observado tras la administración periférica de 2,5-anhidro-D-manitol (2,5-AM), un análogo antimetabólico de la fructosa, o el mercaptoacetato (MA), un fármaco que reduce la oxidación de los ácidos grasos (Calingasan & Ritter, 1993; Ritter, 1994; Ritter et al., 1994; Grill et al., 1995; Koegler & Ritter, 1996; Horn & Friedman, 1998a,b), es bloqueado tanto por la vagotomía o la desaferentación con capsaicina (Calingasan & Ritter, 1993; Ritter, 1994; Grill et al., 1995; Koegler & Ritter, 1996) como por lesiones con ácido iboténico de todo el parabraquial (Grill et al., 1995) o lesiones electrolíticas, aunque no con ácido iboténico, del PBL_e (Calingasan & Ritter, 1993). Varios trabajos, además, han demostrado que la administración periférica de ambos productos induce activación, medida mediante actividad FLI (inmunorreactividad fos, de las siglas en inglés “Fos-like immunoreactivity”), no sólo en los subnúcleos medial y dorsomedial del NTS, sino también en el PBL_e (Calingasan & Ritter, 1993; Ritter, 1994; Ritter et al., 1994; Horn & Friedman, 1998a). Dicha actividad, como el efecto en la ingesta,

desaparece tras la vagotomía (Calingasan & Ritter, 1993; Ritter, 1994; Ritter et al., 1994).

Por otro lado, recientemente se ha demostrado que, como ocurría con la axotomía del componente aferente vagal o con la vagotomía total (Arnedo et al., 1990, 1991, 1993), la destrucción electrolítica del PBL_e interrumpe el aprendizaje interoceptivo en paradigmas concurrentes en los que la estimulación visceral es inducida por productos aversivos como el NaCl hipertónico (Mediavilla, 1995), un compuesto cuya actuación a través del nervio vago es ampliamente conocida (Mei, 1983). Por el contrario, lesiones idénticas y con los mismos estímulos viscerales no tienen efecto cuando la presentación de los estímulos gustativo y visceral se realiza de manera secuencial (Mediavilla, 1995).

Así pues, estos datos, en su conjunto, ponen de manifiesto que la información visceral procedente de niveles gástricos y duodenales del tubo digestivo puede ser transmitida a través del vago al subnúcleo externo del parabraquial lateral previo relevo en la región del NTS intermedio-caudal. Esta vía, definida tanto anatómico-fisiológicamente como conductualmente, parece importante no sólo en procesos relacionados con la nutrición sino también en la modalidad concurrente del aprendizaje interoceptivo.

EXPERIMENTO 10

Implicación del subnúcleo externo del parabraquial lateral en tareas de aprendizaje gustativo concurrente con alimentos predigeridos administrados enteralmente

Dado que el PBL_e parece constituir un núcleo cerebral implicado en el procesamiento de la información transmitida a través del vago (Hermann & Rogers, 1985; Herbert et al., 1990; Yamamoto et al., 1992; Kobashi et al., 1993; Gieroba & Blessing, 1994; Sakai & Yamamoto, 1997; Wang et al., 1999) y puesto que, además, ha sido implicado en diferentes aspectos relacionados con la nutrición (Li et al., 1994; Calingasan & Ritter, 1993; Ritter, 1994; Ritter et al., 1994; Horn & Friedman, 1998a,b; Veening et al., 1998), en el presente capítulo nos planteábamos estudiar los efectos de la lesión electrolítica del subnúcleo en paradigmas de aprendizaje gustativo concurrente utilizando alimentos administrados intragástricamente como estímulo visceral.

Así pues, si, como ocurre con las aferencias vagales (experimentos 6 y 8; Arnedo et al., 1990, 1991, 1993), el PBL_e está implicado en este tipo de aprendizaje cabe esperar que la lesión del subnúcleo incapacite a los sujetos para realizar la tarea correctamente. Por el contrario, los animales deben ser capaces de establecer el aprendizaje cuando el paradigma utilizado es de naturaleza secuencial.

Estudios realizados en el ámbito del aprendizaje interoceptivo han confirmado que esto es así, al menos, cuando la información visceral es de naturaleza aversiva (cloruro sódico hipertónico administrado intragástricamente) (Mediavilla, 1995). Por tanto, y en paralelo con estos trabajos, en el presente capítulo nos planteábamos estudiar qué ocurriría cuando en lugar de productos aversivos utilizáramos estimulación reforzante inducida mediante la administración intragástrica de nutrientes predigeridos.

CAPÍTULO 4

Si en el paradigma concurrente la información visceral reforzante y aversiva es procesada a estos niveles troncoencefálicos por la misma estructura cabe esperar que la lesión del subnúcleo interrumpa también este tipo de aprendizaje pero no el secuencial. Por el contrario, si las estructuras implicadas en el procesamiento son diferentes la lesión del subnúcleo, al menos, no debe afectar el aprendizaje gustativo concurrente.

Así pues, el objetivo en el primer experimento de este capítulo ha sido estudiar la repercusión de lesiones electrolíticas del PBL_e en el aprendizaje gustativo concurrente cuando la estimulación visceral reforzante es inducida mediante la administración intragástrica de alimentos predigeridos. Este tratamiento como se ha demostrado aquí (experimentos 2, 8 y 9) y previamente en otros estudios (Puerto et al., 1976a,b; Puerto, 1977) es experimentado por los sujetos como un evento de carácter positivo.

Método

Sujetos.

Fueron utilizadas 19 ratas macho de la raza Wistar suministradas por el animalario de la Universidad de Granada y aleatoriamente distribuidas a dos grupos (10 al grupo experimental y 9 al grupo control). El peso de los animales al principio del estudio estaba comprendido entre 260 y 300 gramos. El mantenimiento a la llegada al laboratorio se realizó en las mismas condiciones de los experimentos previos.

Además fueron utilizadas 10 ratas donantes, neurológicamente intactas, procedentes de otros estudios previos.

Procedimiento quirúrgico.

Lesión electrolítica del núcleo parabraquial lateral externo (PBL_e): Tras anestesiar al animal con pentotal sódico (Tiopental sódico, Lab. Abbot)

intraperitoneal (50 mg/Kg) se procedió a rasurar la parte posterior de la cabeza y el abdomen. Inmediatamente después el sujeto era adaptado al aparato estereotáxico (Stoeling Co. Estereotáxico 51.600) tras lo cual se practicaba una incisión, de aproximadamente 1.5 cm. de largo, en la zona superior del cráneo. Una vez retirado el tejido conjuntivo perióstico adherido al cráneo, se practicaban dos pequeños orificios en el lugar determinado por las coordenadas anteroposterior y lateral correspondientes al subnúcleo. A continuación se seccionaba la duramadre, y se introducía un electrodo monopolar (de unas 200 micras de diámetro y aislado en toda su longitud excepto en los 0.5 mm. distales) hasta el punto correspondiente a la coordenada vertical. Una vez alcanzado el objetivo se cerraba el circuito eléctrico con un electrodo masa colocado en la periferia del animal y se suministraba, bilateralmente y durante 10 segundos, una corriente continua catódica de 0.3 mA mediante un generador de lesiones modelo DCML-5 (Grass Instruments Corp., Quincy, Mass, USA).

Las coordenadas estereotáxicas para la lesión del subnúcleo fueron tomadas, en base a la referencia interaural, del atlas de Paxinos & Watson (1986). Dichas coordenadas fueron:

A-P: - 0.16 mm

L: \pm 2.5 mm

V: + 3.0 mm.

La cirugía en los animales controles fue idéntica a la de los sujetos experimentales a excepción de que, en este caso, la coordenada vertical fue de + 4.0 mm, a fin de no alcanzar el núcleo, y no hubo paso de corriente a través del electrodo.

Implantación de catéteres intragástricos: Tras la intervención a nivel central y con el animal todavía anestesiado se procedió a la implantación de dos catéteres intragástricos según el procedimiento descrito en el experimento 1.

CAPÍTULO 4

Finalizada, la implantación se administró una dosis de penicilina intramuscularmente (0.1 cc) a fin de evitar posibles infecciones y se permitió un periodo de recuperación de 13-14 días con comida y agua *ad libitum* hasta el inicio del experimento.

Preentrenamiento y procedimiento Experimental.

Ambos se realizaron en las mismas condiciones del experimento 8 con la salvedad de que el periodo de preentrenamiento fue de 4 días. En los dos primeros días los sujetos dispusieron del agua durante diez minutos mientras que en los dos últimos la duración fue de sólo siete minutos.

Histología

Concluido el experimento todos los animales fueron profundamente anestesiados con una sobredosis de Tiopental sódico (Lab. Abbott, 80 mg/Kg) y perfundidos intracardialmente con 10 ml de suero salino isotónico seguidos de 10 ml de formaldehído al 10 % (Formaldehído. Probus, S.A. Badalona). Una vez extraídos los cerebros eran conservados en formaldehído al 10 % hasta su posterior laminación (microtomo Leitz 1320) y tratamiento con violeta de cresilo.

Finalmente, el tejido era examinado al microscopio (microscopio estereoscópico VMZ-4F, Olympus, Tokio, Japón) y fotografiado (cámara fotográfica Olympus, PM-6, Tokio, Japón).

Resultados

A dos animales del grupo experimental y a un sujeto control se les desprendió el catéter en el transcurso del estudio y fueron eliminadas del análisis estadístico que sólo incluye 16 sujetos (8 lesionados y 8 controles).

Los resultados (recogidos en las tablas 27 y 28 del apéndice) fueron analizados mediante un ANOVA (grupo x sustancia x día) que indica que tanto la variable sustancia [$F(1,14) = 5.97; P < 0.02$] como la variable día [$F(3,42) = 4.88; P < 0.005$] es significativa.

El análisis de varianza intrasujeto muestra que los animales lesionados no son capaces de establecer el aprendizaje dado que sólo la variable día es significativa [Figura 4.1 y tabla 27 del apéndice; $F(3,21) = 3.39; P < 0.03$]. Ni la variable sustancia [$F(1,7) = 0.57; P < 0.47$] ni la interacción día x sustancia [$F(3,21) = 0.49; P < 0.69$] alcanzan la significación.

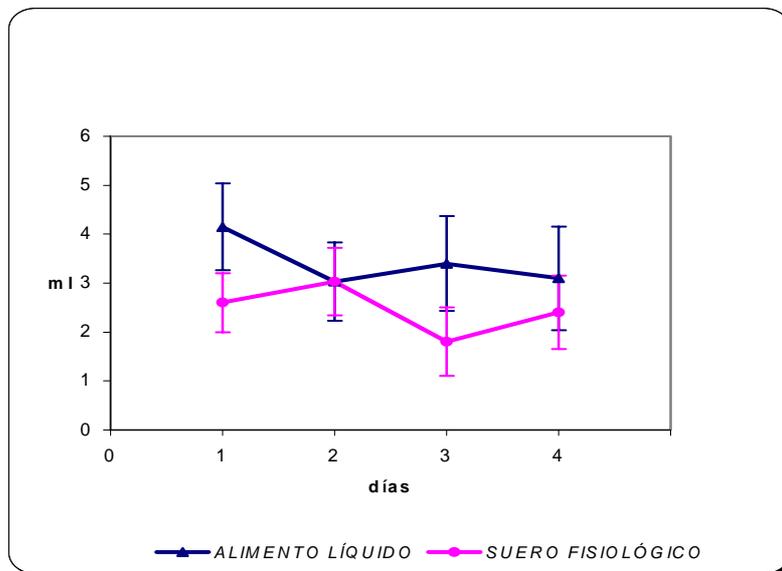


Figura 4.1: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos (asociada a la administración intragástrica de alimento líquido o de suero fisiológico) manifestada por los sujetos del grupo lesionado en el experimento 10.

Por el contrario, el análisis en el grupo control pone de manifiesto que los sujetos difieren en las cantidades de estímulo gustativo ingerido dado que en este caso la variable sustancia es significativa [$F(1,7) = 8.91; P < 0.02$].

CAPÍTULO 4

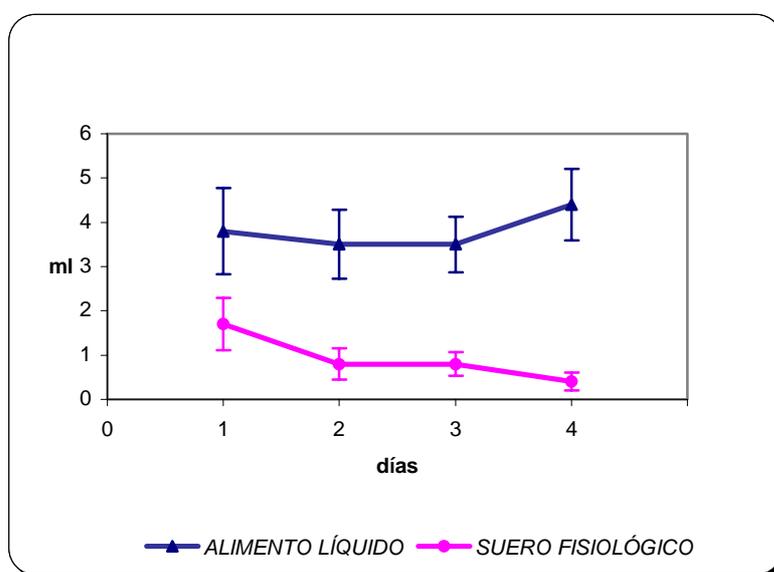


Figura 4.2: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos (asociada a la administración intragástrica de alimento líquido o de suero fisiológico) manifestada por los sujetos del grupo control en el experimento 10.

Los resultados del análisis histológico se muestran en la figura 4.5.

Por último, si se comparan las cantidades totales consumidas de los dos estímulos gustativos (asociado a alimento líquido y asociado a suero fisiológico) en cada grupo no se observan diferencias significativas [$F(1,14) = 2.36$; $P < 0.14$]. Esto significa que ambos grupos ingieren cantidades similares de líquido cada día aunque realizan un reparto desigual del consumo asociado a cada uno de los estímulos. Sí se mostró significativa la variable días [$F(3,42) = 4.74$; $P < 0.006$] lo que sugiere que las cantidades totales ingeridas, se incrementan de forma equivalente a lo largo de las sesiones en ambos grupos.

Discusión

Los resultados del presente trabajo ponen de manifiesto que la destrucción electrolítica del subnúcleo lateral externo del parabraquial interrumpe el aprendizaje

gustativo concurrente con alimentos predigeridos (reforzantes) administrados intragástricamente. Consecuentemente, los animales lesionados son incapaces de discriminar qué estímulo gustativo de los presentados simultáneamente está asociado con la administración de los nutrientes (figura 4.1). Sin embargo, esta tarea es realizada correctamente por los animales neurológicamente intactos los cuales terminan mostrando una clara preferencia por el estímulo gustativo asociado a los mismos (figura 4.2).

Esta incapacidad en el aprendizaje de los sujetos lesionados no parece deberse a un deterioro comportamental general producido por la lesión dado que los animales ingieren a lo largo de los días cantidades similares de líquido a las ingeridas por los sujetos neurológicamente intactos. Por tanto, otras razones deben responder de los datos.

Los resultados de este experimento, por otro lado, son consecuentes con los estudios recientemente realizados por Mediavilla (1995) en los que se demuestra que la lesión del subnúcleo bloquea el aprendizaje interoceptivo en paradigmas similares utilizando NaCl como estímulo aversivo (cuya acción a través del vago ha sido demostrada). Por tanto, parece que a nivel troncoencefálico las estructuras nucleares implicadas en el procesamiento de información visceral aversiva y reforzante, al menos en las condiciones del paradigma concurrente, son las mismas.

Idénticos resultados han sido obtenidos también interviniendo a nivel periférico. Así, se ha demostrado que la lesión de las aferencias vagales bloquea esta modalidad de aprendizaje y ello, tanto cuando la estimulación visceral generada es de naturaleza reforzante, alimentos predigeridos administrados intragástricamente (experimento 8), como si esta información es de naturaleza aversiva, alimentos naturales o productos tóxicos-aversivos también aplicados de forma intragástrica (experimento 6; Arnedo et al., 1990; 1991, 1993).

Así pues, en conjunto, estos datos parecen indicar que el eje neural vago-PBL parece ser esencial en el aprendizaje de naturaleza concurrente.

EXPERIMENTO 11

Implicación del subnúcleo externo del parabraquial lateral (PBL_e) en tareas de aprendizaje gustativo secuencial con alimentos predigeridos administrados enteralmente

Los resultados del estudio previo ponen de manifiesto que la lesión electrolítica del PBL_e bloquea el aprendizaje gustativo en paradigmas concurrentes cuando la estimulación visceral reforzante es generada mediante la administración intragástrica de nutrientes predigeridos.

Dada la disociación anatómica y funcional establecida previamente por estudios que demuestran que ni la lesión de aferencias vagales (experimento 7; Arnedo et al., 1990; 1991, 1993) ni la lesión electrolítica del PBL_e (Mediavilla, 1995) interrumpe el aprendizaje gustativo secuencial cuando la estimulación visceral es de naturaleza aversiva, cabe preguntarse qué ocurriría en esta situación con estímulos viscerales de carácter reforzante.

Así pues, el objetivo en este último experimento fue examinar la repercusión de lesiones electrolíticas centradas el PBL_e en el aprendizaje gustativo secuencial cuando se utiliza estimulación visceral reforzante inducida por alimentos predigeridos administrados intragástricamente.

Método

Sujetos.

En este experimento fueron utilizadas 19 ratas macho, Wistar, suministradas por el animalario de la Universidad de Granada. A su llegada al laboratorio fueron aleatoriamente distribuidas a 2 grupos (10 al grupo lesionado y 9 al control) y mantenidas en condiciones idénticas a las de experimentos anteriores.

CAPÍTULO 4

Además 12 ratas de estudios previos fueron utilizadas como donantes.

Procedimiento quirúrgico.

Fue idéntico al referido en el experimento 10 a excepción de que el periodo de recuperación fue de entre 8-11 días.

Preentrenamiento y procedimiento experimental.

Ambos se realizaron en las mismas condiciones del experimento 9 con una salvedad. El periodo de preentrenamiento fue de cuatro días: en el primero y tercero se presentaba una bureta con agua a la izquierda del animal mientras que en el segundo el agua estaba disponible a la derecha. El último día, día 4, se presentaban las dos buretas, izquierda y derecha, simultáneamente. En los dos primeros días el agua estuvo disponible 10 minutos y 7 los dos siguientes.

Histología

Concluido el experimento los animales fueron perfundidos y el tejido nervioso fue sometido al análisis histológico. Dicho análisis se realizó siguiendo el procedimiento descrito en el experimento previo.

Resultados

A dos animales del grupo lesionado y a uno del grupo control se les desprendió la fístula en el transcurso del estudio y, por tanto, fueron eliminados del análisis estadístico.

El análisis conjunto de los datos (ANOVA grupo x sustancia) indica que en la segunda prueba existe un efecto significativo de la variable sustancia [$F(1,14) = 27,13; P < 0.00013$]. Asimismo, si se analizan los grupos por separado esta variable es significativa en la prueba 2 tanto en el grupo experimental [$F(1,7) = 44,11; P <$

0.00029] como en el grupo control [F(1,7) = 6,98; P < 0.033]. En la primera prueba la variable sustancia no es significativa ni en el grupo experimental [F(1,7) = 0,04; P < 0.84] ni en el control [F(1,7) = 0,004; P < 0.94].

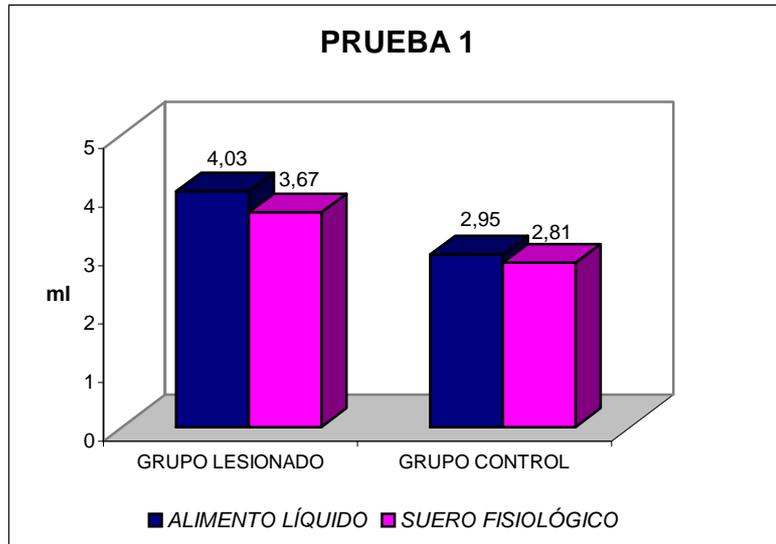


Figura 4.3: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos manifestada por los sujetos de ambos grupos durante la primera prueba de elección en el experimento 11.

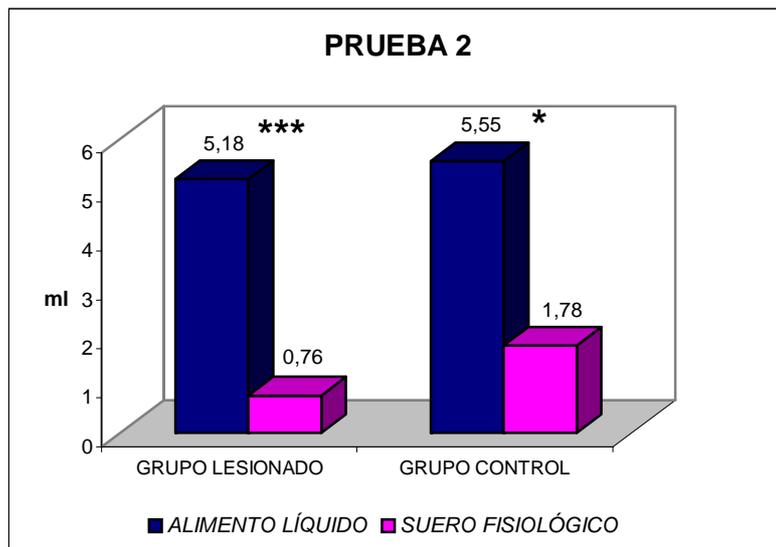


Figura 4.4: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos manifestada por los sujetos de ambos grupos durante la segunda prueba de elección en el experimento 11 (***: p < 0.001; *: p < 0.5).

CAPÍTULO 4

La ingesta total de los estímulos gustativos, por otro lado, no difiere entre los grupos ni en la prueba 1 [$F(1,14) = 2.59$; $P < 0.12$] ni en la prueba 2 [$F(1,14) = 1.94$; $P < 0.18$]. En ambos casos, aunque ingieren significativamente más del estímulo gustativo asociado a la administración intragástrica de nutrientes, la ingesta diaria total tiende a ser equivalente.

Los resultados obtenidos en la histología se muestran en la figura presentada a continuación (figura 4.5).

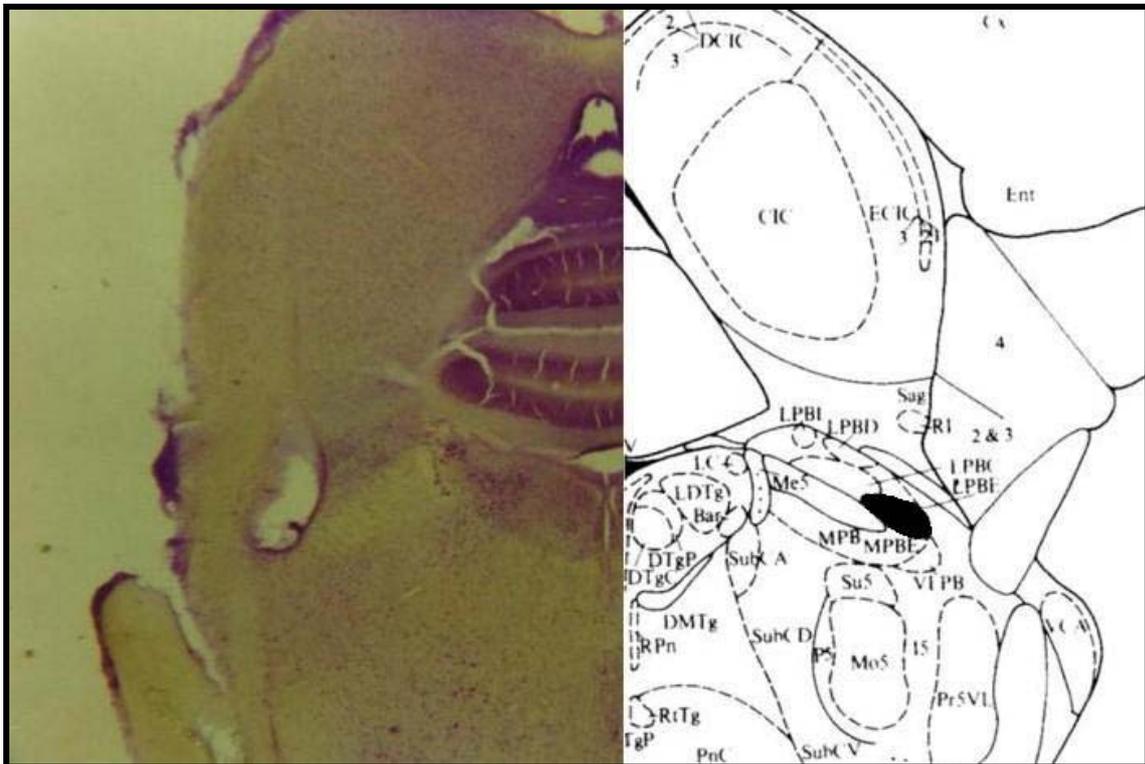


Figura 4.5: La fotografía muestra una lesión representativa de las practicadas en los experimentos 10 y 11 (parte izquierda de la imagen). En el dibujo de la derecha aparece en negro el subnúcleo externo del parabraquial (LPBE: subnúcleo externo del parabraquial).

Discusión

Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran, que como ocurre con la estimulación visceral aversiva (Mediavilla, 1995), la lesión del subnúcleo externo del parabraquial lateral no interfiere en el aprendizaje gustativo de tipo secuencial. En este caso, y como muestra la figura 4.4, los animales lesionados son tan eficaces en el aprendizaje como los sujetos neurológicamente intactos (figura 4.5). En consecuencia, tras varios ensayos de asociación de los estímulos tanto unos como otros manifiestan una preferencia notable por el estímulo gustativo asociado al alimento líquido predigerido administrado intragástricamente.

Esta preferencia por los estímulos asociados a la administración intragástrica de nutrientes predigeridos, por otro lado, confirma, una vez más, el carácter reforzante de dichos alimentos.

Como puede observarse en la figura 4.3, el aprendizaje, tal como ocurría en los experimentos previos presentados en esta serie experimental (experimentos 7 y 9; figuras 3.5 y 3.11), no se observa en la primera prueba de elección tras dos ensayos. En este primer test ni los sujetos lesionados ni los animales neurológicamente intactos muestran preferencia alguna por ninguno de los estímulos gustativos asociados a sus respectivas administraciones. No obstante, esta preferencia se manifiesta significativamente en la segunda prueba de elección tras experimentar dos ensayos adicionales de asociación.

En resumen, los datos aquí presentados junto con los estudios de Mediavilla en relación al aprendizaje aversivo gustativo (Mediavilla, 1995), y los trabajos en los que se lesionan las aferencias vagales (experimentos 7 y 9; Arnedo et al., 1990, 1991, 1993), ponen de manifiesto que la integridad de la vía vago-PBL no es necesaria en el aprendizaje gustativo secuencial. Por tanto, la disociación anatómica establecida a nivel periférico parece mantenerse, al menos, a estos niveles troncoencefálicos.

DISCUSIÓN GENERAL

Los estudios presentados en este capítulo ponen de manifiesto que la destrucción electrolítica del PBLe interrumpe el aprendizaje gustativo en tareas concurrentes con alimentos predigeridos administrados intragástricamente. Estas lesiones, en cambio, no repercuten en el aprendizaje de tipo secuencial en cuyo caso los animales lesionados aprenden la tarea tan eficazmente como los neurológicamente intactos.

La incapacidad para el aprendizaje manifestada por los sujetos con lesiones en el PBLe puede obedecer, a nuestro entender, tanto a una interrupción en la transmisión de información relacionada con los estímulos implicados (gustativos y viscerales) como a un bloqueo del proceso asociativo viscerogustativo provocado por la lesión. Sin embargo, los datos aquí presentados no nos permiten discernir totalmente entre estas alternativas.

Uno de los requisitos que debe cumplir una estructura para que pueda ser considerada como centro de integración viscerogustativa es que en ella converja información de ambas modalidades (Gaston, 1978; Agüero & Puerto, 1986; Arnedo & Puerto, 1986; Gallo & Puerto, 1986; Sakai & Yamamoto, 1998; Berstein, 1999), una condición que, al parecer, cumple el PBLe (Herbert et al., 1990; Yamamoto et al., 1994; Halsell & Travers, 1997; Travers et al., 1999). Si bien la existencia de información visceral en el subnúcleo es conocida desde hace tiempo (Fulwiler & Saper, 1984; Herbert et al., 1990; Yamamoto et al., 1992, 1993, 1994; Sakai & Yamamoto, 1997; Wang et al., 1997), sólo recientemente se ha demostrado la presencia de información gustativa en el PBLe (Halsell & Travers, 1997). En relación con esta última cuestión se ha comprobado que las neuronas del subnúcleo que responden a estimulación de esta naturaleza lo hacen exclusivamente ante estímulos hedónicamente negativos o aversivos, como es el caso de la quinina o el ácido clorhídrico (Yamamoto et al., 1994; Halsell & Travers, 1997; Travers et al., 1999), y procedentes de la cavidad oral posterior (Halsell & Travers, 1997). Estas

CAPÍTULO 4

neuronas además, a diferencia de lo que ocurre con las que responden a estimulación visceral que se localizan preferentemente en la porción externa del subnúcleo y en la parte rostral del tercio medio (Yamamoto et al., 1992, 1993, 1994), se ubican en zonas caudales del PBL e y sobre todo en la fracción interna del mismo (Yamamoto et al., 1994; Halsell & Travers, 1997).

En nuestro trabajo la lesión practicada se localiza a nivel rostral del tercio medio del PBL e (ver figura 4.5), una zona que, según Yamamoto y su grupo, está probablemente implicada en el procesamiento de información visceral dado que se activa específicamente ante estímulos de esta naturaleza, sean reforzantes o aversivos (Yamamoto et al., 1992, 1993, 1994). Estos datos estructurales sugieren, por tanto, que la incapacidad en el aprendizaje observada en los animales lesionados en nuestro trabajo probablemente puede obedecer a un bloqueo en la transmisión de la información visceral.

Por otro lado, la información gustativa que recibe el PBL e en cualquier caso es información de naturaleza aversiva (Yamamoto et al., 1994; Halsell & Travers, 1997; Travers et al., 1999) y nunca, al parecer, estimulación gustativa hedónicamente positiva (Yamamoto et al., 1993, 1994). Así, se ha demostrado que a diferencia de lo que sucede con estímulos como la quinina o el ácido clorhídrico que sí activan el subnúcleo (Yamamoto et al., 1992, 1993, 1994; Halsell & Travers, 1997; Travers et al., 1999), la ingestión de estímulos como la sacarosa, la sacarina o la policososa, fuertemente preferidos por los sujetos, inducen actividad FLI en otros subnúcleos del PBL pero nunca el PBL e; a no ser que esos estímulos se transformen en hedónicamente negativos después de haberlos sometido a un condicionamiento aversivo (Yamamoto et al., 1993, 1994).

Este no parece ser el caso en nuestro trabajo en el cual estímulos gustativos en principio neutros se transforman después del aprendizaje en estímulos claramente preferidos y, por tanto, estímulos que no deben activar el PBL e. Consecuentemente, y de acuerdo con estos estudios es probable que la información gustativa utilizada en nuestros experimentos pudiera no alcanzar este subnúcleo y en ese caso no se daría la

necesaria convergencia estimular, con lo cual la incapacidad observada en el aprendizaje no debería ser atribuida a un déficit asociativo. Por idénticas razones la interrupción del aprendizaje no podría ser atribuída a un bloqueo de la transmisión de información gustativa.

Por tanto, y de acuerdo con los datos de estos autores, si el subnúcleo externo del parabraquial participa en algún tipo de asociación viscerogustativa en todo caso debe estar relacionada con procesos de carácter aversivo (Yamamoto et al., 1993, 1994) pero no con aprendizaje gustativo reforzante como es el abordado en nuestro trabajo. En cualquier caso, entendemos nosotros que estas interpretaciones deben tomarse, por el momento, con el máximo de precaución y cautela.

Los resultados derivados del presente capítulo, por otro lado, son similares a los obtenidos previamente por otros estudios que han intervenido sobre otros sistemas neurales y/o utilizando diferentes tipos de estimulación visceral. Concretamente, se ha demostrado que la destrucción de aferencias vagales impide el aprendizaje concurrente, pero no el secuencial, tanto cuando se utiliza estimulación visceral de naturaleza aversiva (experimentos 6 y 7; Arnedo et al., 1990; 1991, 1993) como si la estimulación visceral es de carácter reforzante (experimentos 8 y 9).

De modo análogo, se ha comprobado que la destrucción electrolítica del PBLe interrumpe el aprendizaje aversivo gustativo cuando el paradigma utilizado es de tipo concurrente y los estímulos viscerales administrados son estímulos rápidamente detectables por el nervio vago (NaCl). En cambio, la lesión del subnúcleo del parabraquial no repercute en el aprendizaje si, en idénticas condiciones, la presentación de los estímulos se realiza de forma secuencial (Mediavilla, 1995).

Globalmente, estos estudios ponen de manifiesto que el aprendizaje gustativo concurrente, cuyo requerimiento principal es la detección rápida de los estímulos viscerales, parece estar mediado por una vía que se origina periféricamente en las neuronas sensoriales del nervio vago, que probablemente incluye el NTS intermedio-caudal, y de la que forma parte el PBLe. Consecuentemente, la destrucción de

CAPÍTULO 4

elementos integrantes de dicha vía hace imposible el aprendizaje en estas circunstancias.

Este circuito neural también parece imprescindible en otros procesos relacionados con la nutrición. Así, se ha demostrado que fármacos, como el 2,5-AM o el MA, que producen estimulación de la ingesta a consecuencia, al parecer, de los déficits energéticos que ocasionan (Calingasan & Ritter, 1993; Ritter et al., 1994; Koegler & Ritter, 1996; Horn & Friedman, 1998a,b), necesitan de la integridad tanto del nervio vago, como del AP/NTS o el PBL e para poder ejercer su acción. Consecuentemente, los efectos de dichos fármacos son bloqueados tanto por la vagotomía o la desaferentación vagal con capsaicina (Ritter, 1994; Ritter et al., 1994) como por la destrucción electrolítica del PBL e (Calingasan & Ritter, 1993) o lesiones químicas que abarquen todo el PBL (Grill et al., 1995).

Otra sustancia implicada en la nutrición que requiere de la integridad de las mencionadas estructuras es la colecistoquinina (CCK), una hormona peptídica que en las últimas décadas ha sido relacionada con la saciedad a corto plazo (se ha sugerido que su liberación durante la ingesta constituye la señal o una de las señales que informan al cerebro sobre la necesidad de finalizar la comida) (Gibbs et al., 1973a,b; Gibbs & Smith, 1992; Brenner & Ritter, 1995; Smith & Gibbs, 1998). Se ha demostrado que la administración intraperitoneal de esta hormona induce actividad FLI tanto en el NTS intermedio-caudal como en el PBL e (Fraser & Davison, 1992; Rowland et al., 1996). Consecuentemente, se ha comprobado que tanto la destrucción del vago (Gibbs et al., 1973b; Smith et al., 1981; Joyner et al., 1993) como la lesión del NTS adyacente al área postrema bloquean el efecto inducido por la mencionada hormona (Kuenzel, 1994; Moran & Schwartz, 1994; Lutz et al., 1998b). Sin embargo, hasta donde sabemos, la implicación del PBL e en la saciedad inducida por la CCK aún no se ha estudiado. No obstante, dado que la vagotomía bloquea la actividad FLI tanto en el subnúcleo como en el NTS es lógico esperar también una participación del PBL e (Fraser & Davison, 1992; Rowland et al., 1996).

El subnúcleo externo del parabraquial lateral proyecta, a su vez, a varias estructuras del prosencéfalo la mayoría de las cuales han sido implicadas en la ingesta de alimento o en aprendizaje interoceptivo (Jia et al., 1994; Caulliez et al., 1996). Así por ejemplo, se ha demostrado que su porción externa envía fibras a estructuras del hipotálamo, entre las que se encuentran el PVN o el HL caudal, y a zonas de la amígdala extendida como el CeL o el NLETLdl (Fulwiler & Saper, 1984; Herbert et al., 1990; Bernard et al., 1993; Aldén et al., 1994; Jia et al., 1994; Bester et al., 1997; Jasmin et al., 1997; Li & Mizuno, 1997).

En relación con estas últimas estructuras Jia y colaboradores utilizando simultáneamente técnicas de degeneración anterógradas (ácido kaínico) y técnicas de marcaje retrógrado (HRP) han puesto de manifiesto que algunos botones terminales de las neuronas del NTS caudal que proyectan al PBL e hacen contacto sináptico con las células que proyectan al CeA, es decir, que muchas neuronas del PBL e que reciben información desde el NTS son las mismas que proyectan posteriormente al CeA o, lo que es lo mismo, que la información desde el NTS puede ser conducida al CeA a través de un relevo monosináptico en el PBL e (Jia et al., 1994).

En consecuencia, se ha demostrado recientemente que tanto la administración intraduodenal de nutrientes como la administración intragástrica o intraperitoneal de 2,5-AM, MP, CCK y bombesina, o la administración oral de fluvoxamina (una agonista de la serotonina) induce actividad FLI, además de en los subnúcleos dorsomedial y medial del NTS y en el PBL e, en el CeL y en el NLETLdl (Ritter et al., 1994; Rowland et al., 1996; Horn & Friedman, 1998a,b; Veening et al., 1998; Wang et al., 1999).

Estos datos sugieren que la vía iniciada en el vago y que parece implicar al NTS y al PBL e puede continuar hasta la subdivisión lateral del CeA y la región dorsolateral del NLETL. Todas ellas parecen formar parte de un sistema que recibe e integra información sensorial visceral y que participa en determinados procesos relacionados con la nutrición (Fulwiler & Saper, 1984; Leslie et al., 1992; Bernard et

CAPÍTULO 4

al., 1993; Olson et al., 1993; Aldén et al., 1994; Jia et al., 1994; Ritter & Hutton, 1995; Chamberlin et al., 1999; Scharrer, 1999).

Consecuentemente, con esta idea Li, Rowland y asociados han demostrado que la destrucción del PBLc con ácido iboténico, una manipulación que atenúa el efecto en la ingesta inducido por agonistas de la serotonina (d-fenfluramina), elimina la FLI inducida por estos productos tanto en el CeA, especialmente en el CeL, como en el NLETL, y especialmente en la subdivisión dorsolateral. Esto sugiere que la activación de esos núcleos tras la aplicación periférica de dexfenfluramina debe ser indirecta y mediada por este subnúcleo del PB y, por tanto, el efecto anoréctico de este fármaco podría estar mediado, en parte, por la vía PBLc-CeA/NLET (Li et al., 1994; Rowland et al., 1996). Esto, no obstante, no significa que otras estructuras no estén implicadas en dicho efecto. De hecho, la lesión química del PBLc atenúa pero no elimina la anorexia inducida por la dexfenfluramina (Li et al., 1994).

Otros trabajos sugieren, asimismo, que la vía PBLc-CeL/NLETldl puede ser importante en el efecto de los opioides sobre la ingesta. Numerosos estudios han demostrado que estas sustancias están implicadas en la modulación de la conducta ingestiva tanto en humanos como en animales (Robert et al., 1991; Papadouka & Carr, 1994; Zhang M. et al., 1998). Consecuentemente, se ha comprobado que la administración periférica o central de agonistas de receptores opiáceos (μ , κ o δ) incrementa la ingesta de manera significativa mientras que la administración de antagonistas como la naloxona disminuye la ingesta a corto plazo (Robert et al., 1991; Papadouka & Carr, 1994; Noel & Wise, 1995; Bodnar, 1996; Gosnell & Levine, 1996; Kotz et al., 1997; Zhang M. et al., 1998).

En este mismo sentido estudios recientes parecen poner de manifiesto que los efectos orexigénicos de los opioides endógenos están mediados principalmente por receptores μ (Papadouka & Carr, 1994; Bodnar, 1996; Kotz et al., 1997; Giraudo et al., 1998; Zhang M. et al., 1998) y receptores κ (Papadouka & Carr, 1994; Bodnar, 1996) cuyas concentraciones, según se ha demostrado en las últimas décadas, son muy significativas, además de en el NTS, en el PBLc (Lynch et al.,

1985; Wolinsky et al., 1996; Kotz et al., 1997; Chamberlin et al., 1999). En el PBL_e los receptores mu se localizan fundamentalmente en las dendritas de neuronas que posteriormente proyectan al núcleo central de la amígdala, un núcleo, que como el propio PBL_e, parece importante tanto en la vía de procesamiento visceral sensorial como en la regulación de la conducta ingestiva (Fulwiler & Saper, 1984; Bernard et al., 1993; Aldén et al., 1994; Ritter & Hutton, 1995; Chamberlin et al., 1999; Scharrer, 1999).

Así pues, estos datos sugieren que la información relacionada con distintos aspectos de la nutrición puede dirigirse desde el PBL_e hacia el CeA y el NLET. Si esta vía está implicada también en el aprendizaje gustativo concurrente es algo que está por dilucidar.

Los trabajos presentados en este capítulo, junto con los estudios realizados en el ámbito del aprendizaje gustativo y estudios de nutrición parecen poner de manifiesto, por otro lado, que el subnúcleo externo del PBL participa tanto en procesos de naturaleza aversiva como procesos de carácter reforzante.

Esta idea está apoyada por estudios inmunohistoquímicos, realizados fundamentalmente por Yamamoto y su grupo, que muestran que el PBL_e tiende a activarse tanto ante estimulación visceral, reforzante o aversiva (Yamamoto et al., 1992, 1993, 1994; Sakai & Yamamoto, 1997; Wang et al., 1999), como ante estímulos hedónicamente negativos como la quinina o el HCl (Yamamoto et al., 1993, 1994). Esta información, no obstante, parece estar segregada dentro del subnúcleo. Así mientras la información puramente visceral parece concentrarse en la parte rostral del tercio medio del PBL_e la relacionada con la naturaleza aversiva de los estímulos gustativos lo hace en la parte caudal del subnúcleo (Yamamoto et al., 1992, 1993, 1994; Sakai & Yamamoto, 1997).

Otros datos apoyan también una implicación del PBL_e en procesos de carácter recompensante. Así, recientemente, se ha demostrado que la estimulación eléctrica del

CAPÍTULO 4

subnúcleo en asociación con la ingestión de un estímulo gustativo desencadena preferencias por el mismo en posteriores presentaciones (Simon, 1996).

En este sentido, datos relacionados con los péptidos opioides sugieren una posible implicación del PBL en procesos de índole reforzante. Numerosos estudios sugieren que la participación de los opiáceos en la ingesta está relacionada con una potenciación de las cualidades recompensantes o hedónicamente positivas de los alimentos. Es decir, que estos productos incrementan la ingesta porque acentúan las características agradables o positivas de los alimentos (Morley, 1989; Leibowitz, 1992; Parker et al., 1992; Levine et al., 1995; Glass et al., 1996; Lindén Hirschberg, 1998; Yamamoto et al., 1998). En consecuencia con esta idea, se ha demostrado que los agonistas de receptores opioides son más efectivos en incrementar una comida apetitosa que una no apetitosa (Yamamoto et al., 1998) o una solución dulce (sacarina, sacarosa) que una neutra (agua) o aversiva (quinina) (Levine et al., 1995; Yamamoto et al., 1998). Por el contrario, los antagonistas de receptores opioides disminuyen la ingesta de soluciones dulces o alimentos altamente preferidos por los animales mucho más significativamente que alimentos no preferidos/no agradables, o soluciones neutras (Parker et al., 1992; Levine et al., 1995; Glass et al., 1996; Yamamoto et al., 1998).

Por otro lado, mediante el test de reactividad gustativa, una prueba que permite medir la palatabilidad o valor apetitivo/aversivo de los estímulos gustativos (Grill & Norgren, 1978; Berridge, 2000), se ha demostrado que la naltrexona reduce las propiedades hedónicas positivas de la sacarosa sin modificar la palatabilidad de la solución de quinina (Parker, et al., 1992; Levine et al., 1995; Yamamoto et al., 1998). En cambio, tanto la ingesta como el patrón de reactividad gustativa hedónicamente positiva se incrementan con la administración de morfina (sistémica o intraventricular) sin aumentar las reacciones aversivas (Yamamoto et al., 1998).

La palatabilidad del sabor, en humanos y animales, no es una dimensión fija del alimento. Por el contrario, se ha demostrado que, entre otros factores, depende del estado de privación del sujeto. Así, cuanto más motivado fisiológicamente esté el

animal más recompensante le resultará el alimento y viceversa (Berridge, 1991; Hyde & Witherly, 1993; Carr & Papadouka, 1994; Berridge, 1996; Hetherington, 1996; Swithers, 1996; Nader et al., 1997).

Recientemente, se ha demostrado que las concentraciones de receptores opioides en el PBL_e se alteran durante la restricción crónica de alimento (Wolinski et al., 1996). Así, se ha demostrado que en esta situación la concentración de receptores μ en el subnúcleo disminuye notablemente (un 25 %) mientras se incrementan en un 20 % las de receptores kappa (Carr, 1996; Wolinsky et al., 1996). Por consiguiente, esta regulación creciente y decreciente de los receptores en el PBL_e podría estar relacionada con la potenciación de la palatabilidad durante la privación. Curiosamente, además, esta regulación de los receptores ante la restricción alimenticia parece ocurrir también en el CeA (disminuyen los receptores μ) y en el NLET (se incrementan los receptores kappa) (Carr, 1996; Wolinsky et al., 1996); sugiriendo, una vez más, la relevancia de la vía PBL_e-CeA/NLET en procesos relacionados con la nutrición.

En conclusión, podemos afirmar que los datos presentados en este capítulo apoyan una implicación del PBL_e en el aprendizaje gustativo concurrente de naturaleza reforzante. Esta implicación, según los datos de diversos autores, puede estar más relacionada con el procesamiento de información visceral que con procesos de índole asociativa, aunque esta es una problemática que deberá ser estudiada en detalle.

Por otro lado, estos datos confirman que la disociación anatómica y funcional establecida periféricamente tanto en el ámbito del aprendizaje aversivo gustativo (Arnedo et al., 1990, 1991, 1993) como en los estudios aquí presentados (capítulo 3), se mantiene también, al menos, a nivel troncoencefálico. Consecuentemente, tanto la integridad de las aferencias vagales como del subnúcleo externo del parabraquial lateral es necesaria en la modalidad de aprendizaje gustativo en la que se requiere una detección y procesamiento rápido de los estímulos viscerales (aprendizaje concurrente). En cambio, dicha integridad no es esencial en el caso de que la detección y

CAPÍTULO 4

procesamiento pueda llevarse a cabo de manera más demorada (aprendizaje secuencial) en cuyo caso otras estructuras deben estar implicadas.

DISCUSIÓN FINAL

DISCUSIÓN FINAL

El estudio de los mecanismos que controlan la ingesta de alimento constituye un tema de una extraordinaria importancia no sólo científica sino también clínica, particularmente, con objeto de prevenir y tratar desórdenes como la obesidad, la bulimia o la anorexia nerviosa; todos ellos trastornos cuya incidencia, al menos en las sociedades occidentales, se incrementa día a día (Björntorp, 1995; Felder & Golay, 1995; Penicaud et al., 1996; Rowland et al., 1996; Lindén-Hirschberg, 1998; Porte et al., 1998; Walsh & Devlin, 1998; Jéquier & Tappy, 1999; Scharrer, 1999).

Trabajos realizados, fundamentalmente en las últimas décadas, han permitido demostrar que una variedad de factores biológicos, psicológicos, sociales y culturales interaccionan entre sí de una manera muy compleja para determinar la ingesta en los individuos (De Castro, 1991, 1994, 1996; Davidson, 1993; Rowland et al., 1996; Reid & Hetherington, 1997; Walsh & Devlin, 1998).

Desde la perspectiva fisiológica las investigaciones realizadas han puesto de manifiesto que este proceso está gobernado por múltiples y complejos mecanismos que implican a estructuras y sustancias tanto centrales como periféricas (Martin et al., 1991; Le Magnen, 1992; Blundell et al., 1996; Schwartz & Moran, 1996; Reid & Hetherington, 1997; Lindén Hirschberg, 1998; Smith, 1998a,b; Woods et al., 1998b).

En relación con todo ello se ha demostrado, asimismo, que la regulación de la ingesta ocurre en alianza y está, en parte, determinada por los procesos acontecidos durante la digestión (Covasa & Ritter, 1999). Estos eventos, generalmente, suelen ser clasificados en varias fases dependiendo del segmento del tubo digestivo que es estimulado por el alimento. Así, se habla de una fase cefálica, una fase gástrica y una fase intestinal (Richardson et al., 1977; Naim et al., 1978; Brand et al., 1982). Con respecto a la fase cefálica se ha comprobado que las respuestas desencadenadas por la estimulación de los receptores orofaríngeos son respuestas reflejas rápidas,

DISCUSIÓN FINAL

mediadas por el nervio vago y que afectan no sólo al sistema digestivo sino que repercuten, igualmente, sobre otros sistemas ajenos a él (Pavlov, 1910; Powley, 1977; Puerto & Molina, 1977; Brand et al., 1982; Giduck et al., 1987; Louis-Sylvestre, 1987; Woods, 1991; Katschinski et al., 1992; Jansen, 1994; Karhunen et al., 1996; Teff & Engelman, 1996a,b; Naruse et al., 1999; Picard et al., 1999; Teff & Townsend, 1999; LeBlanc, 2000; Teff, 2000).

Específicamente, la fase cefálica de la digestión se define como el conjunto de cambios fisiológicos, endocrinos y autonómicos, desencadenados principalmente por la degustación/olfacción del alimento pero también por la visión de comida o cualquier circunstancia aprendida asociada con ella (Pavlov, 1910; Powley, 1977; Puerto & Molina, 1977; Brand et al., 1982; Giduck et al., 1987; Louis-Sylvestre, 1987; Woods, 1991; Katschinski et al., 1992; Jansen, 1994; Karhunen et al., 1996; Teff & Engelman, 1996a,b; Teff & Townsend, 1999). Entre las respuestas acontecidas durante esta fase cabe mencionar, por ejemplo, la liberación de sustancias importantes para la digestión (saliva, gastrina, ácido gástrico, enzimas, hormonas, etc.) así como la incitación de cambios relacionadas con el funcionamiento del tubo digestivo, en particular, y del organismo, en general (Katschinski et al., 1992; Picard et al., 1999; Katschinski, 2000; Konturek & Konturek, 2000; LeBlanc, 2000; Mattes, 2000; Teff, 2000). Así, se ha demostrado que en el transcurso de la fase cefálica se desencadena, entre otros eventos, un incremento en la actividad motora gástrica, un aumento en la respuesta cardíaca y el cociente respiratorio, cambios en el transporte, absorción y metabolismo de los nutrientes, cambios en el flujo biliar, etc (Giduck et al., 1987; Louis-Sylvestre, 1987; Stern et al., 1989; Katschinski et al., 1992; McGregor & Lee, 1995, 1998; Naruse et al., 1999; Picard et al., 1999; Teff & Townsend, 1999; Katschinski, 2000; Konturek & Konturek, 2000; LeBlanc, 2000; Mattes, 2000; Teff, 2000).

Generalmente, se considera que las respuestas ocurridas durante la fase cefálica de la digestión son respuestas fisiológicas anticipadas que preparan al canal gastrointestinal para recibir a los alimentos e iniciar su transformación inmediata. De esta manera se optimiza la digestión, absorción y utilización de los nutrientes que

llegan al tubo digestivo (Pavlov, 1910; Powley, 1977; Brand et al., 1982; Giduck et al., 1987; Proietto et al., 1987; McGregor & Lee, 1995; Teff & Engelman, 1996a; Karhunen et al., 1997; Naruse et al., 1999; Teff & Townsend, 1999; Teff, 2000).

La relevancia de estos mecanismos en la digestión, en particular, y en la nutrición, en general (Brand et al., 1982), se pone de manifiesto cuando el alimento es introducido directamente en la cavidad gástrica obviando o sobrepasando los receptores orosensoriales (Puerto, 1977; Teff et al., 1993b; Cecil et al., 1998; Stratton & Elia, 1999; Teff & Townsend, 1999). En esta situación se ha demostrado que se produce una cascada de alteraciones que no se limitan a los procesos digestivos (demoras en la digestión, aceleración vaciado gástrico...) sino que afectan igualmente a funciones relacionadas con la absorción o el metabolismo (Pavlov, 1910; Molina et al., 1977; Rothwell & Stock, 1978, 1979; Yamashita et al., 1993; Ramírez et al., 1997; Cecil et al., 1998, 1999; LeBlanc, 2000). Así por ejemplo, se ha demostrado que la administración intragástrica de alimento resulta en una hiperglucemia e hiperinsulemia pronunciada que se acompaña de una disminución en la tasa de desaparición de la glucosa (Proietto et al., 1987; Teff et al., 1993b; Teff & Townsend, 1999; Teff, 2000).

Las consecuencias negativas de la eliminación de esta fase de la digestión se ponen de manifiesto, asimismo, en estudios que demuestran que la administración intragástrica de alimentos naturales constituye un potente medio para establecer aversiones gustativas condicionadas; un hecho demostrado previamente por otros (Deutsch et al., 1976; Puerto et al., 1976a, b; Molina et al., 1977; Puerto, 1977; Puerto & Molina 1977; Ramírez et al., 1997; Sclafani et al., 1999) y en reiteradas ocasiones en el presente trabajo (experimentos 2, 6 y 7).

Esta aversión, por otro lado, se ha propuesto como mecanismo explicativo de la reducción en la ingesta observada tanto en el experimento 1 como en numerosos estudios sobre la saciedad nutritiva, los cuales, examinan la relevancia de los distintos segmentos del tubo digestivo en estos procesos mediante administraciones intragástricas o intraintestinales de nutrientes (Kohn, 1951; Berkun et al., 1952;

DISCUSIÓN FINAL

Miller & Kessen, 1952; Smith & Duffy, 1955, 1957; Satinoff & Stanley, 1963; Balagura & Coscina, 1969; Jordan, 1969; Yin & Tsai, 1973; Houpt & Houpt, 1975; Glick & Modan, 1977; Novin et al., 1979; Maggio & Koopmans, 1987; Woltman & Reidelberger, 1995; Castiglione et al., 1998; Foster et al., 1998; Chapman et al., 1999; Stratton & Elia, 1999). De hecho, las aversiones condicionadas no han sido demostradas sólo con alimentación intragástrica. Por el contrario, resultados similares pueden observarse en estudios realizados con alimentación intrainestinal. Así por ejemplo, Ramírez y asociados han comprobado recientemente que la administración intraduodenal de grasas asociada a la ingestión oral de sacarosa produce un fuerte rechazo a la misma en posteriores presentaciones (Ramírez et al., 1997).

La aversión inducida con alimentación intragástrica en los estudios mencionados y en los aquí presentados contrastan con los datos derivados de otros trabajos en los que se informa del establecimiento de preferencias gustativas tras la administración intragástrica de nutrientes naturales (Holman, 1968; Sclafani & Nissenbaum, 1988; Lucas & Sclafani, 1989, 1996b, 1999a,b; Drucker et al., 1993; Sclafani et al., 1993, 1996; Ackroff & Sclafani, 1994; Ramírez, 1994; Sclafani & Lucas, 1996; Pérez et al, 1996, 1998, 1999; Warwick & Weingarten, 1995; Azzara & Sclafani, 1998; Lucas et al., 1998a,b). Entre los dos grupos de trabajos, no obstante, se hallan diferencias notables que muy probablemente explican los desacuerdos encontrados.

El primero de estos trabajos fue presentado por Holman a finales de la década de los sesenta (Holman, 1968) con un paradigma de condicionamiento luego utilizado por Puerto y asociados en sus estudios (Puerto et al., 1976a, b). En este trabajo el autor informaba del establecimiento de preferencias por estímulos gustativos asociados a la administración intragástrica de nutrientes. Una característica importante del citado trabajo es que los sujetos experimentales tenían experiencia previa (oral) con la sustancia que posteriormente se utilizaba en las administraciones intragástricas (leche). Este hecho, como ya interpretaron Puerto y asociados, podía facilitar posteriormente el reconocimiento de las consecuencias

beneficiosas (nutritivas) de estos productos lo que determinaría su preferencia por ellos en el propio experimento (Deutsch et al., 1976; Puerto et al., 1976a; Puerto, 1977).

Esta interpretación es apoyada por trabajos realizados años más tarde por Cytawa y colaboradores (1972). En estos estudios los autores sometían a los sujetos experimentales a una tarea instrumental consistente en presionar una palanca para obtener alimento. Dicha tarea se desarrollaba en tres ciclos consecutivos de cinco días durante los cuales las características de la situación experimental se modifican parcialmente. Los 5 primeros días del experimento cada vez que el animal presionaba la palanca recibía intragástricamente 5 ml de una dieta líquida. En los 5 días siguientes la situación experimental cambiaba y la dieta se presentaba oralmente. En un último ciclo el alimento, de nuevo, era administrado intragástricamente (Cytawa et al., 1972).

Los resultados obtenidos en el estudio pusieron de manifiesto que durante el primer bloque de 5 días la tasa de respuesta del animal era mínima (cerca a cero) a diferencia de lo que ocurría en los dos periodos siguientes de 5 días. Tanto en el bloque de alimentación oral como en el segundo bloque de alimentación intragástrica la tasa de respuesta se incrementaba de manera significativa. Existía, pues, una notable diferencia entre la conducta manifestada por los animales en el primer bloque de alimentación intragástrica y el segundo, es decir, antes y después de la experiencia oral con el alimento. Parece, por tanto, que el reforzamiento oral que ofrece el alimento es transferido al segundo periodo de alimentación intragástrica cambiando la conducta de los sujetos drásticamente (Cytawa et al., 1972).

El primer bloque de este estudio, a su vez, confirma el efecto aversivo producido por la alimentación intragástrica. Cuando el animal no tiene experiencia previa que facilite el reconocimiento de consecuencias a largo plazo de las sustancias, la tasa de respuesta es prácticamente nula sugiriendo un componente nocivo en esta forma de presentación de los nutrientes (Cytawa et al., 1972).

DISCUSIÓN FINAL

Estos datos, asimismo, son comparables con algunos resultados obtenidos por Martin Jordan en sus trabajos. Este autor afirmaba que, en estudios preliminares, cuando los animales no eran habituados a las administraciones intragástricas de las dietas antes de ser sometidos a los experimentos, la tasa de respuesta en tareas instrumentales para obtener alimento intragástrico era muy baja en relación a la observada cuando dichos animales sí pasaban por esa experiencia. Este descenso en la tasa de respuesta fue interpretado por el propio autor en términos de malestar producido por las mencionadas administraciones (Jordan, 1951).

La idea de que pueden ocurrir cambios en la reacción del tubo digestivo a dietas con las que se tiene experiencia previa es apoyada por estudios recientes realizados por Covasa y Ritter. Estos autores han demostrado que la sensibilidad de la mucosa intestinal a la administración intragástrica de grasas se reduce en sujetos que previamente han sido mantenidos con dietas ricas en este macronutriente, en comparación a los que han sido alimentados con dietas variadas bajas en este componente (Covasa & Ritter, 1999).

Así pues, los datos de estos estudios, en conjunto, sugieren que el reconocimiento de la administración intragástrica como recompensante en el trabajo de Holman puede depender de factores a largo plazo resultado de las administraciones. De hecho, el propio Holman afirmaba que en sus estudios las preferencias condicionadas producidas por los alimentos intragástricos no siempre eran fáciles de conseguir y que, a menudo, se extinguían con facilidad (Holman, 1968).

Por otro lado, estos trabajos permiten establecer una importante disociación, de interés para nuestros estudios. Es decir, los nutrientes administrados intragástricamente poseen, por un lado, efectos aversivos a corto plazo consecuentes de su llegada al estómago en circunstancias inadecuadas (por obviar la fase cefálica de la digestión). Por otro lado, dichos alimentos pueden llegar a poseer efectos recompensantes a largo plazo, consecuentes de su valor energético o nutritivo que potencialmente contribuye a restablecer un desequilibrio homeostático. A todo ello

debe unirse la facilitación que puede producirse en la digestión de los alimentos cuando la privación es muy duradera de modo que se incrementan las secreciones digestivas, y por lo tanto, la adecuación de los alimentos a la fisiología del sistema digestivo; una compensación inadvertida a la ausencia de la fase cefálica.

El establecimiento de preferencias gustativas condicionadas a la administración intragástrica de alimentos naturales ha sido logrado, no obstante, más recientemente y fundamentalmente por Anthony Sclafani y su grupo (Sclafani & Nissenbaum, 1988; Lucas & Sclafani, 1989, 1996b, 1999a,b; Drucker et al., 1993; Sclafani et al., 1993, 1996, 1999; Ackroff & Sclafani, 1994; Pérez et al, 1996, 1998, 1999; Sclafani & Lucas, 1996; Warwick & Weingarten, 1996; Azzara & Sclafani, 1998; Lucas et al., 1998a,b).

En los estudios de este autor el paradigma de condicionamiento utilizado, generalmente, es similar al usado por Holman y Puerto (Holman, 1968; Puerto et al., 1976a, b) pero con varias modificaciones importantes. Específicamente, la ingesta de un estímulo gustativo (que los autores denominan Estímulo Condicionado Positivo) es asociada a la administración intragástrica de un alimento (glucosa, fructosa, policoso o grasas) mientras que la ingestión de un estímulo gustativo diferente (denominado Estímulo Condicionado Negativo) se asocia a la administración intragástrica de agua. Esta asociación estímulo gustativo-estímulo visceral se realiza de forma que, por cada ml de estímulo gustativo que ingiere oralmente el animal recibe intragástricamente 1-2 ml de agua o alimento líquido según proceda. Cada uno de estos estímulos se presenta en días alternativos durante bloques de cuatro o seis días denominados *días de entrenamiento*, en los que el animal recibe asociaciones estímulo gustativo-administración intragástrica de nutrientes los días impares y estímulo gustativo-administración de agua los días pares. Después del entrenamiento los sujetos pasan por un período de dos días (*días test*) en los que ambos estímulos gustativos se presentan simultáneamente, de forma que los animales deben elegir entre ellos y durante los cuales cada uno sigue emparejado con su respectiva administración intragástrica (Sclafani & Nissebaum, 1988; Sclafani et al., 1993,

DISCUSIÓN FINAL

1996; Sclafani & Lucas, 1996; Azzara & Sclafani, 1998; Lucas et al., 1998a; Pérez et al., 1998).

Las asociaciones estímulo gustativo-administración intragástrica se llevan a cabo, generalmente, durante 20-23 horas al día (Sclafani & Nissebaum, 1988; Sclafani et al., 1993, 1996; Sclafani & Lucas, 1996; Azzara & Sclafani, 1998; Lucas et al., 1998a; Pérez et al., 1998) y en todo este periodo de tiempo el animal suele disponer de comida sólida *ad libitum* (Sclafani & Nissebaum, 1988; Sclafani et al., 1993, 1996; Sclafani & Lucas, 1996; Azzara & Sclafani, 1998; Lucas et al., 1998a). Cada ciclo de seis u ocho días suele repetirse durante varias veces (2, 3, 4 y, en algunos estudios 5) con lo que el animal puede estar sometido a las asociaciones, aproximadamente, durante un mes y en algunas ocasiones más (Sclafani & Nissebaum, 1988; Sclafani et al., 1993, 1996; Sclafani & Lucas, 1996; Azzara & Sclafani, 1998; Lucas et al., 1998a).

En general, los resultados que los autores obtienen en esos estudios son los siguientes. En el primer ciclo los animales suelen mostrar preferencia por el estímulo condicionado negativo (el asociado a la administración intragástrica de agua) durante el periodo de entrenamiento (Lucas & Sclafani, 1989, 1996, 1999b; Sclafani et al., 1993; Azzara & Sclafani, 1998; Lucas et al., 1998a; Sclafani et al., 1999) mientras que durante el test la preferencia por ambos estímulos gustativos (positivo y negativo) es semejante cuando no superior la del estímulo asociado a la administración intragástrica de agua (Lucas & Sclafani, 1989, 1996b; Sclafani et al., 1993; Sclafani et al., 1999). Sin embargo, a medida que las asociaciones estímulo gustativo-estímulo visceral se repiten (ciclos 2, 3, 4 o 5) la preferencia sobre el estímulo positivo va incrementándose hasta que se sitúa muy por encima del estímulo condicionado negativo (Lucas & Sclafani, 1989, 1996b; Sclafani et al., 1993; Ackroff & Sclafani, 1994; Azzara & Sclafani, 1998; Lucas et al., 1998a).

A nuestro entender, en estos trabajos se introducen diversas variables que pueden explicar los resultados. En primer lugar, generalmente, los alimentos utilizados son alimentos muy diluidos (grasas al 7-14,5 %, maltodextrina, glucosa,

maltosa y fructosa al 16 %, policosa al 0,5-32 %) que son diluidos aún más con el líquido ingerido por vía oral (Sclafani & Nissembaum, 1988; Sclafani et al., 1993, Ackroff & Sclafani, 1994; Lucas & Sclafani, 1996b, 1999a; Pérez et al., 1996, 1998, 1999; Azzara & Sclafani, 1998; Lucas et al., 1998b). Esto significa que el contenido calórico que pueda recibir el animal en cada episodio de ingestión de estímulo gustativo es, al menos en algunos casos, ínfimo y, por tanto, la necesidad de secreciones gastrointestinales para su digestión es mucho menor. De acuerdo con esta idea se ha demostrado que la preferencia por estímulos gustativos asociados con la administración intragástrica de carbohidratos se observa sólo cuando la concentración de estos últimos es muy baja pero no cuando dicha concentración se incrementa (Ramírez, 1997a).

En estos estudios, además, la digestión de los nutrientes es favorecida por el uso frecuente de productos parcialmente hidrolizados como la policosa (Sclafani & Nissembaum, 1988; Sclafani et al., 1996; Sclafani & Lucas, 1996) o alimentos en emulsión (grasas), es decir, alimentos que han sido previamente fraccionados (Lucas & Sclafani, 1989).

En segundo lugar, y sobre todo, el estímulo gustativo ofrecido a los sujetos experimentales es invariablemente endulzado con sacarina (que suelen ingerir también durante el preentrenamiento) para hacerlo más apetitivo (Lucas & Sclafani, 1989, 1996; 1999a,b; Ackroff & Sclafani, 1994; Pérez et al., 1996; Sclafani et al., 1996; Sclafani & Lucas, 1996; Azzara & Sclafani, 1998; Lucas et al., 1998a,b; Pérez et al., 1999). Existen datos que demuestran que la sacarina, aunque no tiene valor energético, es una sustancia que desencadena algunas respuestas de la fase cefálica (Berthoud et al., 1980; Louis-Sylvestre, 1983; Woods & Berstein, 1980; Woods, 1991). Por tanto, al utilizarla como estímulo gustativo se están determinando inadvertidamente los resultados.

Esta capacidad de la sacarina para provocar la fase cefálica, por otro lado, podría explicar porqué administraciones intragástricas de nutrientes que son eficaces para establecer preferencias gustativas condicionadas o para incrementar la ingesta

DISCUSIÓN FINAL

de fluidos cuando se usa esta sustancia como estímulo gustativo no sean eficaces cuando el producto utilizado es agua saborizada (Ackroff & Sclafani, 1994; Ramírez, 1994, 1997b).

Más aún, otro factor que podría justificar los resultados de los estudios de Sclafani es que los sujetos disponen de alimento sólido durante todo el experimento (Sclafani & Nissebaum, 1988; Sclafani et al., 1993, 1996; Azzara & Sclafani, 1998; Lucas et al., 1998a); circunstancia que muy probablemente oscurece los datos obtenidos. Por un lado, el animal con toda seguridad no tiene el estómago vacío cuando recibe la administración intragástrica de nutrientes. De hecho estudios previos han demostrado que la mayor parte del líquido que ingieren los animales en situaciones de ingesta libre ocurre durante la ingestión de alimento (Kissileff, 1969). Esto quiere decir que los posibles efectos aversivos de los nutrientes intragástricos son notablemente atenuados por la presencia de alimento en la cavidad gástrica.

Por otro lado, los alimentos sólidos tomados por vía oral desencadenan la fase cefálica, lo que significa que el estómago cuenta con las secreciones necesarias para la recepción de los nutrientes, tanto los que han pasado por la cavidad orofaríngea como los que llegan por vía enteral. Por tanto, el efecto aversivo de la administración intragástrica de nutrientes, si es que llega a producirse en estas condiciones experimentales, es enmascarado por la presencia de otros alimentos en el estómago y por el propio desencadenamiento de la fase cefálica. Así, es razonable que la administración de nutrientes sea percibida por el sujeto como recompensante dadas sus características nutritivas. Puesto que en estas circunstancias la fase cefálica es provocada por el alimento sólido, la aversión no tiene porque aparecer.

En cuarto y último lugar, a diferencia de nuestros estudios y de los realizados por Puerto y asociados, la asociación estímulo gustativo-estímulo visceral se lleva a cabo durante múltiples ensayos al día (Sclafani & Nissebaum, 1988; Sclafani et al., 1993, 1996; Sclafani & Lucas, 1996; Azzara & Sclafani, 1998; Lucas et al., 1998a) y durante intervalos de tiempo muy prolongados, a veces, hasta de dos meses (Lucas & Sclafani, 1989). Este hecho facilita, por un lado, que el estómago pueda habituarse a

la situación experimental y, por otro, que el animal puede aprender los efectos positivos a largo plazo (efectos nutritivos) de los alimentos administrados intragástricamente. De hecho, en los trabajos de estos autores los efectos recompensantes, por lo general, no se detectan nunca en los primeros ciclos de emparejamientos; siempre ocurren a largo plazo y tras múltiples asociaciones de ambos estímulos. En los primeros ciclos, incluso en estas condiciones experimentales, la tendencia es obtener rechazos a los estímulos gustativos asociados a los nutrientes intragástricos (Lucas & Sclafani, 1989; Sclafani et al., 1993, 1999), hecho que apoya considerablemente nuestros datos y nuestra interpretación de los mismos.

Un estudio realizado por Lucas y Sclafani es especialmente ilustrativo de lo expuesto (Lucas & Sclafani, 1989). El primer experimento de este trabajo trata de poner a prueba el valor reforzante de la administración intragástrica de grasas en una situación de condicionamiento a corto plazo idéntica a la utilizada por Holman, con la excepción de que el entrenamiento es repetido durante tres ciclos. A pesar de utilizar sacarina como estímulo gustativo (cuyos efectos sobre la fase cefálica han sido demostrados por varios autores) y de utilizar alimentos en emulsión y muy diluidos (grasas al 7 %), los animales muestran un rechazo al estímulo positivo (el asociado con los nutrientes) durante los días 1 y 3 del primer ciclo y no muestran preferencia por el mismo durante el test (días 5 y 6). Sólo cuando este tratamiento se ha repetido tres veces (y los animales cuentan con sobrada información sobre los efectos positivos-nutritivos a largo plazo de la administración intragástrica) los sujetos muestran una cierta preferencia, significativa por dicho estímulo positivo. Es decir, en conjunto, estos datos están más en consonancia con efectos aversivos de los nutrientes (como ha demostrado Puerto y asociados y como se ha demostrado en el presente trabajo) que con efectos positivos.

Mas aún, cuando estos autores llevan a cabo estos condicionamientos en un paradigma que denominan a largo plazo (es decir múltiples asociaciones E gustativo-E visceral a lo largo de todo el día) utilizando como estímulo gustativo agua (que no sacarina) no logra establecer preferencias por el estímulo positivo como ocurre en los

DISCUSIÓN FINAL

otros estudios a pesar de las múltiples asociaciones y a pesar de que el animal cuenta con alimento sólido durante todo el tiempo (alimento que, por un lado, está desencadenando la fase cefálica y, por otro, puede sesgar los datos dado que el estómago no está vacío cuando el animal ingiere y recibe la administración intragástrica). Sólo cuando en este paradigma, y utilizando los mismos animales (lo que significa que los sujetos pasan por aproximadamente dos meses de asociaciones), introduce la sacarina como estímulo gustativo logra establecer las preferencias por el estímulo positivo.

En conclusión, puede afirmarse que el procedimiento utilizado por Sclafani y su grupo no es comparable con el utilizado en el presente trabajo. En este último, la fase cefálica de la digestión es suprimida radicalmente y, por tanto, sus repercusiones se pueden valorar con precisión. En cambio, en los estudios de Sclafani y asociados las secreciones cefálicas están presentes inadvertidamente; una manipulación que cuestiona la interpretación de sus datos que habrían quedado contaminados por el procedimiento experimental utilizado.

Análogas observaciones a las señaladas para los estudios de Sclafani pueden aplicarse a otros trabajos en los que, administrando alimentos naturales en diferentes cavidades del tracto gastrointestinal se evitan las aversiones condicionadas (Liebling et al., 1975; Tordoff & Friedman, 1986; Ramírez, 1997b). En primer lugar, generalmente los animales disponen de alimento sólido durante todo el día, incluido el periodo que dura el test (Liebling et al., 1975; Tordoff & Friedman, 1986; Ramírez, 1994). Este hecho conlleva con toda seguridad la presencia de alimento en el estómago, lo que habría inducido la fase cefálica y seguramente atenuado los posibles efectos producidos por los nutrientes. En segundo lugar, estos estudios casi sin excepción utilizan sacarina como estímulo gustativo ofrecido en el condicionamiento (Liebling et al., 1975; Ramírez, 1994; 1997b). Dado que esta sustancia desencadena la fase cefálica no es de extrañar que los efectos aversivos no aparezcan. Es decir, el utilizar este estímulo gustativo está sesgando inadvertidamente los resultados. Por otro lado, los nutrientes utilizados en las administraciones intragástricas suelen estar muy diluidos (carbohidratos al 6 % o

grasas al 2,7 %), por tanto, las posibles repercusiones negativas se atenúan de manera significativa (Ramírez, 1997b). Por último, en algunos de estos estudios se comparan los efectos producidos por la administración de nutrientes con los provocados por poderosos productos aversivos como es el caso del Cloruro de Litio (Liebling et al., 1975). Con toda seguridad, por muy marcado que sea el efecto aversivo inducido por productos alimenticios, nunca puede ser equiparable al producido por tan potente tóxico.

A nuestro entender la aversión inducida por los alimentos naturales administrados intragástricamente sólo puede ser eliminada si los productos administrados cuentan con las secreciones propias de la fase cefálica como es el caso de nutrientes predigeridos. Esta interpretación es apoyada tanto por los estudios realizados por Puerto y asociados (Puerto et al., 1976a,b; Puerto, 1977) como por los datos presentados en este trabajo (experimentos 2, 8, 9, 10 y 11). Dado que estos alimentos se obtienen de extracciones en sujetos que los han ingerido oralmente, aunque posteriormente sean administrados intragástricamente poseen ya las secreciones propias de esta fase y, por tanto, dado que son nutrientes adecuados a la fisiología del tubo digestivo, la aversión no se produce. En este caso el efecto puede ser tan reforzante como si dichos alimentos hubieran sido ingeridos oralmente.

En la bibliografía científica existe un estudio en el que utilizando alimentos supuestamente "predigeridos" no se logran establecer preferencias por estímulos gustativos asociados con la infusión intragástrica de los mismos (Lucas & Sclafani, 1989). En este trabajo el alimento administrado intragástricamente se obtiene de ratas donantes que lo ingieren en una situación de alimentación ficticia. Es decir, estos animales toman el alimento por vía oral que inmediatamente sale del estómago al exterior para ser recogido en un recipiente. En estas circunstancias, sin embargo, el alimento no está realmente predigerido dado que no tiene oportunidad de mezclarse eficazmente con las secreciones gástricas resultantes de la estimulación orofaríngea y, por tanto, le falta uno de los componentes más importantes de la fase cefálica en el inicio de la digestión de los nutrientes. A nuestro entender, para que un alimento pueda considerarse como predigerido debe previamente mezclarse con el conjunto de

DISCUSIÓN FINAL

secreciones digestivas provocadas por la fase cefálica; lo que, necesariamente, requiere que pueda permanecer en el estómago durante un periodo de tiempo determinado.

En estas circunstancias, sin embargo, podría argumentarse que a esta "predigestión", y por tanto, a los efectos recompensantes de la misma, contribuiría más la fase gástrica de las secreciones gástricas que la propia fase cefálica. Esta interpretación, no obstante, es poco probable por varias razones.

Por un lado, como se ha mencionado previamente, Pavlov demostró que las secreciones gástricas consecuentes a la presencia de alimentos en el estómago, cuando ocurren, son secreciones muy débiles, escasas y, más importante aún, muy retardadas. Dichas secreciones, incluso con el alimento más efectivo (la carne), no empiezan a aparecer hasta 20 o 40 minutos después y no son consistentes hasta aproximadamente la segunda hora. Por tanto, es poco probable que el efecto recompensante se deba a estas secreciones dado que no están presentes aún.

Asimismo, esta afirmación no se puede mantener a la luz de los datos presentados por la Dra. Filomena Molina en su tesis doctoral (1978, resultados no publicados). Esta autora demostró que sustancias que han sufrido las modificaciones fisiológicas y enzimáticas de la fase gástrica, pero no las de la fase cefálica (el alimento se administra directamente en el estómago de los animales donantes y tras 2 horas de permanencia se vuelve a extraer para ser administrado a los animales experimentales en una tarea de discriminación gustativa concurrente), provocan una preferencia similar a la preferencia por suero fisiológico. Esto significa que la fase gástrica no posee el potencial suficiente para producir refuerzo de tipo intragástrico en una tarea de selección o discriminación gustativa (Molina, 1978; Molina & Puerto, 1986).

En el estudio presentado por Lucas y Sclafani, por otro lado, el alimento "predigerido" no se administra a los animales experimentales inmediatamente después de su extracción. Por el contrario, este alimento permanece almacenado

durante todo el día y se va administrando a los animales cada vez que éstos ingieren el estímulo gustativo. Esto significa que dicho alimento, después de permanecer varias horas fuera del estómago, puede haber sufrido cierto grado de descomposición y su administración intragástrica, por tanto, más que efectos recompensantes podría tener consecuencias aversivas (que, por otro lado, podrían responder de los efectos negativos en la prueba de preferencia gustativa).

En definitiva, los alimentos considerados como "predigeridos" en este estudio no son tales dado que, aunque tienen oportunidad de mezclarse con las secreciones salivales, también importantes en la digestión de los alimentos (Carey et al., 1983; González, 1994; Leeson y colbs., 1992; Ross y colbs., 1992; Geneser, 1993; Gilbertson, 1998b; Mattes, 2000), no sufren las transformaciones consecuentes a las secreciones enzimáticas y neuroendocrinas producidas a nivel gástrico por la estimulación orofaríngea. Esto significa que las características de esos alimentos están más próximas a las de alimentos naturales que a las propias de sustancias predigeridas. Por tanto, los datos derivados de este estudio no son datos comparables a los obtenidos en el presente trabajo, lo que, por otro lado, significa que no necesariamente suponen una contradicción de los nuestros. Simplemente, en estos estudios se están llevando a cabo manipulaciones diferentes.

Por otro lado, es importante señalar que el hecho de que los alimentos predigeridos inviertan el efecto de los alimentos naturales administrados intragástricamente, apoya la interpretación de que la aversión inducida en este último caso es debida a la ausencia de la fase cefálica, lo único que diferencia a ambos tipos de nutrientes.

En conclusión, los estudios revisados si no confusos sí permiten explicaciones alternativas dentro del contexto de las corrientes actuales sobre la fisiología del sistema gastrointestinal, muchas de las cuales se remiten a la obra clásica de Pavlov (1910). Los datos presentados sugieren que los efectos aversivos de los nutrientes pueden ser abolidos si las sustancias alimenticias a ser administradas enteralmente son previamente digeridas, es decir, son sometidas a los procesos

DISCUSIÓN FINAL

enzimáticos y fisiológicos de la fase cefálica, y con ello, transformados en alimentos adecuados a la fisiología del tubo digestivo.

Generalmente, se acepta que la información relacionada con los nutrientes y otros productos presentes en el tracto gastrointestinal, aversiva o reforzante, es conducida al SNC a través de dos vías; una vía humoral que interviene a medida que estos productos son absorbidos, y una vía neural que actúa tan pronto como las sustancias están presentes en el conducto digestivo (Novin, 1983; Mei, 1983, 1985, 1992; Johnson & Loewy, 1990; Grundy, 1992; Raybould, 1992; Sternini, 1992; Cervero, 1994; Sengupta & Gebhart, 1994; Heimer, 1995; Lémann et al., 1995; Willing & Berthoud, 1997; Hölzer, 1998; Martin, 1998; Sakai & Yamamoto, 1999). Estudios realizados en relación con la nutrición o el aprendizaje aversivo gustativo han demostrado que la vía neural es fundamentalmente de naturaleza vagal mientras que las aferencias simpáticas tienen poca relevancia en el control de la ingesta y los procesos nutritivos (Novin, 1983; Andrews & Lawes, 1992; Raybould, 1992; Ritter R. C. et al., 1992; Ritter, S. et al., 1992; Adachi et al., 1995; Rogers et al., 1995; Zhang X. et al., 1998; Sakai & Yamamoto, 1999).

Con respecto al aprendizaje interoceptivo trabajos llevados a cabo en nuestro laboratorio han permitido disociar dos modalidades de aprendizaje sustentadas por dos sustratos neurobiológicos diferentes (Agüero & Puerto, 1986; Arnedo & Puerto, 1986; Gallo & Puerto, 1986; Gallo et al., 1988, 1991; Arnedo et al., 1990, 1991, 1993; Agüero et al., 1993a, 1996, 1997; Cubero, 1995; Mediavilla, 1995; Mediavilla et al., 1998, 1999). Así, se ha descrito una modalidad denominada concurrente, cuya característica distintiva es que los dos estímulos gustativos se presentan al mismo tiempo, y una modalidad secuencial en la que dichos estímulos se presentan en días alternativos.

En el paradigma concurrente la ingestión de uno de los estímulos gustativos se asocia siempre con la administración simultánea del producto visceral objeto de estudio mientras que la consumición del alternativo es asociada con un producto inocuo como puede ser el suero fisiológico o el agua. En esta situación de

aprendizaje la estimulación visceral debe ser inmediatamente detectada y procesada porque, de lo contrario, el sujeto no podría discriminar cuál de los estímulos gustativos ingeridos le produce el malestar (Arnedo & Puerto, 1986; Gallo & Puerto, 1986; Arnedo et al., 1990, 1993; Agüero et al., 1993a). Esto significa que, en este paradigma, la transmisión de información visceral debe necesariamente estar mediada por una vía rápida, con toda probabilidad de naturaleza neural. Si la única vía disponible fuera la humoral para cuando el sujeto conociera las consecuencias (postabsortivas) de la ingestión de los estímulos no podría saber a cual de los dos que ingirió debería hacerlas corresponder.

En la otra modalidad de aprendizaje, por el contrario, dado que cada uno de los estímulos gustativos con sus respectivas administraciones intragástricas se presenta en días alternativos, el sujeto dispone de muchas horas para conocer las consecuencias de la ingestión de cada uno de ellos. A tal efecto, puede utilizar tanto información neural, transmitida probablemente mientras los productos estén presentes en las vísceras abdominales, como información humoral consecuente de la absorción y paso a la circulación sistémica de dichos productos (Gallo & Puerto, 1986; Arnedo et al., 1990, 1993; Agüero et al., 1993a).

Estudios realizados fundamentalmente por Arnedo, Puerto y asociados han permitido demostrar que la transmisión de información en el paradigma concurrente se realiza a través de las aferencias vagales (Arnedo & Puerto, 1986; Arnedo, 1987; Arnedo et al., 1990, 1991, 1993). Consecuentemente, estos autores han puesto de manifiesto que tanto la vagotomía como la axotomía del componente aferente vagal interrumpen el aprendizaje en esta modalidad. Por el contrario, la integridad de este sistema neural no es en absoluto indispensable en el aprendizaje gustativo secuencial en cuyo caso los animales lesionados pueden establecerlo sin dificultad (Arnedo et al., 1990, 1991, 1993).

Los trabajos presentados en esta serie experimental confirman y extienden la existencia de esta disociación neurobiológica (experimentos 6, 7, 8 y 9). Así, se ha podido comprobar que tanto cuando se utiliza estimulación visceral reforzante

DISCUSIÓN FINAL

(inducida mediante la administración intragástrica de nutrientes predigeridos), como cuando la estimulación es de naturaleza aversiva (alimentos naturales también administrados intragástricamente), la integridad de las aferencias vagales es imprescindible en el paradigma de aprendizaje concurrente pero no en el paradigma secuencial. Consecuentemente, la destrucción de aferencias vagales sensibles a la capsaicina deteriora el aprendizaje en el primer caso pero no en el segundo.

A diferencia de otros estudios en los que la capsaicina se administra sistémicamente (Hölzer, 1991), en nuestros trabajos la capsacinización se ha llevado a cabo mediante la aplicación perineural del tóxico (experimentos 3-9). Este procedimiento tiene la ventaja de incidir selectivamente sobre las aferencias sensibles a la capsaicina contenidas en el vago (Jancsó et al., 1987a,b; Raybould & Taché, 1989; Maggi, 1990; Thieffin et al., 1990; Yoneda & Raybould, 1990; Holzer, 1991), y, por tanto, ostenta una mucho mayor especificidad que los tratamientos previamente mencionados.

Los estudios presentados en el capítulo 2, además, nos han proporcionado lo que consideramos puede constituir un índice comportamental sobre la actuación efectiva del tratamiento. Así, puesto que se ha demostrado que la aplicación perivagal del fármaco induce un incremento en la ingesta en el día inmediatamente posterior a la cirugía, esta medida podría constituir una prueba conductual para verificar la capsacinización.

Los trabajos presentados en esta tesis doctoral, por otro lado, concretan aún más la información sobre la naturaleza de las aferencias vagales implicadas en el aprendizaje gustativo concurrente, al menos, cuando se utilizan alimentos administrados intragástricamente como estímulos viscerales. Dado que son aferencias sensibles a la capsaicina, necesariamente se trata de fibras C amielínicas o fibras A δ débilmente mielinizadas (Hölzer, 1991, 1998; Ritter & Dinh, 1992; Szallasi et al., 1995; Szallasi & Blumberg, 1996; Fusco & Giacobazzo, 1997; Sasamura & Kuraishi, 1999; Blackshaw et al., 2000), por otro lado, las más

abundantes en el nervio vago (Mei et al., 1980; Pretch & Powley, 1990a,b; Sengupta & Gebhart, 1994; Blackshaw et al., 2000).

Hasta donde sabemos la modalidad de aprendizaje concurrente ha sido utilizada exclusivamente en nuestro laboratorio y, por tanto, los resultados obtenidos en esta serie experimental sólo pueden compararse con estudios realizados en este ámbito. Existe, no obstante, un trabajo supuestamente concurrente aunque un análisis minucioso pone de manifiesto que no presenta las características propias de este paradigma. En el citado trabajo, realizado por Drucker y asociados (1993), los estímulos gustativos se presentan simultáneamente en dos botellas durante 23 horas al día permitiéndosele al animal ingerir libremente de cualquiera de ellos. Como en nuestros estudios, la ingestión de uno de los estímulos gusto/olfatorios está asociada siempre con la administración intragástrica de nutrientes (policosa, al 32 %) mientras que la ingestión del alternativo se aparea con la infusión intragástrica simultánea de agua.

En este estudio, sin embargo, aunque los estímulos gustativos se presentan simultáneamente no se puede descartar que la ingesta, y el aprendizaje, ocurra, en realidad, de manera secuencial dado que los animales disponen de estos estímulos prácticamente todo el día. De hecho los propios autores, cuando analizan individualmente el patrón de ingesta de los sujetos durante los dos primeros días del experimento, encuentran que las ratas tienden a separar los episodios de ingesta de los estímulos gustativos temporalmente. Así, los animales tienden a beber sólo una solución cada vez y cuando lo hacen de las dos la cantidad ingerida de la segunda es muy pequeña. En esta situación, además, los sujetos suelen consumir un sabor cada día y alternan con el opuesto el día siguiente. Por tanto, en este estudio, aunque supuestamente concurrente, el aprendizaje, en realidad, se lleva a cabo de manera secuencial con toda probabilidad.

En nuestro trabajo, por el contrario, durante el preentrenamiento se adiestra a los animales a ingerir cantidades de agua similares de ambas buretas y si el sujeto manifiesta una tendencia a beber de sólo una de ellas, mostrando preferencia por una

DISCUSIÓN FINAL

posición determinada, es retirada momentáneamente y obligado a ingerir de la contraria. Así, al final del mencionado periodo (el día 3 o 4, según el caso) los animales suelen ingerir cantidades de agua similares de ambas posiciones. Esta tendencia se mantiene, asimismo, en las primeras sesiones de entrenamiento en las cuales la ingesta de los dos estímulos gustativos presentados, generalmente, es similar. No obstante, a medida que el aprendizaje se va estableciendo los animales comienzan a manifestar preferencia por un sabor determinado y es el momento en que la ingestión de los estímulos gustativos empieza a diferir.

La tendencia a alternar la ingesta entre estímulos nuevos que se presentan simultáneamente en cortos periodos de tiempo ha sido observada también por otros autores. Así, en un estudio piloto realizado por Elizalde y Sclafani (datos no publicados) para comparar la preferencia por estímulos gustativos en animales sin experiencia (“naive”) también se observa ese comportamiento: la mayoría de los sujetos consumen cantidades casi equivalentes de ambos sabores cada día (citado por Drucker et al., 1993).

Parece pues, que la inclinación a ingerir sólo uno de los estímulos gustativos presentados ocurre en aquellas situaciones en las que los animales disponen de ellos durante largos periodos de tiempo. Esta idea es apoyada por estudios realizados por Paul Rozin en los que, a sujetos con deficiencias vitamínicas, se les presenta diariamente y de manera simultánea varios alimentos. En esta situación los animales también tienden a elegir un alimento diferente cada día (Rozin, 1969).

Evidencia adicional de que en nuestro trabajo la ingesta y el aprendizaje en los sujetos neurológicamente intactos se realiza de manera concurrente es que la lesión de las fibras vagales bloquea el aprendizaje en los sujetos experimentales. Si el aprendizaje en el paradigma concurrente fuera, en realidad, secuencial no debería interrumpirse dado que en el experimento secuencial estos últimos sujetos sí aprenden aunque estén lesionados.

Otros datos, no obstante, que nos llevan a pensar que el aprendizaje en la modalidad concurrente en los experimentos aquí presentados no se realiza de manera secuencial procede de trabajos realizados recientemente en nuestro laboratorio en relación con el aprendizaje aversivo gustativo (Mediavilla, 1995). En estos estudios cuando, unas horas después de realizar la última sesión experimental, se lleva a cabo una prueba de inversión (se invierte la posición en que han sido presentados los estímulos gustativos: la bureta que había sido presentada a la derecha se presenta a la izquierda y viceversa), los animales realizan correctamente la tarea (rechazan el estímulo gustativo asociado al tóxico y tienden a ingerir el estímulo gustativo asociado al suero fisiológico) en los paradigmas secuenciales pero no en los paradigmas concurrentes. Este hecho excluye la posibilidad de que en las últimas sesiones del paradigma concurrente, cuando la mayoría de los animales consumen líquido de sólo una bureta, el aprendizaje se esté realizando de manera secuencial. Si este fuera el caso, los sujetos, como los del paradigma secuencial, deberían haber realizado correctamente la prueba de inversión cosa que no sucede.

En definitiva los estudios presentados en el capítulo 3 de esta serie experimental ponen de manifiesto que la integridad de las aferencias vagales es necesaria para establecer el aprendizaje en el paradigma concurrente tanto cuando la información visceral es de naturaleza reforzante (alimentos predigeridos administrados intragástricamente) como cuando esta información es de carácter aversivo (alimentos naturales también administrados de manera intragástrica). Por tanto, estos datos, junto con los presentados previamente por otros autores en relación con el aprendizaje aversivo gustativo (Arnedo & Puerto, 1986; Arnedo, 1987; Arnedo et al., 1990, 1991, 1993), confirman que este nervio constituye la vía de transmisión para la información visceral en el mencionado paradigma.

Numerosos estudios han demostrado que el nervio vago proyecta a varios subnúcleos del NTS intermedio-caudal situados en la proximidad del área postrema (Shapiro & Miselis, 1985b; Jean, 1991; Barraco et al., 1992; Olson et al., 1993; Fraser et al., 1995; Willing & Berthoud, 1997; Phifer & Berthoud, 1998; Zhang X. et al., 1998, 2000) y que, desde aquí, la información visceral, a su vez, es remitida a

DISCUSIÓN FINAL

subnúcleos del complejo parabraquial (Saper & Loewy, 1980; Fulwiler & Saper, 1984; Kobashi & Adachi, 1986; Herbert et al., 1990; Loewy, 1990; Bernard et al., 1993; Granata, 1993; Jia et al., 1994; Suemori et al., 1994; Herbert & Flügge, 1995; Buritova et al., 1998).

Esta estructura, y especialmente su división lateral (PBL), ha sido ampliamente implicada en procesos relacionados con la nutrición. Así por ejemplo, varios trabajos han vinculado al PBL en el metabolismo de la glucosa (Ino et al., 1987; Fujiwara et al., 1988; Ritter, S. et al., 1992; Calingasan & Ritter, 1993; Ritter, 1994; Ritter et al., 1994; Grill et al., 1995) y los ácidos grasos (Calingasan & Ritter, 1993; Ritter, 1994; Ritter et al., 1994; Grill et al., 1995; Horn & Friedman, 1998a,b; Scharrer, 1999), en el efecto anoréctico de la dexfenfluramina (Li et al., 1994; Weltzin et al., 1994; Grill et al., 1995, 1997; Rowland et al., 1996; Kaplan et al., 1998; Lee et al., 1998; Thompson & Swanson, 1998) y en la estimulación de la ingesta inducida por los opiáceos y las benzodiacepinas (Carr, 1996; Higgs & Cooper, 1996a,b,c; Wolinski et al., 1996; Kotz et al., 1997; Yamamoto et al., 1998).

Dentro del parabraquial la información procedente de algunos subnúcleos del NTS que reciben información visceral a través del vago, se concentra muy especialmente en el subnúcleo parabraquial lateral externo (Fulwiler & Saper, 1984; Hermann & Rogers, 1985; Kawai et al., 1988; Herbert et al., 1990; Loewy, 1990b; Yamamoto et al., 1992; Bernard et al., 1993; Herbert & Flügge, 1995; Buritova et al., 1998; Wang et al., 1999). Consecuentemente, cabe suponer que la información visceral vagal puede acceder a este subnúcleo a través de un relevo en el NTS. Esta interpretación es confirmada tanto por datos que demuestran que las neuronas del subnúcleo responden a la estimulación del nervio como por estudios de inmunocitoquímica que ponen de manifiesto la presencia de actividad FLI en el PBL ante distintas manipulaciones viscerales (Hermann & Rogers, 1985; Yamamoto et al., 1992, 1993, 1994; Kobashi et al., 1993; Gieroba & Blessing, 1994; Sakai & Yamamoto, 1997; Wang et al., 1999). Así por ejemplo, recientemente, se ha demostrado que la administración intraduodenal de nutrientes induce FLI, además de

en los subnúcleos dorsomedial y medial del NTS (dos de las principales fuentes de aferencias al subnúcleo del parabraquial) en el PBL_e (Wang et al., 1999).

Por otro lado, este subnúcleo, como el parabraquial, en general, ha sido implicado no sólo en procesos relacionados con la ingesta de alimento (Li et al., 1994; Calingasan & Ritter, 1993; Ritter, 1994; Ritter et al., 1994; Carr, 1996; Wolinski et al., 1996; Horn & Friedman, 1998a,b; Veening et al., 1998; Chamberlin et al., 1999) sino también en aprendizaje gustativo (Mediavilla, 1995; Sakai & Yamamoto, 1997), ambos, procesos especialmente examinados en nuestros trabajos.

Todos estos datos justificaban, por tanto, la intervención en el mencionado subnúcleo en la presente tesis doctoral. En consecuencia, los últimos experimentos presentados (10 y 11) nos han permitido demostrar, que, coherentemente con los datos obtenidos a nivel periférico, la lesión electrolítica del PBL_e afecta específicamente al establecimiento del aprendizaje gustativo de naturaleza concurrente pero que, por el contrario, no repercute en absoluto en dicho aprendizaje si la tarea a la que son sometidos los sujetos es de la modalidad secuencial.

Esta imposibilidad de adquirir el aprendizaje en la modalidad concurrente es consistente con estudios realizados en el ámbito del aprendizaje interoceptivo que ponen de manifiesto, igualmente, la incapacidad de los sujetos lesionados electrolíticamente en el PBL_e para adquirir aversiones condicionadas a estímulos presentados simultáneamente (Mediavilla, 1995). Por tanto, estos datos, globalmente, demuestran que a nivel troncoencefálico las estructuras implicadas en el aprendizaje gustativo concurrente, sea reforzante o aversivo, parecen ser las mismas.

La incapacidad en el aprendizaje manifestada por los sujetos con lesiones en el PBL_e puede no deberse, según se desprende de diversos estudios (Yamamoto et al., 1992, 1993, 1994), a un déficit asociativo sino más bien a una interrupción en la transmisión de la estimulación visceral. Cabe pues cuestionarse dónde se establece la asociación viscerogustativa en esta modalidad de aprendizaje. Estudios neuroanatómicos e inmunocitoquímicos han demostrado que el PBL_e proyecta a

DISCUSIÓN FINAL

varias estructuras prosencefálicas (Fulwiler & Saper, 1984; Herbert et al., 1990; Bernard et al., 1993; Aldén et al., 1994; Jia et al., 1994; Saper, 1995a, b; Jasmin et al., 1997; Bester et al., 1997; Li & Mizumo, 1997) muchas de las cuales reciben también información gustativa (Norgren & Pfaffmann, 1975; Saper & Loewy, 1980; Fulwiler & Saper, 1984; Block & Schwartzbaum, 1983; Norgren, 1985, 1990, 1995; Holstege, 1990; Törk et al., 1990; Bernard et al., 1993; Aldén et al., 1994; Bester et al., 1997). Entre ellas se encuentran, por ejemplo, el HL caudal, el CeA, el NLET, o la zona incierta; estructuras, además, implicadas en la regulación de la ingesta o en el aprendizaje aversivo gustativo (Li et al., 1994; Bernadis & Bellinger, 1996; Bernadis & Davis, 1996; Caulliez et al., 1996; Horn & Friedman, 1998a,b; Thompson & Swanson, 1998; Chamberlin et al., 1999; Scharrer, 1999).

Esto significa que todas estas agrupaciones pueden ser candidatas potenciales para el establecimiento de la asociación viscerogustativa en la modalidad de aprendizaje concurrente. En este sentido, es interesante señalar que, recientemente, se ha demostrado la participación de núcleos internos del cerebelo en la modalidad concurrente del aprendizaje aversivo gustativo. Dado que el PBL (y probablemente el PBL_e) proyecta al cerebelo esta estructura también puede ser candidata como centro de integración viscerogustativa, al menos del proceso adquisitivo, aunque no de su almacenamiento (memoria) (Mediavilla, 1995; Mediavilla et al., 1998).

En resumen se puede afirmar que estos estudios, en su conjunto, ponen de manifiesto que la integridad del PBL_e es necesaria en aquellas situaciones en las que la tarea de aprendizaje gustativo requiere una detección inmediata de los estímulos viscerales sean estos de naturaleza reforzante o sean de índole aversiva. Esto, por otro lado, demuestra que a estos niveles del prosencéfalo la información visceral reforzante y aversiva parece estar procesada por la misma estructura, al menos, en las condiciones del aprendizaje gustativo concurrente.

Asimismo, nuestros datos confirman que la disociación anatómica y funcional establecida para el aprendizaje interoceptivo se mantiene en el caso en el que en el aprendizaje gustativo la estimulación visceral sea inducida mediante la

administración intragástrica de nutrientes. Consecuentemente, se ha demostrado que la integridad de la vía vago-(NTS intermedio-caudal)-PBLe es clave en el aprendizaje gustativo concurrente pero no es necesaria en la modalidad de aprendizaje secuencial. Si, en este último caso, como ocurre en el aprendizaje aversivo gustativo, son relevantes estructuras como el área postrema o el parabraquial lateral cuando se utilizan nutrientes como estímulos viscerales es algo que queda por esclarecer.

El estudio de los procesos psicobiológicos y de los mecanismos que subyacen a los mismos no es sólo relevante con objeto de lograr su entendimiento y explicación fisiológica. Estos estudios, además, pueden ser dirigidos y orientados a una posible aplicación y tratamiento de las alteraciones nutritivas.

A nuestro entender, los resultados obtenidos en nuestros experimentos podrían ser relevantes en el ámbito clínico de la nutrición artificial. Como se ha mencionado en la introducción de este trabajo, el uso de la ruta enteral está asociada con una serie de síntomas "secundarios" que se observan muy a menudo independientemente de la patología de los sujetos y que han sido catalogados como reacciones del canal gastrointestinal a la administración de las dietas. Entre las complicaciones más citadas se encuentran, por ejemplo, problemas de discomfort, flatulencia, sofoco, acidez, distensión gástrica, hinchazón y calambres abdominales, dolor, vómitos, náuseas, diarreas (Heymsfield et al., 1979; Moore et al., 1992; Kandil et al., 1993; Bowling et al., 1993, 1994; Elia, 1994; Heimbürger et al., 1994; Kudsk, 1994; Thomas, 1994; Bowling, 1995; Mobarhan & DeMeo, 1995; Bowling & Silk, 1996; Duggan & Nurko, 1997; Bengmark, 1998; Dive, 1999) e incluso úlceras si el uso de la alimentación enteral es muy prolongada (Henderson et al., 1992).

Aunque las razones de todas estas alteraciones no son del todo comprendidas en la actualidad, es muy probable que gran parte de ellas se deba a la llegada de los alimentos al canal digestivo de una manera anómala, "afisiológica". En estas condiciones de nutrición, como en los estudios de alimentación intragástrica en animales, todos los acontecimientos desencadenados por la estimulación de

DISCUSIÓN FINAL

receptores orofaríngeos (fase cefálica) están ausentes. Esto significa que el canal gastrointestinal no está preparado para la recepción, activación, transformación y absorción de los nutrientes administrados, algo que puede producir consecuencias negativas a corto y largo plazo.

En consonancia con esta idea, y en relación, por ejemplo, con la diarrea asociada a la nutrición enteral, se ha propuesto que esta alteración puede estar asociada a la presencia de microorganismos (contaminación bacteriana) en las dietas administradas (Bowling, 1995; Bowling & Silk, 1996; Meguid & Campos, 1996; Moffitt et al., 1997). En este sentido es importante tener en cuenta que estudios recientes demuestran que durante la fase cefálica también se liberan algunas inmunoglobulinas (IgA) desde el estómago. Aunque el significado fisiológico de esta liberación es desconocido, se ha sugerido que pueden contribuir a la protección de la mucosa gástrica e intestinal contra los posibles microorganismos exógenos ingeridos con el alimento (Fändriks et al., 1995). Por tanto, al eliminar la fase cefálica la liberación de estas inmunoglobulinas se limita y, con ello, se aumentan las probabilidades de que se manifieste este síntoma negativo (diarrea) en las peculiares circunstancias de la alimentación enteral.

Así pues, los resultados obtenidos en nuestros estudios sugieren que quizá parte de los inconvenientes de la administración enteral podrían evitarse si los alimentos utilizados fueran alimentos predigeridos. Esto implicaría que los productos alimenticios que componen las dietas deberían ser tratados en este sentido, aunque no es fácil, antes de ser administrados a los sujetos. Esto permitiría que los nutrientes alcanzaran el sistema gastrointestinal en condiciones parecidas a las naturales y que la digestión se desarrollara más adecuadamente. Quizá así pudieran desaparecer, total o parcialmente, muchas de las reacciones del tracto digestivo a las dietas administradas a algunos pacientes incapacitados para la ingesta autónoma de alimentos.

Por otro lado, es importante señalar que algunos autores han sugerido que el aprendizaje de aversiones hacia los alimentos pueden contribuir a la pérdida de

apetito que caracteriza a ciertos pacientes y especialmente a aquellos aquejados de cáncer (Nielsen et al., 1980; Berstein & Borson, 1986; Mattes et al., 1991; Jacobsen et al., 1993; Mattes, 1994; Berstein, 1985, 1996, 1999; Schwartz et al., 1996). En estos enfermos, la aversión puede ser resultado, al parecer, tanto del tratamiento administrado (Mattes et al., 1991; Jacobsen et al., 1993; Berstein, 1996, 1999; Schwartz et al., 1996; Veyrat-Follet, 1997) como de la propia enfermedad (Berstein & Borson, 1986; Mattes, 1994; Berstein, 1999).

Así, existen estudios clínicos que han confirmado que la quimioterapia y/o la radioterapia provocan en los pacientes un estado de malestar que actúa como estimulación para el establecimiento de aversiones a los alimentos consumidos antes del tratamiento (Berstein & Borson, 1986; Berstein, 1996, 1999). Sin embargo, a veces, la incidencia de tales aversiones es ya bastante alta antes de iniciar estos procedimientos y, por ello, se ha sugerido que éstas pueden ser fruto también de la enfermedad en sí (Mattes, 1994; Berstein, 1999). Esta segunda hipótesis ha recibido cierto apoyo experimental procedente de estudios en animales que han hecho posible establecer fuertes aversiones a los alimentos presentados justo antes de realizar el implante de un tumor (Berstein & Borson, 1986; Berstein, 1996, 1999). De cualquier manera, sea cual fuere el caso, la realidad es que el estado nutricional de estos sujetos suele verse severamente comprometido por estos problemas de rechazo a los productos alimenticios (Berstein, 1999).

Estudios clínicos controlados han permitido demostrar que las aversiones aprendidas a los alimentos desarrolladas en pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia se dirigen generalmente a alimentos consumidos justo antes de los tratamientos (Berstein, 1999) y que, en ello, la náusea inducida por ambos procedimientos ejerce un papel crucial (Jacobsen et al., 1993; Schwartz et al., 1996; Berstein, 1999).

Estos hallazgos han conducido a los científicos que tratan con estos problemas a investigar métodos para reducir la incidencia de las aversiones a los alimentos provocadas por estos procedimientos. Así por ejemplo, algunos trabajos

DISCUSIÓN FINAL

sugieren que en algunos pacientes es posible interrumpir las aversiones a los productos nutritivos tomados normalmente en la dieta si antes del tratamiento se les presenta un estímulo gustativo intenso no nutritivo. De esa manera, es posible transferir la aversión a dichas sustancias de forma que los alimentos que los pacientes suelen tomar, y que constituyen su soporte nutricional, no se ven afectados (Broberg & Berstein, 1987; Mattes, 1994; Berstein, 1999).

Otra manera de interrumpir este tipo de aversiones, no obstante, sería interfiriendo con el procesamiento de la información visceral negativa o con el proceso asociativo viscerogustativo. Así por ejemplo, en animales es posible bloquear el aprendizaje aversivo producido por la radiación o por la administración de productos químicos aversivos mediante lesiones en el área postrema u otros núcleos (Ossenkopp & Giugno, 1985; Bechara et al., 1993, Agüero et al., 1993a, 1993b). Nuestros estudios están en consonancia con estos trabajos dado que han logrado interferir con la aversión producida por productos naturales mediante lesiones de las aferencias vagales o de alguno de sus relevos en el cerebro (PBLc). Por consiguiente, constituyen una confirmación y una ampliación de estos trabajos.

Desde un punto de vista clínico, la utilidad de delimitar los sustratos neurobiológicos implicados en el aprendizaje de aversión a los alimentos es que estos estudios pueden guiar posteriores trabajos orientados, por ejemplo, al descubrimiento de fármacos que bloqueen el procesamiento de información en las estructuras integrantes de dichos circuitos. De esta forma se interrumpiría también la experiencia de la aversión y, consecuentemente, se bloquearía la aversión a los alimentos.

En este sentido es importante señalar que, en relación con esto, han sido de crucial utilidad los estudios neurofarmacológicos que han permitido la elaboración de fármacos como el ondansetrom (un antagonista de receptores serotoninérgicos 5-HT₃) que interfieren con la náusea y el vómito postoperatorio o inducidos por quimioterapia y radioterapia (Endo et al., 1992; Joslyn, 1994; Roila & Del Favero, 1995; Wilde & Markham, 1996). Como se ha mencionado previamente estos síntomas son claves en el establecimiento de aversiones a los alimentos tanto en

animales como en humanos (Pelchat et al., 1983; Jacobsen et al., 1993; Schwartz et al., 1996; Berstein, 1999; Crystal et al., 1999). Por tanto, estos estudios pueden ser de gran utilidad en este campo.

En resumen podemos concluir que los datos presentados en esta serie experimental confirman que la administración intragástrica de nutrientes naturales es percibida por los sujetos como un evento de naturaleza aversiva. Por el contrario, la aplicación de los mismos alimentos en estado predigerido constituye una experiencia de carácter reforzante. Tanto la aversión como el reforzamiento inducido por estos tratamientos son conducidos al cerebro a través del nervio vago y procesados por estructuras a las que esta información proyecta. Esto es así, siempre y cuando, la tarea que se le imponga al sujeto exija una detección rápida de los estímulos viscerales como es el caso de los paradigmas de aprendizaje gustativo concurrente. En cambio esta vía neural no es relevante cuando se permite una detección demorada de dichos estímulos.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- Los alimentos naturales administrados por vía enteral reducen la ingesta posterior de nutrientes en mayor grado que los mismos alimentos en estado predigerido.
- 2.- Esta mayor reducción no parece deberse a un mayor efecto nutritivo de los primeros dado que el peso corporal de ambos grupos de animales permanece equivalente a lo largo de los días.
- 3.- Por otra parte, los animales que reciben alimentos naturales intragástricamente desarrollan un potente rechazo a estímulos gustativos presentados previamente en una tarea de aprendizaje gustativo.
- 4.- Esta conducta de evitación contrasta con la fuerte preferencia que se observa en los sujetos experimentales a los que se administran alimentos predigeridos.
- 5.- La aplicación perivagal de capsaicina desencadena un incremento en la ingesta de alimento sólido el día inmediatamente posterior a la cirugía. Este efecto ha sido interpretado como una interrupción de los mecanismos implicados en la saciedad a corto plazo.
- 6.- La ingesta postquirúrgica en animales capsaicinizados mediante el método de aplicación perineural puede constituir una prueba comportamental para verificar la efectividad del tratamiento.
- 7.- La destrucción de aferencias vagales sensibles a la capsaicina bloquea el aprendizaje gustativo en la modalidad concurrente cuando la estimulación visceral es inducida mediante la administración intragástrica de nutrientes. Este mismo tratamiento no tiene efecto en el aprendizaje gustativo secuencial.

CONCLUSIONES

8.- La interrupción del aprendizaje gustativo concurrente, tras la destrucción de aferencias vagales sensibles a la capsaicina, se observa tanto cuando la estimulación visceral es inducida mediante alimentos naturales administrados intragástricamente como cuando se trata de alimentos predigeridos también administrados de manera intragástrica.

9.- La lesión electrolítica bilateral del subnúcleo parabraquial lateral externo (PBL_e) interrumpe el aprendizaje gustativo concurrente cuando se utilizan alimentos predigeridos administrados intragástricamente como estimulación visceral. En cambio, la integridad del subnúcleo no se requiere en el aprendizaje gustativo secuencial llevado a cabo en idénticas condiciones.

APÉNDICE

ABREVIATURAS

2-DG	2-desoxi-D-glucosa
2,5-AM	2,5-anhidro-D-manitol
5-HT	Serotonina
5-TG	5-tioglucona
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
AP	Área postrema
ARC	Núcleo arqueado del hipotálamo
ATV	Área tegmental ventral
BBS	Bombesina
BZ	Benzodiazepinas
CCK	Colecistoquinina
CeA	Núcleo central de la amígdala
CeL	División lateral del CeA
CeM	División medial del CeA
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
DA	Dopamina
DMH	Núcleo dorsomedial del hipotálamo
FLI	Inmunoreactividad Fos (del inglés “Fos-like immunoreactivity”)
GHRH	Hormona liberadora de gonadotropinas
GLP	Péptidos de la familia del glucagón
GRP	Péptido liberador de gastrina
HCl	Ácido clorhídrico
HL	Hipotálamo lateral
HRP	Peroxidasa del rábano
HT	Hipotálamo
IgA	Inmunoglobulina A
IL	Interleucina
ip	Intraperitoneal
icv	Intracerebroventricular

APÉNDICE

ig	Intragástrico
MA	Mercaptoacetato
MC	Melanocortina
MCH	Hormona melanocortina
ME	Médula espinal
MP	Metilpalmoxirato
MSH	Hormona estimulante de melanocitos
NaCl	Cloruro sódico
NDMV	Núcleo dorsomotor del vago
NLET	Núcleo del lecho de la estría terminal
NLETL	División lateral del NLET
NLETLdl	Subdivisión dorsolateral del NLETL
NPY	Neuropéptido Y
NTS	Núcleo del tracto solitario
NTSc	Núcleo del tracto solitario parte caudal
NTSr	Núcleo del tracto solitario parte rostral
PB	Núcleo parabraquial
PBL	Núcleo parabraquial, división lateral
PBL_e	Subnúcleo lateral externo del PBL
PP	Polipéptido pancreático
PVN	Núcleo paraventricular del hipotálamo
sc	Subcutáneo
SN	Sistema nervioso
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNE	Sistema nervioso entérico
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
TNF	del inglés “tumor necrosis factor”
TRH	Hormona liberadora de tirotrópina
VIP	Péptido intestinal vasoactivo
VMH	Núcleo ventromedial del hipotálamo
VPM_{pc}	División parvocelular del núcleo ventral posteromedial del tálamo.

TABLAS

A	INTERVALO DE 60 MINUTOS					
	Día 1		Día 2		Día 3	
Sujetos	30 min	60 min	30 min	60 min	30 min	60 min
1	3.8	7.0	3.1	4.4	6.8	7.0
2	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
3	5.4	7.0	3.5	4.1	5.5	7.0
4	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
5	1.2	1.7	3.6	3.6	4.4	4.8
6	4.8	6.0	5.0	7.0	5.1	7.0
Media	4.8	5.9	4.8	5.5	5.9	6.6
B	INTERVALO DE 90 MINUTOS					
	Día 4		Día 5		Día 6	
Sujetos	30 min	60 min	30 min	60 min	30 min	60 min
1	6.6	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
2	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
3	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
4	4.7	4.7	5.8	7.0	5.5	7.0
5	6.5	7.0	7.0	7.0	6.7	7.0
Media	6.3	6.5	6.7	7.0	6.6	7.0
C	INTERVALO DE 30 MINUTOS					
	Día 7		Día 8		Día 9	
Sujetos	30 min	60 min	30 min	60 min	30 min	60 min
1	7.0	7.0	6.4	7.0	7.0	7.0
2	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
3	6.2	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
4	5.2	7.0	5.9	7.0	5.9	7.0
Media	6.3	7.0	6.5	7.0	6.7	7.0

Tabla 1: *Consumición de alimento sólido en gramos manifestada por los sujetos del grupo "alimentación predigerida" del experimento 1 en el intervalo de 60, 90 y 30 minutos (tablas A, B y C respectivamente). En cada intervalo se reflejan las medidas a los 30 minutos y a los sesenta minutos.*

APÉNDICE

A	INTERVALO DE 60 MINUTOS					
	Día 1		Día 2		Día 3	
	30 min	60 min	30 min	60 min	30 min	60 min
Sujetos						
1	0.3	0.8	1.3	1.4	2.1	2.1
2	0	0	1.4	1.6	1.5	1.5
3	3.8	5.1	7	7	4.9	7
4	0	0	1.4	2.4	1.1	2.0
5	1.9	2.9	2.5	3.3	2.3	2.3
6	3.5	3.8	4.5	4.6	4.4	6.5
Media	1.5	2.1	3.0	3.3	2.7	3.5

B	INTERVALO DE 90 MINUTOS					
	Día 4		Día 5		Día 6	
	30 min	60 min	30 min	60 min	30 min	60 min
Sujetos						
1	2.7	3.9	3.8	4.5	5	5
2	4	4	4.5	4.5	4.9	7
3	7	7	7	7	7	7
4	3.2	3.6	3.9	4.2	4.5	4.8
5	4.3	5.8	4.3	6.1	3.9	5.4
6	4.7	7	4.6	6	5.5	7
Media	4.3	5.2	4.6	5.3	5.1	6.0

C	INTERVALO DE 30 MINUTOS					
	Día 7		Día 8		Día 9	
	30 min	60 min	30 min	60 min	30 min	60 min
Sujetos						
1	4.1	4.6	3.8	4.9	4.9	7
2	3.8	5.3	4.7	6.8	5	6.1
3	4.7	7	7	7	7	7
4	2.8	4.2	2.9	4.3	4.5	5.7
5	3.7	5.6	3.7	4.5	4.6	5.9
6	7	7	6.3	7	5.6	7
Media	4.3	5.6	4.7	5.7	5.2	6.4

Tabla 2: Consumición de alimento sólido en gramos manifestada por los sujetos del grupo "alimentación natural" del **experimento 1** en el intervalo de 60, 90 y 30 minutos (tablas A, B y C respectivamente). En cada intervalo se reflejan las medidas a los 30 minutos y a los 60 minutos.

A	INTERVALO DE 60 MINUTOS					
	Día 1		Día 2		Día 3	
	30 min	60 min	30 min	60 min	30 min	60 min
Sujetos						
1	6.5	7	5.8	7	7	7
2	7	7	7	7	7	7
3	3.2	3.2	3.4	4.4	2.7	4.3
4	3.8	3.8	4.2	4.4	5.2	5.5
5	7	7	7	7	7	7
Media	5.5	5.6	5.4	5.9	5.7	6.1
B	INTERVALO DE 90 MINUTOS					
	Día 4		Día 5		Día 6	
	30 min	60 min	30 min	60 min	30 min	60 min
Sujetos						
1	5.9	7	6.4	7	7	7
2	7	7	7	7	7	7
3	4.1	5.4	5.1	7	3.8	5.6
4	5.6	7	6	7	6	7
5	7	7	7	7	7	7
Media	5.9	6.6	6.3	7	6.1	6.7
C	INTERVALO DE 30 MINUTOS					
	Día 7		Día 8		Día 9	
	30 min	60 min	30 min	60 min	30 min	60 min
Sujetos						
1	7	7	7	7	7	7
2	7	7	7	7	7	7
3	4.2	7	5.2	7	5.2	7
4	6.8	7	7	7	7	7
5	7	7	7	7	7	7
Media	6.4	7	6.6	7	6.6	7

Tabla 3: *Consumición de alimento sólido en gramos manifestada por los sujetos del grupo "suero fisiológico" del experimento 1 en el intervalo de 60, 90 y 30 minutos (tablas A, B y C respectivamente). En cada intervalo se reflejan las medidas a los 30 minutos y a los 60 minutos.*

APÉNDICE

ALIMENTACIÓN PREDIGERIDA									
Sujetos	Día1	Día2	Día3	Día4	Día5	Día6	Día7	Día8	Día9
1	287	289	287	286	287	288	287	285	284
2	280	281	282	282	279	284	282	279	277
3	302	300	300						
4	306	304	302	299	298	294			
5	309	310	310	309	308	307	305	304	303
6	347	345	344	339	336	336	335	330	326
Media	305	304	304	303	301	301	302	299	297
ALIMENTACIÓN NATURAL									
1	277	284	284	286	284	283	281	282	284
2	256	271	260	270	270	268	267	268	268
3	310	313	313	310	310	309	309	308	306
4	297	299	296	296	297	293	293	295	295
5	294	295	291	294	292	291	290	288	292
6	323	325	323	313	307	317	317	318	315
Media	292	297	294	294	293	293	292	293	293
SUERO FISIOLÓGICO									
1	303	295	286	276	275	272	270	266	263
2	307	307	302	296	291	280	283	274	275
3	290	286	275	279	274	265	268	270	266
4	278	275	268	265	262	258	248	256	244
5	296	290	286	281	275	274	272	269	265
Media	294	290	283	279	275	269	268	267	262

Tabla 4: Datos referentes al peso corporal en cada uno de los grupos del experimento 1.

GRUPO ALIMENTO PREDIGERIDO										
Sujetos	Día 1		Día 2		Día 3		Día 4		Día 5	
	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T
1	6.5	0.8	0.1	1.3	2.7	1.8	2.0	2.4	3.1	5.5
2	4.7	3.0	2.4	3.7	3.8	3.9	2.0	3.3	2.3	4.2
3	2.8	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
4	7.6	2.8	2.7	4.8	4.3	8.2	3.3	9.1	6.4	9.9
5	6.0	0.9	0.7	1.1	1.7	4.4	3.4	8.9	8.1	4.9*
Media	3.52		1.7		3.11		3.44		4.4	
GRUPO ALIMENTO NATURAL										
Sujetos	Día 1		Día 2		Día 3		Día 4		Día 5	
	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T
1	3.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	9.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
3	6.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4	2.8	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	6.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.3	0.0	0.0
Media	2.83		0.0		0.02		0.03		0.0	
GRUPO ALIMENTO INGERIDO										
Sujetos	Día 1		Día 2		Día 3		Día 4		Día 5	
	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T
1	6.7	1.0	1.3	0.5	0.1	0.1	0.1	1.6	0.7	0.6
2	6.5	2.0	0.6	2.6	0.1	0.2	0.1	0.7	0.5	0.4
3	1.5	4.3	0.5	0.9	1.0	1.4	1.9	2.1	1.0	0.6
4	3.0	3.7	0.8	0.4	0.3	0.9	0.5	1.5	1.0	0.5
5	3.0	4.8	1.0	2.7	1.8	2.7	1.5	2.4	1.5	1.6
Media	3.65		1.1		0.86		1.24		0.84	

Tabla 5: Cantidades de estímulo gustativo (vainilla) consumidas por los tres grupos del **experimento 2** durante la mañana (M) y la tarde (T). El animal señalado con (*), la tarde del día cinco, en realidad bebió 10.0 cc pero dado que por la mañana perdió la fístula y no se le pudo inyectar le atribuimos un valor igual a la media de lo que había bebido su grupo en ese día.

APÉNDICE

	GRUPO CAPSAICINIZADO			
	PRECIRUGÍA		POSTCIRUGÍA	
	Sujetos	Día 1	Día 2	Día 1
1	28.6	27.8	15.7	23.1
2	29.2	27.2	19.8	19.5
3	25.5	27.4	19.9	18.9
4	21.7	21.4	10.2	16.7
5	24.3	26.1	15.8	17.1
6	20.9	24.6	16.5	21.5
<i>Media</i>	25.0	25.7	16.3	19.4

Tabla 6: *Consumición de alimento sólido en gramos manifestada por los sujetos del grupo capsaicinizado del **experimento 3** antes y después de la intervención quirúrgica.*

	GRUPO CONTROL			
	PRECIRUGÍA		POSTCIRUGÍA	
	Sujetos	Día 1	Día 2	Día 1
1	31.2	25.1	12.0	21.6
2	27.5	24.7	12.4	16.9
3	31.6	30.1	19.4	20.5
4	26.5	23.0	14.4	18.1
5	19.9	19.9	8.1	12.5
6	23.9	20.3	10.8	14.1
7	18.5	20.5	7.7	16.1
<i>Media</i>	25.5	23.3	12.1	17.1

Tabla 7: *Consumición de alimento sólido en gramos manifestada por los sujetos del grupo control del **experimento 3** antes y después de la intervención quirúrgica.*

	GRUPO CAPSAICINIZADO			
	PRECIRUGÍA		POSTCIRUGÍA	
	Sujetos	Día 1	Día 2	Día 1
1	25.6	23.1	5.1	16.2
2	21.6	22.3	6.8	13.0
3	32.7	29.0	12.3	16.1
4	29.2	28.1	9.7	15.8
5	25.2	27.2	11.4	16.4
6	31.0	29.8	14.4	17.0
<i>Media</i>	27.55	26.58	9.95	15.75

Tabla 8: *Consumición de alimento sólido en gramos manifestada por los sujetos del grupo capsaicinizado del **experimento 4** antes y después de la intervención quirúrgica.*

Sujetos	GRUPO CONTROL			
	PRECIRUGÍA		POSTCIRUGÍA	
	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2
1	29.5	24.0	5.6	16.4
2	25.2	23.4	4.1	17.5
3	28.3	24.0	8.8	18.3
4	25.7	22.5	5.3	13.8
5	25.9	25.2	5.2	11.3
6	25.5	25.4	5.4	13.3
7	29.6	28.8	5.0	2.3
<i>Media</i>	27.1	24.75	5.6	13.27

Tabla 9: Consumición de alimento sólido en gramos manifestada por los sujetos del grupo control del **experimento 4** antes y después de la intervención quirúrgica.

GRUPO CAPSAICINIZADO								
Sujetos	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
1	1.5	15.0	13.1	13.5	16	21.1	19.3	22.4
2	6.4	11.2	16.7	16.3	15.9	15.7	16.7	18.9
3	7.8	12.9	13.3	13.2	13.1	18.0	15.4	16.7
4	14.9	15.9	12.4	14.4	14.8	19.2	18.6	20.6
5	7.4	11.7	6.8	9.6	8.9	14.2	13.0	13.5
6	8.8	12.7	15.9	17.7	16.4	22.2	19.5	24.6
<i>Media</i>	7.8	13.2	13.0	14.1	14.1	18.4	17.0	19.4

Tabla 10: Consumición de alimento sólido en gramos manifestada por los sujetos del grupo capsacinizado del **experimento 5** después de la intervención quirúrgica.

GRUPO CONTROL								
Sujetos	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
1	8.3	12.3	13.5	11.2	14.8	14.3	17.2	17.9
2	0.8	8.3	10.6	14.3	14.9	18.2	18.6	18.6
3	1.5	11.2	14.4	17.1	17.6	19.0	19.4	23.1
4	0.4	3.7	8.4	10.4	15.5	15.1	18.8	19.5
5	0.7	11.0	13.5	15.3	19.0	15.9	15.5	21.4
<i>Media</i>	2.3	9.3	12.0	13.6	16.3	16.5	17.9	20.1

Tabla 11: Consumición de alimento sólido en gramos manifestada por los sujetos del grupo control del **experimento 5** después de la intervención quirúrgica.

APÉNDICE

Sujetos	GRUPO CAPSAICINIZADO
1	5.8
2	5.0
3	0.0
4	1.5
5	15.1
6	10.3
7	16.1
8	12.6
9	19.4
<i>Media</i>	9.53

Sujetos	GRUPO CONTROL
1	1.1
2	0.6
3	0.0
4	1.7
5	1.4
6	0.9
7	1.3
8	5.0
<i>Media</i>	1.5

Tabla 12: Ingesta de alimento sólido en gramos manifestada por los sujetos del grupo capsaicinizado y control del **experimento 6** el día inmediatamente posterior a la intervención quirúrgica.

Sujetos	GRUPO CAPSAICINIZADO							
	Día 1		Día 2		Día 3		Día 4	
	L	S	L	S	L	S	L	S
1	2.5	3.0	3.7	3.4	6.4	1.9	4.7	1.2
2	0.0	5.4	0.9	5.8	2.6	5.7	1.8	6.7
3	6.7	0.2	9.2	0.0	8.1	0.1	7.2	0.0
4	3.0	2.5	1.2	8.6	4.0	3.9	2.6	5.1
5	3.3	2.0	2.9	4.8	2.4	6.3	3.3	5.0
6	3.1	2.9	5.4	0.3	3.4	2.8	6.9	0.3
7	5.8	0.8	5.0	0.2	4.8	4.2	5.6	1.9
8	5	0.9	5.8	1.0	6.0	1.9	6.8	0.5
9	2.0	4.5	3.5	2.2	5.3	2.4	5.6	1.0
<i>Media</i>	3.48	2.46	4.17	2.92	4.77	3.24	4.94	2.41

Tabla 13: Cantidades totales (ml) ingeridas de cada uno de los estímulos gustativos en cada ensayo por los sujetos del grupo capsaicinizado del **experimento 6**. L: estímulo gustativo asociado a la administración ig de alimento líquido natural; S: estímulo gustativo asociado a la administración ig de suero fisiológico.

Sujetos	GRUPO CONTROL							
	Día 1		Día 2		Día 3		Día 4	
	L	S	L	S	L	S	L	S
1	1.5	1.7	1.8	3.5	3.1	2.2	4.5	0.6
2	2.5	3.5	1.4	6.4	1.6	6.7	3.0	4.7
3	3.1	3.7	1.9	4.8	4.3	4.3	0.6	8.4
4	2.5	1.8	0.1	6.1	0.7	7.7	0.0	7.7
5	0.1	5.1	0.0	5.0	0.1	7.0	0.0	11.0
6	0.4	6.7	1.2	6.7	1.5	6.5	0.7	9.0
7	0.8	5.2	0.1	8.0	0.5	8.2	0.0	9.5
8	2.7	1.8	3.7	1.6	3.0	3.0	3.8	0.4
<i>Media</i>	1.70	3.68	1.27	5.26	1.85	5.7	1.57	6.41

Tabla 14: Cantidades totales (ml) ingeridas de cada uno de los estímulos gustativos en cada ensayo por los sujetos del grupo control del **experimento 6**. L: estímulo gustativo asociado a la administración intragástrica de alimento líquido natural; S: estímulo gustativo asociado a la administración intragástrica de suero fisiológico.

GRUPO CAPSAICINIZADO			
Sujetos	Día 1	Día 2	Día 3
1	9.0	10.8	9.2
2	12.0	13.3	13.8
3	9.7	12.0	13
4	8.4	11.8	12.2
5	11.7	12.9	13.2
6	9.9	9.1	9.5
7	9.9	10.3	11.2
8	12.1	14.6	15.0
9	8.6	9.9	10.0
<i>Media</i>	10.1	11.6	11.9

GRUPO CONTROL			
Sujetos	Día 1	Día 2	Día 3
1	8.9	9.3	10.3
2	9.8	13.3	11.9
3	11.4	14.1	13.4
4	10.0	10.3	12.8
5	9.2	9.4	11.2
6	13.5	13.5	15.4
7	12.7	14.5	14.7
8	8.3	9.1	10.7
<i>Media</i>	10.4	11.7	12.5

Tabla 15: Cantidades de alimento sólido en gramos ingerido por los sujetos de ambos grupos (capsaicinizado y control) en el **experimento 6** durante el periodo de cuatro horas posterior a la retirada de los estímulos gustativos.

APÉNDICE

Sujetos	GRUPO CAPSAICINIZADO	Sujetos	GRUPO CONTROL
1	5.9	1	2.5
2	7.9	2	0.5
3	8.1	3	4.3
4	10.0	4	1.7
5	9.8	5	2.2
6	0.0	6	4.2
7	13.2	7	2.3
<i>Media</i>	7.84	<i>Media</i>	2.52

Tabla 16: Ingesta de alimento sólido en gramos manifestada por los sujetos del grupo capsaicinizado y control del **experimento 7** el día inmediatamente posterior a la intervención quirúrgica.

Sujetos	GRUPO CAPSAICINIZADO			
	Prueba 1		Prueba 2	
	L	S	L	S
1	1.6	6.5	0.5	8.7
2	4.3	4.3	0.0	6.7
3	0.2	10.5	0.1	7.7
4	6.9	0.2	1.0	8.0
5	1.0	6.8	2.0	5.5
6	6.3	1.7	5.7	1.0
7	2.8	5.4	5.3	3.8
8	1.2	8	2.7	8.8
<i>Media</i>	3.03	5.42	2.16	6.27

Tabla 17: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos (ml) manifestada por los sujetos del grupo capsaicinizado del **experimento 7** durante la primera y segunda prueba de elección. L: estímulo gustativo asociado a la administración intragástrica de alimento líquido natural; S: estímulo gustativo asociado a la administración intragástrica de suero fisiológico.

Sujetos	GRUPO CONTROL			
	PRUEBA 1		PRUEBA 2	
	L	S	L	S
1	2.3	3.4	3.0	4.5
2	4.0	2.1	5.5	6.3
3	3.4	5.6	0.4	8.6
4	6.7	4.0	1.5	10.1
5	4.3	3.7	4.2	3.3
6	2.6	2.5	0.1	8.5
7	3.3	4.0	1.3	7.0
<i>Media</i>	3.80	3.61	2.28	6.90

Tabla 18: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos (ml) manifestada por los sujetos del grupo control del **experimento 7** durante la primera y segunda prueba de elección. L: estímulo gustativo asociado a la administración intragástrica de alimento líquido natural; S: estímulo gustativo asociado a la administración intragástrica de suero fisiológico.

GRUPO CAPSAICINIZADO				
Sujetos	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
1	9.8	9.6	10.5	12.1
2	9.3	8.2	7.0	11.8
3	2.2	2.9	3.3	6.2
4	7.1	9.5	11.6	11.6
5	7.2	8.8	10.5	11.9
6	5.9	7.4	10.2	10.9
7	7.1	7.6	9.7	10.7
8	5.6	6.7	7.6	9.5
<i>Media</i>	6.77	7.59	8.80	10.59

GRUPO CONTROL				
Sujetos	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
1	7.6	10.9	11.7	13.2
2	8.0	11.6	12.3	11.9
3	5.7	10.1	13.6	14.4
4	12.2	13.4	13.2	12.2
5	6.5	7.9	9.4	12.6
6	6.4	9.9	9.1	10.4
7	4.2	7.6	9.5	13.5
<i>Media</i>	7.22	10.2	11.3	12.6

Tabla 19: Cantidades de alimento sólido en gramos ingerido por los sujetos de ambos grupos (capsaicinizado y control) del **experimento 7** durante las cuatro sesiones del primer ciclo del experimento.

APÉNDICE

GRUPO CAPSAICINIZADO				
Sujetos	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
1	13.7	15.1	14.2	15.4
2	10.3	9.9	11.7	11.4
3	12.0	11.0	12.8	16.1
4	15.1	13.1	9.3	17.0
5	13.7	12.1	14.3	12.1
6	12.9	11.9	13.5	14.1
7	13.1	13.0	14.5	9.9
8	13.0	13.0	14.8	12.5
<i>Media</i>	12.98	12.40	13.10	13.56

GRUPO CONTROL				
Sujetos	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
1	14.1	13.7	13.7	13.0
2	11.7	14.6	9.7	12.3
3	14.4	15.4	12.9	14.2
4	15.0	15.2	15.6	13.1
5	12.8	15.4	13.7	12.7
6	13.9	15.7	12.5	13.4
7	11.0	6.6	8.5	12.7
<i>Media</i>	13.27	13.8	12.4	13.06

Tabla 20: Cantidades de alimento sólido en gramos ingerido por los sujetos de ambos grupos (capsaicinizado y control) del **experimento 7** durante las cuatro sesiones del segundo ciclo del experimento.

Sujetos	GRUPO CAPSAICINIZADO
1	8.1
2	3.8
3	7.5
4	7.6
5	11.8
6	9.4
7	7.7
<i>Media</i>	7.98

Sujetos	GRUPO CONTROL
1	1.1
2	3.3
3	4.1
4	0.0
5	3.6
6	1.0
7	10.4
8	1.0
<i>Media</i>	3.06

Tabla 21: Ingesta de alimento sólido gramos manifestada por los sujetos del grupo capsaicinizado y control del **experimento 8** el día inmediatamente posterior a la intervención quirúrgica.

Sujetos	GRUPO CAPSAICINIZADO											
	Día 1		Día 2		Día 3		Día 4		Día 5		Día 6	
	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S
1	2.8	2.9	5.0	4.0	1.0	5.6	4.5	0.8	5.1	3.3	4.5	3.8
2	2.5	1.4	2.2	3.7	0.8	6.4	0.5	4.2	0.9	3.6	2.1	3.0
3	5.3	0.3	0.9	6.8	2.0	4.2	1.5	3.3	2.2	3.4	1.5	4.0
4	1.7	2.0	4.5	0.7	1.0	3.5	3.0	1.0	3.5	2.4	3.0	1.5
5	0.7	4.3	3.8	3.3	2.5	3.0	0.2	6.0	0.3	4.2	0.3	5.4
6	3.5	4.0	3.2	2.5	1.7	3.0	2.1	0.6	3.7	2.0	3.8	3.5
7	2.8	0.4	3.7	1.5	3.6	1.0	3.0	2.4	4.3	3.0	1.7	3.0
<i>Media</i>	<i>2.75</i>	<i>2.18</i>	<i>3.32</i>	<i>3.21</i>	<i>1.80</i>	<i>3.81</i>	<i>2.11</i>	<i>2.61</i>	<i>2.85</i>	<i>3.12</i>	<i>2.41</i>	<i>3.45</i>

Tabla 22: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos (ml) manifestada por los sujetos del grupo capsacinizado del **experimento 8**. L: estímulo gustativo asociado a la administración ig de alimento líquido natural; S: estímulo gustativo asociado a la administración ig de suero fisiológico.

Sujetos	GRUPO CONTROL											
	Día 1		Día 2		Día 3		Día 4		Día 5		Día 6	
	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S
1	3.5	0.3	4.2	2.1	1.8	2.3	2.9	1.1	2.3	2.1	4.0	3.7
2	6.4	1.7	3.5	4.2	1.3	5.2	2.5	2.5	4.1	1.9	5.2	2.1
3	3.7	2.8	6.6	0.3	2.0	3.6	1.7	2.3	3.8	0.2	6.0	0.1
4	3.0	2.6	2.1	3.7	2.6	1.0	6.4	0.7	6.8	0.2	6.5	0.2
5	2.7	2.3	3.6	1.2	1.0	5.1	0.9	0.0	6.1	1.0	6.4	0.6
6	3.0	3.0	4.1	2.5	3.6	3.8	4.3	1.9	7.6	1.4	9.3	2.0
7	3.2	2.7	6.4	0.2	4.8	0.9	3.9	0.6	5.8	0.5	6.6	0.5
8	3.2	3.0	2.0	2.8	1.3	4.0	0.5	1.8	1.7	4.0	2.0	3.2
<i>Media</i>	<i>3.58</i>	<i>2.30</i>	<i>4.06</i>	<i>2.12</i>	<i>2.30</i>	<i>3.23</i>	<i>2.88</i>	<i>1.36</i>	<i>4.77</i>	<i>1.41</i>	<i>5.75</i>	<i>1.55</i>

Tabla 23: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos (ml) manifestada por los sujetos del grupo control del **experimento 8**. L: estímulo gustativo asociado a la administración ig de alimento líquido natural; S: estímulo gustativo asociado a la administración ig de suero fisiológico.

APÉNDICE

Sujetos	GRUPO CAPSAICINIZADO
1	6.4
2	4.3
3	2.1
4	2.5
5	3.5
6	4.2
7	3.5
8	7.7
<i>Media</i>	4.27

Sujetos	GRUPO CONTROL
1	2.0
2	0.9
3	3.8
4	1.8
5	3.3
6	2.0
7	1.4
<i>Media</i>	2.17

Tabla 24: Ingesta de alimento sólido en gramos manifestada por los sujetos del grupo capsaicinizado y control del **experimento 9** el día inmediatamente posterior a la intervención quirúrgica.

Sujetos	GRUPO CAPSAICINIZADO			
	Prueba 1		Prueba 2	
	L	S	L	S
1	0.6	5.3	1.5	4.0
2	3.1	2.5	3.7	2.5
3	1.6	6.4	6.2	4.9
4	12.3	0.7	8.0	2.0
5	5.4	1.6	5.8	0.6
6	4.7	1.0	4.6	1.1
7	9.4	0.1	5.4	0.9
8	3.5	1.5	3.9	3.1
<i>Media</i>	5.07	2.38	4.88	2.38

Tabla 25: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos (ml) manifestada por los sujetos del grupo capsaicinizado del **experimento 9** durante la primera y segunda prueba de elección. L: estímulo gustativo asociado a la administración intragástrica de alimento líquido natural; S: estímulo gustativo asociado a la administración intragástrica de suero fisiológico.

Sujetos	GRUPO CONTROL			
	PRUEBA 1		PRUEBA 2	
	L	S	L	S
1	4.2	1.7	3.6	2.1
2	1.3	3.2	4.2	2.0
3	3.9	3.3	2.9	3.2
4	1.4	1.6	3.9	3.2
5	6.8	1.8	4.7	1.5
6	5.7	1.1	7.5	0.4
7	2.8	1.9	3.8	2.4
<i>Media</i>	3.72	2.08	4.37	2.11

Tabla 26: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos (ml) manifestada por los sujetos del grupo control del **experimento 9** durante la primera y segunda prueba de elección. L: estímulo gustativo asociado a la administración intragástrica de alimento líquido natural; S: estímulo gustativo asociado a la administración intragástrica de suero fisiológico.

Sujetos	GRUPO LESIONADO							
	Día 1		Día 2		Día 3		Día 4	
	L	S	L	S	L	S	L	S
1	5.6	2.7	2.0	4.5	0.3	5.5	3.2	2.6
2	6.5	0.5	6.7	0.4	6.7	0.2	6.6	0.1
3	6.6	1.1	3.1	5.6	7.4	0.2	6.8	0.0
4	5.7	0.9	4.6	1.0	3.4	1.7	0.1	2.6
5	0.8	4.7	0.3	2.5	0.2	2.0	0.0	5.0
6	0.0	3.6	0.4	3.2	3.2	1.0	0.1	4.5
7	4.0	5.0	5.0	1.8	4.9	0.1	6.0	0.2
8	4.0	2.8	2.2	5.3	1.3	4.1	2.0	4.6
<i>Media</i>	4.15	2.66	3.03	3.03	3.42	1.85	3.1	2.45

Tabla 27: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos manifestada por los sujetos del grupo lesionado del **experimento 10**. L: estímulo gustativo asociado a la administración ig de alimento líquido natural; S: estímulo gustativo asociado a la administración ig de suero fisiológico.

APÉNDICE

Sujetos	GRUPO CONTROL							
	Día 1		Día 2		Día 3		Día 4	
	L	S	L	S	L	S	L	S
1	1.0	3.0	2.2	2.5	1.0	2.2	1.7	1.4
2	5.1	0.4	3.6	0.3	3.7	1.0	4.5	0.3
3	0.7	4.2	1.0	2.4	4.5	1.8	3.5	1.3
4	1.0	3.8	2.5	1.1	1.0	0.4	1.8	0.3
5	6.0	0.1	4.4	0.1	3.2	0.3	3.4	0.2
6	4.0	1.0	3.0	0.3	4.5	0.2	6.8	0.0
7	4.6	0.9	3.2	0.1	4.6	0.1	5.3	0.0
8	8.3	0.2	8.4	0.2	6.1	0.9	8.2	0.0
<i>Media</i>	3.83	1.7	3.53	0.87	3.57	0.86	4.4	0.43

Tabla 28: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos manifestada por los sujetos del grupo control del **experimento 10**. L: estímulo gustativo asociado a la administración ig de alimento líquido natural; S: estímulo gustativo asociado a la administración ig de suero fisiológico.

Sujetos	GRUPO LESIONADO			
	PRUEBA 1		PRUEBA 2	
	L	S	L	S
1	2.5	4.9	4.3	1.3
2	1.0	8.8	8.7	1.3
3	1.1	5.0	4.4	0.4
4	5.5	3.5	3.0	0.8
5	3.9	1.7	5.2	0.5
6	4.5	2.3	3.6	0.8
7	9.3	0.2	5.0	0.6
7	4.5	3.0	7.3	0.4
<i>Media</i>	4.03	3.67	5.18	0.76

Tabla 29: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos (ml) manifestada por los sujetos del grupo lesionado del **experimento 11** durante la primera y segunda prueba de elección. L: estímulo gustativo asociado a la administración intragástrica de alimento líquido natural; S: estímulo gustativo asociado a la administración

Sujetos	GRUPO CONTROL			
	PRUEBA 1		PRUEBA 2	
	L	S	L	S
1	0.3	7.2	2.0	6.0
2	0.2	5.7	6.2	0.1
3	0.0	0.0	8.0	1.6
4	0.3	2.0	3.6	2.0
5	2.5	6.1	3.7	2.7
6	5.1	1.1	8.2	0.2
7	8.1	0.0	8.5	1.5
8	7.1	0.4	4.2	0.2
<i>Media</i>	2.95	2.81	5.55	1.78

Tabla 30: Ingesta de cada uno de los estímulos gustativos (ml) manifestada por los sujetos del grupo control del **experimento 11** durante la primera y segunda prueba de elección. L: estímulo gustativo asociado a la administración intragástrica de alimento líquido natural; S: estímulo gustativo asociado a la administración

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKROFF, K. & SCLAFANI, A. (1994). Flavor preferences conditioned by intragastric infusions of dilute polycose solutions. Physiol. Behav., **55**, (5): 957-962.
- ADACHI, A. & KOBASHI, M. (1985). Chemosensitive neurons within the area postrema of the rat. Neurosci. Lett., **55**, 137-140.
- ADACHI, A., KOBASHI, M. FUNAHASHI, M. (1995). Glucose-responsive neurons in the brainstem. Obes. Res., **3**, (Suppl 5): 735S-740S.
- ADVOKAT, C. & KUTLESIC, V. (1995). Pharmacotherapy of the eating disorders: A comentary. Neurosci. Biobehav. Rev., **19**, (1): 59-66.
- AGÜERO, A. (1990). Participación del Núcleo Parabraquial Troncoencefálico en el Aprendizaje Interoceptivo: Disociación Comportamental de los Diferentes Subnúcleos (Medial y Lateral) en el Procesamiento Visceral y Gustativo. Tesis doctoral. Universidad de Granada.
- AGÜERO, A., ARNEDO, M., GALLO, M. & PUERTO, A. (1993a). The functional relevance of the lateral parabrachial nucleus in lithium chloride-induced aversion learning. Pharmacol. Biochem. Behav., **45**, 973-978.
- AGÜERO, A., GALLO, M., ARNEDO, M. & PUERTO, A. (1993b). Lesions of the lateral parabrachial nuclei disrupt aversion learning induced by electrical stimulation of the area postrema. Brain Res. Bull., **30**, 585-592.
- AGÜERO, A., GALLO, M., ARNEDO, M., MOLINA, F. & PUERTO, A. (1996). Effect of lesions of the medial parabrachial nucleus (PBNm): taste discrimination an lithium-chloride-induced aversion learning after delayed and contiguous interstimulus intervals. Psychobiology, **24**, (4): 265-280.
- AGÜERO, A. GALLO, M. ARNEDO, M. MOLINA, F. PUERTO, A (1997). The Functional relevance of medial parabrachial nucleus in intragastric sodium chloride-induced short-term (concurrent) aversion learning. Neurobiol. Learn. Mem., **67** (2):161-166, 1997 Mar.
- AGÜERO, A. & PUERTO, A. (1986). El área parabraquial como centro de convergencias sensoriales relacionadas en el aprendizaje interoceptivo. Rev. Psicol. Gen. Aplic., **41**, (3): 503-511.
- ALDEN, M., BESSON, J.-M. & BERNARD, J. -F. (1994). Organization of the projections from the pontine parabrachial area to the bed nucleus of the stria terminalis and neighboring regions: A PHA-L study in the rat. J. Comp. Neurol., **341**, 289-314.
- ALTSCHULER, S. M., BAO, X., BIEGER, D., HOPKINS, D. A. & MISELIS, R.R. (1989). Viscerotopic representation of upper alimentary tract in the rat: sensory ganglia and nuclei of the solitary and spinal trigeminal tracts. J. Comp. Neurol., **283**, 248-268.
- ALTSCHULER, S. M., RINAMAN, L. & MISELIS, R.R. (1992). Viscerotopic representation of the alimentary tract in the dorsal and ventral vagal complexes in the rat. In S. Ritter, R. C. Ritter & C. D. Barnes (Eds.): Neuroanatomy and Physiology of Abdominal Vagal Afferents. Boca Raton: CRC Press, pp. 21-53.
- ANDRESEN, M. C. & MENDELOWITZ, D. (1996). Sensory afferent neurotransmission in caudal nucleus tractus solitarius: Common denominators. Chem. Senses, **21**, 387-395.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDREWS, P. L. R. & LAWES, I. N. C. (1992). A protective role for vagal afferents: an hypothesis. In S. Ritter, R. C. Ritter & C. D. Barnes (Eds.): Neuroanatomy and Physiology of Abdominal Vagal Afferents. Boca Raton: CRC Press, pp. 279-302.
- ANOKIN, P. K. & SUDAKOV, K. V. (1960). Sensory mechanism of satiety. In Proceeding of VII International Congress of Nutrition. Hamburg: Pergamon Press, pp. 188-194.
- ANTAL-ZIMANYI, I., FATHI, Z. & POINDEXTER, G. S. (1998). Central control of feeding behavior by neuropeptide Y. Curr. Phar. Design, 4, 229-246.
- ARMENGOL, J. A. (1998). Centros y vías nerviosas II. Diencefalo, gánglios de la base y corteza cerebral. En J. M. Delgado, A. Ferrús, F. Mora y F. J. Rubia (Eds): Manual de Neurociencia. Madrid: Editorial Síntesis, pp. 393-432.
- ARNEDO, M. (1987). Bases Biológicas del Aprendizaje Interoceptivo: Una Disociación Comportamental de los Sistemas Periféricos Implicados en Procesamiento Visceral. Tesis doctoral. Universidad de Granada.
- ARNEDO, M., GALLO, M., AGÜERO, A., MOLINA, F. & PUERTO, A. (1993). Medullary afferent vagal axotomy disrupts NaCl-induced short-term taste aversion learning. Behav. Neural Biol., 59, 69-75.
- ARNEDO, M., GALLO, M., AGÜERO, A. & PUERTO, A. (1990). Effects of medullary afferent vagal axotomy and area postrema lesions on short-term and long-term NaCl-induced taste aversions learning. Physiol. Behav., 47, 1067-1074.
- ARNEDO, M., GALLO, M., AGÜERO, A. & PUERTO, A. (1991). Differential effects of subdiaphragmatic vagotomy on NaCl-induced aversion learning. Behav. Neural Biol., 55, 141-153.
- ARNEDO, M. & PUERTO, A. (1986). Funciones del nervio vago en el aprendizaje interoceptivo. Rev. Psicol. Gen. Aplic., 41, (3): 487-494.
- ASARIAN, L. & GEARY, N. (1999). Prior pregastric food stimulation and gastrin-releasing peptide (GRP) synergize to inhibit sham feeding. Peptides, 20, 731-736.
- AXEL, R. (1995). Biología molecular de la olfacción. Investigación y ciencia, dic, 50-55.
- AZIZ, Q. & THOMPSON, D. G. (1998). Brain-gut axis in health and disease. Gastroenterology, 114, 559-578.
- AZZARA, A. V. & SCLAFANI, A. (1998). Flavor preferences conditioned by intragastric sugar infusions in rats: Maltose is more reinforcing than sucrose. Physiol. Behav., 64, (4): 535-541.
- BABINEAU, T. J. (1994). Specific nutrients for the gastrointestinal tract: glutamine, arginine, nucleotides, and structured lipids. In B. C. Borlase, S. J. Bell, G. L. Blackburn & R. A. Forse (Eds.): Enteral Nutrition. New York: Chapman & Hall, pp. 47-59.
- BADIANI, A., LEONE, P., NOEL, M. B. & STEWART, J. (1995). Ventral tegmental area opioid mechanism and modulation of ingestive behavior. Brain Res., 670, (2): 264-276.
- BAIRD, J. -P, GRILL, H. J. & KAPLAN, J. M. (1997). Intake suppression after hepatic portal glucose infusion: all-or-none effect and its temporal threshold. Am. J. Physiol., 272, (41): R1454-R1460.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALAGURA, S. & COSCINA, D. V. (1969). Influence of gastrointestinal loads on meal-eating patterns. J. Comp. Physiol. Psychol., 69, (1), 101-106.
- BALDWIN, B. A., PARROT, R. F. & EBENEZER, I. S. (1998). Food for thought: A critique on the hypothesis that endogenous cholecystokinin acts as a physiological satiety factor. Prog. Neurobiol., 55, (5): 477-507.
- BARBER, W. D. & YUAN, C. -S. (1989). Brain stem responses to electrical stimulation of ventral vagal gastric fibers. Am. J. Physiol., 257, (20): G24-G29.
- BARBER, W. D., YUAN, C. -S. & CAMARATA, B. J. (1990). Vagal interactions on brain stem neurons receiving input from the proximal stomach in cats. Am. J. Physiol., 258, (21): G320-G327.
- BARBER, W. D., YUAN, C. -S., BURKS, T. F., FELDMAN, J. L. & GREER, J. J. (1995). In vitro brainstem-gastric preparation with intact vagi for study of primary visceral afferent input to dorsal vagal complex in caudal medulla. J. Auton. Nerv. Syst., 51, 181-189.
- BARINAGA, M. (1998). New appetite-boosting peptides found. Science, 279, 1134.
- BARRACO, R., EL-RIDI, M., ERGENE, E., PARIZON, M. & BRADLEY, D. (1992). An atlas of the rat subpostremal nucleus tractus solitarius. Brain Res. Bull., 29, (6): 703-765.
- BARTOSHUK, L. M., DUFFY, V. B., REED, D. & WILLIAMS, A. (1996). Supertasting, earaches and head injury: genetics and pathology alter our taste worlds. Neurosci. Biobehav. Rev., 20, (1): 79-87.
- BASSO, A. M. & KELLEY, A. E. (1999). Feeding induced by GABA_A receptor stimulation within the nucleus accumbens shell: regional mapping and characterization of macronutrient and taste preference. Behav. Neurosci., 113, (2): 324-336.
- BATAILLE, D. (1989). Gut glucagon. In S. G. Schultz, G. M. Makhlof y B. B. Rauner (Eds.): Handbook of Physiology: The Gastrointestinal System, sect. 6, vol. 2. New York: Oxford University Press, pp. 455-474.
- BECHARA, A., HARRINGTON, F., NADER, K. & VAN DER KOOY, D. (1992). Neurobiology of motivation: double dissociation of two motivational mechanisms mediating opiate reward in drug-naïve versus drug-dependent animals. Behav. Neurosci., 106, (5): 798-807.
- BECHARA, A., MARTIN, G. M., PRIDGAR, A. & VAN DER KOOY, D. (1993). The parabrachial nucleus: a brain stem substrate critical for mediating the aversive motivational effects of morphine. Behav. Neurosci., 107, (1): 147-160.
- BECHARA, A. & VAN DER KOOY, D. (1992). A single brain stem substrate mediates the motivational effects of both opiates and food in nondeprived rats but not in deprived rats. Behav. Neurosci., 106, (2): 351-363.
- BECKSTEAD, R. M. & NORNGREN, R. (1979). An autoradiographic examination of the central distribution of the trigeminal, facial, glossopharyngeal, and vagal nerves in the monkey. J. Comp. Neur., 184, 455-472.
- BEHRMAN, H. R. & KARE, M. R. (1968). Canine pancreatic secretion in response to acceptable and aversive taste stimuli. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 129, 343-346.
- BEIER-HOLGERSEN, R. & BOESBY, S. (1996). Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections. Gut, 39, 833-835.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELLINGER, L. L. & BERNADIS, L. L. (1999). Effect of dorsomedial hypothalamic nuclei knife cuts on ingestive behavior. Am. J. Physiol., *276*, (45): R1772-1779.
- BELLINGER, L. L., DULA, G. & WILLIAMS, F. E. (1994). Ingestive patterns of liver-denervated rats presented with several diets. Am. J. Physiol., *267*, (34): R44-R52.
- BELLINGER, L. L., EVANS, J. F. & GIETZEN, D. W. (1998). Dorsomedial hypothalamic lesions alter intake of an imbalanced amino acid diet in rats. J. Nutr., *128*, 1213-1217.
- BELLINGER, L. L., EVANS, J. F., TILLBERG, C. M. & GIETZEN, D. W. (1999). Effects of dorsomedial hypothalamic nuclei lesions on intake of an imbalanced amino acid diet. Am. J. Physiol., *277*, (46): R250-R262.
- BELLINGER, L. L., FABIA, R. & HUSBERG, B. S. (1997). Meal patterns prior to and following liver transplantation in rats. Physiol. Behav., *62*, (3): 525-529.
- BELLINGER, L. L., GIETZEN, D. W. & WILLIAMS, F. E. (1993). Liver denervation, 5-HT₃ receptor antagonist, and intake of imbalanced amino acid diet. Brain Res. Bull., *32*, (5): 549-554.
- BENGMARK, S. (1998). Progress in perioperative enteral tube feeding. Clin. Nutr., *17*, 145-152.
- BENGMARK, S. (1999a). Immunonutrition: concluding remarks. Nutrition, *15*, (1): 57-61.
- BENGMARK, S. (1999b). Gut microenvironment and immune function. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care, *2*, 83-85.
- BENIGNUS, V. A. & PRAH, J. D. (1982). Olfaction: anatomy, physiology and behavior. Environ. Health Persp., *44*, 15-21.
- BENINGER, R. J. (1992). D-1 receptor involvement in reward-related learning. J. Psychopharmacol., *6*, (1): 34-42.
- BENINGER, R. J. & MILLER, R. (1998). Dopamine D1-like receptors and reward-related incentive learning. Neurosci. Biobehav. Rev., *22*, (2): 335-345.
- BENTHEM, L., MUNDINGER, T. O. & TABORSKY, G. J. (2000). Meal-induced insulin secretion in dog is mediated by both branches of the autonomic nervous system. Am. J. Physiol., *278*, (4): E603-E610.
- BERKUN, M. M., KESSEN, M. L. & MILLER, N. E. (1952). Hunger-reducing effects of food by stomach fistula versus food by mouth measured by a consummatory response. J. Comp. Physiol. Psychol., *45*, 550-554.
- BERNARD, J.-F., ALDEN, M. & BESSON, J.-M. (1993). The organization of the efferent projections from the pontine parabrachial area to the amygdaloid complex: A phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L) study in the rat. J. Comp. Neurol., *329*, 201-229.
- BERNARDIS, L. L. & DAVIS, P. J. (1996). Aging and the hypothalamus: Research perspectives. Physiol. Behav., *59*, (3): 523-536.
- BERNARDIS, L. L. & BELLINGER, L. L. (1996). The lateral hypothalamic area revisited: Ingestive behavior. Neurosci. Biobehav. Rev., *20*, (2): 189-287.
- BERNARDIS, L. L. & BELLINGER, L. L. (1998). The dorsomedial hypothalamic nucleus revisited: 1998 update. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *218* (4): 284-306.
- BERRIDGE, K. C. (1991). Modulation of taste affect by hunger, caloric satiety, and sensory-specific satiety in the rat. Appetite, *16*, 103-120.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERRIDGE, K. C. (1996). Food reward: brain substances of wanting and liking. Neurosci. Biobehav. Rev., *20*, (1): 1-25.
- BERRIDGE, K. C. (2000). Measuring hedonic impact in animals and infants: microstructure of affective taste reactivity patterns. Neurosci. Biobehav. Rev., *24*, 173-198 .
- BERRIDGE, K. C. & PECIÑA, S. (1995). Benzodiazepines, appetite, and taste palatability. Neurosci. Biobehav. Rev., *19*, (1): 121-131.
- BERRIDGE, K. C. & ROBINSON, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learnign, or incentive salience? Brain Res. Rev., *28*, 309-369.
- BERSTEIN, I. L. (1985). Learned food aversions in the progression of cancer and its treatment. In N. S. Braveman & P. Bronstein (Eds.): Experimental Assessment and Clinical Applications of Conditioned Food Aversions. New York: New York Academy of Sciences. (*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, *443*, 365-380).
- BERSTEIN, I. L. (1996). Neural mediation of food aversions and anorexia induced by tumor necrosis factor and tumors. Neurosci. Biobehav. Rev., *20*, (1): 177-181.
- BERSTEIN, I. L. (1999). Taste aversion learnign: A contemporary perspective. Nutrition, *15*, (3): 229-234.
- BERSTEIN, I. L. & BORSON, S. (1986). Learned food aversion: a component of anorexia syndromes. Psychol. Rev., *93*, (4): 462-472.
- BERSTEIN, I. L. & GOEHLER, L. E. (1983). Vagotomy produces learned food aversions in the rat. Behav. Neurosci., *97*, (4): 585-594.
- BERSTEIN, I. L. & WOODS, S. C. (1980). Ontogeny of cephalic insulin release by the rat. Physiol. Behav., *24*, (3): 529-532.
- BERTHOUD, H-R., PATTERSON, L. M., WILLING, A. E., MUELLER, K. & NEUHUBER, W. L. (1997). Capsaicin-resistant vagal afferent fibers in the rat gastrointestinal tract: anatomical identification and functional integrity. Brain Res., *746*, 195-206.
- BERTHOUD, H-R. & POWLEY, T. L. (1990). Identification of vagal preganglionics that mediate cephalic phase insulin response. Am. J. Physiol., *258*, (27): R523-R530.
- BERTHOUD, H. R., TRIMBLE, E. R., SIEGEL, E. G., BEREITER, D. A. & JEANRENAUD, B. (1980). Cephalic-phase insulin secretion in normal and pancreatic islet-transplanted rats. Am. J. Physiol., *238*, (1): E336-E340.
- BESTER, H., BESSON, J. -M. & BERNARD, J.-F. (1997). Organization of efferent projections from the parabrachial area to the hypothalamus: A phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study in the rat. J. Comp. Neurol., *383*, 245-281.
- BESTER, H., MENÉNDEZ, L., BESSON, J. M. & BERNARD, J. F. (1995). Spino(trigemino)parabrachiohypothalamic pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. J. Neurophysiol., *73*, (2): 568-585.
- BEVERLY, J. L., MEGUID, M. M., YANG, Z-J, YUE, M-X, FETTERMAN, B. L. (1994a). Metabolic influences on satiety in rats receiving parenteral nutrition. Am. J. Physiol., *266*, (35): R381-R386.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BEVERLY, J. L., YANG, Z.-J., MEGUID, M. M. (1994b). Factors influencing compensatory feeding during parenteral nutrition in rats. Am. J. Physiol., **266**, (35): R1928-R1932.
- BIANCHI, R., CORSETTI, G., RODELLA, L., TREDICI, G. & GIOIA, M. (1998). Supraspinal connections and termination patterns of the parabrachial complex determined by the biocytin anterograde tract-tracing technique in the rat. J. Anat., **193**, (Part 3): 417-430.
- BJORNTORP, P. (1995). Neuroendocrine abnormalities in human obesity. Metabolism, **44**, (2 Suppl. 2): 28-41.
- BLACKSHAW, L. A., PAGE, A. J. & PARTOSOEDARSO, E. R. (2000). Acute effects of capsaicin on gastrointestinal vagal afferents. Neuroscience, **96**, (2): 407-416.
- BLEVINS, J. E., STANLEY, B. G. & REIDELBERGER, R. D. (2000). Brain regions where cholecystokinin suppresses feeding in rats. Brain Res., **860**, 1-10.
- BLOCK, C. H. & SCHWARTZBAUM, J. S. (1983). Ascending efferent projections of the gustatory parabrachial nuclei in the rabbit. Brain Res., **259**, 1-9.
- BLUNDELL, J. E. & HALFORD, J. C. G. (1998). Serotonin and appetite regulation. CNS Drug, **9**, (6): 473-495.
- BLUNDELL, J. E., LAWTON, C. L., COTTON, J. R. & MACDIARMID, J. I. (1996). Control of human appetite: Implications for the intake of dietary fat. Annu. Rev. Nutr., **16**, 285-319.
- BODNAR, R. J. (1996). Opioid receptor subtype antagonists and ingestion. In S. J. Cooper & P. G. Clifton (Eds.): Drug Receptor Subtypes and Ingestive Behavior. London: Academic Press, pp. 127-146.
- BOOTH, D. A. (1985). Food-conditioned eating preferences and aversions with interoceptive elements: Conditioned appetites and satieties. In N. S. Braveman & P. Bronstein (Eds.): Experimental Assessment and Clinical Applications of Conditioned Food Aversions. New York: New York Academy of Sciences. (*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **443**, 22-41).
- BOOTH, D. A. (1992). Integration of internal and external signals in intake control. Proc. Nutr. Soc., **51**, 21-28.
- BOOTH, I. W. (1994). Enteral nutrition as primary therapy in short bowel syndrome. Gut, **35**, (1), S69-S72.
- BORNSTEIN, J. C. & FURNESS, J. B. (1992). Enteric neurons and their chemical coding. In G. E. Holle & J. D. Wood, (Eds.): Advances in the Innervation of the Gastrointestinal Tract. Amsterdam: Elsevier, pp. 101-114.
- BOWLING, T. E. (1995). Enteral-feeding-related diarrhoea: proposed causes and possible solutions. Proc. Nutr. Soc., **54**, 579-590.
- BOWLING, T. E., RAIMUNDO, A. H., GRIMBLE, G. K. & SILK, D. B. A. (1993). Reversal by short-chain fatty acids of colonic fluid secretion induced by enteral feeding. Lancet, **342**, (8882), 1266-1268.
- BOWLING, T. E., RAIMUNDO, A. H., GRIMBLE, G. K. & SILK, D. B. A. (1994). Colonic secretory effect in response to enteral feeding in human. Gut, **35**, 1734-1741.
- BOWLING, T. E. & SILK, D. B. A. (1996). Hormonal response to enteral feeding and the possible role of peptide YY in pathogenesis of enteral feeding-related diarrhoea. Clin. Nutr., **15**, 307-310.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOZZETTI, F. (1994). Is enteral nutrition a primary therapy en cancer patients? Gut, **1**, S65-S68.
- BRAND, J. G., CAGAN, R. H. & NAIM, M. (1982). Chemical senses in the release of gastric and pancreatic secretions. Annu. Rev. Nutr., **2**, 249-276.
- BRAY, G. A. (1988). Sympathetic nervous system and a nutrient balance model of food intake. In J. E. Morley, M. B. Serman & J. H. Walsh (Eds.): Nutritional Modulation of Neural Function. Academic Press.
- BREHMER, A. & BELEITES, B. (1996). Myenteric neurons with different projections have different dendritic tree patterns: a morphometric study in the pig ileum. J. Auton. Nerv. Syst., **61**, 43-50.
- BRENNER, L. & RITTER, R. C., (1995). Peptide Cholesystokinin Receptor Antagonist Increased Food Intake in Rats. Appetite, **24**, 1-9.
- BROBERG, D. J. & BERSTEIN, I. L. (1987). Candy as a scapegoat in the prevention of food aversions in children receiving repetead infusions of chemotherapy. Cancer, **60**, 2344-2347.
- BRODAL, P. (1992). The Central Nervous System. New York: Oxford University Press.
- BROOKS, S. J. H. & COSTA, M. (1994). Enteric motor neurons. In Y. Taché, D. L. Wingate & T. F. Burks (Eds.): Innervation of the Gut: Pathophysiological Implications. Boca Raton: CRC Press, pp. 237-248.
- BRUCE, D. G., STORLIEN, L. H., FULER, S. M. & CHISHOLM, D. J. (1987). Cephalic phase metabolic responses in normal weight adults. Metabolism: **36**, (8): 721-725.
- BRUCH, R. C., KALINOSKI, D. L. & KARE, M. R. (1988). Biochemistry of vertebrate olfaction and taste. Annu. Rev. Nutr., **8**, 21-42.
- BUCHAN, A. M. J. (1999). Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut III. Endocrine cell recognition of luminal nutrients. Am. J. Physiol., **277**, (40): G1103-G1107.
- BUCHANAN, C., MAHESH, V., ZAMORANO, P. & BRANN, D. (1998). Central nervous system effects of leptin. Trends Endocrin. Metab., **9**, (4): 146-150.
- BUCK, L. B. (1996). Information coding in the vertebrate olfactory system. Annu. Rev. Neurosci., **19**, 517-544.
- BULYGIN, J. A. (1963). The influence of receptors of the digestive apparatus on conditional and unconditional alimentary reflexes. In M. A. B. Brazier (Ed.): Brain and Behavior, vol. II. Washington DC, pp. 349-369.
- BURGGRAF, K. K., WILLING, A. E. & KOOPMANS, H. S. (1997). The effects of glucose or lipid infused intravenously or intragastrically on voluntary food intake in rat. Physiol. Behav., **61**, (6): 787-793.
- BURITOVA, J., BESSON, J.-M. & BERNARD, J.-F. (1998). Involvement of the spinoparabrachial pathway in inflammatory nociceptive processes: A c-fos protein study in the awake rat. J. Comp. Neurol., **397**, 10-28.
- BURNS, G. A. & RITTER, R. C. (1998). Visceral afferent participation in delayed satiation following NMDA receptor blockade. Physiol. Behav., **65**, (2): 361-366.
- CAI, Y., HAY, M. & BISHOP, V. S. (1994). Stimulation of area postrema by vasopressin and angiotensin II modulates neuronal activity in the nucleus tractus solitarius. Brain Res., **647**, 242-248.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CALINGASAN N. Y. & RITTER, S. (1993). Lateral parabrachial subnucleus lesions abolish feeding induced by mercaptoacetate but not by 2-deoxy-D-glucose. Am. J. Physiol., *265*, (34): R1168-R1178.
- CALLES-ESCANDON, J. & ROBBINS, D. C. (1987). Loss of early phase of insulin release in human impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose. Diabetes, *36*, 1167-1172.
- CAMPFIELD, L. A. & SMITH, F. J. (1990). Systemic factors in the control of food intake. In E. M. Stricker (Ed.): Handbook of Behavioral Neurobiology. Neurobiology of Food and Fluid Intake, Vol. 10. New York: Plenum Press, pp. 183-206.
- CAMPFIELD, L. A., SMITH, F. J. & LE MAGNEN, J. (1983). Altered endocrine pancreatic function following vagotomy: possible behavioral and metabolic bases for assessing completeness of vagotomy. J. Auton. Nerv. Syst., *9*, 283--300.
- CAMPFIELD, L. A., SMITH, F. J., ROSENBAUM, M. & HIRSCH, J. (1996). Human eating: Evidence for a physiological basis using a modified paradigm. Neurosci. Biobehav. Rev., *20*, (1): 133-137.
- CANBELY, R. S. & KOOPMANS, H. S. (1984). Comparison of gastric, duodenal and jejunal contributions of the inhibition of food intake in the rat. Physiol. Behav., *33*, (6): 951-957.
- CAPALDI, E. D., CAMPBELL, D. H., SHEFFER, J. D. & BRADFORD, J. P. (1987). Conditioned flavor preferences based on delayed caloric consequences. J. Neurosci., *13*, (2): 150-155.
- CAREY, M. C., SMALL, D. M. & BLISS, C. M. (1983). Lipid digestion and absorption. Annu. Rev. Physiol., *45*, 651-677.
- CARLSON, N. R. (1993). Fundamentos de Psicología Fisiológica. 3ª Ed. México: Prentice-Hall Hispanoamericana.
- CARR, K. D. (1996). Opioid receptor subtypes and stimulation-induced feeding. In S. J. Cooper & P. G. Clifton (Eds.): Drug Receptor Subtypes and Ingestive Behavior. London: Academic Press, pp. 167-191.
- CASTIGLIONE, K. E., READ, N. W. & FRENCH, S. J. (1998). Food intake responses to upper gastrointestinal lipid infusions in humans. Physiol. Behav., *64*, (2): 141-145.
- CASTONGUAY, T. W. & BELLINGER, L. L. (1987). Capsaicin and its effects upon meal patterns, and glucagon and epinephrine suppression of food intake. Physiol. Behav., *40*, (3): 337-342.
- CAULLIEZ, R., MEILE, M. -J. & NICOLAIDIS, S. (1996). A lateral hypothalamic D1 dopaminergic mechanism in conditioned taste aversion. Brain Res., *729*, (2): 234-245.
- CECIL, J. E., FRANCIS, J. READ, N. W. (1998). Relative contributions of intestinal, gastric, orosensory influences and information to changes in appetite induced by the same liquid meal. Appetite, *31*, (3): 377-390.
- CECIL, J. E., FRANCIS, J. READ, N. W. (1999). Comparison of the effects of a high-fat and high-carbohydrate soup delivered orally and intragastrically on gastric emptying, appetite and eating behavior. Physiol. Behav., *67*, (2): 299-306.
- CECHETTO, D. F. & SAPER, C. B. (1987). Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat. J. Comp. Neurol., *262*, 27-45.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CERVERO, F. (1994). Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. Physiol. Rev., *74*, (1): 95-135.
- CERVERO, F. & FOREMAN, R. D. (1990). Sensory innervation of the viscera. In A. D. Loewy (Ed.): Central Regulation of Autonomic Functions. Oxford: O.U.P., pp. 104-125.
- CEZARD, J. P. (1993). Enteral nutrition in inflammatory bowel disease. Is there a special role for elemental diets. Clin. Nutr., *12*, (1), S75-S79.
- CHAMBERLIN, N. L., MANSOUR, A., WATSON, S. J. & SAPER, C. B. (1999). Localization of mu-opioid receptors on amygdaloid projection neurons in the parabrachial nucleus of the rat. Brain Res., *827*, (1-2): 198-204.
- CHAPMAN, I. M., GOBLE, E. A., WITTERT, G. A. & HOROWITZ, M. (1999). Effects of small-intestinal fat and carbohydrate infusions on appetite and food intake in obese and nonobese men. Am. J. Clin. Nutr., *69*, (1): 6-12.
- CHAVEZ, M., KELLY, L., YORK, D. A. & BERTHOUD, H.-R. (1997). Chemical lesion of visceral afferents causes transient overconsumption of unfamiliar high-fat diet in rats. Am. J. Physiol., *272*, (41): R1657-R1663.
- CHEN, S. -W., DAVIES, F. & LOEW, G. H. (1995). Food palatability and hunger modulated effects of CGS 9896 and CGS 8216 on food intake. Pharmacol. Biochem. Behav., *51*, (2/3): 499-503.
- CHEN, J. D. Z., PAN, J. & ORR, W. C. (1996). Role of sham feeding in postprandial changes of gastric myoelectrical activity. Dig. Dis. Sci., *41*, (9): 1706-1712.
- CHEY, W. Y. (1997). Neurohormonal control of the exocrine pancreas. Curr. Opin. Gastroenterol., *13*, 375-380.
- CIOCON, J. O., SILVERSTONE, F. A., GRAVER, L. M. & FOLEY, C. J. (1988). Tube feedings in elderly patients. Indications, benefits, and complications. Arch. Intern. Med., *148*, 429-434.
- CIRELLO, J., LAWRENCE, D. & PITTMAN, Q. J. (1984). Electrophysiological identification of neurons in the parabrachial nucleus project directly to the hypothalamus in the rat. Brain Res., *322*, 388-392.
- CLIFTON, P. G., VICKERS, S. P. & SOMERVILLE, E. M. (1998). Little and often: Ingestive behavior patterns following hippocampal lesions in rats. Behav. Neurosci., *112*, (3): 502-511.
- COIL, J. D. & NORGREN, R. (1981). Taste aversions conditioned with intravenous copper sulfate: attenuation by ablation of the area postrema. Brain Res., *212*, 425-433.
- COIL, J. D., ROGERS, R. C., GARCIA, J. & NOVIN, D. (1978). Conditioned taste aversions: vagal and circulatory mediation of the toxic unconditioned stimulus. Behav. Biol., *24*, 509-519.
- CONTRERAS, R. J., BECKSTEAD, R. M. & NORGREN, R. (1982). The central projections of the trigeminal, facial, glossopharyngeal and vagus nerves: an autoradiographic study in the rat. J. Auton. Nerv. Syst., *6*, 303-322.
- COOK, C. G., ANDREWS, J. M., JONES, K. L., WITTERT, G. A., CHAPMAN, I. M., MORLEY, J. E. & HOROWITZ, M. (1997). Effects of small intestinal nutrient infusion on appetite and pyloric motility are modified by age. Am. J. Physiol., *273*, (42): R755-R761.
- COOPER, S. J. & HIGGS, S. (1994). Neuropharmacology of appetite and taste preferences. In C. R. Leeg & D. A. Booth (Eds.): Appetite: Neural and Behavioral Bases. Oxford: Oxford University Press, pp. 212-242.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- COVASA, M. & RITTER, R. C. (1999). Reduced sensitivity to satiation effect of intestinal oleate in rats adapted to high-fat diet. Am. J. Physiol., *277*, (46): R279-R285.
- COVASA, M., RITTER, R. C. & BURNS, G. A. (2000). Reduction of food intake by intestinal macronutrient infusion is not reversed by NMDA receptor blockade. Am. J. Physiol., *278*, (2): R345-R351.
- CRUZ, A. & GREEN, B. G. (2000). Thermal stimulation of taste. Nature, *403*, 889-892.
- CRYSTAL, S. R., BOWEN, D. J. & BERSTEIN, I. L. (1999). Morning sickness and salt intake, food cravings, and food aversions. Physiol. Behav., *67*, (2): 181-187.
- CUBERO, I. (1995). Análisis Funcional del Eje Cortico-Parabraquial en el Aprendizaje Gustativo. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.
- CUNNINGHAM, E. T., MISELIS, R. R. & SAWCHENKO, P. E. (1994). The relationship of efferent projections from the area postrema to vagal motor and brain stem catecholamine-containing cell groups: An axonal transport and immunohistochemical study in the rat. Neuroscience, *58*, (3): 635-648.
- CUNNINGHAM, K. M., HOROWITZ, M. & READ, N. W. (1991). The effect of short-term dietary supplementation with glucose on gastric emptying in humans. Brit. J. Nutr., *65*, 15-19.
- CURTIS, H. & BARNES, N. S., (1995). Invitación a la Biología. 5ª Ed. Madrid: Panamericana.
- CURTIS, K. S. & STRICKER, E. M. (1997). Enhanced fluid intake by rats after capsaicin treatment. Am. J. Physiol., *272*, (41): R704-R709.
- CYTAWA, J., LUSZAWASKA, D. & TROJNIAR, W. (1977). Failure in conditioning of ingestive instrumental reflexes in the absence of oropharyngeal stimuli. Activ. Nerv. Sup., *19*, 20-21.
- DACEY, D. M. & GROSSMAN, S. P. (1977). Aphagia, adipsia, and sensory-motor deficits produced by amygdala lesions: a function of extra-amygdaloid damage. Physiol. Behav., *19*, 389-395.
- DALY, J. M., WEINTRAUB, F. N., SHOU, J., ROSATO, E. F. & LUCIA, M. (1995). Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. Ann. Surg., *221*, (4): 327-338.
- DAVIDSON, T. L. (1993). The nature and function of interoceptive signals to feed: Toward integration of physiological and learning perspectives. Psychol. Rev., *100*, (4): 640-657.
- DAVIS, J. D. (1999). Some new developments in the understanding of oropharyngeal and postgestional controls of meal size. Nutrition, *15*, (1): 32-39.
- DAVIS, J. D. & CAMPBELL, C. S. (1973). Peripheral control of meal size in the rat: effect of sham feeding on meal size and drinking rate. J. Comp. Physiol. Psychol., *83*, (3): 379-387.
- DAVIS, J. D. & SMITH, G. P. (1990). Learning to sham feed: behavioral adjustments to loss of physiological postgestional stimuli. Am. J. Physiol., *259*, (28): R1228-1235.
- DAVIS, J. D., SMITH, G. P. & KUNG, T. M. (1994). Abdominal vagotomy alters the structure of the ingestive behavior of rats ingesting liquid diets. Behav. Neurosci., *108*, (4): 767-779.
- DAVIS, J. D., SMITH, G. P. & SAYLER, J. L. (1997). Reduction of intake in the rat due to gastric filling. Am. J. Physiol., *272*, (41): R1599-R1605.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DAVIS, J. D., SMITH, G. P. & SAYLER, J. L. (1998). Closing the pylorus decreases the size of large meals in the rat. Physiol. Behav., *63*, (2): 191-196.
- DAVIS, R. & FAULDS, D. (1996). Dexfenfluramine: An updated review of its therapeutic use in the management of obesity. Drugs, *52*, (5): 696-724.
- DE CASTRO, J. M. (1991). Weekly rhythms of spontaneous nutrient intake and meal pattern of human. Physiol. Behav., *50*, 729-738.
- DE CASTRO, J. M. (1994). Family and friend produce greater social facilitation of food intake than other companions. Physiol. Behav., *56*, (3): 445-455.
- DE CASTRO, J. M. (1996). How can eating behavior be regulated in the complex environment of free-living humans? Neurosci. Biobehav. Rev., *20*, (1): 119-131.
- DE LECEA, L. & SUTCLIFFE, J. G. (1999). The hypocretins/orexins: novel hypothalamic neuropeptides involved in different physiological systems. Cell. Moll. Life Sci., *56*, 473-480.
- DE OLMOS, J. S. (1990). Amygdala. In G. Paxinos (Ed.): The Human Nervous System. San Diego: Academic Press, pp. 583-710.
- DE VRY, J. & SCHREIBER, R. (2000). Effects of selected serotonin 5-HT₁ and 5-HT₂ receptor agonist on feeding behavior: possible mechanisms of action. Neurosci. Biobehav. Rev., *24*, (3): 341-353.
- DEUTSCH, J. A. (1990). Food intake: gastric factors. In E. M. Stricker (Ed.): Handbook of Behavioral Neurobiology. Neurobiology of Food and Fluid Intake, Vol. 10. New York: Plenum Press, pp. 151-182.
- DEUTSCH, J. A. & GONZALEZ, M. F. (1981). Gastric fat content and satiety. Physiol. Behav., *26*, 673-676.
- DEUTSCH, J. A. & HARDY, W. T. (1977). Chelecystokinin produces bait shyness in rats. Nature, *266*, 196.
- DEUTSCH, J. A., MOLINA, F. & PUERTO, A. (1976). Conditioned taste aversion caused by palatable nontoxic nutrients. Behav. Biol., *16*, 161-174.
- DEUTSCH, J. A., YOUNG, W. G. & KALOGERIS, T. J. (1978). The stomach signals satiety. Science, *201*, 165-167.
- DIBATTISTA, D. & SITZER, C. A. (1994). Dietary variety enhances meal size in golden hamsters. Physiol. Behav., *55*, (2): 381-383.
- DIVE, A. (1999). Enteral nutrition in the critically ill: Is the gut working properly? Nutrition, *15*, (5): 404-405.
- DOCKRAY, G. J. & GREGORY, R. A. (1989). Gastrin. In S. G. Schultz, G. M. Makhlof & B. B. Rauner (Eds.): Handbook of Physiology: The Gastrointestinal System, sect. 6, vol. 2. New York: Oxford University Press, pp. 111-122.
- DOCKRAY, G. J., VARRO, A. & DIMALINE, R. (1996). Gastric endocrine cells: Gene expression, processing, and targeting of active products. Physiol. Rev., *76*, (3): 767-798.
- DRUCKER, D. B., ACKROFF, K. & SCLAFANI, A. (1993). Flavor preference produced by intragastric polycose infusions in rats using a concurrent conditioning procedure. Physiol. Behav., *54*, (2): 351-355.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DU, Y., WADE, G. N. & BLAUSTEIN, J. D. (1996). Effects of food deprivation on induction of neural progesterin receptors by estradiol in Syrian hamsters. Am. J. Physiol., **270**, (39): R978-R983.
- DUBE, M. G., KALRA, P. S., CROWLEY, W. R. & KALRA, S. P. (1995). Evidence of a physiological role for neuropeptide Y in ventromedial hypothalamic lesion-induced hyperphagia. Brain Res., **690**, 275-278.
- DUERKSEN, D. R., NEHRA, V., BISTRAN, B. R. & BLACKBURN, G. L. (1998). Appropriate nutritional support in acute and complicated Croh's disease. Nutrition, **14**, (5): 462-465.
- DUGGAN, C. & NURKO, S. (1997). Feeding the gut: The scientific basis for continued enteral nutrition during acute diarrhea. J. Pediatr., **131**, 801-808.
- ECKEL, L. A. & OSSENKOPP, K. -P. (1993). Novel diet consumption and body weight gain are reduced in rats chronically infused with lithium chloride: Mediation by the chemosensitive area postrema. Brain Res. Bull., **31**, (5): 613-619.
- ECKEL, L. A. & OSSENKOPP, K. -P. (1996). Area postrema mediates the formation of rapid, conditioned palatability shifts in lithium-treated rats. Behav. Neurosci., **110**, (1): 202-212.
- EDWARDS, G. L. & RITTER, R. C. (1981). Ablation of the area postrema caused exaggerated consumption of preferred foods in the rat. Brain Res., **216**, 265-276.
- EDWARDS, G. L. & RITTER, R. C. (1989). Lateral parabrachial lesions attenuate ingestive effects of area postrema lesions. Am. J. Physiol., **256**, (25): R306-R312.
- ELIA, M. (1994). Home enteral nutrition: General aspect and a comparison between the United States and Britain. Nutrition, **10**, (2): 115-123.
- ELIA, M. (1995). Changing concepts of nutrient requirements in disease: implications for artificial nutritional support. Lancet, **345**, 1279-1284.
- ELMQUIST, J. K., AHIMA, R. S., MARATOS-FLIER, E., FLIER, J. S. & SAPER, C. B. (1997). Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem. Endocrinology, **138**, (2): 839-842.
- ELMQUIST, J. K., MARATOS-FLIER, E., SAPER, C. B. & FLIER, J. S. (1998). Unraveling the central nervous system pathways underlying responses to leptin. Nature Neurosci., **1**, (6): 445-450.
- ENDO, T., MINAMI, M., MONMA, Y., YOSHIOKA, M., SAITO, H. & PARVEZ, S. H. (1992). Vagotomy and ondansetron, (5-HT₃ antagonist) inhibited the increase of serotonin concentration induced by cytotoxic drugs in the area postrema of ferrets. Biogenic Amines, **9**, (3): 163-175.
- ENGBLOM, D., EK, M., HALLBECK, M., ERICSSON-DAHLSTRAND, A. & BLOMQVIST, A. (2000). Distribution of prostaglandin EP₃ and EP₄ receptor mRNA in the rat parabrachial nucleus. Neurosci. Lett., **281**, 163-166.
- ERB, S. M. & PARKER, L. A. (1994). Individual differences in novelty-induced activity do not predict strength of amphetamine-induced place conditioning. Pharmacol. Biochem. Behav., **48**, (3): 581-586.
- FANDRIKS, L., MATTSSON, A., DALENBACK, J., SJOVALL, H., OLBE, L. & SVENNERHOLM, A. -M. (1995). Gastric output of IgA in man: relation to migrating motility complexes and sham feeding. Scand. J. Gastroenterol., **30**, 657-663.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- FEINLE, C., GRUNDY, D. & READ, N.W. (1997). Effects of duodenal nutrients on sensory and motor responses of the human stomach to distension. Am. J. Physiol., *273*, (36): G721-G726.
- FELBER, J. & GOLAY, A. (1995). Regulation of nutrient metabolism and energy expenditure. Metabolism, *44*, (2 Suppl. 2): 4-9.
- FELDMAN, M., RICHARDSON, C. T., TAYLOR, I. L. & WALSH, J. H. (1979). Effect of atropine on vagal release of gastrin and pancreatic polypeptide. J. Clin. Invest., *63*, 294-298.
- FELDMAN, M. & RICHARDSON, C. T. (1981). "Partial" sham feeding releases gastrin in normal human subjects. Scand. J. Gastroenterol. *16*, 13-16.
- FELDMAN, M. & RICHARDSON, C. T. (1986). Role of thought, sight, smell, and taste of food in the cephalic phase of gastric acid secretion in humans. Gastroenterology, *90*, 428-433.
- FERNANDEZ-BAÑARES, F., ESTEVE, M. & GASSULL, M. A. (1988). La alimentación enteral por sonda: cuándo y cómo debe realizarse. Medicina Integral, *2*, 80-86.
- FERNANDEZ-BAÑARES, F., CABRE, E., GONZALEZ-HUIX, F. & GASSULL, M. A. (1994). Enteral nutrition as primary therapy in Crohn's disease. Gut, *35*, (1): S55-S59.
- FERGUSON, A. (1994). Immunological functions of the gut in relation to nutritional state and mode delivery of nutrients. Gut, (S1): 10-12.
- FIGLEWICZ, D. P., SCHWARTZ, M. W., SEELEY, R. J., CHAVEZ, M., BASKIN, D. G., WOODS, S. C. & PORTE, D. (1996). Endocrine regulation of food intake and body weight. J. Lab. Clin. Med., *127*, (4): 328-332.
- FISLER, J. S., EGAWA, M. & BRAY, G. A. (1995). Peripheral 3-Hydroxybutyrate and food intake in a model of dietary-fat induced obesity: Effect of vagotomy. Physiol. Behav., *58*, (1): 1-7.
- FLEMING, C. R. & JEEJEBHOY, K. N. (1994). Advances in clinical nutrition. Gastroenterology, *106*, 1365-1373.
- FLYNN, F. W., GRILL, H. J., SCHWARTZ, G. J. & NORNGREN, R. (1991). Central gustatory lesions: I. preference and taste reactivity tests. Behav. Neurosci., *105*, (6): 933-943.
- FORBES, J. M. (1992). Metabolic aspects of satiety. Proc. Nutr. Soc., *51*, 13-19.
- FOSTER, L. A., BOESHORE, K. & NORNGREN, R. (1998). Intestinal fat suppressed intake of fat longer than intestinal sucrose. Physiol. Behav., *64*, (4): 451-455.
- FOSTER, L. A., NAKAMURA, K., GREENBERG, D. & NORNGREN, R. (1996). Intestinal fat differentially suppresses sham feeding of different gustatory stimuli. Am. J. Physiol., *270*, (39): R1122-R1125.
- FRANCIS, J., CRITCHLEY, D., DOURISH, C. T. & COOPER, S. J. (1995). Comparison between the effects of 5-HT and DL-Fenfluramine on food intake and gastric emptying in the rat. Pharmacol. Biochem. Behav., *50*, (4): 581-585.
- FRANK, R. A. (2000). Tepid tastes. Nature, *403*, 837-839.
- FRASER, K. A. & DAVISON, J. S. (1992). Cholecystokinin-induced c-fos expression in the rat brain stem is influenced by vagal nerve integrity. Exp. Physiol., *77*, 225-228.
- FRASER, K. A. & DAVISON, J. S. (1993a). Meal-induced c-fos expression in brain stem is not dependent on cholecystokinin release. Am. J. Physiol., *265*, (34): R235-R239.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- FRASER, K. A. & DAVISON, J. S. (1993b). Gastric distention induces c-Fos immunoreactivity in the rat brain stem. Ann. N.Y. Acad. Sci., 164-166.
- FRASER, K. A., RAIZADA, E. & DAVISON, J. S. (1995). Oral-pharyngeal-esophageal and gastric cues contribute to meal-induced c-fos expression. Am. J. Physiol., 268, (37): R223-R230.
- FREY, S. & PETRIDES, M. (1999). Re-examination of the human taste region: a positron emission tomography study. Eur. J. Neurosci., 11, 2985-2988.
- FRIEDMAN, J. M. (1998). Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. Nutr. Rev., 56, (2): S38-S46.
- FRIEDMAN, M. I. (1992). Integrated metabolic control of food intake. Appetite, 18, (3): 243.
- FRIEDMAN, M. I., HARRIS, R. B., JI, H., RAMIREZ, I. & TORDOFF, M. G. (1999). Fatty acid oxidation affects food intake by altering hepatic energy status. Am. J. Physiol., 276, (45): R1046-R1053.
- FRIEDMAN, M. I., RAMIREZ, I. & TORDOFF, M. G. (1996). Gastric emptying of ingested fat emulsion in rats: Implications for studies of fat-induced satiety. Am. J. Physiol., 270, (39): R688-R692.
- FUJIWARA, T., NAGAI, K., TAKAGI, S. & NAKAGAWA, H. (1988). Hyperglycemia induced by electrical stimulation of lateral part of dorsal parabrachial nucleus. Am. J. Physiol., 254, (17): E468-E475.
- FULWILER, C. E. & SAPER, C. B. (1984). Subnuclear organization of the efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. Brain Res. Rev., 7, 229-259.
- FURNESS, J. B., KUNZE, W. A. A. & CLERC, N. (1999). Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. Am. J. Physiol., 277, (40): G922-G928.
- FUSCO, B. M. & GIACOVAZZO, M. (1997). Peppers and pain: The promise of capsaicin. Drugs, 53, (6): 909-914.
- GABELLA, G. (1995). Autonomic nervous system. In G. Paxinos (Ed.): The Rat Nervous System, 2nd Ed. San Diego: Academic Press, pp. 81-103.
- GALLO, M. (1987). Participación del Area Postrema en Aprendizaje Interoceptivo. Tesis doctoral. Universidad de Granada.
- GALLO, M., ARNEDO, M., AGÜERO, A. & PUERTO, A. (1988). Electrical intracerebral stimulation of the area postrema on taste aversion learning. Behav. Brain Res., 30, 289-296.
- GALLO, M., ARNEDO, M., AGÜERO, A. & PUERTO, A. (1990). The functional relevance of the area postrema in drug-induced aversion learning. Pharmacol. Biochem. Behav., 35, 543-551.
- GALLO, M., ARNEDO, M., AGÜERO, A. & PUERTO, A. (1991). Participation of the area postrema in learned aversions induced by body rotation. Behav. Brain Res., 42, 13-23.
- GALLO, M. & PUERTO, A. (1986). Efectos diferenciales de las lesiones del área postrema durante el aprendizaje interoceptivo inducido por rotación. Rev. Psicol. Gen. Aplic., 41, (3): 495-503.
- GARCIA, J., ERVIN, F. R., YORKE, C. H. & KOELLING, R. A. (1967). Conditioning with delayed vitamin injections. Science, 155, 716-718.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GASTON, K. E. (1978). Brain mechanism of conditioned taste aversion learning: A review of the literature. Physiol. Psychol., 6, (3): 340-353.
- GEARY, N. (1996). Failure of pulsatile infusion to increase glucagon's satiating potency. Physiol. Behav., 59, (4/5): 613-616.
- GEARY, N., TRACE, D. & SMITH, G. P. (1995). Estradiol interacts with gastric or postgastric food stimuli to decrease sucrose ingestion in ovariectomized rats. Physiol. Behav., 57, (1): 155-158.
- GEISELMAN, P. J. (1996). Control of food intake: A physiological complex, motivated behavioral system. Endocrinol. Metab. Clin. North Amer., 25, (4): 815-829.
- GENESER, F. (1993). Histología. 20 Ed. Buenos Aires: Panamericana.
- GIBBINS, I. (1990). Peripheral autonomic nervous system. In G. Paxinos (Ed.): The Human Nervous System. San Diego: Academic Press, pp. 93-123.
- GIBBS, J. & FALASCO, J. D. (1978). Sham feeding in the rhesus monkeys. Physiol. Behav., 20, 245-249.
- GIBBS, J., FAUSER, D. J., ROWE, E. A., ROLLS, B. J., ROLLS, E. T. & MADDISON, S. P. (1979). Bombesin suppress feeding in rats. Nature, 282, 208-210.
- GIBBS, J., MADDISON, S. P. & ROLLS, E. T. (1981). Satiety role of the small intestine examined in sham-feeding rhesus monkeys. J. Comp. Physiol. Psychol., 95, (6): 1003-1015.
- GIBBS, J. & SMITH, G. P. (1992). Cholecystokinin and bombesin: peripheral signals for satiety? In G. A. Bray & D. H. Ryan (Eds.): Pennington Center Nutrition Series: The Science of Food Regulation, Vol. 2. Pennington Biomedical Research Foundation.
- GIBBS, J., SMITH, G. P. & KIRKHAM, T. C. (1994). Gastrin-releasing peptide and satiety. Gastroenterology, 106, 1374-1387.
- GIBBS, J., YOUNG, R. C. & SMITH, G. P. (1973a). Cholecystokinin elicits satiety in rats with open gastric fistulas. Nature, 245, 323-325.
- GIBBS, J., YOUNG, R. C. & SMITH, G. P. (1973b). Cholecystokinin decreases food intake in rats. J. Comp. Physiol. Psychol., 84, (3), 488-495.
- GIDUCK, S. A., THREATTE, R. M. & KARE, M. R. (1987). Cephalic reflexes: their role in digestion and possible roles in absorption and metabolism. J. Nutrition, 117, (7), 1191-1196.
- GIEROBA, Z. J. & BLESSING, W. W. (1994). Fos-containing neurons in medulla and pons after unilateral stimulation of the afferents abdominal vagus in conscious rabbits. Neuroscience, 59, (4): 851-858.
- GIL-HERNANDEZ, A. (1993). Modos y modas en productos de nutrición enteral. Nutrición Clínica, 13, (6), 22-24.
- GILBERTSON, T. A. (1998a). Peripheral mechanisms of taste. In L. R. W. A. (Ed.), The Scientific Basis of Eating: Taste and Smell, Salivation, Mastication and Swallowing and their Dysfunctions, vol. 9. Karger, pp. 1-28.
- GILBERTSON, T. A. (1998b). Gustatory mechanisms for the detection of fat. Curr. Opin. Neurobiol., 8, 447-452.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GINER, M. & MEGUID, M. M. (1991). Effect of intravenous or intragastric nutrients on food intake in rats. J. Surg. Res., **51**, 259-266.
- GIRAUDO, S. Q., KOTZ, C. M., BILLINGTON, C. J. & LEVINE, A. S. (1998). Association between the amygdala and nucleus of solitary tract in μ -opioid induced feeding in the rat. Brain Res., **802**, 184-188.
- GLASS, M. J., GRACE, M., CLEARY, J. P., BILLINGTON, C. J. & LEVINE, A. (1996). Potency of naloxone's anorectic effect in rats is dependent on diet preference. Am. J. Physiol., **271**, (40): R217-R221.
- GLAD, H., SVENDSEN, P., OLSEN, O. & SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL, O. B. (1997). Importance of vagus nerves in duodenal acid neutralization in anesthetized pigs. Am. J. Physiol., **272**, (35): G154-G160.
- GLICK, Z. & MODAN, M. (1977). Control of food intake during continuous injection of glucose into upper duodenum and the upper ileum of rats. Physiol. Psychol., **5**, (1): 7-10.
- GOBERNA, R. (1989). El páncreas endocrino. En J. A. Fernández-Tresguerres (Ed.): Fisiología Endocrina. Madrid: Eudema, pp. 488-503.
- GONZÁLEZ, C. OBESO, A. & ROCHER, A. (1998). Quimiorreceptores internos y externos. En J. M. Delgado, A. Ferrús, F. Mora y F. J. Rubia (Eds): Manual de Neurociencia. Madrid: Editorial Síntesis, pp. 615-638.
- GONZÁLEZ, J. (1994). Digestión y absorción. En A. Cordova, F. Ferrer, M. E. Muñoz y C. Villaverde (Eds.): Compendio de Fisiología para Ciencias de la Salud. Madrid: Interamericana, pp. 547-556.
- GONZALEZ, M. F. & DEUTSCH, J. A. (1981). Vagotomy abolished cues of satiety produced by gastric distension. Science, **212**, 1283-1284.
- GONZALEZ, M. F., SHARP, F. R. & DEUTSCH, J. A. (1986). Gastric distention increases [14 C]2-deoxyglucose uptake in the rat nucleus tractus solitarius. Brain Res., **369**, 395-399.
- GONZALEZ, R., DUNKEL, R., KOLETZKO, B., SCHUSDZIARRA, V. & ALLESCHER, H. D. (1998). Effect of capsaicin-containing red pepper sauce suspension on upper gastrointestinal motility in healthy volunteers. Dig. Dis. Sci., **43**, (6): 1165-1171.
- GOSNELL, B. A. & LEVINE, A. S. (1996). Stimulation of ingestive behavior by preferential and selective opioid agonist. In S. J. Cooper & P. G. Clifton (Eds.): Drug Receptor Subtypes and Ingestive Behavior. London: Academic Press, pp. 147-166.
- GOYAL, R. K. & HIRANO, I. (1996). The enteric nervous system. N. Engl. J. Med., **334**, (17): 1106-1115.
- GRAHAM, C. S., GRAHAM, B. G., BARTLETT, J. A., HEALD, A. E. & SCHIFFMAN, S. S. (1995). Taste and smell losses in HIV infected patients. Physiol. Behav., **58**, (2): 287-293.
- GRANATA, A. R. (1993). Ascending and descending convergent inputs to neurons in the nucleus parabrachialis of the rat: an intracellular study. Brain Res., **600**, 315-321.
- GREGORY, P. C., McFADYEN, M. & RAYNER, D. V. (1990). Pattern of gastric emptying in the pig: relation to feeding. Brit. J. Nutr., **64**, 45-58.
- GREENBERG, D. (1998). Intestinal satiety. In G. P. Smith (Ed.): Satiation: From Gut to Brain. New York: Oxford University Press, pp. 40-70.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GREENBERG, D., SMITH, G. P. & GIBBS, J. (1990). Intraduodenal infusions of fats elicit satiety in sham-feeding rats. Am. J. Physiol., 259, (28): R110-R118.
- GRILL, H. J., BERRIDGE, K. C. & GANSTER, D. J. (1984). Oral glucose is the prime elicitor of preabsortive insulin secretion. Am. J. Physiol., 246, (15): R88-R95.
- GRILL, H. J., DONAHEY, J. C. K., KING, L. & KAPLAN, J. M. (1997). Contribution of caudal brainstem to d-fenfluramine anorexia. Psychopharmacology, 130, (4): 375-381.
- GRILL, H. J., FRIEDMAN, M. I., NORNGREN, R., SCALERA, G. & SEELEY, R. (1995). Parabrachial nucleus lesions impair feeding response elicited by 2,5-anhydro-D-mannitol. Am. J. Physiol., 268, (37): R676-R682.
- GRILL, H. J. & KAPLAN, J. M. (1990). Caudal Brainstem participates in the distributed neural control of feeding. In E. M. Stricker (Ed.): Handbook of Behavioral Neurobiology. Neurobiology of Food and Fluid Intake, Vol. 10. New York: Plenum Press, pp. 125-149.
- GRILL, H. J. & KAPLAN, J. M. (1992). Sham feeding in intact and chronic decerebrate rats. Am. J. Physiol., 262, (31): R1070-R1074.
- GRILL, H. J. & NORNGREN, R. (1978). The taste reactivity test. II. Mimetic responses to gustatory stimuli in chronic talamic and chronic decerebrate rats. Brain Res., 143, 281-297.
- GROSSMAN, S. P. (1967). A Textbook of Physiological Psychology, Cap. 6: Hunger and the regulation of the organism's energy balance. Wiley, pp. 249-256.
- GRUNDY, D. (1988). Speculations on the structure/function relationships for vagal and splanchnic afferents endings supplying the gastrointestinal tract. J. Auton. Nerv. Syst., 22, 175-180.
- GRUNDY, D. (1992). Vagal afferent mechanisms of mechano- and chemoreception. In S. Ritter, R. C. Ritter & C. D. Barnes (Eds.): Neuroanatomy and Physiology of Abdominal Vagal Afferents. Boca Raton: CRC press, pp. 179-191.
- GRUNDY, D. & SCHEMANN, M. (1994). The interface between the enteric and central nervous system. In Y. Taché, D. L. Wingate & T. F. Burks (Eds.): Innervation of the Gut: Pathophysiological Implications. Boca Raton: CRC Press, pp. 157-166.
- GUYTON, A. C. & HALL, J. E. (1996). Tratado de Fisiología Médica, 9ª Ed. Madrid: McGraw-Hill.
- GWYN, D. G., LESLIE, R. A. & HOPKINS, D. A. (1985). Observations on the afferent and efferent organization of the vagus nerve and the innervation of the stomach in the squirrel monkey. J. Comp. Neurol., 239, 163-175.
- HÄBLER, H. -J., JÄNIG, W. & MICHAELIS, M. (1992). Central and peripheral organization of the sympathetic innervation supplying the lower gastrointestinal tract. In G. E. Holle & J. D. Wood. (Eds.): Advances in the Innervation of the Gastrointestinal Tract. Amsterdam: Excerpta Medica, pp. 369- 381.
- HADLEY, M. E. (1997). Endocrinología. 4ª Ed. Madrid: Prentice-Hall.
- HAJNAL, A., POTHOS, E. N., LÉNÁRD, L. & HOEBEL, B. G. (1998). Effects of feeding and insulin on extracellular acetylcholine in the amygdala of freely moving rats. Brain Res., 785, 41-48.
- HALLIDAY, G., HARDING, A. & PAXINOS, G. (1995). Serotonin and tachykinin systems. In G. Paxinos (Ed.): The Rat Nervous System. San Diego: Academic Press, pp. 929-974.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- HALSELL, C. B., TRAVERS, J. B. & TRAVERS, S. P. (1993). Gustatory and tactile stimulation of the posterior tongue activate overlapping but distinctive regions within the nucleus of the solitary tract. Brain Res., 632, 161-173.
- HALSELL, C. B. & TRAVERS, S. P. (1997). Anterior and posterior oral cavity responsive neurons are differentially distributed among parabrachial subnuclei in rat. J. Neurophysiol., 78, (2): 920-938.
- HALSELL, C. B., TRAVERS, S. P. & TRAVERS, J. B. (1996). Ascending and descending projections from the rostral nucleus of the solitary tracts originate from separate neuronal populations. Neuroscience, 72, (1): 185-197.
- HAMILTON, R. B. & NORNGREN, R., (1984). Central projections of gustatory nerves in the rat. J. Comp. Neurol., 222, 560-577.
- HANAMORI, T., KUNITAKE, T., KATO, K. & KANNAN, H. (1997). Convergence of afferent inputs from the chorda tympani-tonsillar and pharyngeal branches of the glossopharyngeal nerve, and superior laryngeal nerve on the neurons in the insular cortex in rats. Brain Res., 763, 267-270.
- HARDY, S. G. P. (1995). Medullary projections to the vagus nerve and posterolateral hypothalamus. Anat. Rec., 242, 251-258.
- HARRER, M. I. & TRAVERS, S. P. (1996). Topographic organization of fos-like immunoreactivity in the rostral nucleus of the solitary tract evoked by gustatory stimulation with sucrose and quinine. Brain Res., 711, (1-2): 125-137.
- HASSER, E. M., BISHOP, V. S. & HAY, M. (1997). Interactions between vasopressin and baroreflex control of the sympathetic nervous system. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 24, 102-108.
- HAYAMA, T., ITO, S. & OGAWA, H. (1985). Responses of solitary tract nucleus to taste and mechanical stimulation of the oral cavity in decerebrate rats. Exp. Brain Res., 60, 235-242.
- HÉBUTERNE, X., BROUSSARD, J. -F. & RAMPAL, P. (1995). Acute renutrition by cyclic enteral nutrition in elderly and younger patients. JAMA, 273, (8): 638-643.
- HEIMER, L. (1995). The Human Brain and Spinal Cord: Functional Neuroanatomy and Dissection Guide, 2nd Ed. New York: Springer-Verlag.
- HEIMBURGER, D. C., SOCKWELL, D. G. & GEELS, W. J. (1994). Diarrhea with enteral feeding: prospective reappraisal of putative causes. Nutrition, 10, (5): 392-396.
- HENDERSON, C. T., TRUMBORE, L. S., MOBARHAN, S., BENYA, R. & MILES, T. P. (1992). Prolonged tube feeding in long-term care: nutritional status and clinical outcomes. J. Am. Coll. Nutr., 11, (3): 309-325.
- HENDERSON, R. A., SAAVEDRA, J. M., PERMAN, J. A., HUTTON, N., LIVINSTONE, R. A. & YOLKEN, R. H. (1994). Effect of enteral tube feeding on growth of children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 18, 429-434.
- HERATH, C. B., REYNOLDS, G. W., MACKENZIE, D. D. S., DAVIS, S. R. & HARRIS, P. M. (1999). Vagotomy suppresses cephalic phase insulin release in sheep. Exp. Physiol., 84, 559-569.
- HERBERT, H. & FLÜGGE, G. (1995). Distribution of alpha₂-adrenergic binding sites in the parabrachial complex of the rat. Anat. Embryol., 192, 507-516.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- HERBERT, H., MOGA, M. M. & SAPER, C. B., (1990). Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tract and the medullary reticular formation in the rat. J. Comp. Neurol., 293, 540-580.
- HERMANN, G. E., KOHLERMAN, N. J. & ROGERS, R. C. (1983). Hepatic-vagal and gustatory afferent interactions in the brainstem of the rat. J. Auton. Nerv. Syst., 9, 477-495.
- HERMANN, G. E. & ROGERS, R. C. (1985). Convergence of vagal and gustatory afferent input within the parabrachial nucleus of the rat. J. Auton. Nerv. Syst., 13, 1-17.
- HERSEY, S. J. & SACHS, G. (1995). Gastric acid secretion. Physiol. Rev., 75, (1): 155-.
- HETHERINGTON, M. M. (1996). Sensory-specific satiety and its importance in meal termination. Neurosci. Biobehav. Rev., 20, (1): 113-117.
- HEYMSFIELD, S. B., BETHEL, R. A., ANSLEY, J. D., NIXON, D. W. & RUDMAN, D. (1979). Enteral hyperalimantation: an alternative to central venous hyperalimantation. Ann. Int. Med., 90, 63-71.
- HIGGS, S. & COOPER, S. J. (1996a). Increased food intake following injection of the benzodiazepine receptor agonist midazolam into the IVth ventricle. Pharmacol. Biochem. Behav., 55, (1): 81-86.
- HIGGS, S. & COOPER, S. J. (1996b). Hyperphagia induced by direct administration of midazolam into the parabrachial nucleus of the rat. Eur. J. Pharmacol., 313, 1-9.
- HIGGS, S. & COOPER, S. J. (1996c). Effects of the benzodiazepine receptor inverse agonist Ro15-4513 on the ingestion of sucrose and sodium saccharin solutions: A microstructural analysis of licking behavior. Behav. Neurosci., 110, (3): 559-566.
- HILDEBRAND, J. G. & SHEPHERD, G. M. (1997). Mechanisms of olfactory discrimination: Converging evidence for common principles across phyla. Annu. Rev. Neurosci., 20, 595-631.
- HÖFER, D., ASAN, E. & DRENCKHAHN, D. (1999). Chemosensory perception in the gut. News Physiol. Sci., 14, 18-23.
- HOLMAN, G. L. (1968). Intra-gastric reinforcement effect. J. Comp. Physiol. Psychol., 69, (3), 432-441.
- HOLSTEGE, G. (1990). Subcortical Limbic System Projections to caudal Brainstem and spinal cord. In G. Paxinos (Ed.): The Human Nervous System. San Diego: Academic Press, pp. 261-285.
- HOLSTEGE, G., MEINERS, L. & TAN, K. (1985). Projections of the bed nucleus of the stria terminalis to the mesencephalon, pons, and medulla oblongata in the cat. Exp. Brain Res., 58, 379-391.
- HÖLZER, H. H. & RAYBOULD, H. E. (1992). Vagal and splanchnic sensory pathways mediate inhibition of gastric motility induced by duodenal distension. Am. J. Physiol., 262, (25): G603-G608.
- HÖLZER, H. H., TURKELSON, C. M., SOLOMON, T. E. & RAYBOULD, H. E. (1994). Intestinal lipid inhibits gastric emptying via CCK and a vagal capsaicin-sensitive afferent pathway in rats. Am. J. Physiol., 267, (30): G625-G629.
- HÖLZER, P. (1991). Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. Pharmacol. Rev., 43, (2): 143-201.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- HÖLZER, P. (1998). Neural emergency system in the stomach. Gastroenterology, **114**, (4): 823-839.
- HOPKINS, D. A. & HOLSTEGE, G. (1978). Amygdaloid projections to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat. Exp. Brain Res., **32**, 529-547.
- HORN, C. C. & FRIEDMAN, M. I. (1998a). 2,5-Anhydro-D-mannitol induces Fos-like immunoreactivity in hindbrain and forebrain: relationship to eating behavior. Brain Res., **779**, (1-2): 17-25.
- HORN, C. C. & FRIEDMAN, M. I. (1998b). Methyl palmoxirate increases eating and brain Fos-like immunoreactivity in rats. Brain Res., **781**, (1-2): 8-14.
- HORN, C. C., TORDOFF, M. G., & FRIEDMAN, M. I. (1996). Does ingested fat produce satiety? Am. J. Physiol., **270**, (39): R761-R762.
- HOUPT, K. A. & HOUPT, T. R. (1975). Effects of gastric loads and food deprivation on subsequent food intake in suckling rats. J. Comp. Physiol. Psychol., **88**, (2): 764-772.
- HOUPT, T. A., BERLIN, R. A. & SMITH, G. P. (1997). Subdiaphragmatic vagotomy does not attenuate c-fos induction in the rat nucleus of the solitary tract after conditioned taste aversion expression. Brain Res., **747**, 85-91.
- HOUPT, T. R. (1994). Gastric pressures in pigs during eating and drinking. Physiol. Behav., **56**, (2): 311-317.
- HOWARD, L., AMENT, M., FLEMING, C. R., SHIKE, M. & STEIGER, E. (1995). Current use and clinical outcome of home parenteral and enteral nutrition therapies in the united states. Gastroenterology, **109**, 355-365.
- HULSEY, M. G., PLESS, C. M., WHITE, B. D. & MARTIN, R. J. (1995). ICV administration of anti-NPY antisense oligonucleotide: effects on feeding behavior, body weight, peptide content and peptide release. Regul. Peptides, **59**, 207-214.
- HUNT, E. L., CARROL, H. W. & KIMELDORF, D. J. (1968). Effects of dose and of partial-body exposure on conditioning through a radiation-induced humoral factor. Physiol. Behav., **3**, (6): 809-813.
- HUNT, W. A., RABIN, B. M. & LEE, J. (1987). Effects of subdiaphragmatic vagotomy on the acquisition of a radiation-induced conditioned taste aversions. Neurotoxicol. Teratol., **9**, (1): 75-77.
- HYDE, R. J. & WITHERLY, S. A. (1993). Dynamic contrast: A sensory contribution to palatability. Appetite, **21**, 1-16.
- IBA, T., YAGI, Y., KIDOKORO, A., OHNO, Y., KANESHIRO, Y. & AKIYAMA, T. (1998). Total parenteral nutrition supplemented with medium-chain triacylglycerols prevents atrophy of the intestinal mucosa in septic rats. Nutrition, **14**, (9): 667-671.
- INO, H., NAGAI, K., FUJIWARA, T., YAMANO, M., INAGAKI, S., TOHYAMA, M. & NAKAGAWA, H. (1987). Electrical Stimulation of the Lateral Part of the Dorsal Parabrachial Nucleus Caused Hyperglycemia. J. Clin. Biochem. Nutr., **3**, 209-216.
- INUI, A. (1999). Feeding and body-weight regulation by hypothalamic neuropeptides-mediation of the actions of leptin. Trends Neurosci., **22**, (1): 25-30.
- JACOBSEN, P. B., BOVBJERG, D., SCHWARTZ, M. D., ANDRYKOWSKI, M. A., FUTTERMAN, A. D., GILEWSKI, T., NORTON, L. & REDD, W. H. (1993). Formation of food aversions in

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- cancer patients receiving repeated infusions of chemotherapy. Behav. Res. Ther., **31**, (8): 739-748.
- JANCSÓ, G., KIRALY, E., SUCH, G., JOO, F. & NAGY, A. (1987a). Neurotoxic effect of capsaicin in mammals. Acta Physiol. Hung., **69**, (3-4): 295-313.
- JANCSÓ, G., SUCH, G. & RÖDEL, C. (1987b). A new approach to selective regional analgesia. Acta Physiol. Hung., **69**, (3-4): 295-313.
- JANKOWSKA, E. & ZYTNICKI, D. (1985). Comparison of group I non-reciprocal inhibition of individual motoneurons of a homogeneous population. Brain Res., **329**, 379-383.
- JANOWITZ, H. D., HOLLANDER, F., ORRINGER, D., LEVY, M. H., WINKELSTEIN, A., KAUFMAN, M. R. & MARGOLIN, S. G. (1950). A quantitative study of the gastric secretory response to sham feeding in a human subject. Gastroenterology, **16**, (1): 104-116.
- JANSEN, A. (1994). The learned nature of binge eating. In C. R. Legg & D. A. Booth (Eds.): Appetite Neural and Behavioural Bases. Oxford: Oxford University Press, pp. 193-221.
- JANSEN, A. S. P., HOFFMAN, J. L. & LOEWY, A. D. (1997). CNS sites involved in sympathetic and parasympathetic control of the pancreas: a viral tracing study. Brain Res., **766**, 29-38.
- JASMIN, L., BURKEY, A. R., CARD, J. P. & BASBAUM, A. I. (1997). Transneuronal labeling of a nociceptive pathway, the spino-(trigemino-)parabrachio-amygdaloid, in the rat. J. Neurosci., **17**, (10): 3751-3765.
- JEAN, A. (1991). Le noyau du faisceau solitaire: Aspects neuroanatomiques, neurochimiques et fonctionnels. Arch. Int. Physiol. Bioch. Biophys., **99**, (5): A3-A52.
- JENKINS, A. P. & THOMPSON, R. P. H. (1994). Enteral nutrition and the small intestine. Gut, **35**, 1765-1769.
- JEQUIER, E. & TAPPY, L. (1999). Regulation of body weight in humans. Physiol. Rev., **79**, (2): 451-480.
- JIA, H., RAO, Z. & SHI, J., (1994). An indirect projection from the nucleus of the solitary tract to the central nucleus of amygdala via the parabrachial nucleus in the rat: a light and electron microscopic study. Brain Res., **663**, 181-190.
- JIMENEZ, R. (1994a). Funciones generales del aparato digestivo. En A. Cordova, F. Ferrer, M. E. Muñoz y C. Villaverde (Eds.): Compendio de Fisiología para Ciencias de la Salud. Madrid: Interamericana, pp. 497-509.
- JIMENEZ, R. (1994b). Secreciones salival y gástrica. En A. Cordova, F. Ferrer, M. E. Muñoz y C. Villaverde (Eds.): Compendio de Fisiología para Ciencias de la Salud. Madrid: Interamericana, pp. 523-533.
- JIMENEZ, R. (1994c). Secreciones pancreática, biliar e intestinal. En A. Cordova, F. Ferrer, M. E. Muñoz y C. Villaverde (Eds.): Compendio de Fisiología para Ciencias de la Salud. Madrid: Interamericana, pp. 535-546.
- JOHNSON, A. K. & LOEWY, A. D. (1990). Circunventricular organs and their role in visceral functions. In A. D. Loewy (Ed.): Central Regulation of Autonomic Functions. Oxford: O.U.P., pp. 249-267.
- JOHNSON, L. R. (1988). Regulation of gastrointestinal mucosal growth. Physiol. Rev., **68**, (2): 456-502.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- JOLLIET, P., PICHARD, C., BIOLO, G., CHIOLÉRO, R., GRIMBLE, G., LEVERNE, X., NITENBERG, G., NOVAK, I., PLANAS, M., PREISER, J. -C., ROTH, E., SCHOLS, A. -M. & WERNERMAN, J. (1999). Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach. Clin. Nutr., 18, (1): 47-56.
- JONES, T. N., MOORE, E. E. & MOORE, F. A. (1994). Early postoperative feeding. In B. C. Borlase, S. J. Bell, G. L. Blackburn & R. A. Forse (Eds.): Enteral Nutrition. New York: Chapman & Hall, pp. 78-106.
- JORDAN, H. A. (1969). Voluntary intragastric feeding: oral and gastric contribution to food intake and hunger in man. J. Comp. Physiol. Psychol., 68, (4): 498-506.
- JOSLYN, A. F. (1994). Ondansetron, clinical development for postoperative nausea and vomiting: current studies and future directions. Anaesthesia, 49, S34-S37.
- JOYNER, K., SMITH, G. P. & GIBBS, J. (1993). Abdominal vagotomy decreases the satiating potency of CCK-8 in sham and real feeding. Am. J. Physiol., 264, (33): R912-R916.
- KALIA, M. & SULLIVAN, M. (1982). Brainstem projections of sensory and motor components of the vagus nerve in the rat. J. Comp. Neurol., 211, 248-264.
- KALIVAS, P. W. & NAKAMURA, M. (1999). Neural systems for behavioral activation and reward. Curr. Opin. Neurobiol., 9, 223-227.
- KANDIL, H. E., OPPER, F. H., SWITZER, B. R. & HEIZER, W. D. (1993). Marked resistance of normal subjects to tube-feeding-induced diarrhea: the role of magnesium. Am. J. Clin. Nutr., 57, 73-80.
- KAPLAN, J. M., SEELEY, R. J. & GRILL, H. J. (1993a). Daily caloric intake in intact and chronic decerebrate rats. Behav. Neurosci., 107, (5): 876-881.
- KAPLAN, J. M., SIEMERS, W. & GRILL, H. J. (1993b). The inhibition of gastric emptying during oral ingestion accounts for differences in the digestion of intraoral and intragastric oil meals. Appetite, 21, (2): 185.
- KAPLAN, J. M., SIEMERS, W. H. & GRILL, H. J. (1994). Ingestion, gastric emptying before and after withdrawal of gastric contents. Am. J. Physiol., 267, (36): R1257-R1265.
- KAPLAN, J. M., SIEMERS, W., GRILL, H. V. (1997a). Effect of oral versus gastric delivery on gastric emptying of corn oil emulsions. Am. J. Physiol., 273: R1263-R1270.
- KAPLAN, J. M., SIEMERS, W. H., SMEDH, U., SCHWARTZ, G. J. & GRILL, H. J. (1997b). Gastric brach vagotomy and gastric emptying during and after intragastric infusions of glucose. Am. J. Physiol., 273, (42): R1786-R1792.
- KAPLAN, J. M., SONG, S. & GRILL, H. J. (1998). Serotonin receptors in the caudal brainstem are necessary and sufficient for the anorectic effect of peripherally administered mCPP. Psychopharmacology, 137, 43-49.
- KAPLAN, J. M., SPECTOR, A. C. & GRILL, H. J. (1992). Dynamics of gastric emptying during and after stomach fill. Am. J. Physiol., 263, (32): R813-R820.
- KARARLI, T. T. (1995). Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. Biopharm. Drug Dispos., 16, 351-380.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- KARHUNEN, L. J., HAFFNER, S., LAPPALAINEN, R. I., TURPEINEN, A. K., MIETTINEN, H. & UUSITUPA, M. I. J. (1997). Serum leptin and short-term regulation of eating in obese women. Clin. Sci., *92*, 573-578.
- KARHUNEN, L. J., LAPPALAINEN, R. I., NISKANEN, L. K., TURPEINEN, A. K. & UUSITUPA, M. I. J. (1996). Determinants of the cephalic-phase insulin response in obese nondiabetic subjects. Metabolism, *45*, (2): 168-173.
- KATSCHINSKI, M. (2000). Nutritional implications of cephalic phase gastrointestinal responses. Appetite, *34*, (2): 189-196.
- KATSCHINSKI, M., DAHMEN, G., REINSHAGEN, M., BEGLINGER, C., KOOP, H., NUSTEDE, R. & ADLER, G. (1992). Cephalic stimulation of gastrointestinal secretory and motor responses in humans. Gastroenterology, *103*, (2), 383-391.
- KAWAI, Y., TAKAGI, H., YANAI, K. & TOHYAMA, M. (1988). Adrenergic projection from the caudal part of the nucleus of the tractus solitarius to the parabrachial nucleus in the rat: immunocytochemical study combined with a retrograde tracing method. Brain Res., *459*, 369-372.
- KEIT, M. E. & JEEJEEBHOY, K. N. (1999). Enteral nutrition in wasting disorders. Curr. Opin. Gastroenterol., *15*, 159-166.
- KENT, S., BRET-DIBAT, J. L., KELLEY, K. W. & DANTZER, R. (1996). Mechanisms of sickness-induced decreases in food-motivated behavior. Neurosci. Biobehav. Rev., *20*, (1): 171-175.
- KIM, C. K., LEE, K. Y., WANG, T., SUN, G., CHANG, T. & CHEY, W. Y. (1989). Role of endogenous cholecystokinin on vagally stimulated pancreatic secretion in dogs. Am. J. Physiol., *257*, (20): G944-G949.
- KIM, E.-M., WELCH, C. C., GRACE, M. K., BILLINGTON, C. J. & LEVINE, A. S. (1996). Chronic food restriction and acute food deprivation decrease mRNA levels of opioid peptides in arcuate nucleus. Am. J. Physiol., *270*, (39): R1019-R1024.
- KING, B. M., ROLLINS, B. L., STINES, S. G., CASSIS, S. A., McGUIRE, H. B. & LAGARDE, M. L. (1999). Sex differences in body weight gains following amygdaloid lesions in rats. Am. J. Physiol., *277*, (46): R975-R980.
- KING, B. M., SAM, H., ARCENEUX, E. R. & KASS, J. M. (1994). Effect on food intake and body weight of lesions in and adjacent to the posterodorsal amygdala in rats. Physiol. Behav., *55*, (5): 963-966.
- KING, P. J., WIDDOWSON, P. S., DOODS, H. & WILLIAMS, G. (2000). Effects of cytokines on hypothalamic neuropeptide Y release in vitro. Peptides, *21*, 143-146.
- KINNAMON, S. C. & MARGOLSKEE, R. F. (1996). Mechanisms of taste transduction. Curr. Opin. Neurobiol., *6*, 506-513.
- KIRBY, D. F., DELEGGE, M. H. & FLEMING, C. R. (1995). American gastroenterological association medical position statement: Guidelines for the use of enteral nutrition. Gastroenterology, *108*, 1280-1301.
- KISSILEFF, H. R. (1969). Food-associated drinking in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol., *67*, (3): 284-300.
- KISSILEFF, H. R. & VAN ITALLIE, T. B. (1982). Physiology of the control of food intake. Annu. Rev. Nutr., *2*, 371-418.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- KLAJNER, E., HERMAN, C. P., POLIVERY, J. & CHHABRA, R. (1981). Human obesity, dieting, and anticipatory salivation of food. Physiol. Behav., *27*, (2): 195-198.
- KNOX, A. P., STROMINGER, N. L., BATTLES, A. H. & CARPENTER, D. O. (1994). The central connections of the vagus nerve in the ferret. Brain Res. Bull., *33*, 49-63.
- KOBASHI, M. & BRADLEY, R. M. (1998a). Differences in the intrinsic membrane characteristics of parabrachial nucleus neurons processing gustatory and visceral information. Brain Res., *781*, (1-2): 218-226.
- KOBASHI, M., ICHIKAWA, H., SUGIMOTO, T. & ADACHI, A. (1993). Response of neurons in the solitary tract nucleus, area postrema and lateral parabrachial nucleus to gastric load of hypertonic saline. Neurosci. Lett., *158*, (1), 47-50.
- KOEGLER, F. H. & RITTER, S. (1996). Feeding induced by pharmacological blockade of fatty acid metabolism is selectively attenuated by hindbrain injections of the galanin receptor antagonist, M40. Obes. Res., *4*, (4): 329-336.
- KOHN, M. (1951). Satiation of hunger from food injected directly into the stomach versus food ingested by mouth. J. Comp. Physiol. Psychol., *44*, 412-422.
- KONTUREK, S. J. & KONTUREK, J. W. (2000). Cephalic phase of pancreatic secretion. Appetite, *34*, (2): 197-205.
- KOTZ, C. M., BILLINGTON, C. J. & LEVINE, A. S. (1997). Opioids in the nucleus of the solitary tract are involved in feeding in the rat. Am. J. Physiol., *272*, (41): R1028-R1032.
- KOVACS, T. O. G., LLOYD, K. C. K., LAWSON, D. C., PAPPAS, T. N. & WALSH, J. H. (1997). Inhibition of sham feeding-stimulated acid secretion in dogs by immunoneutralization of gastrin. Am. J. Physiol., *273*, (36): G399-G403.
- KRALY, F. S., CARTY, W. J. & SMITH, G. P. (1978). Effect of pregastric food stimuli on meal size and intermeal interval in the rat. Physiol. Behav., *20*, (6): 779-784.
- KRALY, F. S. & SMITH, G. P. (1978). Combined pregastric and gastric stimulation by food is sufficient for normal meal size. Physiol. Behav., *21*, (3): 405-408.
- KRALY, F. S. & GIBBS, J. (1980). Vagotomy fails to block the satiating effect of food in the stomach. Physiol. Behav., *24*, (5): 1007-1010.
- KRUKOFF, T. L., MORTON, T. L., HARRIS, K. M. & JHAMANDAS, J. H. (1992). Expression of c-fos protein in rat brain elicited by electrical stimulation of the pontine parabrachial nucleus. J. Neurosci., *12*, (9): 3582-3590.
- KUDSK, K. A. (1994). Gut mucosal nutritional support-enteral nutrition as primary therapy after multiple system trauma. Gut, *35*, (1), S52-S54.
- KUENZEL, W. J. (1994). Central neuroanatomical systems involved in the regulation of food intake in birds and mammals. Conference: Food Intake Regulation. Neuropeptides, Circulating Factors and Genetic. American Institute of Nutrition. 1355S-1369S.
- KUPFERMANN, I. (1991). Hypothalamus and limbic system: Motivation. In. E. R. Kandell, J. H. Schwartz & T. M. Jessell (Eds.): Principles of Neural Science, 3rd, Ed. New York: Elsevier, pp. 750-760.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- LADIC, L. A. & BUCHAN, A. M. J. (1996). Association of substance P and its receptors with efferent neurons projectins to the greater curvature of the rat stomach. J. Auton. Nerv. Syst., **58**, (1-2): 25-34.
- LANAS, A. I., ANDERSON, J. W., UEMURA, N. & HIRSCHOWITZ, B. I. (1994). Effects of cholinergic, histaminergic, and peptidergic stimulation on pepsinogen secretion by isolated human peptic cells. Scand. J. Gastroenterol., **29**, 678-683.
- LANGHANS, W. (1996). Role of liver in the metabolic control of eating: What we know and what we do no know. Neurosci. Biobehav. Rev., **20**, (1): 145-153.
- LARA, T. M. & JACOBS, D. O. (1998). Effect of critical illness and nutritional support on mucosal mass and function. Clin. Nutr., **17**, 99-105.
- LE MAGNEN, J. & DEVOS, M. (1970). Metabolic correlates of the meal onset in the free-food intake in rats. Physiol. Behav., **5**, 805-814.
- LE MAGNEN, J. (1971a). Advances in studies of the physiological control and regulation of food intake. In E. Stellar & J. M. Sprage (Eds.): Progress in Physiological Psychology, Vol. 4, pp. 203-261.
- LE MAGNEN, J. (1971b). Olfation and nutrition. In L. M. Beidler (Ed.): Handbook of Sensory Physiology, Vol. 4, part. 1. Springer-Verlag, pp. 465-492.
- LE MAGNEN, J. (1972). Regulation of food intake. Physiologic and biochemical aspects. Adv. Psychosomatic Med., **7**, 73-79.
- LE MAGNEN, J. (1992). Neurobiology of Feeding and Nutrition. San Diego: Academic Press.
- LE MAGNEN, J. (1999). The state of research into the mechanisms of appetites for energy. Appetite, **33**, 2-7.
- LEBLANC, J. (2000). Nutritional implications of cephalic phase thermogenic responses. Appetite, **34**, (2): 214-216.
- LEBOW, M. (1994). Who should receive enteral nutrition and what are the nutrient requeriment?. In B. C. Borlase, S. J. Bell, G. L. Blackburn & R. A. Forse (Eds.): Enteral Nutrition. New York: Chapman & Hall, pp. 155-160.
- LEE, M. D., ALOYO, V. J., FLUHARTY, S. J. & SIMANSKY, K. J. (1998). Infusion of the serotonin_{1B} (5-HT_{1B}) agonist CP-93,129 into the parabrachial nucleus potently and selectively reduces food intake in rats. Psychopharmacology, **136**, 304-307.
- LEESON, T. S., LEESON, C. R. & PAPARO, A. A. (1990). Texto/Atlas de Histología. Capítulo 11: Aparato digestivo. México: Interamericana.
- LEGROS, G. & GRIFFITH, C. A. (1969). The abdominal vagal system in rats. J. Surg. Res., **9**, (3): 183-186.
- LEIBOWITZ, S. F. (1992). Neurochemical-neuroendocrine systems in the brain controlling macronutrient intake and metabolism. Trends Neurosci., **15**, (2): 491-497.
- LÉMANN, M., COFFIN, B., CHOLLET, R. & JIAN, R. (1995). Sensibilité viscérale digestive. Gastroenterol. Clin. Biol., **19**, 270-281.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- LENZ, F. A., GRACELY, R. H., ZIRH, T. A., LEOPOLD, D. A., ROWLAND, L. H. & DOUGHERTY, P. M. (1997). Human thalamic nucleus mediating taste and multiple other sensations related to ingestive behavior. J. Neurophysiol., *77*, (6): 3406-3409.
- LESLIE, R. A., REYNOLDS, J. M. & LAWES, I. N. C. (1992). Central connections of the nuclei of de vagus nerve. In S. Ritter, R. C. Ritter & C. D. Barnes (Eds.): Neuroanatomy and Physiology of Abdominal Vagal Afferents. Boca Raton: CRC press, pp. 81-98.
- LEVINE, A. S., WELDON, D. T., GRACE, M., CLEARY, J. P. & BILLINGTON, C. J. (1995). Naxolone blocks that portion of feeding driven by sweet taste in food-restricted rats. Am. J. Physiol., *268*, (37): R248-R252.
- LI, B. -H., SPECTOR, A. C. & ROWLAND. (1994). Reversal of dexfenfluramine-induced anorexia and c-fos/c-Jun expression by lesion in the lateral parabrachial nucleus. Brain Res., *640*, (1-2), 255-267.
- LI, J. -L. & MIZUNO, N. (1997). Parabrachial nucleus neurons providing axons to both the thalamus and the spinal cord in the rat. Brain Res., *745*, 321-327.
- LIEBLING, D. S., EISNER, J. D., GIBBS, J. & SMITH, G. P. (1975). Intestinal satiety in rats. J. Comp. Physiol. Psychol., *89*, (8): 955-965.
- LINDEMANN, B. (1996). Taste recepcion. Physiol. Rev., *76*, (3): 719-766.
- LINDÉN HIRSCHBERG, A. (1998). Hormonal regulation of appetite and food intake. Ann. Med., *30*, 7-20.
- LIU, M.-T., SEINO, S. & KIRCHGESSNER, A. L. (1999). Identification and characterization of glucoresponsive neurons in the enteric nervous system. J. Neurosci., *19*, (23): 10305-10317.
- LLOYD, K. C. K., HÖLZER, H. H., ZITTEL, T. T. & RAYBOULD, H. E. (1993). Duodenal lipid inhibits gastric acid secretion by vagal, capsaicin-sensitive afferent pathways in rats. Am. J. Physiol., *264*, (27): G659-G663.
- LOEWY, A. D. & BURTON, H. (1978). Nuclei of the solitary tract: Efferent projections to the lower brain stem and spinal cord of the cat. J. Comp. Neurol., *181*, 421-450.
- LOEWY, A. D. (1990a). Anatomy of the Autonomic Nervous System: An overview. In A. D. Loewy (Ed.): Central Regulation of Autonomic Functions. Oxford: O.U.P., pp. 3-16.
- LOEWY, A. D. (1990b). Central Autonomic pathways. In A. D. Loewy (Ed.): Central Regulation of Autonomic Functions. Oxford: O.U.P., pp. 88-103.
- LOEWY, A. D. & SPYER, K. M. (1990). Vagal Preganglionic neurons. In A. D. Loewy (Ed.): Central Regulation of Autonomic Functions. Oxford: O.U.P., pp. 69-87.
- LOUIS-SYLVESTRE, J. (1983). Validation of tests of completeness of vagotomy in rats. J. Auton. Nerv. Syst., *9*, 301-314.
- LOUIS-SYLVESTRE, J. (1987). La phase céphalique de sécrétion d'insuline. Diabete Metab., *13*, (1): 63-73.
- LUCAS, F., ACKROFF, K. & SCLAFANI, A. (1998a). High-fat diet preference and overeating mediated by postingestive factors in rats. Am. J. Physiol., *275*, R1511-R1522.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- LUCAS, F., AZZARA, A. V. & SCLAFANI, A. (1998b). Flavor preferences conditioned by intragastric polycose in rats: More concentrated polycose is not always more reinforcing. Physiol. Behav., **63**, (1): 7-14.
- LUCAS, F. & SCLAFANI, A. (1989). Flavor preference conditioned by intragastric fat infusions in rats. Physiol. Behav., **46**, (3): 403-412.
- LUCAS, F. & SCLAFANI, A. (1996a). Capsaicin attenuates feeding suppression but not reinforcement by intestinal nutrients. Am. J. Physiol., **270**, (39): R1059-R1064.
- LUCAS, F. & SCLAFANI, A. (1996b). The composition of the maintenance diet alters flavor-preference conditioning by intragastric fat infusion in rats. Physiol. Behav., **60**, (4): 1151-1157.
- LUCAS, F. & SCLAFANI, A. (1999a). Differential reinforcing and satiating effects of intragastric fat and carbohydrate infusions in rats. Physiol. Behav., **66**, (3): 381-388.
- LUCAS, F. & SCLAFANI, A. (1999b). Flavor preferences conditioned by high-fat versus high-carbohydrate diets vary as a function of session length. Physiol. Behav., **66**, (3): 389-395.
- LUTZ, T. A., ALTHAUS, J., ROSSI, R. & SCHARRER, E. (1998a). Anorectic effect of amylin is not transmitted by capsaicin-sensitive nerve fibers. Am. J. Physiol., **43**, (6): R1777-R1782.
- LUTZ, T. A., DEL PRETE, E. & SCHARRER, E. (1994). Reduction of food intake in rats by intraperitoneal injection of low doses of amylin. Physiol. Behav., **55**, (5): 891-895.
- LUTZ, T. A., SENN, M., ALTHAUS, J., DEL PRETE, E., EHRENSPERGER, F. & SCHARRER, E. (1998b). Lesion of the area postrema/nucleus of the solitary tract (AP/NTS) attenuates the anorectic effects of amylin and calcitonin gene-related peptide (CGRP) in rats. Peptides, **19**, (2): 309-317.
- LUTZ, T. A., TSCHUDY, S., RUSHING, P. A. & SCHARRER, E. (2000). Amylin receptors mediate the anorectic action of salmon calcitonin (sCT). Peptides, **21**, 233-238.
- LYNCH, W. C., WATT, J., KRALL, S. & PADEN, C. M. (1985). Autoradiographic localization of kappa opiate receptors in CNS taste and feeding areas. Pharmacol. Biochem. Behav., **22**, 699-705.
- LYNN, R. B., HYDE, T. M., COOPERMAN, R. R. & MISELIS, R. R. (1996). Distribution of bombesin-like immunoreactivity in the nucleus of the solitary tract and dorsal motor nucleus of the rat and human: Colocalization with tyrosine hydroxylase. J. Comp. Neurol., **369**, 552-570.
- MADIGAN, M. T., MARTINKO, J. M. & PARKER, J. (1997). Brock Biología de los Microorganismos. Cap. 4: Nutrición y metabolismo. 8ª Ed. Madrid: Prentice-Hall Iberia, pp. 109-148.
- MAERZ, L. L., SANKARAN, H., SCHARPF, S. J. & DEVENEY, C. W. (1994). Effect of caloric content and composition of a liquid meal on gastric emptying in rat. Am. J. Physiol., **267**, (36): R1163-R1167.
- MAGGI, C. A. (1990). Capsaicin-sensitive nerves in the gastrointestinal tract. Arch. Int. Pharmacod. Ther., **303**, (1/2): 157-166.
- MAGGIO, C. A. & KOOPMANS, H. S. (1987). Satiety effects of intragastric meals containing triglycerides with different chain lengths. Am. J. Physiol., **252**, (21): R1106-R1113.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MAHLER, P., GUASTAVINO, J. -M., JACQUART, G. & STRAZIELLE, C. (1993). An unexpected role of the cerebellum: involvement in nutritional organization. Physiol. Behav., **54**, 1063-1067.
- MARK, G. P., SMITH, S. E., RADA, P. V. & HOEBEL, B. G. (1994). An appetitively conditioned taste elicits a preferential increase in mesolimbic dopamine release. Pharmacol. Biochem. Behav., **48**, (3): 651-660.
- MARKS, J. L., WAITE, K. & DAVIES, L. (1996). Intracerebroventricular neuropeptide Y produces hyperinsulinemia in the presence and absence of food. Physiol. Behav., **60**, (3): 685-692.
- MARSHALL, J. C., CHRISTOW, N. V., HORN, R. & MEAKINS, J. L. (1988). The microbiology of multiple organ failure. Arch. Surg., **123**, 309-315.
- MARTIN, J. H. (1998). Neuroanatomía 2ª Ed. Madrid: Prentice Hall.
- MARTIN, J. R., CHEN, F. Y. & NOVIN, D., (1978). Acquisition of learned taste aversion following bilateral subdiaphragmatic vagotomy in rats. Physiol. Behav., **21**, (1): 13-17.
- MATÍN, P. G. & SOTO, J. M. (1995). Anatomo-Fisiología II. Cap. 20: Sistema digestivo. Barcelona: Masson, pp. 751-837.
- MARTIN, R. J., WHITE, B. D. & HULSEY, M. G. (1991). The regulation of body weight. Am. Scientist, **79**, 528-541.
- MATTES, R. D. (1994). Prevention of food aversions in cancer patients during treatment. Nutr. Cancer, **21**, 13-24.
- MATTES, R. D. (2000). Nutritional implications of the cephalic-phase salivary response. Appetite, **34**, (2): 177-183.
- MATTES, R. D., CURRAN, W. J., POWLIS, W. & WHITTINGTON, R. (1991). A descriptive study of learned food aversions in radiotherapy patients. Physiol. Behav., **50**, (6): 1103-1109.
- MAYER, E. A. & RAYBOULD, H. E. (1990). Role of visceral afferent mechanisms in functional bowel disorders. Gastroenterology, **99**, 1688-1704.
- McCANN, M. J. & ROGERS, R. C. (1994). Functional and chemical anatomy of a gastric vago-vagal reflex. In Y. Taché, D. L. Wingate & T. F. Burks (Eds.): Innervation of the Gut: Pathophysiological Implications. Boca Raton: CRC Press, pp. 81-92.
- McCREA, K., WISIALOWSKI, T., CABRELE, C., CHURCH, B., BECK-SICKINGER, A., KRAEGEN, E. & HERZOG, H. (2000). 2-36[K⁴,RYYSA¹⁹⁻²³]PP a novel Y5-receptor preferring ligand with strong stimulatory effect on food intake. Regul. Peptides, **87**, 47-58.
- McGREGOR, I. S. & LEE, A. M. (1995). Metabolic changes associated with ingestion of different macronutrients and different meal sizes in rats. Physiol. Behav., **57**, (2): 277-286.
- McGREGOR, I. S. & LEE, A. M. (1998). Changes in respiratory quotient elicited in rats by a conditioned stimulus predicting foods. Physiol. Behav., **63**, (2): 227-232.
- McHUGH, P. R. & MORAN, T. H. (1979). Calories and gastric emptying: a regulatory capacity with implications for feeding. Am. J. Physiol., **236**, (5): R254-R260.
- McMAHON, S. B. (1997). Are there fundamental differences in the peripheral mechanisms of visceral and somatic pain? Behav. Brain Sci., **20**, 381-391.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MEDIAVILLA, C. (1995). El Cerebelo y Circuitos Asociados en Aprendizaje Aversivo Gustativo. Tesis doctoral. Universidad de Granada.
- MEDIAVILLA, C., MOLINA, F. & PUERTO, A. (1998). Bilateral lesions in the cerebellar interpositus-dentate region impairs taste aversion learning in rats. Physiol. Behav., **65**, (1): 25-33.
- MEDIAVILLA, C., MOLINA, F. & PUERTO, A. (1999). Inferior olive lesions impairs concurrent aversions learning in rats. Neurobiol. Learn. Mem., **72**, 13-27.
- MEDIAVILLA, C., MOLINA, F. & PUERTO, A. (in press). Electrolytic lesions of the pedunculopontine nucleus disrupt concurrent learned aversion-induced by NaCl. Neurobiol. Learn. Mem.
- MEGUID, M. M. & CAMPOS, A. C. L. (1996). Nutritional management of patients with gastrointestinal fistulas. Surg. Clin. North Am., **76**, (5): 1035-1080.
- MEI, N. (1983). Recent studies on intestinal vagal afferent innervation. Functional implications. J. Auton. Nerv. Syst., **9**, 199-206.
- MEI, N. (1985). Intestinal chemosensitivity. Physiol. Rev., **65**, (2): 211-237.
- MEI, N. (1992). Nerve and neurohumoral mechanisms involving the vagal afferents. In G. E. Holle & J. D. Wood. (Eds.): Advances in the Innervation of the Gastrointestinal Tract. Amsterdam: Excerpta Medica, pp. 515-521.
- MEI, N., CONDAMIN, M. & BOYER, A. (1980). The composition of the vagus nerve of the cat. Cell Tissue Res., **209**, 423-431.
- MELCHIOR, J. -C., RIGAUD, D., CHAYVIALLE, J. -A., COLAS-LINHART, N., LAFOREST, M. -D, PETIET, A., COMOY, E. & APFELBAUM, M. (1994). Palatability of a meal influences release of beta-endorphin, and of potential regulators of food intake in healthy human subjects. Appetite, **22**, 233-244.
- MELONE, J. (1986). Vagal receptors sensitive to lipids in the small intestine of the cat. J. Auton. Nerv. Syst., **17**, 231-241.
- MERCER, J. G., LAWRENCE, C. B. & ATKINSON, T. (1996). Hypothalamic NPY and CRF gene expression in the food-deprived Syrian hamster. Physiol. Behav., **60**, (1): 121-127.
- MEYER, J. H., HLINKA, M., KHATIBI, A., RAYBOULD, H. E. & TSO, P. (1998). Role of small intestine in caloric compensations to oil premeals in rats. Am. J. Physiol., **275**, (44): R1320-R1333.
- MICELI, M. O., POST, C. A. & VAN DER KOOY, D. (1987). Catecholamine and serotonin colocalization in projection neurons of the area postrema. Brain Res., **412**, 381-385.
- MICHAUD, D., ANISMAN, H. & MERALI, Z. (1999). Capsaicin-sensitive fibers are required for the anorexic action of systemic but not central bombesin. Am. J. Physiol., **276/45**, (6): R1617-R1622.
- MILLER, N. E. & KESSEN, M. L. (1952). Reward effects of food via stomach fistula compared with those of food via mouth. J. Comp. Physiol. Psychol., **45**, 555-564.
- MIRENOWICZ, J. & SCHULTZ, W. (1996). Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. Nature, **379**, 449-451.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MIURA, S., TANAKA, S., YOSHIOKA, M., SERIZAWA, H., TASHIRO, H., SHIOZAKI, H., IMAEDA, H. & TSUCHIYA, M. (1992). Changes in intestinal absorption of nutrients and brush border glycoproteins after total parenteral nutrition in rats. Gut, **33**, 484-489.
- MOBARHAN, S. & DEMEO, M. (1995). Diarrhea induced by enteral feeding. Nutr. Rev., **53**, (3): 67-70.
- MOFFITT, S. K., GOHMAN, S. M., SASS, K. M., FAUCHER, K. J. (1997). Clinical and laboratory evaluation of a closed enteral feeding system under cyclic feeding conditions: A microbial and cost evaluation. Nutrition, **13**, (7/8): 622-628.
- MOLINA, F. (1978). Tesis doctoral. Universidad de Granada.
- MOLINA, F., THIEL, T., DEUTSCH, J. A. & PUERTO, A. (1977). Comparison between some digestive processes after eating and gastric loading in rats. Pharmacol. Biochem. Behav., **7**, (4): 347-350.
- MOLINA, F. & PUERTO, A. (1986). Los interoceptores viscerales en la regulación nutritiva a corto plazo: Fase cefálica, distensión y vaciado gástrico. Rev. Psicol. Gen. Aplic., **41**, (4): 677-685.
- MOLINA, F. & PUERTO, A. (1988). Bases biológicas de la nutrición. En: A. Guillamón y S. Segovia (Eds.): Fundamentos Biológicos de la Conducta. Madrid: UNED, pp. 215-231.
- MOMBAERTS, P. (1999). Molecular biology of odorant receptors in vertebrates. Annu. Rev. Neurosci., **22**, 487-509.
- MÖNNIKES, H., LAUER, G., BAUER, C., TEBBE, J., ZITTEL, T. T. & ARNOLD, R. (1997). Pathways of Fos expression in locus ceruleus, dorsal vagal complex, and PVN in response to intestinal lipid. Am. J. Physiol., **42**, (6): R2059-R2071.
- MOOK, D. G., WAGNER, S. & TALLEY, C. E. P. (1992). Effect of weight manipulations on sham feeding in the rat. Appetite, **18**, 55-67.
- MOORE, F. A., FELICIANO, D. V., ANDRASSY, R. J., McARDLE, A. H., BOOTH, F. V., MORGENSTEIN-WAGNER, T. B., KELLUM, J. M., WELLING, R. E. & MOORE, E. E. (1992). Early enteral feeding, compared with parenteral reduces postoperative septic complications. Am. J. Surg., **216**, 172-183.
- MOORE, J. C. & SCHENKENBERG, T. (1974). Psychic control of gastric acid: response to anticipated feeding and biofeedback training in a man. Gastroenterology, **66**, 954-959.
- MOORE, J. C. & MOTOKI, D. (1979). Gastric secretory and humoral responses to anticipated feeding in five men. Gastroenterology, **76**, (1): 71-75.
- MOORE, J. G. & CRESPIAN, F. (1980). Influence of glucose on cephalic-vagal-stimulated gastric acid secretion in man. Dig. Dis. Sci., **25**, (2): 117-122.
- MORAN, T. H. & SCHWARTZ, G. J. (1994). Neurobiology of cholecystokinin. Crit. Rev. Neurobiol., **9**, (1): 1-28.
- MORAN, T. H., WIRTH, J. B., SCHWARTZ, G. J. & MCHUGH, P. R. (1999). Interactions between gastric volume and duodenal nutrients in the control of liquid gastric emptying. Am. J. Physiol., **276**, (45): R997-R1002.
- MORDES, J. P., EL LOZY, M., HERRERA, M. G. & SILEN, W. (1979). Effects of vagotomy with and without pyloroplasty on weight and food intake in rat. Am. J. Physiol., **236**, (1): R61-R66.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MORLEY, J. E. (1980). The neuroendocrine control of appetite: the role of the endogenous opiates, cholecystokinin, TRH, gamma-amino-butyric-acid and the diazepam receptor. Life Sci., **27**, (5): 355-368.
- MORLEY, J. E. (1989). Appetite regulation: The role of peptides and hormones. J. Endocrinol. Invest., **12**, 135-147.
- MORLEY, J. E. (1990). Appetite regulation by gut peptides. Annu. Rev. Nutr., **10**, 383-395.
- MORLEY, J. E. & LEVINE, A. S. (1983). The central control of appetite. Lancet, **1**, 398-401.
- NADER, K., BECHARA, A. & VAN DER KOOY, D. (1997). Neurobiological constraint on behavioral models of motivation. Annu. Rev. Psychol., **48**, 85-114.
- NAGAI, K., INO, H., YAMAMOTO, H., NAKAGAWA, H., YAMANO, M., TOHYAMA, M., SHIOSAKA, Y., INAGAKI, S. & KITOH, S., (1987). Lesions in the lateral part of the dorsal parabrachial nucleus caused hyperphagia and obesity. J. Clin. Biochem. Nutr., **3**, 103-112.
- NAIM, M., KARE, M. R. & MERRIT, A. M. (1978). Effects of oral stimulation on the cephalic phase of pancreatic exocrine secretion in dogs. Physiol. Behav., **20**, 563-570.
- NAKAJIMA, S. & PATTERSON, R. L. (1997). The involvement of dopamine D2 receptors, but not D3 or D4 receptors, in the rewarding effect of brain stimulation in the rat. Brain Res., **760**, 74-79.
- NAKASHIMA, M., UEMURA, M., YASUI, K., OZAKI, H. S., TABATA, S. & TAEN, A. (2000). An anterograde and retrograde tract-tracing study on the projections from the thalamic gustatory area in the rat: distribution of neurons projecting to the insular cortex and amygdaloid complex. Neurosci. Res., **36**, 297-309.
- NARUSE, M. M., OHARA, I., KOBAYASHI, T., ITOKAWA, Y. & SEINO, Y. (1999). Effects of taste stimulation on the behavior of serum amino acid concentrations and amylase and trypsin activities in eating rats. J. Nutr. Sci. Vitaminol., **45**, (6): 733-746.
- NICOLAIDIS, S. (1999). Electrical stimulation of the ventromedial hypothalamus enhances both fat utilization and metabolic rate that precede and parallel the inhibition of feeding behavior. Brain Res., **846**, 25-30.
- NICHOLL, C. G., POLAK, J. M. & BLOOM, S. R. (1985). The hormonal regulation of food intake, digestion, and absorption. Annu. Rev. Nutr., **5**, 213-239.
- NICHOLSON, J. E. & SEVERIN, C. M. (1981). The superior and inferior salivatory nuclei in the rat. Neurosci. Lett., **21**, 149-154.
- NIELSEN, S. S., THEOLOGIDES, A. & VICKERS, Z. M. (1980). Influence of food odors on food aversions and preferences in patients with cancer, Am. J. Clin. Nutr., **33**, 2253-2261.
- NIJIMA, A. (1981). Visceral afferents and metabolic function. Diabetologia, **20**, 325-330.
- NIJIMA, A. (1983). Glucose-sensitive afferent nerve fibers in the liver and their role in food intake and blood glucose regulation. J. Auton. Nerv. Syst., **9**, 207-220.
- NIJIMA, A. & YAMAMOTO, T. (1994). The effects of lithium chloride on the activity of the afferent nerve fibers from the abdominal visceral organs in the rat. Brain Res. Bull., **35**, (2): 141-145.
- NIRGIOTIS, J. G. & ANDRASSY, R. J. (1994). Bacterial translocation. In B. C. Borlase, S. J. Bell, G. L. Blackburn & R. A. Forse (Eds.): Enteral Nutrition. New York: Chapman & Hall, pp. 15-24.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- NISHIJO, H. & NORNGREN, R. (1990). Responses from parabrachial gustatory neurons in behaving rats. J. Neurophysiol., (4): 707-724.
- NISHIJO, H. & NORNGREN, R. (1997). Parabrachial neural coding of taste stimuli in awake rats. J. Neurophysiol., 78, (5): 2254-2268.
- NISHIMURA, F., NISHIHARA, M., TORII, K. & TAKAHASHI, M. (1996). Changes in responsiveness to serotonin on rat ventromedial hypothalamic neurons after food deprivation. Physiol. Behav., 60, (1): 7-12.
- NOEL, M. B. & WISE, R. A. (1995). Ventral tegmental injections of a selective μ or δ opioid enhance feeding in food-deprived rats. Brain Res., 673, 304-312.
- NOGUÉS, R. (1995). Características diferenciales de la nutrición enteral en el anciano. Nutrición Clínica, 15, (2): 45-51.
- NORNGREN, R. (1974). Gustatory afferents to ventral forebrain. Brain Res., 81, 285-295.
- NORNGREN, R. (1985). Taste and the autonomic nervous system. Chem. Senses, 10, (2): 143-161.
- NORNGREN, R. (1990). Gustatory System. In G. Paxinos (Ed.): The Human Nervous System. San Diego: Academic Press, pp. 845-861.
- NORNGREN, R. (1995). Gustatory System. In G. Paxinos (Ed.): The Rat Nervous System. San Diego: Academic Press, pp. 751-771.
- NORNGREN, R. & LEONARD, C. M. (1971). Taste pathways in rat brainstem. Science, 173, 1136-1137.
- NORNGREN, R. & PFAFFMANN, C. (1975). The pontine taste area in the rat. Brain Res., 91, 99-117.
- NORNGREN, R. & SMITH, G. P. (1988). Central distribution of subdiaphragmatic vagal branches in the rat. J. Comp. Neurol., 273, 207-223.
- NORNGREN, R. & SMITH, G. P. (1994). A method for selective section of vagal afferent or efferent axons in the rat. Am. J. Physiol., 267, (36): R1136-R1141.
- NOVIN, D. (1983). The integration of visceral information in the control of feeding. J. Auton. Nerv. Syst., 9, 233-246.
- NOVIN, D. (1988). Gustatory and visceral modulation of feeding. In J. E. Morley, M. B. Serman & J. H. Walsh (Eds.): Nutritional Modulation of Neural Function. Academic Press.
- NOVIN, D., SANDERSON, J. & GONZALEZ, M. (1979). Feeding after nutrients infusions: effects of hypothalamic lesions and vagotomy. Physiol. Behav., 22, (1): 107-113.
- NUTTING, D. F., KUMAR, N. S., HILAIRE, J. S. & MANSBACH, C. M. (1999). Nutrient absorption. Curr. Opin. Gastroenterol., 15, 113-119.
- NYHUS, L. M., DANOUE, P. E., KRSTOSEK, R. J., PEARL, R. K. & BOMBECK, C. T. (1980). Complete vagotomy. Arch. Surg., 115, 264-268.
- OGAWA, H. & HAYAMA, T. (1984). Receptive fields of solitary-parabrachial relay neurons responsive to natural stimulation of the oral cavity in rats. Exp. Brain Res., 54, 359-366.
- OGAWA, H., HAYAMA, T. & YAMASHITA, Y. (1988). Thermal sensitivity of neurons in a rostral part of the rat solitary tract nucleus. Brain Res., 454, 321-331.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- OGAWA, H., IMOTO, T. & HAYAMA, T. (1984). Responsiveness of solitario-parabrachial relay neurons to taste and mechanical stimulation applied to the oral cavity in rats. Exp. Brain Res., 54, 349-358.
- OGAWA, H., MURAYAMA, N. & HASEGAWA, K. (1992). Difference in receptive field features of taste neurons in rat granular and dysgranular insular cortices. Exp. Brain Res., 91, 408-414.
- O'HARE, E., LEVINE, A. S., SEMOTUK, M. T., TIERNEY, K. J., SHEPHARD, R. A., GRACE, M. K. & CLEARY, J. (1996). Utilization of a novel model of food reinforced behavior involving neuropeptide Y, insulin, 2-deoxy-D-glucose and naloxone. Behav. Pharmacol., 7, 742-753.
- OKITA, M., INUI, A., BABA, S. & KASUGA, M. (1997). Central cholinergic regulation of pancreatic polypeptide secretion in conscious dogs. J. Endocrinol., 154, 311-317.
- OLDFIELD, B. J. & MCKINLEY, M. J. (1995). In G. Paxinos (Ed.): The Rat Nervous System, 2nd Ed. San Diego: Academic Press, pp. 391-403.
- OLMSTEAD, M. C., ROBBINS, T. W. & EVERITT, B. J. (1998). Basal forebrain cholinergic lesions enhance conditioned approach responses to stimuli predictive of food. Behav. Neurosci., 112, (3): 611-629.
- OLSON, B. R., FREILINO, M., HOFFMAN, G. E., STRICKER, E. M., SVED, A. F. & VERBALIS, J. G. (1993). C-fos expression in rat brain and brainstem nuclei in response to treatments that alter food intake and gastric motility. Mol. Cell. Neurosci., 4, 93-106.
- OLSON, G. A., OLSON, R. D., VACCARINO, A. L. & KASTIN, A. J. (1998). Endogenous opiates: 1997. Peptides, 19, (10): 1791-1843.
- OOMURA, Y., ONO, T., OHTA, M., NISHINO, H., SHIMIZU, N., ISHIBASHI, I., KITA, H., SASAKI, K., NICOLAIDIS, S. & VAN ATTA, L. (1977). Neuronal activities in feeding behavior of chronic monkeys. In: Y. Katssuki, M. Sato, S. F. Takagi & Y. Oomura (Eds.): Food Intake and Chemical Senses. Tokyo Univ. Press, pp. .
- OOMURA, Y., NISHINO, H., KARADI, Z., AOU, S. & SCOTT, T. R. (1991). Taste and olfactory modulation of feeding related neurons in behaving monkey. Physiol. Behav., 49, 943-950.
- OSSENKOPP, K. L. & ECKEL, L. A. (1995). Toxin-induced conditioned changes in taste reactivity and the role of the chemosensitive area postrema. Behav. Neurosci. Rev., 19, (1): 99-108.
- OSSENKOPP, K. L. & GIUGNO, L. (1985). Taste aversions conditioned with multiple exposures to gamma radiation: abolition by area postrema lesions in rat. Brain Res., 346, 1-7.
- OTAKE, K., REIS, D. J. & RUGGIERO, D. A. (1994). Afferents to the midline thalamus issue collaterals to the nucleus tractus solitarii: An anatomical basis for thalamic and visceral reflex integration. J. Neurosci., 14, (9): 5694-5707.
- OZAKI, N., SENGUPTA, J. N. & GEBHART, G. F. (1999). Mechanosensitive properties of gastric vagal afferent fibers in the rat. J. Neurophysiol., 82, 2210-2220.
- PAN, W., KASTIN, A. J., BANKS, W. A. & ZADINA, J. E. (1999). Effects of peptides: a cross-listing of peptides and their central actions published in the journal Peptides from 1994 through 1998. Peptides, 20, 1127-1138.
- PANAGIS, G., NOMIKOS, G. G., MILIARESSIS, E., CHERGUI, K., KASTELLAKIS, A., SVENSSON, T. H. & SPYRAKI, K. (1997). Ventral pallidum self-stimulation induces

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- stimulus dependent increase in C-Fos expression in reward-related brain regions. Neuroscience, *77*, (1): 175-186.
- PAPADOPOULOU, A., MACDONALD, A., WILLIAMS, M. D., DARBYSHIRE, P. J. & BOOTH, I. W. (1997). Enteral nutrition after bone marrow transplantation. Arch. Dis. Child., *77*, 131-136.
- PAPADOUKA, V. & CARR, K. D. (1994). The role of multiple opioid receptors in the maintenance of stimulation-induced feeding. Brain Res., *639*, 42-48.
- PARK, C. R., SEELEY, R. J., BENTHEM, L., FRIEDMAN, M. I. & WOODS, S. C. (1995). Whole body energy expenditure and fuel oxidation after 2,5-anhydro-D-mannitol administration. Am. J. Physiol., *268*, (37): R299-R302.
- PARK, C. R., BENTHEM, L., SEELEY, R. J., FRIEDMAN, M. I., WILKINSON, C. W. & WOODS, S. C. (1996). A comparison of the effects of food deprivation and 2,5-anhydro-D-mannitol on metabolism and ingestion. Am. J. Physiol., *270*, (39): R1250-1256.
- PARKER, L. A., MAIER, S., RENNIE, M. & CREBOLDER, J. (1992). Morphine- and naltrexone-induced modification of palatability: Analysis by the taste reactivity test. Behav. Neurosci., *106*, (6): 999-1010.
- PARTOSOEDARSO, E. R. & BLACKSHAW, L. A. (1997). Vagal efferent fibre responses to gastric and oesophageal mechanical and chemical stimuli in the ferret. J. Auton. Nerv. Syst., *66*, 169-178.
- PATON, J. F. R., LI, Y. -W., DEUCHARS, J. & KASPAROV, S. (2000). Properties of solitary tract neurons receiving inputs from the sub-diaphragmatic vagus nerve. Neuroscience, *95*, (1): 141-153.
- PAVLOV, I. P. (1910). The Work of the Digestive Glands (transl. W. H. Thompson). London: Charles Griffin & Co.
- PAXINOS, G. & WATSON, C. (1986). The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 2nd ed. San Diego: Academic Press.
- PELCHAT, M. L., GRILL, H. J., ROZIN, P. & JACOBS, J. (1983). Quality of acquired responses to tastes by *rattus norvegicus* depends on type of associated discomfort. J. Comp. Psychol., *97*, (2): 140-153.
- PENICAUD, L., COUSIN, B., LELOUP, C., ATEF, N., CASTEILLA, L. & KTORZA, A. (1996). Changes in autonomic nervous system activity and consecutive hyperinsulinaemia: respective roles in the development of obesity in rodents. Diabetes Metab., *22*, (1): 15-24.
- PERDUE, M. H. & MCKAY, D. M. (1994). Integrative immunophysiology in the intestinal mucosa. Am. J. Physiol., *267*, (30): G151-G165.
- PÉREZ, C., ACKROFF, K. & SCLAFANI, A. (1996). Carbohydrate- and protein-conditioned flavor preferences: effects of nutrients preloads. Physiol. Behav., *59*, (3): 467-474.
- PÉREZ, C., FANIZZA, L. J. & SCLAFANI, A. (1999). Flavor preferences conditioned by intragastric nutrient infusions in rats fed chow or a cafeteria diet. Appetite., *32*, 155-170.
- PÉREZ, C., LUCAS, F. & SCLAFANI, A. (1998). Increase flavor acceptance and preference by the postingestive actions of glucose. Physiol. Behav., *64*, (4): 483-492.
- PETROV, T., JHAMANDAS, J. H. & KRUKOFF, T. L. (1996). Connectivity between brainstem autonomic structures and expression of c-fos following electrical stimulation of the central nucleus of the amygdala in rat. Cell Tissue Res., *283*, (3): 367-374.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- PHIFFER, C. B. & BERTHOUD, H.-R. (1998). Duodenal nutrient infusions differentially affect sham feeding and Fos expression in rat brain stem. Am. J. Physiol., **43**, (6): R1725-R1733.
- PHILLIPS, R. J., BARONOWSKY, E. A. & POWLEY, T. L. (1997). Afferent Innervation of gastrointestinal tract smooth muscle by the hepatic branch of the vagus. J. Comp. Neurol., **384**, 248-270.
- PHILLIPS, R. J. & POWLEY, T. L. (1996) Gastric volume rather than nutrient content inhibits food intake. Am. J. Physiol., **271**, (40): R766-R779.
- PHILLIPS, R. J. & POWLEY, T. L. (1998). Gastric volume detection after selective vagotomies in rats. Am. J. Physiol., **43**, (6): R766-R779.
- PICARD, F., NAIMI, N., RICHARD, D. & DESHAIES, Y. (1999). Response of adipose tissue lipoprotein lipase to the cephalic phase of insulin secretion. Diabetes, **48**, (3): 452-459.
- POITOUT, V., OLSON, L. K. & ROBERTSON, R. P. (1996). Insulin-secreting cell lines: classification, characteristics and potential applications. Diabetes Metab., **22**, (1): 7-14.
- POOTHULLIL, J. M. (1995a). Oral satiation and regulation of intake. Physiol. Behav., **57**, (2): 347-352.
- POOTHULLIL, J. M. (1995b). Regulation of nutrient intake in humans: A theory based on taste and smell. Neurosci. Biobehav. Rev., **19**, (3): 407-412.
- PORTE, D., SEELEY, R. J., WOODS, S. C., BASKIN, D. G., FIGLEWICZ, D. P. & SCHWARTZ, M. W. (1998). Obesity, diabetes and the central nervous system. Diabetologia, **41**, (8): 863-881.
- POWLEY, T. L. (1977). The ventromedial hypothalamic syndrome, satiety and a cephalic phase hypothesis. Psychol. Rev., **84**, (1), 89-126.
- POWLEY, T. L. et al. (1989). Neuroanatomical basis of cephalic phase reflex. Appetite, **12**, 78.
- POWLEY, T. L. (2000). Vagal circuitry mediating cephalic-phase responses to food. Appetite, **34**, (2): 184-188.
- POWLEY, T. L., & BERTHOUD, H.-R. (1991). Neuroanatomical bases of cephalic phase reflexes. In M. I. Friedman, M. G. Tordoff & M. R. Kare (Eds.): Chemical Senses, Vol. 4. New York: Marcel Dekker, pp. 391-404.
- POWLEY, T. L., BERTHOUD, H. -R., FOX, E. A. & LAUGHTON, W., (1992). The dorsal vagal complex forms a sensory-motor lattice: the circuitry of gastrointestinal reflexes. In S. Ritter, R. C. Ritter & C. D. Barnes (Eds.): Neuroanatomy and Physiology of Abdominal Vagal Afferents. Boca Raton: CRC Press, pp. 55-79.
- POWLEY, T. L. & WANG, F. B. (1995). Mapping regional distribution of vagal projections to the gastrointestinal tract. Gastroenterology, **108**, (4): A670.
- PRECHTL, J. C. & POWLEY, T. P. (1990a). B-afferents: A fundamental division of the nervous system mediating homeostasis. Behav. Brain Sci., **13**, 289-331.
- PRECHTL, J. C. & POWLEY, T. P. (1990b). The fiber composition of the abdominal vagus of the rat. Anat. Embryol., **181**, 101-115.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- PRESHAW, R. M., COOKE, A. R. & GROSSMAN, M. I. (1966). Sham feeding and pancreatic secretion in the dog. Gastroenterology **50**, (2): 171-178.
- PRICE, J. L. (1990). Olfactory System. In G. Paxinos (Ed.): The Human Nervous System. San Diego: Academic Press, pp. 980-998.
- PRICE, J. L. (1995). Thalamus. In G. Paxinos (Ed.): The Rat Nervous System, 2nd Ed. San Diego: Academic Press, pp. 629-648.
- PRITCHARD, G. R., GRIFFITH, C. A. & HARKINS, H. N. (1968). A physiologic demonstration of the anatomic distribution of the vagal system to the stomach. Surg. Gyn. Obst., 791-798.
- PROIETTO, J., ROHNER-JEANRENAUD, F., IONESCU, E. & JEANRENAUD, B. (1987). Role of oropharynx in regulation of glycemia. Diabetes, **36**, 791-795.
- PUERTO, A. (1977). Sensory Functions of the Upper Gastrointestinal Tract: Role of the Cephalic or Neural Phase. Ph. D. Thesis. University of California.
- PUERTO, A., DEUTSCH, J. A., MOLINA, F. & ROLL, P. (1976a). Rapid rewarding effects of intragastric injections. Behav. Biol., **18**, 123-134.
- PUERTO, A., DEUTSCH, J. A., MOLINA, F. & ROLL, P. L. (1976b). Rapid discrimination of rewarding nutrient by the upper gastrointestinal tract. Science, **192**, 485-487.
- PUERTO, A. & MOLINA, F. (1977). Sensitividad en el sistema gastrointestinal. Rev. Psicol. Gen. Aplicada, **32**, 377-389.
- QIAN, B., DANIELSON, A. & EL-SALHY, M. (1996). Vagal regulation of the gastrointestinal neuroendocrine system. Scand. J. Gastroenterol., **31**, 529-540.
- QIU, J. G., DELANY, H. M., TEH, E. L., FREUNDLICH, L., GLIEDMAN, M. L., STEINBERG, J. J., CHANG, C. J. & LEVENSON, S. M. (1997). Contrasting effects of identical nutrients given parenterally or enterally after 70% hepatectomy: Bacterial translocation. Nutrition, **13**, (5): 431-437.
- QUILL, T. E. (1989). Utilization of nasogastric feeding tubes in a group of chronically ill, elderly patients in a community hospital. Arch. Intern. Med., **149**, 1937-1941.
- RAMIREZ, I. (1985). Oral stimulation alters digestion of intragastric oil meals in rats. Am. J. Physiol., **248**, (17): R459-R463.
- RAMIREZ, I. (1986). Intragastric feeding differentially affects apparent rate of gastric emptying of phenol red and carbohydrate. Physiol. Behav., **36**, (5): 941-945.
- RAMIREZ, I. (1994). Stimulation of fluid intake by carbohydrates: interaction of taste and calories. Am. J. Physiol., **266**, (35): R682-R697.
- RAMIREZ, I. (1997a). Intragastric carbohydrate exerts both intake-stimulating and intake-suppressing effects. Behav. Neurosci., **111**, (3): 612-622.
- RAMIREZ, I. (1997b). Stimulation of fluid intake by nutrients: oil is less effective than carbohydrate. Am. J. Physiol., **272**, (41): R289-R293.
- RAMIREZ, I., TORDOFF, M. G. & FRIEDMAN, M. I. (1997). Satiety from fat? Adverse effects of intestinal infusion of sodium oleate. Am. J. Physiol., **273**, (42): R1779-R1785.
- RANDALL, H. T. (1984). Enteral Nutrition: Tube feeding in acute and chronic illness. JPEN, **2**, 113-136.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- RAUHOFER, E. A., SMITH, G. P. GIBBS, J. (1993). Acute blockade of gastric emptying and meal size in rats. Physiol. Behav., 54, (5): 881-884.
- RAWSON, N. E., ULRICH, P. M. & FRIEDMAN, M. I. (1996). Fatty acid oxidation modulates the eating response to the fructose analogue 2,5-anhydro-D-mannitol. Am. J. Physiol., 271, (40): R144-R148.
- RAYBOULD, H. E. (1992). Vagal afferent innervation and the regulation of gastric motor function. In S. Ritter, R. C. Ritter & C. D. Barnes (Eds.): Neuroanatomy and Physiology of Abdominal Vagal Afferents. Boca Raton: CRC Press, pp. 139-219.
- RAYBOULD, H. E. (1998). Does your gut taste? Sensory transduction in the gastrointestinal tract. News Physiol. Sci., 13, 275-280.
- RAYBOULD, H. E. (1999). Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut I. Sensing of lipid by the intestinal mucosa. Am. J. Physiol., 277, (40): G751-G755.
- RAYBOULD, H. E. & TACHÉ, Y. (1989). Capsaicin-sensitive vagal afferent fibers and stimulation of gastric acid secretion in anesthetized rats. Eur. J. Pharmacol., 167, 237-243.
- RAYBOULD, H. E. & HÖLZER, H. H. (1993). Duodenal acid-induced inhibition of gastric motility and emptying in rats. Am. J. Physiol., 265, (28): G540-G546.
- RAYNER, D. V. (1992). Proceedings of the nutrition society. Proc. Nutr. Soc., 51, 1-6.
- READ, N. W. (1992). Role of gastrointestinal factors in hunger and satiety in man. Proc. Nutr. Soc., 51, (1): 7-11.
- READ, N., FRENCH, S. & CUNNINGHAM, K. (1994). The role of the gut in regulating food intake in man. Nutr. Rev., 52, (1), 1-10.
- REID, M. & HETHERINGTON, M. (1997). Relative effects of carbohydrates and protein on satiety: A review of methodology. Neurosci. Biobehav. Rev., 21, (3): 295-308.
- REIDELBERGER, R. D., KALOGERIS, T. J., LEUNG, P. M. B. & MENDEL, M. E. (1983). Postgastric satiety in the sham-feeding rat. Am. J. Physiol. 244, (13): R872-R881.
- REILLY, S. (1998). The role of the gustatory thalamus in taste-guided behavior. Neurosci. Biobehav. Rev., 22, (6): 883-901.
- REILLY, S. (1999). The parabrachial nucleus and conditioned taste aversion. Brain Res. Bull., 48, (3): 239-254.
- RICARDO, J. A. & KOH, E. T. (1978). Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. Brain. Res., 153, 1-26.
- RICHARDSON, C. T., WALSH, J. H., COOPER, K. A., FELDMAN, M. & FORDTRAN, J. S. (1977). Studies on the role of cephalic-vagal stimulation in the acid secretory response to eating in normal human subjects. J. Clin. Invest., 60, 435-431.
- RIGAUD, D., BETOULLE, D., CHAUVEL, A., ALBERTO, L. A. & APFELBAUM, M. (1994). Effect of postgastric energy loads on intake of sham meals of different palatability in rats. Am. J. Physiol., 267, (36): R150-R155.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- RINAMAN, L., BAKER, E. A., HOFFMAN, G. E., STRICKER, E. M. & VERBALIS, J. G. (1998). Medullary c-Fos activation in rats after ingestion of a satiating meal. Am. J. Physiol., **44**, (1): R262-R268.
- RINAMAN, L., CARD, P., SCHWABER, J. S. & MISELIS, R. R. (1989). Ultrastructural demonstration of a gastric monosynaptic vagal circuit in the nucleus of the solitary tract in rat. J. Neurosci., **9**, (6): 1985-1996.
- RITTER, R. C., BRENNER, L. & YOX, D. P. (1992). Participation of vagal sensory neurons in putative satiety signals from the upper gastrointestinal tract. In S. Ritter, R. C. Ritter & C. D. Barnes (Eds.): Neuroanatomy and Physiology of Abdominal Vagal Afferents. Boca Raton: CRC Press, pp. 221-248.
- RITTER, R. C., SLUSSER, P. G. & STONE, S. (1981). Glucoreceptors controlling feeding and blood glucose: location in the hindbrain. Science, **213**, 451-453.
- RITTER, S. (1994). Multiple metabolic controls of feeding. Appetite, **23**, 199.
- RITTER, S., CALINGASAN, N. Y., HUTTON, B. & DINH, T. T. (1992). Cooperation of vagal and central neural systems in monitoring metabolic events controlling feeding behavior. In S. Ritter, R. C. Ritter & C. D. Barnes, (Eds.): Neuroanatomy and Physiology of Abdominal Vagal Afferents. Boca Raton: CRC Press, pp. 249-277.
- RITTER, S. & DINH, T. T. (1992). Capsaicin: A probe for studying specific neuronal population in brain and retina. In Methods in Neuroscience, Vol. 8. Academic Press, pp. 118-136.
- RITTER, S., DINH, T. T. & FRIEDMAN, M. I. (1994). Induction of Fos-like immunoreactivity (Fos-li) and stimulation of feeding by 2,5-anhydro-D-mannitol (2,5-AM) require the vagus nerve. Brain Res., **646**, 53-64.
- RITTER, S. & HUTTON, B. (1995). Mercapto-acetate-induced feeding is impaired by central nucleus of amygdala lesions. Physiol. Behav., **58**, (6): 1215-1220.
- RITTER, S., McGLONE, J. J. & KELLEY, K. W. (1980). Absence of lithium-induced taste aversion after area postrema lesions. Brain Res., **201**, 501-506.
- ROBERT, J. J., OROSCO, M., ROUCH, C., COHEN, Y. & JACQUOT, C. (1991). Effects of dexfenfluramine and opioid peptides, alone or in combination, on food intake and brain serotonin turnover in rats. Pharmacol. Biochem. Behav., **38**, 775-780.
- ROGERS, R. C. & FRYMAN, D. L. (1988). Direct connections between the central nucleus of the amygdala and the nucleus of the solitary tract: an electrophysiological study in the rat. J. Auton. Nerv. Syst., **22**, 83-87.
- ROGERS, R. C. & HERMANN, G. E. (1992). Central regulation of brainstem gastric vago-vagal control circuits. In S. Ritter, R. C. Ritter & C. D. Barnes (Eds.): Neuroanatomy and Physiology of Abdominal Vagal Afferents. Boca Raton: CRC Press, pp. 99-134.
- ROGERS, R. C. & McCANN, M. J. (1993). Intramedullary connections of the gastric region in the solitary nucleus a biocytin histochemical tracing study in the rat. J. Auton. Nerv. Syst., **42**, 119-130.
- ROGERS, R. C., MCTIGUE, D. M. & HERMANN, G. E. (1995). Vagovagal reflex control of digestion: Afferent modulation by neural and "endoneurocrine" factors. Am. J. Physiol., **268**, (31): G1-G10.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ROGERS, R. C., McTIGUE, D. M. & HERMANN, G. E. (1996). Vagal control of digestion: Modulation by central neural and peripheral endocrine factors. Neurosci. Biobehav. Rev. **20**, (1): 57-66.
- ROILA, F. & DEL FAVERO, A. (1995). Ondansetron clinical pharmacokinetics. Clin. Pharmacokinet., **29**, (2): 95-109.
- ROLLS, B. J., CASTELLANOS, V. H., HALFORD, J. C., KILARA, A., PANYAM, D., PELKMAN, C. L., SMITH, G. P. & THORWART, M. L. (1998). Volume of food consumed affects satiety in men. Am. J. Clin. Nutr., **67**, (6): 1170-1177.
- ROLLS, E. T. (1994). Neural processing related to feeding in primates. In C. R. Leeg & D. A. Booth (Eds.): Appetite: Neural and Behavioral Bases. Oxford: Oxford University Press, pp. 11-53.
- ROLLS, E. T. (1997). Taste and olfactory processing in the brain and its relation to the control of eating. Crit. Rev. Neurobiol., **11**, (4): 263-287.
- ROMBEAU, J. L. (1994). Enteral nutrition and critical illness. In B. C. Borlase, S. J. Bell, G. L. Blackburn & R. A. Forse (Eds.): Enteral Nutrition. New York: Chapman & Hall, pp. 25-36.
- ROSENZWEIG, M. R. & LEIMAN, A. I. (1992). Psicología Fisiológica, 2ª Ed., Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España.
- ROSS, M. H., REITH, E. J. & ROMRELL, L. J. (1992). Histología: Texto y Atlas Color. 20 Ed. Mexico: Panamericana.
- ROTHWELL, N. J. & STOCK, M. J. (1978). A paradox in the control of energy intake in the rat. Nature, **273**, 146-147.
- ROTHWELL, N. J. & STOCK, M. J. (1979). Regulation of energy balance in two models of reversible obesity in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol., **93**, (6): 1024-1034.
- ROWLAND, N. E., MORIEN, A. & LI, B. -H. (1996). The physiology and brain mechanisms of feeding. Nutrition, **12**, (9): 626-639.
- ROZIN, P. (1969). Adaptative food sampling patterns in vitamin deficient rats. J. Comp. Physiol. Psychol., **69**, (1): 126-132.
- ROZIN, P. & ZELLER, D. (1985). The role of pavlovian conditioning in the acquisition of food like and dislikes. In N. S. Braveman & P. Bronstein (Eds.): Experimental Assessment and Clinical Applications of Conditioned Food Aversions. New York: New York Academy of Sciences. (*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **443**, 189-201).
- RUGGIERO, D. A., UNDERWOOD, M. D., MANN, J. J., ANWAR, M. & ARANGO, V. (2000). The human nucleus of the solitary tract: visceral pathways revealed with an "in vitro" postmortem tracing method. J. Auton. Nerv. Syst., **79**, (2-3): 181-190.
- RUSHING, P. A. & HOUP, T. A. (1999). Gastrin-releasing peptide suppresses independent but not intraoral intake. Peptides, **20**, 737-741.
- SACHS, G., ZENG, N. & PRINZ, C. (1997). Physiology of isolated gastric endocrine cells. Annu. Rev. Physiol., **59**, 243-256.
- SAKAGUCHI, T., AONO, T. & OHTAKE, M. (1992). Enhanced gastric acid secretion induced by gastrin can be suppressed partially by glucose injection into the medullary nuclei in rats. Brain Res., **596**, 337-339.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SAKAI, N. & YAMAMOTO, T. (1997). Conditioned taste aversion and c-fos expression in the rat brainstem after administration of various Uss. NeuroReport, **8**, 2215-2220.
- SAKAI, N. & YAMAMOTO, T. (1998). Role of the medial and lateral parabrachial nucleus in acquisition and retention of conditioned taste aversion in rats. Behav. Brain Res., **93**, 63-70.
- SAKAI, N. & YAMAMOTO, T. (1999). Possible routes of visceral information in the rat brain in formation of conditioned taste aversion. Neurosci. Res., **35**, 53-61.
- SAPER, C. B. (1990). Hypothalamus. In G. Paxinos (Ed.): The Human Nervous System. San Diego: Academic Press, pp. 389-413.
- SAPER, C. B. (1995a). Central autonomic System. In G. Paxinos (Ed.): The Rat Nervous System, 2nd Ed. San Diego: Academic Press, pp. 107-135.
- SAPER, C. B. (1995b). The spinoparabrachial pathway: Shedding new light on an old path. J. Comp. Neurol., **353**, 477-479.
- SAPER, C.B. & LOEWY, A. D. (1980). Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. Brain Res., **197**, 291-317.
- SASAMURA, T. & KURAISHI, Y. (1999). Peripheral and central actions of capsaicin and VR1 receptor. Jpn. J. pharmacol., **80**, (4): 275-280.
- SATINOFF, E. & STANLEY, W. C. (1963). Effect of stomach loading on sucking behavior in neonatal puppies. J. Comp. Physiol. Psychol., **56**, (1):66-68.
- SAWADA, M. & DICKINSON, C. J. (1997). The G cell. Annu. Rev. Physiol., **59**, 273-298.
- SAWCHENKO, P. E. (1983). Central connections of the sensory and motor nuclei of the vagus nerve. J. Auton. Nerv. Syst., **9**, 13-26.
- SAYEGH, A. I. & RITTER, R. C. (2000). CCK-A receptor activation induces Fos expression in myenteric neurons of rat small intestine. Regul. Peptides, **88**, 75-81.
- SCHAFMAYER, A., NUSTEDE, R., POMPINO, A. & KÖHLER, H. (1988). Vagal influence on cholecystokinin and neurotensin release in conscious dogs. Scand. J. Gastroenterol., **23**, 315-320.
- SCHARRER, E. (1999). Control of food intake by fatty acid oxidation and ketogenesis. Nutrition, **15**, (9): 704-714.
- SCHEMANN, M., SCHAAF, C. & MÄDER, M. (1995). Neurochemical coding of enteric neurons in the guinea pig stomach. J. Comp. Neurol., **353**, 161-178.
- SCHIFFMAN, S. S. & GATLIN, C. A. (1993). Clinical physiology of taste and smell. Annu. Rev. Nutr., **13**, 405-436.
- SCHMUED, L. C., (1994). Diagonal ventral forebrain continuum has overlapping telencephalic inputs and brainstem outputs which may represent loci for limbic/autonomic integration. Brain Res., **667**, 175-191).
- SCHUL, R., SLOTNICK, B. M. & DUDAI, Y. (1996). Flavor and the frontal cortex. Behav. Neurosci., **110**, (4): 760-765.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SCHWABER, J. S., KAPP, B. S. & HIGGINS, G., (1980). The origin and extent of direct amygdala projections to the region of the dorsal motor nucleus of the vagus and the nucleus of the solitary tract. Neurosci. Lett., 20, 15-20.
- SCHWABER, J. S., KAPP, B. S., HIGGINS, G. & RAPP, P. R. (1982). Amygdaloid and basal forebrain direct connections with the nucleus of the solitary tract and the dorsal motor nucleus. J. Neurosci., 2, (10): 1424-1438.
- SCHWARTZ, G. J., BERKOW, G., McHUGH, P. R. & MORAN, T. H. (1993). Gastric branch vagotomy blocks nutrients and cholecystokinin-induced suppression of gastric emptying. Am. J. Physiol., 264, (33): R630-R637.
- SCHWARTZ, G. J. & MORAN, T. H. (1996). Sub-diaphragmatic vagal afferent integration of meal-related gastrointestinal signals. Neurosci. Biobehav. Rev., 20, (1): 47-56.
- SCHWARTZ, G. J., SALORIO, C. F., SKOGLUND, C. & MORAN, T. H. (1999). Gut vagal afferent lesions increase meal size but do not block gastric preload-induced feeding suppression. Am. J. Physiol., 276/45, (6): R1623-R1629.
- SCHWARTZ, M. D., JACOBSEN, P. B. & BOVBJERG, D. H. (1996). Role of nausea in the development of aversions to a beverage paired with chemotherapy treatment in cancer patients. Physiol. Behav., 59, (4/5): 659-663.
- SCHWARTZ, M. D., PLATA-SALAMAN, C. R. & LANGHANS, W. (1997). Subdiaphragmatic vagal deafferentation fails to block feeding-suppressive effects of LPS and IL-1 β in rats. Am. J. Physiol., 273, (42): R1193-R1198.
- SCHWARTZ, M. W., BASKIN, D. G., KAIYALA, K. J. & WOODS, S. C. (1999). Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. Am. J. Clin. Nutr., 69, (4): 584-596.
- SCHWARTZ, T. W., HOLST, J. J., FAHRENKRUG, J., LINDKÆR JENSEN, S., NIELSEN, O. V., REHFELD, J. F. & SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL, O. B. (1978). Vagal, cholinergic regulation of pancreatic polypeptide secretion. J. Clin. Invest., 61, 781-789.
- SCHWARTZ, T. W. (1983). Pancreatic polypeptide: a hormone under vagal control. Gastroenterology, 85, 1411-1425.
- SCLAFANI, A., CARDIERI, C., TUCKER, K., BLUSK, D. & ACKROFF, K. (1993). Intragastric glucose but not fructose conditions robust flavor preference in rats. Am. J. Physiol., 265, (34): R320-R325.
- SCLAFANI, A., FANIZZA, L. J. & AZZARA, A. V. (1999). Conditioned flavour avoidance, preference, and indifference produced by intragastric infusions of galactose, glucose, and fructose in rats. Physiol. Behav., 67, (2): 227-234.
- SCLAFANI, A. & LUCAS, F. (1996). Abdominal vagotomy does not block carbohydrate-conditioned flavor preferences in rats. Physiol. Behav., 60, (2): 447-453.
- SCLAFANI, A., LUCAS, F. & ACKROFF, K. (1996). The importance of taste and palatability in carbohydrate-induced overeating in rats. Am. J. Physiol., 270, (39): R1197-R1202.
- SCLAFANI, A. & NISSENBAUM, J. W. (1985). Is gastric sham feeding really sham feeding. Am. J. Physiol., 248, (17): R387-R390.
- SCLAFANI, A. & NISSENBAUM, J. W. (1988). Robust conditioned flavor preference produced by intragastric starch infusions in rats. Am. J. Physiol., 255, (24): R672-R675.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SCLAFANI, A., NISSENBAUM, J. W. & ACKROFF, K. (1994). Learned preferences for real-fed and sham-fed polycose in rats: interaction of taste, postingestive reinforcement, and satiety. Physiol. Behav., **56**, (2): 331-337.
- SCOTT, T. R. & PLATA-SALAMÁN, C. R. (1999). Taste in the monkey cortex. Physiol. Behav., **67**, (4): 489-511.
- SECCHI, A., CALDARA, R., CAUMO, A., MONTI, L. D., BONFATTI, D., DI CARLO, V. & POZZA, G. (1995). Cephalic-phase insulin and glucagon release in normal subjects and in patients receiving pancreas transplantation. Metabolism, **44**, (9): 1153-1158.
- SEELEY, R. J., GRILL, G. J. & KAPLAN, J. M. (1994). Neurological dissociation on gastrointestinal and metabolic contributions to meal size control. Behav. Neurosci., **108**, (2): 347-352.
- SEELEY, R. J., KAPLAN, J. M. & GRILL, H. J. (1995). Effect of occluding the pylorus on intraoral intake: a test of the gastric hypothesis of meal termination. Physiol. Behav., **58**, (2): 245-249.
- SENGUPTA, J. N. & GEBHART, G. F. (1994). Gastrointestinal afferent fibers and sensation. In L. R. Johnson (Ed.): Physiology of the Gastrointestinal Tract, 3rd Ed, Vol. 2. New York: Raven Press, pp. 483-519.
- SEYRIG, J. A., FALCOUD, R., BETOULLE, D. & APFELBAUM, M. (1986). Effects of a chronic administration of two benzodiazepines on food intake in rats given a highly palatable diet. Pharmacol. Biochem. Behav., **25**, 913-918.
- SHAPIRO, R. E. & MISELIS, R. R., (1985a). The central neural connections of the area postrema of the rat. J. Comp. Neurol., **234**, 344-364.
- SHAPIRO, R. E. & MISELIS, R. R., (1985b). The central organization of the vagus nerve innervating the stomach of the rat. J. Comp. Neurol., **238**, 473-488.
- SHARKEY, K. A. (1987). The organization of capsaicin-sensitive visceral afferent systems. Acta Physiol. Hung., **69**, (3-4): 447-458.
- SHETZLINE, M. A. & LIDDLE, R. A. (1999). Neurohumoral control of the exocrine pancreas. Curr. Opin. Gastroenterol., **15**, 380-384.
- SHIPLEY, M. T., McLEAN, J. H. & ENNIS, M. (1995). Olfactory System. In G. Paxinos (Ed.): The Rat Nervous System. San Diego: Academic Press, pp. 899-926.
- SHIRATORI, T., OKABAYASHI, T., NISHIGORI, M., SAKURAI, R. & SHIMANO, Y. (1977). Effects of various types of vagotomy on gastrin release and gastric secretion in dogs. Tohoku J. Exp. Med., **122**, 209-222.
- SILK, D. B. A. (1986). Enteral nutrition; the future. J. Clin. Gastroenterol., **1**, 91-96.
- SILK, D. B. A. & GRIMBLE, G. K. (1994). Introduction. Gut, **S1**, V-VI.
- SIMANSKY, K. J. (1998). Serotonin and structure of satiation. In G. P. Smith (Ed.): Satiation: From Gut to Brain. New York: Oxford University Press, pp. 217-262.
- SIMERLY, R. B. (1995). Anatomical substrates of hypothalamic integration. In G. Paxinos (Ed.): The Rat Nervous System. San Diego: Academic Press, pp. 353-376.
- SIMON, C., SCHLIENGER, J. L., SAPIN, R. & IMLER, M. (1986). Cephalic phase insulin secretion in relation to food presentation in normal and overweight subjects. Physiol. Behav., **36**, (3): 465-469.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SIMON, M. J. (1996). Preferencias Gustativas Inducidas por Estimulación Eléctrica del Núcleo Parabraquial Lateral Externo en una Tarea de Aprendizaje Discriminativo Gustativo. Trabajo de Iniciación a la Investigación. Universidad de Granada.
- SINGER, L. K. & RITTER, S. (1994). Differential Effects of Infused Nutrients on 2-Deoxy-D-Glucose- and 2-Mercaptoacetate-Induced Feeding. Physiol. Behav., *56*, (1): 193-196.
- SJÖSTRÖM, L., GARELLICK, G., KROTKIEWSKI, M. & LUYCKX, A. (1980). Peripheral insulin in response to the sight and smell of food. Metabolism, *29*, (10): 901-909.
- SKANDALAKIS, L. J., DONAHUE, P. E. & SKANDALAKIS, J. E. (1993). The vagus nerve and its vagaries. Surg. Anat. Embriol., *73*, (4): 769-784.
- SMITH, F. J. & CAMPFIELD, L. A. (1993). Meal initiation occurs after experimental induction of transient declines in blood glucose. Am. J. Physiol., *265*, 34: R1423-R1429.
- SMITH, G. P. (1983). The peripheral control of appetite. Lancet, *2*, 88-90.
- SMITH, G. P. (1998a). Introduction. In G. P. Smith (Ed.): Satiation: From Gut to Brain. New York: Oxford University Press, pp. 3-9.
- SMITH, G. P. (1998b). Pregastric and gastric satiety. In G. P. Smith (Ed.): Satiation: From Gut to Brain. New York: Oxford University Press, pp. 10-39.
- SMITH, G. P. & GIBBS, J. (1998). The satiating effects of cholecystokinin and bombesin-like peptides. In G. P. Smith (Ed.): Satiation: From Gut to Brain. New York: Oxford University Press, pp. 97-125..
- SMITH, G. P., JEROME, C., CUSHIN, B. J., ETERNO, R. & SIMANSKY, K. J. (1981). Abdominal vagotomy blocks the satiety effect of cholecystokinin in the rat. Science, *213*, 1036-1037.
- SMITH, M. & DUFFY, M. (1955). The effects of intragastric injection of various substances on subsequent bar-pressing. J. Comp. Physiol. Psychol., *48*, 387-391.
- SMITH, M. & DUFFY, M. (1957). Some physiological factors that regulate eating behavior. J. Comp. Physiol. Psychol., *50*, 601-608.
- SMITH, P. M. & FERGUSON, V. (1996). Paraventricular nucleus efferents influence area postrema neurons. Am. J. Physiol., *270*, (39): R342-R347.
- SNOWDON, C. T. (1970). Gastrointestinal sensory and motor control of food intake. J. Comp. Physiol. Psychol., *71*, (1): 68-76.
- SNOWDON, C. T. & EPSTEIN, A. N. (1970). Oral and intragastric feeding in vagotomized rat. J. Comp. Physiol. Psychol., *71*, (1): 59-67.
- SOLL, A. H. & WALSH, J. H. (1979). Regulation of gastric acid secretion. Annu. Rev. Physiol. *41*, 35-53.
- SONTI, G., ILYIN, S. E. & PLATA-SALAMAN, C. R. (1996). Anorexia induced by cytokine interactions at pathophysiological concentration. Am. J. Physiol., *270*, (39): R1394-R1402.
- SOUICY, J. & LEBLANC, J. (1999a). The effect of a beef and fish meal on plasma amino acids, insulin and glucagon levels. Nutr. Res., *19*, (1): 17-24.
- SOUICY, J. & LEBLANC, J. (1999b). Protein meals and postprandial thermogenesis. Physiol. Behav., *65*, (4-5): 705-709.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SPIEGEL, T. A., HUBERT, C. D., FRIED, H., PEIKIN, S. R., SIEGEL, J. A. & ZEIGER, L. S. (1997). Contribution of gastric and postgastric feedback to satiation and satiety in women. Physiol. Behav., **62**, (5): 1125-1136.
- SPIEGEL, T. A., KAPLAN, J. M., ALAVI, A., KIM, P. S. Y. & TSE, K. K. M. (1994). Effects of soup preloads on gastric emptying and fullness ratings following an egg sandwich meal. Physiol. Behav., **56**, (3): 571-575.
- SPIELMAN, A. I. (1998). Chemosensory function and dysfunction. Crit. Rev. Oral Biol. Med., **9**, (3): 267-291.
- STACHER, G., BERGMANN, H., GAUPMANN, G., SCHNEIDER, C., KUGI, A., HÖBART, J., BINDER, A. & MITTELBACH-STEINER, G. (1990). Fat preload delays gastric emptying: reversal by cisapride. Brit. J. Clin. Pharmacol., **30**, 839-845.
- STERN, R. M., CRAWFORD, H. E., STEWART, W. R., VASEY, M. W. & KOCH, K. L. (1989). Sham feeding: cephalic-vagal influences on gastric myoelectric activity. Dig. Dis. Sci., **34**, (4): 521-527.
- STERNINI, C. (1992). Vagal afferent innervation of the enteric nervous system. In S. Ritter, R. C. Ritter & C. D. Barnes (Eds.): Neuroanatomy and Physiology of Abdominal Vagal Afferents. Boca Raton: CRC Press, pp. 135-156.
- STEWART, R. E., DESIMONE, J. A. & HILL, D. L. (1997). New perspectives in gustatory physiology: Transduction, development, and plasticity. Am. J. Physiol., **272**, (41): C1-C26.
- STORLIEN, L. H. (1985). The ventromedial hypothalamic area and the vagus are neural substrates for anticipatory insulin release. J. Auton. Nerv. Syst., **13**, 303-310.
- STORLIEN, L. H. & BRUCE, D. G. (1989). Mind over metabolism: The cephalic phase in relation to non-insulin-dependent diabetes and obesity. Biol. Psychol., **28**, (1): 3-23.
- STRATFORD, T. R., KELLEY, A. E. & SIMANSKY, K. J. (1999). Blockade of GABA_A receptors in the medial ventral pallidum elicits feeding in satiated rats. Brain Res., **825**, (1-2): 199-203.
- STRATTON, R. J. & ELIA, M. (1999). The effects of enteral tube feeding and parenteral nutrition on appetite sensations and food intake in health and disease. Clin. Nutr., **18**, (2): 63-70.
- STRICKER, E. M., CURTIS, K. S., PEACOCK, K. A. & SMITH, J. C. (1997). Rats with area postrema lesions have lengthy eating and drinking bouts when fed ad libitum: Implications for feedback inhibition of ingestive behavior. Behav. Neurosci., **111**, (3): 623-632.
- STRICKER, E. M. & VERBALIS, J. G. (1992). Hormones and ingestive behaviors. In J. B. Becker, S. M. Breedlove & D. Crews (Eds.): Behavioral Endocrinology. Massachusetts: MIT Press, pp. 451-472.
- STRICKER-KRONGRAD, A., KOZAK, R., BURLET, C., NICOLAS, J. P. & BECK, B. (1997). Physiological regulation of hypothalamic neuropeptide Y release in lean and obese rats. Am. J. Physiol., **273**, (42): R2112-R2116.
- STROMINGER, N. L., KNOX, A. P. & CARPENTER, D. O. (1994). The connectivity of the area postrema in the ferret. Brain Res. Bull., **33**, 33-47.
- STRUBBE, J. H., STEFFENS, J. H. & DE RUITER, L. (1977). Plasma insulin and the time pattern of feeding in the rat. Physiol. Behav., **18**, (1): 81-86.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SUEMORI, K., KOBASHI, M. & ADACHI, A. (1994). Effects of gastric distension and electrical stimulation of dorsomedial medulla on neurons in parabrachial nucleus of rats. J. Physiol. Behav., **48**, 221-229.
- SURH, Y. -J. & LEE, S. S. (1995). Capsaicin, a double-edged sword: Toxicity, metabolism, and chemopreventive potential. Life Sci., **56**, (22): 1845-1855.
- SURPRENANT, A. (1994). Control of the gastrointestinal tract by enteric neurons. Annu. Rev. Physiol., **56**: 117-140.
- SÜTTMANN, U., SELBERG, O., MÜLLER, M. J., SCHLESINGER, A., GEBEL, M., MANNS, M. P. & DEICHER, H. (1993). Home enteral nutrition in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Clin. Nutr., **12**, 287-292.
- SWANSON, L. W. & PETROVICH, G. D. (1998). What is the amygdala?. Trends Neurosci., **21**, (8): 323-331.
- SWERDLOW, N. R., VAN DER KOOY, D., KOOB, G. F. & WENGER, J. R. (1983). Cholecystokinin produces conditioned place-aversions, not place-preferences, in food-deprived rats: evidence against involvement in satiety. Life Sci., **32**, 2087-2093.
- SWITHERS, S. E. (1996). Effects of oral experience on rewarding properties of oral stimulation. Neurosci. Biobehav. Rev., **20**, (1): 27-32.
- SWITHERS, S. E. & HALL, W. G. (1994). Does oral experience terminate ingestion? Appetite, **23**, 113-138.
- SWITHERS, S. E., MILLER, G. L. & HALL, W. G. (1991). Habituation of oromotor responding to oral infusions in rat pups. Appetite, **17**, 55-67.
- SZALLASI, A. & BLUMBERG, P. M. (1996). Vanilloid receptors: New insights enhance potential as a therapeutic target. Pain, **68**, (2-3): 195-208.
- SZALLASI, A., NILSSON, S., FARKAS-SZALLASI, T., BLUMBERG, P. M., HÖKFELT, T. & LUNDBERG, J. M. (1995). Vanilloid (capsaicin) receptors in the rat: distribution in the brain, regional differences in the spinal cord, axonal transport to the periphery, and depletion by systemic vanilloid treatment. Brain Res., **703**, 175-183.
- SZE, J. Y., VICTOR, M., LOER, C., SHI, Y. & RUVKUN, G. (2000). Food and metabolic signalling defects in a *Caenorhabditis elegans* serotonin-synthesis mutant. Nature, **403**, 560-564.
- TAKAKI, A., NAGAI, K., TAKAKI, S., YANAIHARA, N. & NAKAGAWA, H. (1990). Satiety function of neurons containing a CCK-like substance in the dorsal parabrachial nucleus. Physiol. Behav., **48**, (6): 865-871.
- TAMURA, C. S. & RITTER, R. C. (1994). Intestinal capsaicin transiently attenuates suppression of sham feeding by oleate. Am. J. Physiol., **267**, (36): R561-R568.
- TANAKA, S., MIURA, S., TASHIRO, H., SERIZAWA, H., HAMADA, Y., YOSHIOKA, M. & TSUCHIYA, M. (1991). Morphological alteration of gut-associated lymphoid tissue after long-term total parenteral nutrition in rats. Cell Tissue Res., **266**, 29-36.
- TAYLOR, I. L., FELDMAN, M., RICHARDSON, C. T. & WALSH, J. H. (1978). Gastric and cephalic stimulation of human pancreatic polypeptide release. Gastroenterology, **75**, 432-437.
- TAYLOR, I. L. (1989). Pancreatic polypeptide family: pancreatic polypeptide, neuropeptide Y, and peptide YY. In S. G. Schultz, G. M. Makhlof & B. B. Rauner (Eds.): Handbook of

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Physiology: The Gastrointestinal System, sect. 6, Vol. II. New York: Oxford University Press, pp. 111-122.
- TEFF, K. L. (2000). Nutritional implications of the cephalic-phase reflexes: Endocrine responses. Appetite, *34*, (2): 206-213.
- TEFF, K. L., DEVINE, J. & ENGELMAN, K. (1995). Sweet taste: effect on cephalic phase insulin release in men. Physiol. Behav., *57*, (6): 1089-1095.
- TEFF, K. L. & ENGELMAN, K. (1996a). Oral sensory stimulation improves glucose tolerance in humans: effects on insulin, C-peptide, and glucagon. Am. J. Physiol., *270*, (39): R1371-R1379.
- TEFF, K. L. & ENGELMAN, K. (1996b). Palatability and dietary restraint: Effect on cephalic phase insulin release in women. Physiol. Behav., *60*, (2): 567-573.
- TEFF, K. L., LEVIN, B. E. & ENGELMAN, K. (1993a). Oral sensory stimulation in men: effects on insulin, C-peptide, and catecholamines. Am. J. Physiol., *265*, (34): R1223-R1230.
- TEFF, K. L., MATTES, R. D. & ENGELMAN, K. (1991). Cephalic-phase insulin release in normal weight males: verification and reliability. Am. J. Physiol., *261*, (24): E430-R436.
- TEFF, K. L., MATTES, R. D., ENGELMAN, K. & MATTERN, J. (1993b). Cephalic-phase insulin in obese and normal-weight men: relation to postprandial insulin. Metabolism, *42*, (12): 1600-1608.
- TEFF, K. L. & TOWNSEND, R. R. (1999). Early phase insulin infusion and muscarinic blockade in obese and lean subjects. Am. J. Physiol., *277*, (46): R198-R208.
- THIEFIN, G., RAYBOULD, H. E., LEUNG, F. W., TACHE, Y. & GUTH, P. H. (1990). Capsaicin-sensitive afferent fibers contribute to gastric mucosal blood flow response to electrical vagal stimulation. Am. J. Physiol., *259*, (22): G1037-G1043.
- THIELE, T. E., ROITMAN, M. F. & BERSTEIN, I. L. (1996). C-Fos induction in rat brainstem in response to ethanol- and lithium chloride-induced conditioned taste aversion. Alcohol. Clin. Exp. Res., *20*, (6): 1023-1028.
- THOMAS, S. (1994). Gastrointestinal complications: diarrhea and high gastric residuals. In B. C. Borlase, S. J. Bell, G. L. Blackburn & R. A. Forse (Eds.): Enteral Nutrition. New York: Chapman & Hall, pp. 188-192.
- THOMPSON, R. H. & SWANSON, L. W. (1998). Organization of inputs to the dorsomedial nucleus of hypothalamus: a reexamination with fluorogold and PHAL in the rat. Brain Res. Rev., *27*, 89-118.
- TORDOFF, M. G. & FRIEDMAN, M. I. (1986). Hepatic portal glucose infusions decrease food intake and increase food preference. Am. J. Physiol., *251*, (20): R192-R196.
- TORDOFF, M. G. & FRIEDMAN, M. I. (1989). Drinking saccharin increases food intake and preference. IV. Cephalic phase and metabolic factors. Appetite, *12*, 37-56.
- TORDOFF, M. G., RAWSON, N., & FRIEDMAN, M. I. (1991). 2,5-Anhydro-D-mannitol acts in liver to initiate feeding. Am. J. Physiol., *261*, 30: R283-R288.
- TÖRK, I., MCRITCHIE, D. A., RIKARD-BELL, G. C. & PAXINOS, G. (1990). Autonomic regulatory centers in the medulla oblongata. In G. Paxinos (Ed.): The Human Nervous System. San Diego: Academic Press, pp. 221-259.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- TORREALBA, F. & CALDERÓN, F. (1990). Central projections of coarse and fine vagal axons of the cat. Brain Res., **510**, 351-354.
- TRAVERS, J. B. (1988). Efferent projections from the anterior nucleus of the solitary tract of the hamster. Brain Res., **457**, 1-11.
- TRAVERS, J. B., TRAVERS, S. P. & NORNGREN, R. (1987). Gustatory neural processing in hindbrain. Annu. Rev. Neurosci., **10**, 595-632.
- TRAVERS, J. B., URBANEK, K. & GRILL, H. J. (1999). Fos-like immunoreactivity in the brain stem following oral quinine stimulation in decerebrate rats. Am. J. Physiol., **277**, (46): R384-R394.
- TRAVERS, S. P. & NICKLAS, K. (1990). Taste bud distribution in the rat pharynx and larynx. Anat. Rec., **227**, 373-379.
- TRAVERS, S. P. & NORNGREN, R. (1995). Organization of orosensory responses in the nucleus of the solitary tract of the rat. J. Neurosci., **73**, (6): 2144-2162.
- TREECE, B. R., COVASA, M., RITTER, R. C. & BURNS, G. A. (1998). Delay in meal termination follows blockade of N-methyl-D-aspartate receptors in the dorsal hindbrain. Brain Res., **810**, (1-2): 34-40.
- TSUJINAKA, T., MORIMOTO, T., OGAWA, A., KISHIBUCHI, M., YANO, M., SHIOZAKI, H. & MONDEN, M. (1999). Effect of parenteral and enteral nutrition on hepatic albumin synthesis in rats. Nutrition, **15**, (1): 18-22.
- TURRIN, N. P. & PLATA-SALMÁN, C. R. (2000). Cytokine-cytokine interactions and the brain. Brain Res. Bull., **51**, (1): 3-9.
- VACCARINO, A. L., OLSON, G. A., OLSON, R. D. & KASTIN, A. J. (1999). Endogenous opiates: 1998. Peptides, **20**, 1527-1574.
- VAN DE VEN, C. J. M. (1997). Nasogastric enteral feeding in hyperemesis gravidarum. Lancet, **349**, 445-446.
- VAN DER KOOY, D. & KODA, L. Y., (1983). Organization of the projections of a circumventricular organ: the area postrema in the rat. J. Comp. Neurol., **219**, 328-338.
- VAN DER KOOY, D., KODA, L. Y., MCGINTY, J. F., GERFEN, C. R. & BLOOM, F. E., (1984). The organization of projections from the cortex, amygdala, and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in rat. J. Comp. Neurol., **224**, 1-24.
- VAN DIJK, G., SCHEURINK, A., RITTER, S. & STEFFENS, A. (1995). Glucose homeostasis and sympathoadrenal activity in mercaptoacetate-treated rats. Physiol. Behav., **57**, (4): 759-764.
- VAN DIJK, G., THIELE, T. E., SEELEY, R. J., WOODS, S. C. & BERSTEIN, I. L. (1997). Glucagon-like peptide-1 and satiety. Nature, **385**, 16.
- VANDEWATER, K. & VICKERS, Z. (1996). Higher-protein foods produce greater sensory-specific satiety. Physiol. Behav., **59**, (3): 579-583.
- VEENING, J. G., COOLEN, L. M., SPOOREN, W. J. P. M., JOOSTEN, H., VAN OORSCHOT, R., MOS, J., RONKEN, E. & OLIVIER, B. (1998). Patterns of c-fos expression induced by flvoxamine are different after acute vs. chronic oral administration. Eur. Neuropsychopharm., **8**, 213-226.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- VEYRAT-FOLLET, C., FARINOTTI, R. & PALMER, J. L. (1997). Physiology of chemotherapy-induced emesis and antiemetic therapy. Drugs, **53**, (2): 206-234.
- WALSH, B. T. & DEVLIN, M. J. (1998). Eating disorders: progress and problems. Science, **280**, 1387-1390.
- WANG, F. B., HOLST, M. -C. & POWLEY, T. L. (1995). The ratio of pre- to postganglionic neurons and related issues in the autonomic nervous system. Brain Res. Rev., **21**, (1): 93-115.
- WANG, L., CARDIN, S., MARTÍNEZ, V., TACHÉ, Y. & LLOYD, K. C. K. (1999). Duodenal loading with glucose induces Fos expression in rat brain: selective blockade by devazepide. Am. J. Physiol., **277**, (46): R667-R674.
- WANG, Y., RAMAGE, A. G. & JORDAN, D. (1997). In vivo effects of 5-Hydroxytryptamine receptor activation on rat nucleus tractus solitarius neurones excited by vagal C-fibre afferents. Neuropharmacology, **36**, (4/5): 489-498.
- WARWICK, Z. S., HALL, W. G.K, PAPPAS, T. N. & SCHIFFMAN, S. S. (1993). Taste and smell sensations enhance the satiating effect of both a high-carbohydrate and a high-fat meal in humans. Physiol. Behav., **53**, (3): 553-563.
- WARWICK, Z. S. & WEINGARTEN, H. P. (1995). Determinants of high-fat diet hyperphagia: experimental dissection of orosensory and postingestive effects. Am. J. Physiol., **269**, (38): R30-R37.
- WARWICK, Z. S. & WEINGARTEN, H. P. (1996). Flavor-postingestive consequence associations incorporate the behaviorally opposing effects of positive reinforcement and anticipated satiety: implications for interpreting two-bottle test. Physiol. Behav., **60**, (3): 711-715.
- WEINGARTEN, H. P. (1996). Cytokines and food intake: The relevance of the immune system to the student of ingestive behavior. Neurosci. Biobehav. Rev., **20**, (1): 163-170.
- WELLER, A., GISPAN, I. H. & SMITH, G. P. (1997). Characteristics of glucose and maltose preloads that inhibit feeding in 12-day-old rats. Physiol. Behav., **61**, (6): 819-822.
- WELTZIN, T. E., FERNSTROM, M. H. & CAYE, W. H. (1994). Serotonin and bulimia nervosa. Nutr. Rev., **52**, (12): 399-408.
- WETHERTON, B. M., LEONARD, N. L., RENEHAN, W. E. & SCHWEITZER, L. (1998). Structure and function of gustatory neurons in the nucleus of the solitary tract. III. Classification of terminals using cluster analysis. Biotech. Histochem., **73**, (3): 164-173.
- WHITE, N. M. (1989). Reward or reinforcement: what's the difference? Neurosci. Biobehav. Rev., **13**, 181-186.
- WHITE, O., SCHWARTZ, G. J. & MORAN, T. H. (2000). Role of endogenous CCK in the inhibition of gastric emptying by peptone and intralipid in rats. Regulat. Peptides, **88**, 47-53.
- WHITE, W., SCHWARTZ, G. J., & MORAN, T. H. (1999). Meal-synchronized CEA in rats: effects of meal size, intragastric feeding and subdiaphragmatic vagotomy. Am. J. Physiol., **276/45**, (5): R1276-R1288.
- WHITEHEAD, M. C. (1990). Subdivisions and neuron types of the nucleus of the solitary tract projected to the parabrachial nucleus in the hamster. J. Comp. Neurol., **301**, 554-574.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- WICKS, C., SOMASUNDARAM, S., BJARNASON, I., MENZIES, I. S., ROUTLEY, D., POTTER, D., TAN, K. C. & WILLIAMS, R. (1994). Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. Lancet, *344*, 837-840.
- WILDE, M. I. & MARKHAM, A. (1996). Ondansetron: A review of its pharmacology and preliminary clinical findings in novel applications. Drugs, *52*, (5): 773-794.
- WILLIAMS, J. B., MURPHY, D. M., REYNOLDS, K. E., WELCH, S. J. & KING, M. S. (1996). Demonstration of a bilateral projections from the rostral nucleus of the solitary tract to the medial parabrachial nucleus in rat. Brain Res., *737*, 231-237.
- WILLING, A. E. & BERTHOUD, H. -R. (1997). Gastric distension-induced c-fos expression in catecholaminergic neurons of rat dorsal vagal complex. Am. J. Physiol., *272*, (41): R59-R67.
- WIRTH, J. B. & MCHUGH, P. R. (1983). Gastric distension and short-term satiety in the rhesus monkey. Am. J. Physiol., *245*, (14): R174-R180.
- WISE, R. A. (1996). Addictive drugs and brain stimulation reward. Annu. Rev. Neurosci., *19*, 319-340.
- WOJDEMANN, M., STERNBY, B., LARSEN, S. & OLSEN, O. (2000). Cephalic phase of lipolysis is impaired in pancreatic insufficiency: role of gastric lipase. Scan. J. Gastroenterol., *35*, 2204-2211.
- WOLF, G. (1996). Leptin: The weight-reducing plasma protein encoded by the obese gene. Nutr. Rev., *54*, (3): 91-93.
- WOLF, G. (1998). Orexins: A newly discovered family of hypothalamic regulators of food intake. Nutr. Rev., *56*, (6): 172-189.
- WOLF, S. (1981). The psyche and the stomach. Gastroenterology, *80*, 605-614.
- WOLINSKY, T. D., CARR, K. D., HILLER, J. M. & SIMON, E. J. (1996). Chronic food restriction alters μ and kappa opioid binding in the parabrachial nucleus of the rat: a quantitative autoradiographic study. Brain Res., *706*, (2): 333-336.
- WOLTMAN, T. & REIDELBERGER, R. (1995). Effects of duodenal and distal ileal infusions of glucose and oleic acid on meal patterns in rats. Am. J. Physiol., *269*, (38): R7-R14.
- WOOD, J. D. (1994). Application of classification schemes to the enteric nervous system. J. Auton. Nerv. Syst., *48*, 17-29.
- WOODS, S. C. (1991). The eating paradox: How we tolerate food. Psychol. Rev., *98*, (4): 488-505.
- WOODS, S. C. & BERSTEIN, I. L. (1980). Cephalic insulin response as a test for completeness of vagotomy to the pancreas. Physiol. Behav., *24*, (3): 485-488.
- WOODS, S. C., CHAVEZ, M., PARK, C. R., RIEDY, C., KAIYALA, K., RICHARDSON, R. D., FIGLEWICZ, D. P., SCHWARTZ, M. W., PORTE, Jr, D. & SEELEY, R. J. (1996). The evaluation of insulin as a metabolic signal influencing behavior via the brain. Neurosci. Biobehav. Rev., *20*, (1): 139-144.
- WOODS, S. C., FIGLEWICZ, D. P., MADDEN, L., PORTE, D., SIPOLS, A. J. & SEELEY, R. J. (1998a). NPY and food intake: Discrepancies in the model. Regul. Peptides, *75-76*, 403-408.
- WOODS, S. C., SEELEY, R. J., PORTE, D. & SCHWARTZ, M. W. (1998b). Signals that regulate food intake and energy homeostasis. Science, *280*, 1378-1383.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- WOODS, S. C., STEIN, L. J., McKAY, L. D. & PORTE, D. (1984). Suppression of food intake by intravenous nutrients and insulin in the baboon. Am. J. Physiol., *247*, (16): R393-R401.
- WU, S. & CRAIG, R. M. (1995). Intense nutritional support in inflammatory bowel disease. Dig. Dis. Sci., *40*, (4): 843-852.
- WYRWICKA, W. & GARCÍA, R. (1979). Effects of electrical stimulation of the dorsal nucleus of the vagus nerve on gastric acid secretion in cats. Exp. Neurol., *65*, 315-325.
- YAMAMOTO, T., AZUMA, S. & KAWAMURA, Y. (1984). Functional relations between the cortical gustatory area and the amygdala: Electrophysiological and behavioral studies in rats. Exp. Brain Res., *56*, 23-31.
- YAMAMOTO, T., FUJIMOTO, Y., SHIMURA, T. & SAKAI, N. (1995). Conditioned taste aversion in rats with excitotoxic brain lesions. Neurosci. Res., *22*, 31-49.
- YAMAMOTO, T., MATSUO, R. & KAWAMURA, Y. (1980). Localization of cortical gustatory area in rats and its role in taste discrimination. J. Neurophysiol., *44*, (3): 440-455.
- YAMAMOTO, T., NAGAI, T., SHIMURA, T. & YASOSHIMA, Y. (1998). Roles of chemical mediators in the taste system. Jpn. J. Pharmacol., *76*, 325-348.
- YAMAMOTO, T., SHIMURA, T., SAKAI, N. & OZAKI, N. (1994). Representation of hedonics and quality of taste stimuli in the parabrachial nucleus of the rat. Physiol. Behav., *56*, (6): 1197-1202.
- YAMAMOTO, T., SHIMURA, T., SAKO, N., AZUMA, S., -ZH.BAI, W. & WAKISAKA, S. (1992). C-fos expression in the rat brain after intraperitoneal injection of lithium chloride. NeuroReport, *3*, 1049-1052.
- YAMAMOTO, T., SHIMURA, T., SAKO, N., SAKAI, N., TANIMIZU, T. & WAKISAKA, S. (1993). C-fos expression in the parabrachial nucleus after ingestion of sodium chloride in the rat. NeuroReport, *4*, 1223-1226.
- YAMANAKA, A., KUNII, N., NAMBU, T., TSUJINO, N., SAKAI, A., MATSUZAKI, I., MIWA, Y., GOTO, K. & SAKURAI, T. (2000). Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathway. Brain Res., *859*, (2): 404-409.
- YAMASHITA, H., IWAI, M. NISHIMURA, K., KOBAYASHI, N. & SHIMAZU, T. (1993). Altered lipid metabolism during enteral or parenteral nutrition in rats: comparison with oral feeding. J. Nutr. Sci. Vitaminol., *39*, 151-161.
- YETTEFTI, K., ORSINI, J. C., OUAZZANI, T. E., HIMMI, T., BOYER, A. & PERRIN, J. (1995). Sensitivity of nucleus tractus solitarius neurons to induced moderate hyperglycemia, with special reference to catecholaminergic regions. J. Auton. Nerv. Syst., *51*, 191-197.
- YIN, T. H. & TSAI, C. T. (1973). Effects of glucose on feeding in relation to routes of entry in rats. J. Comp. Physiol. Psychol., *85*, (2): 258-264.
- YONEDA, M. & RAYBOULD, H. E. (1990). Capsaicin-sensitive vagal afferent fibers do not contribute to histamine H₂ receptor agonist-induced gastric acid secretion in anesthetized rats. Eur. J. Pharmacol., *186*, 349-352.
- YOUNG, R. C., GIBBS, J., ANTIN, J., HOLT, J. & SMITH, G. P. (1974). Absence of satiety during sham feeding in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol., *87*, (5): 795-800.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ZHANG, M., GOSNELL, B. A. & KELLEY, A. E. (1998). Intake of high-fat food is selectively enhanced by Mu opioid receptor stimulation within the nucleus accumbens. J. Pharmacol. Exp. Therap., **285**, (2): 908-914.
- ZHANG, X., FOGEL, R. & RENEHAN, W. E. (1992). Physiology and morphology of neurons in the dorsal motor nucleus of the vagus and the nucleus of the solitary tract that are sensitive to distension of the small intestine. J. Comp. Neurol., **323**, 432-448.
- ZHANG, X., FOGEL, R. & RENEHAN, W. E. (1999). Stimulation of the paraventricular nucleus modulates the activity of gut-sensitive neurons in the vagal complex. Am. J. Physiol., **40**, (1): G79-G90.
- ZHANG, X., FOGEL, R., SIMPSON, P. & RENEHAN, W. E. (1991). The target specificity of the extrinsic innervation of the rat small intestine. J. Auton. Nerv. Syst., **32**, 53-62.
- ZHANG, X., RENEHAN, W. E. & FOGEL, R. (1998). Neurons in the vagal complex of the rat respond to mechanical and chemical stimulation of the GI tract. Am. J. Physiol., **37**, (2): G331-G341.
- ZILLES, K. (1990). Cortex. In G. Paxinos (Ed.): The Human Nervous System. San Diego: Academic Press, pp. 757-802.