



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE BIOLOGÍA

MODULACIÓN DIFERENCIAL DE LA NOREPINEFRINA
SOBRE LAS CORRIENTES GABAÉRGICAS EN LAS
NEURONAS PIRAMIDALES DE CAPA II/III DE LA
CORTEZA AUDITIVA DE LA RATA

Tesis que para obtener el título de
LICENCIADO EN BIÓLOGIA

PRESENTA:

ALEXIS OSVALDO JIMÉNEZ MÉNDEZ

DIRECTOR: DR. OSWALDO TORRES RAMÍREZ

CODIRECTORA: MTRA. ERIKA LORENA ARROYO
RÍOS

ASESORES: DR. SALVADOR GALICIA ISASMENDI,
DR. JESÚS ANGEL TAPIA LÓPEZ

ABRIL, 2024



Agradecimientos

Al navegar por el fascinante mar de la biología durante mi travesía académica, finalmente me encuentro en el umbral de este trabajo de investigación con una mezcla de emociones. Bien se sabe que detrás de cada logro existe una red intrincada de personas cuyo apoyo y contribuciones son fundamentales, ya que hace posible superar desafíos y celebrar triunfos. Esta obra no solo representa el fruto de años dedicados a la exploración científica, sino también la culminación de un esfuerzo colectivo que ha enriquecido mi perspectiva de la vida y la ciencia. En este espacio de agradecimientos, deseo rendir homenaje a aquellos que han sido faros de inspiración y guías en mi trayectoria académica.

Me he visto acompañado por mentores cuyas contribuciones han dejado una marca indeleble en mi desarrollo como estudiante de biología. Es por ello que, agradezco a mi director el *Dr. Oswaldo Torres Ramírez* que me alentó a realizar esta tesis y por aceptarme en el laboratorio de biología virtual y electrofisiología para realizar mis experimentos. A la *Mtra. Erika Lorena Arrollo Ríos*, por sabias orientaciones que han iluminado mi camino en momentos de incertidumbre durante este trabajo de investigación.

A mi compañero de laboratorio, *Aram*, merece reconocimiento por su colaboración y apoyo constante, transformando este viaje en una experiencia compartida y enriquecedora. También a mis lectores, el *Dr. Jesús Ángel Tapia López* y *Dr. Salvador Galicia Isasmendi* por dedicarle tiempo en revisar detenidamente este proyecto, compartiendo valiosas observaciones basadas en su experiencia con el objetivo de lograr el mejor resultado posible.

Al *Bioterio Claude Bernard*, quienes me proporcionaron a los sujetos de estudio. A la *Dra. Iliana Gutiérrez Jiménez* por tomarse el tiempo para capacitarme y estar dispuesta a resolver cualquier duda que se tratase en el manejo animal.

Mi gratitud se extiende también a mi familia, cuyo apoyo incondicional ha sido el viento bajo mis alas, permitiéndome alcanzar metas que una vez solo imaginé. A mi mamá, *Mónica Méndez Lima* que ha sido un faro de amor y perseverancia, cuyas palabras siempre fueron alentadoras y tu inquebrantable fe en mi capacidad han sido el motor que me impulsó a seguir adelante, incluso en los momentos más desafiantes. Gracias por ser mi ejemplo de tenacidad y por ser la razón detrás de cada logro.

A mis abuelitos, *José Ascensión Méndez Cadena* y *Elydia Lima Morales*, quienes no dudaron en cuidarme y siempre han sido una inagotable de cariño. Su amor ha sido el cimiento sobre el cual he construido mi camino académico. Su presencia constante y su interés en mis logros me han recordado la importancia de la conexión generacional. Este logro es también su legado, y agradezco cada consejo sabio que han compartido conmigo.

A mis dos queridos hermanos, *Alberto* y *Jonathan*, quienes han sido mis compañeros invaluable en este viaje. Juntos, hemos enfrentado desafíos, celebrado victorias y compartido risas que han iluminado los días más difíciles. Gracias por ser mi red de apoyo incondicional y por ser testigos de mi evolución. Este logro es también suyo, ya que cada uno ha dejado una huella indeleble en mi viaje académico.

A mis amigos: *Yamin*, *Janeth*, *Nancy* y *Serafín*, con quienes he compartido alegrías y desafíos, creando una simbiosis que ha hecho más ligero el peso de la investigación. Por cada una de las experiencias que me ayudaron a crecer a nivel personal y académico, y por los consejos ofrecidos durante esta etapa de mi vida. A cada persona mencionada y a aquellas cuyos nombres quedan sin expresar, les estoy agradecido por haber sido parte de este capítulo significativo de mi vida.

Este trabajo no podría haberse gestado sin la sabiduría acumulada de aquellos que han contribuido al campo de la biología antes que yo. Agradezco a aquellos cuyos trabajos previos han iluminado mi camino y a los colegas cuya colaboración ha enriquecido mi perspectiva científica. A los científicos cuyos descubrimientos han pavimentado el camino, mi admiración y respeto.

En este espacio de agradecimientos, se entretajan no solo palabras de reconocimiento, sino también de aprecio por el maravilloso mundo de la biología que me ha permitido explorar y comprender. Que estas palabras sirvan como un modesto tributo a la comunidad científica que ha enriquecido mi comprensión del mundo natural y ha hecho posible este logro académico.

Dedicatoria

El presente trabajo de investigación está dedicado con profundo amor y gratitud a mi familia, quienes han sido mi fuente constante de apoyo y motivación. En especial, quiero honrar la memoria de mi querido abuelito, *José Ascensión Méndez Cadena*, quien, aunque no pudo presenciar este logro, siempre fue una fuente de inspiración y sé que estaría orgulloso. Su espíritu perseverante y sus enseñanzas han sido mi guía en este viaje académico. Este trabajo es el fruto de sus enseñanzas y del amor incondicional de mi familia, quienes han sido mi mayor impulso.

Índice

Resumen	1
Abstrac	1
Introducción	3
Neurotransmisor Ácido Gamma-Aminobutírico (GABA)	4
Antecedentes Generales	5
<i>Corteza Auditiva</i>	5
Estructura y Conexiones De La Corteza Auditiva.	5
Vías Auditivas.	7
<i>Vía Ascendente.</i>	8
<i>Vía Descendente.</i>	8
Funciones Asociadas a la Corteza Auditiva.	10
<i>Función Emotiva.</i>	11
<i>Capas II/III de la Corteza Auditiva</i>	11
Características de Las Capas II/III de la Corteza Auditiva.	11
<i>Morfología y Proyecciones.</i>	11
GABA	13
Receptores GABAérgicos.	14
<i>Receptor Ionotrópico a GABA.</i>	14
<i>Receptores Metabotrópicos a GABA.</i>	19
<i>Norepinefrina</i>	21
Síntesis y Estructura de la Norepinefrina.	21
<i>Síntesis.</i>	22
<i>Metabolismo.</i>	22
Funciones Asociadas de la Norepinefrina en la Corteza Cerebral.	23
Receptores Adrenérgicos.	24
<i>Estructura y Función de los Receptores Alfa.</i>	25
<i>Estructura y Función de los Receptores Beta.</i>	27
Antecedentes Específicos	29
<i>Interacción de la Norepinefrina en las Corrientes GABAérgicas</i>	29
Justificación	31

Planteamiento del Problema	32
Hipótesis	34
Objetivos	34
Objetivo General	34
Objetivos Particulares	34
Material Y Métodos	35
Ubicación Espaciotemporal	35
Estrategia de Trabajo	35
Preparación	35
Registros Electrofisiológicos	35
Técnica de Pulso Pareado.	36
Procesamiento de Datos (Estadística a Aplicar) y Presentación de Resultados.	37
Consideraciones Éticas	37
Resultados	38
Generación de las Corrientes GABAérgicas	38
Efecto de la Aplicación de Norepinefrina 300 nM	39
Discusión	43
Conclusiones	46
Bibliografía	47
ANEXOS	70
Abreviaturas	70

Resumen

La corteza auditiva (CA) está involucrada en diversas funciones relacionadas con el procesamiento de información acústica e inclusive de tipo visual y en la formación de sinapsis que soportan la actividad espontánea durante el desarrollo. Además, la CA participa en funciones cognitivas como la predicción, toma de decisiones y el aprendizaje. Lo cual es posible dada la participación de la noradrenalina, la cual se ha propuesto con capacidad de modular las corrientes postsinápticas inhibitoras de GABA. Es por ello que, este trabajo caracteriza el efecto modulador de la NE sobre las corrientes GABAérgicas en las neuronas piramidales de la capa II/III, a través de registros electrofisiológicos. Se determinó que algunas neuronas registradas tuvieron una depresión de las corrientes GABAérgicas por la aplicación de NE y en otras neuronas se observó una potenciación de las mismas, sugiriendo un efecto dual de la NE sobre las corrientes GABAérgicas generadas en las células piramidales de la capa II/III de la corteza auditiva de la rata en edades tempranas del desarrollo. Asimismo, se demostró que este efecto dual no se debe a las diferentes edades analizadas, sino al efecto de la NE al actuar sobre diferentes tipos de receptores noradrenérgicos. Estos hallazgos resaltan la complejidad de la regulación de la actividad neuronal debido a la acción de la NE en etapas tempranas del desarrollo.

Palabras clave: corteza auditiva, noradrenalina, corrientes GABAérgicas, neuronas piramidales.

Abstrac

Auditory Cortex (AC) is involved in diverse functions related to the processing of acoustic and even visual information, as well as in the formation of synapses which support spontaneous activity during development. Additionally, the AC plays an important role in cognitive functions such as prediction, decision-making, and learning. This involvement is attributed to noradrenaline, which has been proposed to modulate GABAergic postsynaptic currents. Consequently, this study characterizes through electrophysiological recordings the modulatory effect of NE on GABAergic currents in pyramidal neurons of layer II/III. It was determined that some recorded neurons experienced depression of GABAergic currents upon NE application, while others exhibited potentiation of the same currents, suggesting a dual effect of NE on GABAergic currents in pyramidal cells of the layer II/III of the auditory cortex in early developmental stages. Furthermore, it was demonstrated that this dual effect is not attributed to different ages, but it can be suggested

that NE might be acting on different types of norepinephrine receptors. These findings underscore the complexity of the regulation of neuronal activity by NE during early developmental stages.

Keywords: auditory cortex, noradrenaline, GABAergic currents, pyramidal neurons.

Introducción

La noradrenalina (NA), también conocida como norepinefrina (NE), es un neurotransmisor catecolinérgico endógeno abundante en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP). Se sintetiza a partir de la dopamina y se libera en diversas áreas del cerebro y el cuerpo, donde desencadena importantes respuestas neurales y fisiológicas para el funcionamiento del organismo (Kandel y Hudspeth, 2012). La NA sintetizada parece liberarse tanto en el cerebro como en los nervios simpáticos periféricos mediante estimulación nerviosa (Schildkraut, *et al.*, 1971; Barnardo Alonso, *et al.*, 1998; Wendelaar Bonga, 2011; Chate Benites, 2023).

En el *locus coeruleus* (LC) se origina la inervación noradrenérgica que se origina de una pequeña cantidad de neuronas que sintetizan NA, en ratas es aproximadamente de 1500 neuronas y en humanos 15 000 por hemisferio (Aston Jones y Cohen, 2005; Uematsu, *et al.*, 2015). El LC está situado en el tronco encefálico, específicamente en la parte dorsal del puente, la cual conecta al bulbo raquídeo con el mesencéfalo (Delgado Gómez, 2017). Las fibras neuronales NAérgicas se proyectan a muchas áreas cerebrales (Barbado Alonso, *et al.*, 2002), que incluye a la médula espinal, la amígdala, el cerebelo, el hipotálamo, los núcleos de relevo talámico, así como la corteza parietal inferior, la unión temporoparietal y la corteza prefrontal (Brown, *et al.*, 2012). Al menos algunas de las fibras que contienen NA llegan al núcleo coclear por dos vías: 1) ingresa a través de la región dorsal del núcleo coclear anteroventral; y 2) ingresan al núcleo coclear dorsal y poseroventral a través de la estría acústica dorsal (Guth y Melamed, 1982).

Las proyecciones que poseen las neuronas noradrenérgicas provocan que la NA se vea implicada en varios procesos fisiológicos y patológicos al recibir información de varias regiones cerebrales. Se destaca a la NA por la preparación del cerebro para la activación de los circuitos a un estado de excitación, aumentando el nivel de respuesta física y mental (Barbado Alonso, *et al.*, 2002). La NA guarda una estrecha relación en el aprendizaje y memoria (Brown, *et al.*, 2012).

Además, regula la atención, los estados de vigilia, de alerta, anímico y la respuesta del individuo ante situaciones de estrés, bajo esta circunstancia la NA puede fungir como neurohormona (Silverberg, *et al.*, 1978; Sara y Bouret, 2012; Schwarz y Luo, 2015; Osorio Forero, *et al.*, 2021; Osorio Forero, *et al.*, 2021; Tsukahara y Engle, 2021; Suárez Pereira, *et al.*, 2022). Asimismo, tiene un papel central en la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la respuesta de “lucha o huida” (Kandel y Hudspeth, 2012).

Weselek, *et al.* (2020) demostraron que la noradrenalina inhibe la proliferación de células neuroprogenitoras periventriculares y la neurogénesis en el cerebro de mamíferos adultos. En lo que respecta a nivel periférico, la NA en diferentes rangos de concentración tiene la capacidad de estimular la proliferación y migración de las células epiteliales de la córnea (Murphy, *et al.*, 1998). De la misma manera, se ha determinado que la NA modifica la respuesta inmune en ratones y humanos y compromete la defensa del huésped en una sepsis y otras afecciones inflamatorias sistémicas graves (Stolk, *et al.*, 2020). Estos efectos opuestos se pueden deber a la ubicación tisular de las células noradrenergicas, la concentración que se tenga en el organismo o la modulación de otros neurotransmisores como GABA.

Neurotransmisor Ácido Gamma-Aminobutírico (GABA)

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor (nt's) de tipo inhibitor del SNC sus receptores diana son GABA_A, GABA_C y GABA_B, que poseen diferencias entre sí, tanto molecular como farmacológicas, como el peso molecular y los agonistas y antagonistas de los mismos (Di Palma, *et al.*, 2023). El GABA se involucra en funciones del SNC, que incluyen el control de la potenciación a largo plazo dependiente de NMDA (PLP o LTP, en sus siglas del inglés) por medio de los receptores GABA_A; la depresión a largo plazo (DAP o LTD); la modulación de otros neurotransmisores y con ello la plasticidad cerebral; la regulación del glutamato tanto en procesos fisiológicos como patológicos, como puede ser la excitotoxicidad provocada por este nt's, al desempeñar un papel clave en la regulación de la actividad neuronal y la neurotransmisión inhibitoria (Seabrook, *et al.*, 1997; Wigström y Gustafsson, 1985; Pierrefiche, 2017; Figueroa, *et al.*, 2021; Sarlo y Holton, 2021).

En cuanto a la plasticidad cerebral, la activación de los receptores GABAérgicos es fundamental para equilibrar esta capacidad y evitar la sobreexcitación sináptica, además de que pueden influir en la formación y remodelación de las conexiones sinápticas, lo que es esencial para procesos como el aprendizaje y la memoria (Hensch, 2005). En lo que respecta a la excitotoxicidad, Statler, *et al.* (2006) demostraron que la regulación adecuada de la inhibición mediada por GABA a través de los receptores GABA_A es crucial para prevenir la sobreexcitación neuronal y proteger al cerebro de daños causados por una estimulación excesiva de las neuronas (Jacquens, *et al.*, 2022).

Se ha reportado una interacción entre los receptores GABAérgicos y la NA, cuyo efecto se ve reflejado en la regulación de varios procesos del SNC. Entre las primeras investigaciones se

encuentra la de Bormann, *et al.*, (1987), quienes describieron la potenciación de las corrientes GABAérgicas en las neuronas piramidales por la NE, sugiriendo la existencia de una modulación por parte de este neurotransmisor. Del mismo modo, se realizó un experimento en ratas donde se sugiere que existe una influencia de la NA en la modulación de las corrientes GABAérgicas en neuronas del hipocampo a través de una vía mediada por el adenosín monofosfato cíclico (AMPC) que puede activar a la proteína quinasa A (PKA) (Zsiros y Maccaferri, 2008). Asimismo, Gilsanz, *et al.*, (2022) mencionan que si existe una disminución en la liberación de NA en el área preóptica del hipotálamo se anula la inhibición de las proyecciones inhibitorias GABAérgicas a los núcleos de alerta del cerebro medio y protuberancia. Igualmente, se hace mención que Bowery y sus colaboradores fueron pioneros en descubrir que el GABA reduce la liberación de norepinefrina activando un receptor insensible a bicuculina e isoguvacina, receptor GABA_B (Bettler, *et al.*, 2004). Estos hallazgos sugieren una posible interacción entre la NA y los receptores GABAérgicos en diversas regiones del cerebro, lo que podría tener implicaciones importantes en la modulación de las actividades fisiológicas del SNC.

Con estos trabajos de investigación como antecedentes, el presente estudio fue llevado a cabo en el laboratorio de “Biología Interactiva” de la Facultad de Biología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Se realizaron estudios electrofisiológicos en células nerviosas (neuronas) con morfología piramidal ubicadas en la capa II/III de la corteza auditiva de ratas macho de 17-27 días de la cepa Sprague Dawley, con la finalidad de elucidar si la norepinefrina modula las corrientes GABAérgicas y si esto sucede, cuantificar dicha modulación a través de registros electrofisiológicos en células en rebanada.

Antecedentes Generales

Corteza Auditiva

Estructura y Conexiones De La Corteza Auditiva.

La organización de la corteza auditiva en humanos (HCA) ha sido descrita por distintos investigadores, y Brodman destaca por ser el primero en ubicar espacialmente diversas áreas cerebrales que desde entonces se les asignó una nomenclatura que consta de un número y del término área de Brodman (BA) (Brodman, 1909). De acuerdo con esta nomenclatura, se describen cuatro zonas auditivas: 22, 41, 42 y 52 BA (figura 1), que se localizan en lóbulo temporal, específicamente en el giro temporal superior donde se forma el giro de Heschl, lugar de ubicación de la corteza auditiva (Kaas y Hackett, 2000). Cabe mencionar que, la HCA es una región densa

que representa el 8% de la superficie total de la corteza cerebral en los humanos (Woods y Alain, 2009). Además, la HCA abarca un gran campo de la zona superior del lóbulo parietal que continua hacia atrás con el *gyrus angularis* y que está conectada con las regiones auditivas no primarias que son lóbulo parietal, occipital y límbico (Cardona Fandiño, 2017; Farahani, *et al.*, 2019).

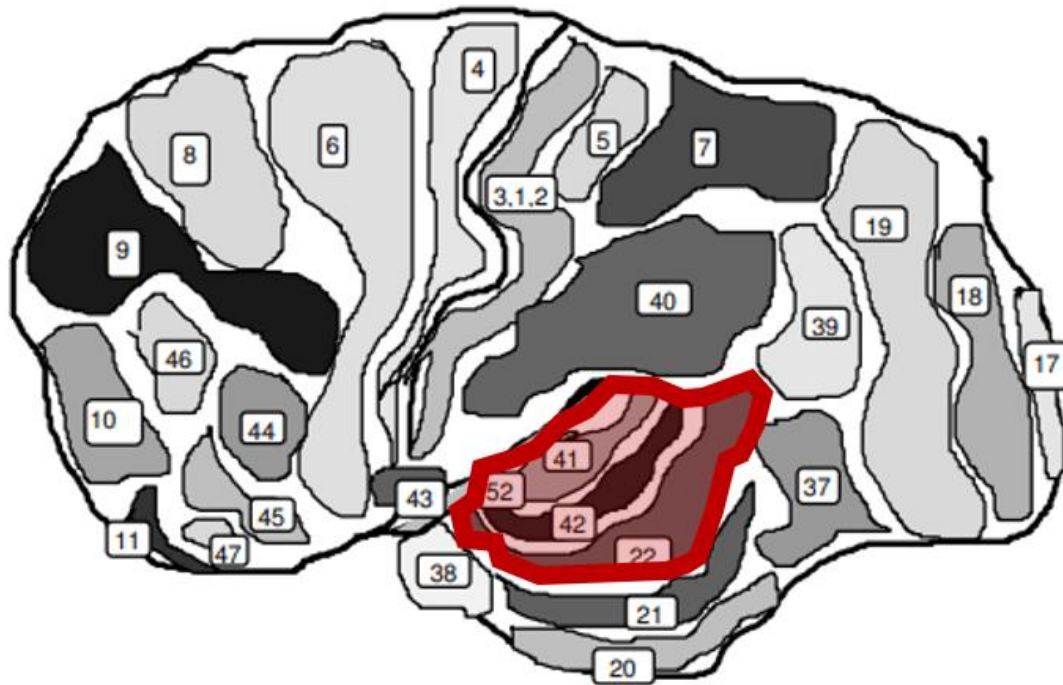


Figura 1. Áreas de Brodman. Las áreas que corresponden a la corteza auditiva están resaltadas (Modificado de Ramón, 2008).

Palomero-Gallagher y Zilles (2017) en su revisión sobre la organización de la HCA destacan la estructura multicapa de esta región y su disposición citoarquitectónica distintiva. Asimismo, Cardona Fandiño (2017) menciona que la corteza auditiva (CA) de los primates se diferencia de otros mamíferos, como de los roedores, pues en estos la región cortical se ubica en la superficie lateral del lóbulo temporal y está organizada en una serie de áreas corticales que se interconectan para formar un sistema complejo de procesamiento auditivo.

En los humanos y ratas, como en la mayoría de los mamíferos, la CA está conformada de seis capas (I-VI) semejantes a las que se encuentran en otras partes del cerebro neocortical. Además, la CA muestra una mayor variabilidad en el hemisferio izquierdo que en el derecho, lo que puede estar relacionado con la lateralización izquierda de funciones relacionadas con la audición, por ejemplo, el lenguaje (Polanía, *et al.*, 2012). Esta variabilidad concuerda con un análisis confirmatorio de imágenes por resonancia magnética funcional basado en tareas auditivas específicas (Hackett, 2015).

Ahora bien, las subregiones de la CA incluyen a la corteza auditiva primaria (AI); los campos auditivos secundarios, que engloban las regiones del cinturón y el parabelto, y la corteza temporal superior (Frühholz y Grandjean, 2013; Rauschecker, 2015). La AI se encuentra en el plano supratemporal y participa principalmente en el procesamiento de las características acústicas del sonido: su frecuencia, su intensidad y su localización (Pandya, 1995). Los campos auditivos secundarios se encargan la percepción más que la sensación y muestran un procesamiento jerárquico, con una preferencia cada vez mayor por los sonidos complejos (Geissler. y Ehret., 2004). La corteza temporal superior participa en el procesamiento de las expresiones vocales y tiene una red diferenciada de subregiones auditivas (Eliades y Tsunada, 2018). Las cuales tienen conexiones funcionales específicas con otras regiones del cerebro, lo que contribuye al procesamiento y la percepción de la información auditiva.

La CA recibe aferencias de los núcleos auditivos del tronco cerebral, como el coclear y los colículos auditivos (Jara O y Délano R, 2014). Estos transmiten señales auditivas desde el oído interno hasta la corteza auditiva a través del lemnisco lateral. Cáceres Rodríguez (2020) explica cómo la información auditiva se procesa de manera dinámica dentro de la corteza auditiva, con conexiones recurrentes y colaterales que permiten la integración de señales auditivas complejas. Además de las conexiones ascendentes desde los núcleos auditivos, la CA también establece conexiones con otras áreas corticales y subcorticales. La información auditiva se proyecta hacia áreas relacionadas con la percepción, como la corteza parietal y frontal, para la integración de estímulos sonoros en el contexto más amplio de la percepción sensorial y la cognición (Alain y Arnott, 2000; Zatorre y Gandour, 2008; Rauschecker y Scott, 2009; Bizley y Cohen, 2013).

Vías Auditivas.

Durante el desarrollo del sistema auditivo, las conexiones entre las células nerviosas se forman y maduran a medida que se consolida la vía auditiva desde edades tempranas (Munar, *et al.*, 2002). Existen dos vías principales a través de las cuales se establecen las conexiones en la corteza auditiva: las vías auditivas ascendentes y las descendentes. Por un lado, la primera se encarga de transmitir la información auditiva desde los receptores periféricos a las regiones superiores del cerebro, incluida la corteza auditiva (Gurtubay, 2009; Carrasco Hernández, 2023). Mientras que, la segunda transmite señales desde las áreas auditivas superiores del cerebro hacia áreas subcorticales y el sistema auditivo periférico (Terreros, *et al.*, 2013).

Vía Ascendente.

La vía auditiva ascendente (aférente) cuenta con cuatro estaciones de relevo: el ganglio espiral, los núcleos cocleares, el colículo inferior y el cuerpo geniculado medial (figura 2) (Benito González, 2000). Esta vía comienza en el oído, donde las células ciliadas en la cóclea convierten las vibraciones del sonido en señales eléctricas que son transmitidas al nervio auditivo (Goycoolea, 2016). Estas señales viajan hacia el tronco encefálico, donde se lleva a cabo el procesamiento inicial del sonido (Payehuanca, 2004). Luego, las señales se transmiten a través de varias estaciones en el tronco encefálico antes de llegar a la corteza auditiva primaria (Vigliano, 2021). Una vez que las señales llegan a la AI, las células nerviosas en esta área establecen conexiones sinápticas con otras para el procesamiento de la información auditiva (Jara O y Délano R, 2014).

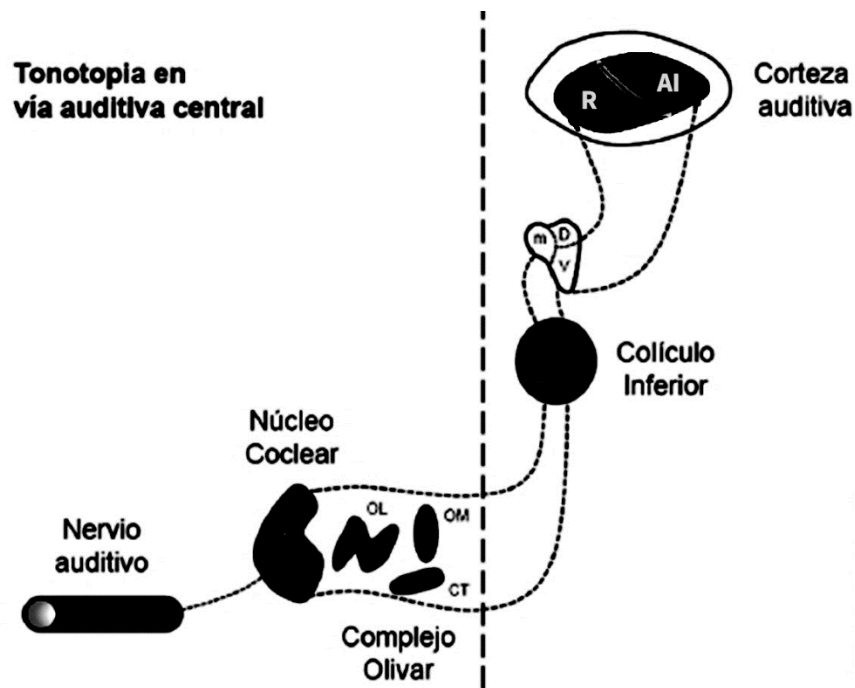


Figura 2. Vía aférente. La información se recibe por las células ciliadas que se encuentran en el oído interno, y están innervadas por aferencias del nervio auditivo, y se proyecta hacia el núcleo coclear, dividiéndose en regiones ventrales y dorsales. El núcleo coclear está compuesto por áreas antero-ventrales, postero-ventrales y dorsales, donde las dos primeras se conectan con el complejo olivar superior (núcleo olivo lateral (OL), olivo medial (OM) y cuerpo trapezoide (CT)), mientras que la última se dirige al colículo inferior. El núcleo central del colículo inferior proyecta hacia el cuerpo geniculado medial del tálamo (m), y las fibras talámicas que llegan a la corteza auditiva primaria se originan en la región ventral del cuerpo geniculado medial (V: Tomado de Jara O y Délano R, 2014).

Vía Descendente.

La vía descendente (eferente) se compone por los sistemas córtico-coclear y el olivo-coclear (figura 3) (Risso y Zanotti, 2022). La vía auditiva eferente tiene tres eferencias neurales descritas: haz

córtico-talámico, haz tálamo-olivar y haz olivo-coclear, también conocida como haz olivo coclear de Rasmussen (Irarrázabal Fernandez, *et al.*, 2015). Esta vía cuenta con funciones de inhibición y estimulación, puesto que activa algunos puntos precisos en el complejo olivar superior (COS), inhibiendo áreas específicas en el órgano de Corti, disminuyendo en su capacidad de percibir estímulos acústicos de hasta 20 decibelios (Risso y Zanotti, 2022).

Los dos circuitos de salida propuestos de esta vía son: por un lado, el grupo de fibras que se proyectan hacia el núcleo geniculado medial del tálamo, y por el otro, un conjunto de vías neuronales que se extiende hacia el colículo inferior, regiones no auditivas del tálamo, el cuerpo estriado y la región latero-dorsal del tálamo (Irarrázabal Fernandez, *et al.*, 2015). Aunado a esto, las neuronas en el COS lateral establecen contactos con las fibras sensoriales en la región donde se encuentran las células ciliadas internas, mientras que los extremos de los axones del COS lateral medial efectúan conexiones sinápticas con las células ciliadas externas (Hernández Zamora y Poblano, 2014).

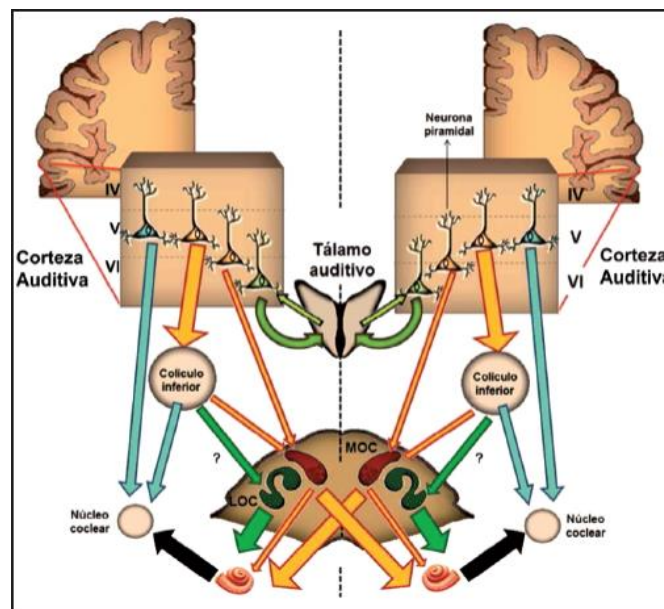


Figura 3. Vía eferente cortico coclear. La vía se divide en dos circuitos: uno se proyecta con las neuronas del tálamo auditivo (cuerpo geniculado medial), y el otro se dirige a otros núcleos subcorticales: el colículo inferior, el núcleo coclear y el complejo olivar superior. En lo que respecta a la parte medial de la oliva superior, emergen fibras neuronales que se proyectan en dirección opuesta a la cóclea, formando las fibras del olivo coclear medial (MOC), mientras que las fibras del olivo coclear lateral (LOC) principalmente inervan las fibras del mismo lado del nervio auditivo (Tomada de Terreros, *et al.*, 2013).

Funciones Asociadas a la Corteza Auditiva.

La CA se ve involucrada en diversas funciones relacionadas con el procesamiento auditivo, como en la comunicación vocal, incluido el autocontrol vocal dependiente de la retroalimentación y la compensación rápida de errores en la producción vocal (Eliades y Tsunada, 2018). Asimismo, se le atribuye el reconocimiento de las señales sonoras del entorno y de objetos, la detección auditiva, la discriminación y la memoria de trabajo, que permite su integración e interpretación (Plakke, 2014). De la misma manera, contribuye en la localización y análisis del sonido, así como en la integración de estímulos auditivos y la percepción consciente del ruido y de otros estímulos sensoriales (Mangold y M Das, 2023). Además, la CA tiene la capacidad de transformar el análisis acústico de la escena auditiva en su representación perceptual (Jara O y Délano R, 2014; Budinger y Kanold, 2018).

King, *et al.*, (2018) declaran que la CA participa en procesos cognitivos como la predicción, la toma de decisiones y el aprendizaje. De la misma manera, Rodríguez Nodal y Bajo Lorenzana (2012) determinaron que la CA participa en el procesamiento espacial, la adaptación a la oclusión monoaural y la plasticidad de la localización inducida por el aprendizaje. Zhai Yu Ying, *et al.*, (2019) resaltan que la CA en la rata despierta contribuye en la capacidad de adaptación específica del estímulo (SSA) para sonidos naturales, tonos puros y ubicaciones espaciales.

Lomber (2017) destaca que la CA participa en funciones visuales cuando no se percibe un estímulo acústico, lo que sugiere que existe una interacción entre la capacidad auditiva y las funciones visuales, incluso en ausencia de un estímulo auditivo. Sin embargo, Kensaku, *et al.*, (2004) concluye que al menos en la etapa inicial de procesamiento auditivo, la actividad de la boca o los movimientos faciales no tienen un impacto significativo en la percepción de los sonidos vocales. La presencia de neuronas multisensoriales que pueden verse influenciadas por más de una modalidad sensorial puede desempeñar un papel en esta interacción (He, *et al.*, 2023).

En particular, la duración de un evento auditivo puede afectar objetivamente la duración percibida de un evento visual concurrente, lo que indica que las propiedades temporales de los estímulos auditivos pueden influir en la sensibilidad visual (Miki, *et al.*, 2004). Asimismo, Stein, *et al.*, (1996) sugieren que la presencia de un estímulo auditivo resultó en una mayor intercepción y menor pendiente en las funciones psicofísicas de las calificaciones de intensidad visual, lo que indica un mayor juicio de la intensidad visual cuando se acoplaron los estímulos auditivos y visuales. En general se habla de que existe una relación compleja entre la capacidad auditiva y las

funciones visuales, y que el procesamiento auditivo influye potencialmente en varios aspectos de la percepción visual.

Función Emotiva.

La CA se ve implicada en el procesamiento y codificación de información emocional, esto se debe a que tiene conexiones con la corteza límbica y paralímbicas, las cuales se ven implicadas en la actividad afectiva (Koelsch, *et al.*, 2018). Concina, Renna, *et al.*, (2019) destacan que investigaciones previas han arrojado evidencia sólida acerca de la capacidad de la corteza auditiva para codificar información concerniente al carga emocional-motivacional de los sonidos. Además, señalan que esta codificación puede influir en la activación de estructuras subcorticales, generando así respuestas emocionales intensificadas ante estímulos sonoros impregnados de emociones.

En el caso de los humanos, la percepción de las emociones en la voz implica el procesamiento de la información auditiva por parte de la corteza auditiva primaria (Ethofer, *et al.*, 2009; Zald y Pardo, 2020). Asimismo, en algunas investigaciones se ha demostrado que la emotividad puede influir en cómo se procesan los estímulos acústicos (Schirmer, *et al.*, 2008), sugiriendo una interacción bidireccional entre la CA y el procesamiento emocional.

La CA sufre cambios inducidos por el aprendizaje después de las experiencias emocionales que se asocian con los estímulos sonoros, lo que sugiere su participación en el aprendizaje emocional (Grosso, *et al.*, 2015). Los cambios son específicos, asociativos y duraderos, lo que indica que la CA no solo se encarga de elaborar y transmitir los estímulos (Wang, *et al.*, 2019). Asimismo, la CA desempeña un papel destacado en el aprendizaje emocional a través de sus conexiones con los núcleos subcorticales, como la amígdala, que es una estructura clave en el procesamiento de las emociones. La CA se conecta con la amígdala a través de las vías auditivas ascendentes, siendo clave en el procesamiento en las vías auditivas ascendentes que llevan información emocional a la amígdala (LeDoux, 2000).

Capas II/III de la Corteza Auditiva

Características de Las Capas II/III de la Corteza Auditiva.

Morfología y Proyecciones.

La corteza cerebral se conforma de seis capas (I-VI) ordenadas paralelamente a la superficie cortical, es decir, se tiene una disposición celular en columnas verticales perpendiculares a la superficie cortical, de tal manera que la capa superior es la más superficial (figura 4). La clasificación de las capas es de acuerdo con la prominencia del tipo celular en cada una de estas

(Siegel y Sapru, 2006). Las células de una columna comparten propiedades funcionales importantes, como la posición del campo receptivo o la selectividad de los estímulos (Levitt y Lund, 2002).

Mediante radiografías de cerebro de rata, en la región dorsal se encuentra la formación de una corteza de cuatro capas: la capa I (capa molecular), capa II (capa celular superior), capa III (capa escasamente celular) y la capa IV (capa celular interna) (Jenkins, *et al.*, 2017). Cabe destacar que, la capa IV inerva la vía perforante de la zona dentada, y la capa VI se proyecta hacia los dos tercios externos de la capa molecular, la zona subgranular y la región profunda del hilio en el área dentada (Köhler, 1985).

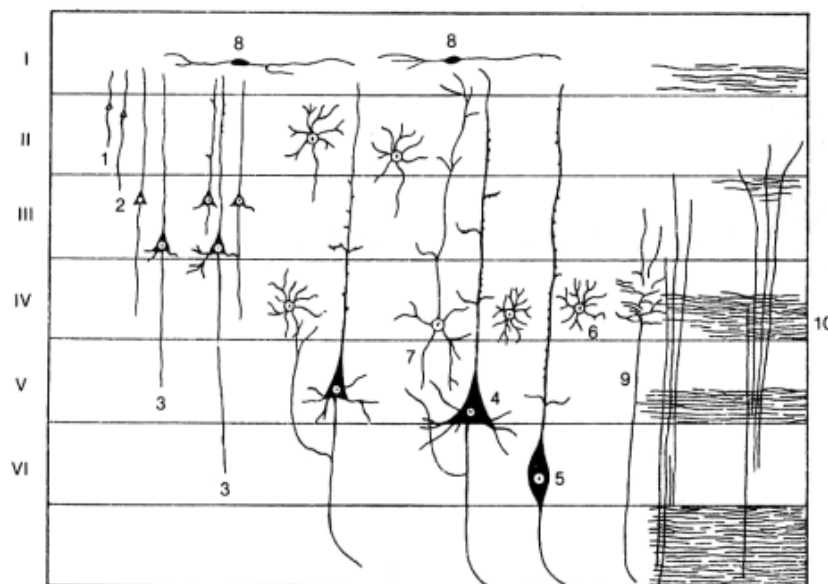


Figura 4. Capas de la corteza cerebral. Representación esquemática de las capas de la corteza cerebral y sus respectivos tipos celulares predominantes. Las células con un número de cada capa representan un tipo celular: 1, 2 y 3: células piramidales, 4: células piramidales gigantes o de Betz, 5: células bipolares, 6 y 7: granulares, 8: células horizontales de Cajal, 9: fusiformes (Tomada de Ramón, 2008).

La capa II o capa granular externa, está formada por células granulares que pueden categorizarse en diferentes tipos: Golgi tipo I y Golgi tipo II. Las primeras tienen axones cortos y se ramifican en las proximidades del árbol dendrítico, mientras que el segundo tipo posee axones más largos que se extienden más allá del árbol dendrítico y alcanzan la superficie cortical, donde pueden establecer conexiones con las dendritas de otras células (Vázquez Candanedo, 2020).

La capa II del cerebro de la rata es la capa celular superior que está en continuidad con las capas V y VI en la corteza lateral (Ferrer, *et al.*, 1983). Al igual que la capa I, posee principalmente astrocitos, neuronas inhibitoras y dendritas de neuronas estimuladoras más profundas (Cayce, *et*

al., 2017). La principal característica de las células de esta capa es que son de aferencias e integradoras (Siegel y Sapru, 2006).

La capa III está conformada en su mayoría por células piramidales que se proyectan hacia las neuronas CA1 del hipocampo, por lo que se le conoce como capa piramidal externa (Visan, *et al.*, 2002). Las neuronas piramidales presentan una dendrita apical que se proyecta hacia la superficie de la corteza cerebral, junto con axones basales que se extienden desde el cuerpo celular hacia el exterior (Vázquez Candanedo, 2020). Las aferencias primarias de la corteza incluyen axones de células piramidales que se proyectan en todo el SNC (Siegel y Sapru, 2006). Las capas relevantes para esta investigación son las capas II-III ya que poseen los somas de las neuronas piramidales de la corteza auditiva. En esta capa, se encuentran células no piramidales que se dividen en cuatro grupos fisiológicos distintos, cada uno con propiedades electrofisiológicas diferentes: las células de espiga rápida, tardías, de bajo umbral y regulares (Vázquez Candanedo, 2020).

Se debe resaltar que la disminución de sinapsis silenciosas (sinapsis inmaduras) en las etapas tempranas en las neuronas piramidales de la capa II/III sugiere que un grupo específico de sinapsis que se forma inicialmente está activo desde el principio, lo que desempeña un papel fundamental en el respaldo de la actividad espontánea y el posterior desarrollo de sinapsis que dependen de la actividad (Rumpel, *et al.*, 2004). Con ese tipo de sinapsis se hace referencia a aquella que, aunque no son activas en condiciones normales, pueden volverse funcionales o activarse bajo ciertas condiciones o en respuesta a estímulos específicos, para ayudar a formar nuevos recuerdos.

GABA

El ácido gama-aminobutírico, GABA por sus siglas en inglés, es un aminoácido de carácter no proteico que se encuentra relacionado en diversos procesos fisiológicos (Hasan, *et al.*, 2021). Fue descubierto por Roberts y Awapara en 1950, quienes determinaron que existían grandes cantidades de GABA en el SNC de los mamíferos, y desde ese año se considera que tiene un rol central en la teoría de control neuronal; sin embargo, no fue hasta la década de los 60's que después de diversos experimentos fisiológicos se catalogó como un neurotransmisor (Petroff, 2002; Jorgensen, 2005).

Rudolph y Möhler (2014) mencionan que el nt's GABA coordina la sincronización de las redes locales y la conexión funcional entre diferentes regiones del cerebro. Este neurotransmisor es el inhibidor principal de la corteza cerebral, lo que incluye a la corteza auditiva; y es esencial

para el metabolismo cerebral de los mamíferos, así como de diferentes filos de invertebrados, (Miller, 2019; Hilton y Johnston, 2020). De acuerdo con la revisión de Petroff (2002), GABA es el inhibidor del 20 al 40% de las neuronas corticales; cualquier perturbación en la vía de señalización GABAérgica puede desencadenar diversos trastornos neurológicos, como epilepsia, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington (Miller, 2019).

Receptores GABAérgicos.

Receptor Ionotrópico a GABA.

Los receptores GABA_A pertenecen a la superfamilia de Cys-loop (bucles de cisteína), cuya estructura molecular (figura 5) es un ensamblaje de cinco subunidades dispuestas alrededor de un eje central que forma la vía permeable de iones a través de la membrana plasmática (Kim y Hibbs, 2021; Sallard, *et al.*, 2021). GABA_A es un receptor que incluye un canal de cloro pentámero activado por ligandos que regulan la rápida transmisión inhibitoria de las señales sinápticas, lo cual se logra al abrir un poro selectivo para cloro en respuesta a la unión de GABA y; por lo tanto, son vitales para controlar la excitabilidad en el cerebro (Liu, *et al.*, 2018). Cabe destacar que, cuenta con una amplia distribución en el SNC y SNP de la mayoría de los mamíferos (Amundarain, *et al.*, 2019).

La regulación en la excitabilidad neuronal por medio de la inhibición es crucial para el desarrollo y funcionamiento normal del cerebro de los organismos (Sun, *et al.*, 2023). Además, GABA_A puede fungir el papel de receptor sináptico, presináptico o extrasináptico de acuerdo con su tipo de anclaje, ya sea en la sinapsis neuronal, al borde externo de la sinapsis o en porciones extrasinápticas de las membranas neuronales (Scott y Aricescu, 2019; Sallard, *et al.*, 2021)

En los mamíferos, incluyendo al ser humano, solo se han descrito 19 genes en donde cada uno de ellos codifica una subunidad para formar el heteropentámero, receptor GABA_A. Las subunidades están clasificados en 8 clases con sus isoformas: α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , ρ_{1-3} , θ , ϵ , π y δ , lo que conduce a una variedad de subtipos del receptor GABA_A que presentan diversas combinaciones y arreglos de las subunidades, dando como resultado propiedades farmacológicas y biofísicas diferentes, por ejemplo la conductancia (Liu, *et al.*, 2018; Kim y Hibbs, 2021; Sallard, *et al.*, 2021). Estas combinaciones difieren en su regulación y su expresión a lo largo desarrollo del organismo, así como en su ubicación específica en ciertas regiones y células del cerebro, lo que a su vez influye en su función en los circuitos cerebrales y comportamientos (Olsen y Sieghart, 2009).

Los receptores iónicos A constan 19 subunidades diferentes y su estequiometría, es decir, la relación cuantitativa entre estas ha sido motivo de debate (Sixma y Smit, 2003; Barnaby, *et al.*, 2022). Al contar con este número de isoformas se consideraba la existencia de un sinnúmero de combinaciones del arreglo pentámerico; sin embargo, se determinó que estas subunidades se encuentran distribuidas de manera heterogénea en el SNC y que solamente se permiten combinaciones específicas de subunidades (Lambert y Belelli, 2009).

Por otro lado, Medel Matus, *et al.*, (2011) mencionan que no todas las combinaciones de estas las subunidades responden al neurotransmisor inhibitor GABA. Además, Brohan y Goudra (2017) destacan que para que el receptor GABA_A sea funcional por lo menos se debe componer de subunidades α y β , esto se debe a que en estas se encuentran los sitios de unión endógenos de GABA. Los subtipos funcionales de GABA_A que se han descrito *in vivo* se encuentran agrupados en una o dos docenas de subtipos principales (Sallard, *et al.*, 2021).

Por otro parte, Scott y Aricescu (2019) y Kim y Hibbs (2021) recalcan que la estructura base para la conformación de este canal es de dos subunidades α , dos β y una no α/β , es decir, cualquier subunidad γ_{1-3} , ρ_{1-3} , θ , ϵ , π y δ . El subtipo de receptor más abundante de los receptores GABA_A en el SNC es la agrupación de subunidades $\gamma_2\alpha\beta$ con una estequiometría de dos subunidades α_{1-6} , dos subunidades β_{1-3} y una subunidad γ_2 (Arslan, 2015).

Aunque, en otro estudio se menciona que la estructura pentámerica más frecuente en el cerebro y más destacada en la sinápsis está constituida por dos subunidades α_1 , dos β_{1-3} y una γ_2 (Goldschen Ohm, 2022; Zhu, *et al.*, 2022). Para Sallard, *et al.*, (2021) es igual en α/γ_2 , solo que a las dos subunidades β le corresponde su isoforma 2, ya que ellos consideran que representa el 60% de todos los receptores GABA_A.

Sin embargo, Ghit, *et al.*, (2021) concluyen que el arreglo más común de las subunidades del receptor es $\alpha_2\beta_2\alpha_1\beta_2\alpha_1$ en sentido contrario a las agujas del reloj. Se pueden destacar los subtipos principales que preceden a los ya mencionados: $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ y $\alpha_3\beta_3\gamma_2$, mientras que $\alpha_{4-6}\beta_{1-3}\gamma_2$, $\alpha_6\beta_{2-3}\delta$, $\alpha_4\beta_{2-3}\delta$ y ρ_{1-3} presentan una menor representación, todos estos receptores llevan dos sitios de unión a GABA ubicado en las interfaces de las subunidades β y α (Sallard, *et al.*, 2021).

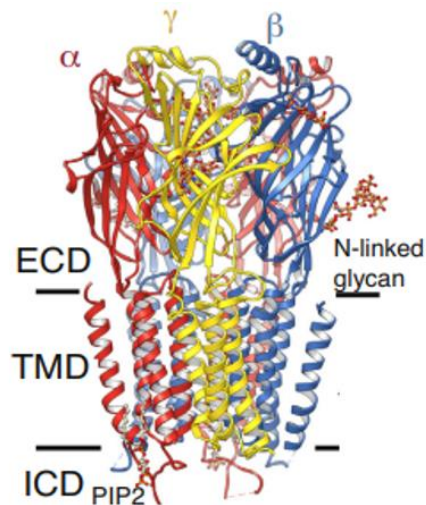


Figura 5. Receptor GABA_A. La estructura molecular del receptor GABA_A con las subunidades α , β , γ , y sus dominios: extracelular (ECD), transmembranal (TMD) e intracelular (ICD) (Tomado de Scott y Aricescu, 2019).

Arslan (2015) en su revisión menciona que algunos subtipos de los receptores GABAérgicos del tipo A no se ubican en las sinapsis. Sin embargo, Scott y Aricescu (2019) consideran que el receptor conformado por subunidades $\alpha\beta\gamma$ es el tipo sináptico principal. Asimismo, Ghit, *et al.* (2021) señalan que se ha observado que los receptores que incluyen subunidades α_2 , α_3 y β_3 están aproximadamente 100 veces más en las sinapsis que en la membrana extrasináptica.

En el caso de los receptores ubicados en sitios postsinápticos del cerebro se encuentran constituidos por α_{1-3} , β_{1-3} y γ_2 , pero la subunidad γ_2 es esencial para la agrupación postsináptica de los receptores GABA_A (Ghit, *et al.*, 2021). Aunque, también las subunidades γ_2 se reportan cerca de la liberación de GABA por parte de las neuronas presinápticas, mediando una rápida inhibición fásica (Arslan, 2015). Asimismo, esta subunidad es sustituida por la subunidad γ_3 para contribuir al desarrollo del cerebro posnatal (Ghit, *et al.*, 2021).

Los receptores extrasinápticos contienen dos subunidades α y dos subunidades β , aunque se diferencian de los demás porque todos contienen la subunidad δ (Arslan, 2015). Esta estructura general se considera como el tipo extrasináptico principal (Scott y Aricescu, 2019). Aunque, hay otro subconjunto de receptores que se encuentran en su mayoría en regiones extrasinápticas, las cuales se conforman de las subunidades α_5 , β y γ_2 (Arslan, 2015).

Los receptores que poseen la subunidad rho (ρ_{1-3}) por algunos autores son considerados como un subtipo de los receptores GABA_A mientras que otros los consideran como receptores GABA_C. La primera postura se debe a que los receptores GABA_C son canales de iones cloro

regulados por el neurotransmisor GABA y el comité de nomenclatura de la IUPHAR no aconseja emplear este termino (Barnard, *et al.*, 1998). Asimismo, Ghit, *et al.*, (2021) y Sallard, *et al.*, (2021) consideran al receptor GABA_C como un subconjunto o una isoforma de los receptores GABA_A. En el caso de la segunda propuesta, se debe a que en 1984 surge la nomenclatura GABA_C por la falta de inhibición por el aminoácido no proteico CACA (ácido cis-4-aminocrotónico) (Naffaa, *et al.*, 2017).

El receptor GABA_C estructuralmente es un homo u heteropentámero de subunidades ρ_{1-3} (figura 6), esto le confiere propiedades farmacológicas distintas que GABA_A (tabla 1) (Sixma y Smit, 2003). Wong, *et al.*, (2014) mencionan que las subunidades ρ_{1-3} pueden acoplarse pentaméricamente para formar un receptor homomérico funcional, aunque si son diferentes las isoformas de la subunidad rho que conforman al receptor generan un heteromérico (Zheng, *et al.*, 2013). También se ha determinado que estas subunidades pueden coexpresarse con las subunidades del receptor GABA_A (α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , ρ_{1-3} , θ , ϵ , π y δ) y generar un canal de cloro funcional en algunas especies, aunque no es muy frecuente (Crittenden, *et al.*, 2005; Wong, *et al.*, 2014).

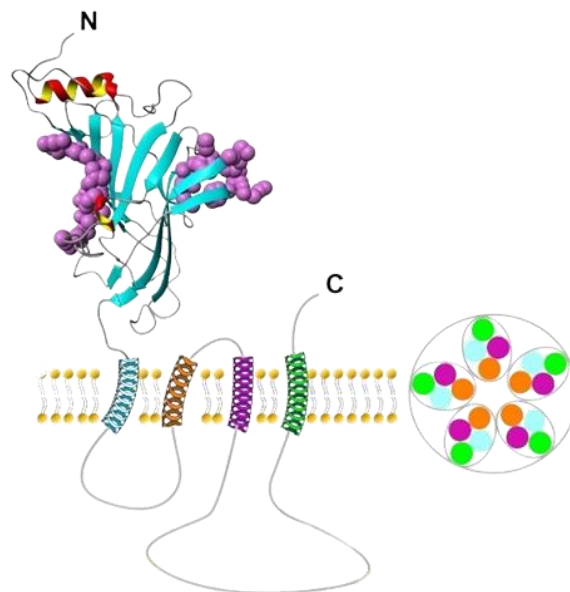


Figura 6. Propuesta de la estructura molecular del receptor GABA_C. Los residuos situados en el sitio de unión de GABA están resaltados en tono púrpura. Se representan cuatro dominios transmembranales, que atraviesan la membrana plasmática en forma de hélice. Un bucle intracelular extenso, que conecta los dominios transmembranales III y IV, facilita las interacciones con otras proteínas celulares. La estructura pentamérica ilustra la contribución de los segundos dominios transmembranales de cinco subunidades en la formación del canal de Cl⁻ (Modificado de Qian y Ripps, 2009).

Tabla 1.**Diferencias entre los receptores ionotrópicos**

Característica	Receptor GABA_A	Receptor GABA_C
Ubicación	Principalmente en el sistema nervioso central (SNC)	En varias áreas del SNC y en tejidos periféricos
Estructura	Pentaméricos, compuestos por 5 subunidades (α , β , γ , δ , ϵ , θ , π)	Pentaméricos, compuestos por 5 subunidades (ρ_{1-3})
Sensibilidad a GABA	Alta sensibilidad	Alta sensibilidad
Función principal	Mediadores de la inhibición rápida en el SNC, afectan la excitabilidad neuronal	Función en la regulación de la neurotransmisión, con un papel menos claro en el SNC
Desensibilización rápida	Sí	No
Farmacología	Sensibles a benzodiazepinas, barbitúricos y etanol, modulando su actividad	Menos afectados por benzodiazepinas y otros moduladores alostéricos de GABA _A
Regulación de la excitabilidad	Esencial para la regulación de la excitabilidad en el SNC	Función en la regulación de la neurotransmisión y no esencial en la excitabilidad neuronal

(Qian y Ripps, 2009; Prokopová, 2010; Medel Matus, *et al.*, 2011; Sallard, *et al.*, 2021; Amundarain, *et al.*, 2019)

Nota: Se destacan aspectos fundamentales que contribuyen a la comprensión de las propiedades únicas de cada tipo de receptor, proporcionando una visión integral de su función y regulación.

Los receptores GABA con la unidad ρ se diferencian de los receptores GABA_A desde tres perspectivas: biología molecular, función fisiológica y su perfil farmacológico. En el primer caso, el receptor GABA_C se diferencia de los otros subtipos del receptor GABA_A porque presenta de cuatro a cinco sitios de ligando para GABA; sin embargo, aún no se sabe cuántos sitios deben formar el complejo ligando-receptor para generar una activación máxima (Sixma y Smit, 2003).

Además, de que no presentan alostería como los integrantes de los receptores GABA_A. Por otro lado, la secuencia de aminoácidos varía entre subunidades de GABA_A y las subunidades ρ , que oscila entre el 35-45%, en la región transmembranal llega a ser hasta el 75% (Naffaa, *et al.*, 2017). En cuanto a su fisiología, GABA_C se caracteriza por el tiempo de apertura del canal de iones cloruro mayor que GABA_A, alta sensibilidad a GABA, una menor tasa de adaptación y una cinética lenta activación/desactivación en comparación con los otros receptores (Crittenden, *et al.*, 2005; Qian y Ripps, 2009).

En lo que respecta a la localización, el receptor GABA_C está principalmente distribuido en la retina, y anteriormente se creía que era exclusivo de esta estructura (Sheng y Pak, 2000). En la retina, lo que respecta a la subunidad ρ_3 se encuentra expresada en neuronas ganglionares, mientras que la ρ_{1-2} son específicas de las células bipolares y horizontales (Naffaa, *et al.*, 2017). Estos al activarse reducen la excitación neuronal para disminuir la demanda metabólica y aliviar la hipoxia tisular (Qian y Ripps, 2009).

Se ha determinado que también se distribuye en estructuras del SNC: el tálamo, hipocampo, cerebelo, hipófisis, la pituitaria; así como en el intestino (Adamian, *et al.*, 2009). La subunidad ρ_3 es la que mayormente se encuentra expresada en las estructuras del sistema nervioso central (Naffaa, *et al.*, 2017). Al verse involucrado en estas estructuras, se determinó que además de participar en el procesamiento visual, se ve involucrado en la modulación de los ciclos de sueño y vigilia, la interpretación del dolor, la formación de la memoria, el proceso de aprendizaje, la regulación de las hormonas y la liberación de sustancias neuroendocrinas en el sistema gastrointestinal (Qian y Ripps, 2009; Naffaa, *et al.*, 2017).

Receptores Metabotrópicos a GABA.

Los receptores GABA del tipo metabotrópico solo tienen a un único representante, GABA_B (figura 7), y se encuentra distribuido ampliamente en el SNC y SNP, regulando la actividad pre y postsináptica (Bettler, *et al.*, 2021; Ghit, *et al.*, 2021). Estos receptores pertenecen a la clase C de la familia de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) que se caracterizan por ser heterodímeros obligados, los cuales se establecen en dominios de membrana específicos, donde la estructura molecular de cada subunidad sirve como andamio para la formación de macrocomplejos proteicos que promueven la señalización (Vásquez, *et al.*, 2019). Cabe destacar que, para que el receptor GABA_B sea funcional debe haber una unión de dos subunidades, B₁ y B₂, las cuales son

estructuralmente homologas; sin embargo, tienen funciones distintas pero que se complementan entre sí (Park, *et al.*, 2020; Bettler, *et al.*, 2021).

Cada una de las subunidades del receptor GABA_B, B₁ y B₂, estructuralmente consisten en tres dominios: uno extracelular N-terminal largo denominado venus flytrap (VFT); otro transmembranal con siete hélices alfa, también conocido como dominio 7 segmentos transmembranales (7TM); y uno intracelular C-terminal (Terunuma, 2018). Es importante resaltar que, el dominio extracelular y el transmembranal están unidos por una secuencia más corta que carece de residuos de cisteína, haciendo único al receptor GABA_B, dado que los otros integrantes de la familia de receptores clase C lo poseen (Evenseth, *et al.*, 2020).

Las subunidades a pesar de ser homologas presentan diferencias, por un lado la subunidad B₁ posee el sitio del ligando a GABA (ortostérico) dentro del dominio extracelular venus flytrap, mientras que la subunidad B₂ está acoplada a la proteína G, con la finalidad de mediar la señalización (Park, *et al.*, 2020; Bettler, *et al.*, 2021). Asimismo, las dos subunidades del receptor GABA_B presentan una orientación relativa diferente de los lóbulos de los VFT (Kniazeff, 2016).

En el caso de la subunidad B₁ presenta múltiples isoformas, sin embargo, las más representativas y abundantes en los organismos son GABA_{B1a} y GABA_{B1b}, las cuales son codificadas por el gen GABBR1 (Evenseth, *et al.*, 2020). Se diferencian entre sí por la distribución que presentan en el SNC, por un lado, la isoforma B_{1a} está presente en los axones distales para mediar la liberación del inhibidor GABA en las neuronas piramidales de la capa V, mientras que B_{1b} están en las espinas dendríticas, donde se encargan de mediar la inhibición postsináptica lenta (Bettler, y otros, 2019). Otra diferencia es por el tamaño del dominio extracelular, por un lado, la isoforma B_{1a} presenta 961 aminoácidos, mientras que la otra isoforma es menor, con 844 aminoácidos, esto se debe a que no presenta dominios sushi (Terunuma, 2018). A pesar de ello, no se ha determinado que afecte en la farmacología y cinética del receptor (Evenseth, *et al.*, 2020). Las isoformas mencionadas son ampliamente prevalentes en el tejido cerebral, tanto en neonatos como en adultos (Bettler, *et al.*, 2019).

El receptor GABA_B forma un heterodímero estable por las interacciones no covalentes que presentan las subunidades con sus respectivas isoformas (Terunuma, 2018). La coexpresión de las dos subunidades posibilita el transporte de la subunidad B₁ a la membrana celular, originando un receptor funcional capaz de participar en vías de transducción de señales (Bettler, *et al.*, 2021). El receptor está acoplado a proteínas G_i, una vez activada la subunidad G_α va a interactuar con canales

de iones potasio rectificadores internos (K^+) para activarlos y canales de iones calcio dependientes de voltaje (Ca^{2+}) para inhibirlos, esto para mediar la inhibición sináptica lenta (Jorgensen, 2005; Zheng, *et al.*, 2012; Brohan y Goudra, 2017). Además, hay otra proteína efectora que es la adenilil ciclasa, en conjunto con las otras proteínas del receptor $GABA_B$ bloquean la liberación de neurotransmisores e hipepolarizan las neuronas (Frangaj y Fan, 2018).

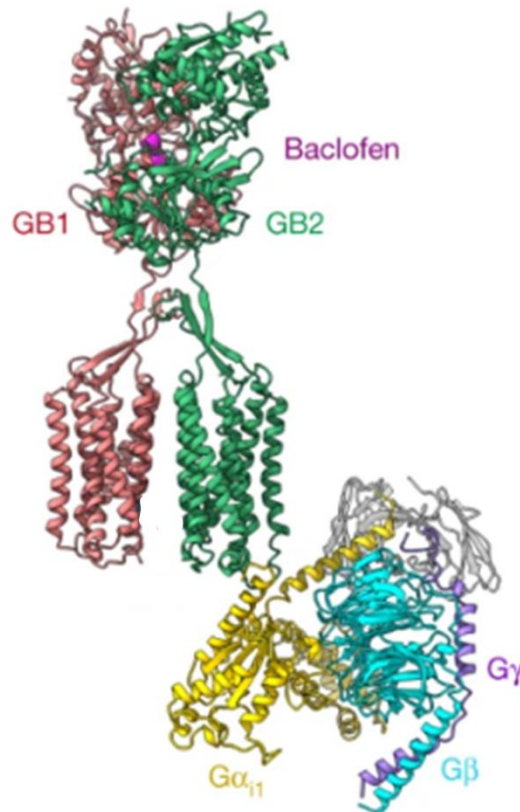


Figura 7. Receptor $GABA_B$. La estructura molecular del receptor $GABA_B$ con sus dos subunidades, unido a baclofeno un agonista de este receptor (Modificado de Shen, *et al.*, 2021).

Los receptores $GABA_B$ han sido estudiados desde un enfoque terapéutico ya que se ha relacionado con algunas patologías neurológicas y psiquiátricas (Ghit, *et al.*, 2021). Entre estas se incluye la depresión, ansiedad, esquizofrenia, adicciones, espasticidad, cáncer y dolor neuropático (Frangaj y Fan, 2018; Evenseth, *et al.*, 2020)

Norepinefrina

Síntesis y Estructura de la Norepinefrina.

La noradrenalina (NA), también denominada norepinefrina (NE), es un neurotransmisor que participa en funciones fisiológicas del SNP y SNC. Su fórmula química es $C_8H_{11}NO_3$ y tiene un peso molecular de 169.18 g/mol. La norepinefrina es una molécula pequeña, cuya estructura

molecular es un grupo amina en la cadena alifática, el grupo hidroxilo, junto con el anillo aromático en el centro que es característico de las catecolaminas (National Center for Biotechnology Information, 2023).

Síntesis.

La tirosina es el sustrato inicial para la producción de las catecolaminas, donde se encuentran la dopamina y norepinefrina (De Lucca, *et al.*, 2017). La dopamina (DA) es el precursor de la norepinefrina. La tirosina es un aminoácido no esencial, pero se puede ingerir en algunos alimentos de la dieta de cada organismo, aunque también se sintetiza en el cuerpo y se hacen reservas para su próxima utilización en la generación de catecolaminas (Saucedo, 2018). Este aminoácido es tomado por las neuronas noradrenérgicas, donde es convertida en dopamina a través de una serie de reacciones enzimáticas, y luego la dopamina se convierte en NA. Una vez sintetizada la NA se transporta a través del sistema nervioso y por medio de exocitosis se libera en el sistema circulatorio para desempeñar sus funciones (Mora Sandino, 2020). Una vez excretada por las neuronas se inactiva metabólicamente por la O -metilación y la manda a los tejidos (Kopin y Gordon, 1963).

La síntesis de la NA comienza con la reacción del aminoácido fenilalanina y la pteridina, que es catalizada por la fenilalanina hidroxilasa, para formar tirosina (Tellez Vargas, 2000). Aunque se debe resaltar que, la mayor parte de la tirosina se obtiene de los alimentos que consumen los organismos (Charroo Portilla, *et al.*, 2006). Este aminoácido en presencia del ion ferroso (Fe^{2+}), oxígeno y el cofactor tetrahidropteridina se genera dopa por medio de la tirosina hidroxilasa (Guillén Meléndez, 2021). A partir de la DOPA y la intervención de la DOPA descarboxilasa/L-DOPA descarboxilasa se genera dopamina (Florán Garduño y Rangel Barajas, 2005). Una vez sintetizada la dopamina por acción de la dopa beta hidroxilasa se convierte en NE, esto debe ser en presencia de cobre, oxígeno, fosfato ascórbico (Tellez Vargas, 2000).

Metabolismo.

La NA después de ser sintetizada y utilizada por el SNC se retira de la hendidura sináptica y se almacena en vesículas de almacenamiento unidas a las membranas de las neuronas postganglionares (Peaston y Weinkove, 2004). Esto se hace por medio de un mecanismo de autorregulación, donde cierta cantidad de este neurotransmisor se une a transportadores presinápticos de recaptura para ser realmacenadas o metabolizadas por la enzima monoaminoxidada (MAO) para formar ácido 3-hidroxi-4-metoxi-mandélico o por la Catecol-o-metil transferasa (COMT) para generar 3-4 dihidroximandélico (Vega, *et al.*, 2013).

Además, otra parte de la NA es transformada en 3,4 dihidroxi-fenil-glicol y por una reacción química mediada por la MAO se obtiene el metabolito más importante de este neurotransmisor que es el 3-hidroxi-4-metoxi-fenil glicol (HMPG) (Tellez Vargas, 2000). Cabe aclarar que la primera enzima se encuentra localizada en la superficie externa de las mitocondrias y también es abundante en las terminaciones nerviosas, mientras que la segunda se ubica en el hígado, riñones y músculo liso (Charroo Portilla, *et al.*, 2006). Esto con la finalidad de inactivarlas desde un punto fisiológico y biológico.

Funciones Asociadas de la Norepinefrina en la Corteza Cerebral.

La noradrenalina tiene implicaciones funcionales en el SNC y al ser un neurotransmisor tiene impacto en el comportamiento y la fisiología de los vertebrados, como los mamíferos (Bauknecht y Jékely, 2017). Este comportamiento incluye la modulación de la vigilia, la atención, el ciclo del sueño-vigilia, motivación, recompensa, aprendizaje y memoria (Prokopová, 2010; Mendiguren, *et al.*, 2018; Ross, *et al.*, 2019). Esto se debe a la inervaciones y aferencias que tiene el locus coeruleus en el hipotálamo. Se han empleado roedores para examinar cómo la transmisión de la NA tiene la capacidad de regular la impulsividad (Logue y Gould, 2014; Klem, *et al.*, 2023). Además, la NA induce la plasticidad a largo plazo de la sinapsis glutamatérgicas, mejorando la eficiencia de sinapsis corticales activadas o la depresión de las no activadas (Salgado, *et al.*, 2016).

Asimismo se ha demostrado que la NA se ve implicada en el metabolismo en la corteza cerebral (Brueckner, *et al.*, 2013; Guillén Meléndez, 2021). En donde la disminución en la concentración de la NA disponible en el cerebro altera la glucogenólisis en respuesta al aumento de las demandas energéticas y la isquemia (Harik, *et al.*, 1982).

La NA es clave en la regulación del dolor endógeno que inhibe la transmisión nociceptiva y aumenta la analgesia opioide (Jasmin, *et al.*, 2002). De la misma manera, la NA está vinculada al estrés y tiene efectos a nivel emocional de forma negativos, como el trastorno depresivo mayor, la ansiedad y su coexistencia (Suárez Pereira, *et al.*, 2022).

Además, se ha demostrado que si hay anomalías en el sistema de este neurotransmisor tienden a desarrollar problemas psiquiátricos, como depresión o ansiedad (Kirilly, *et al.*, 2013). Los pacientes con depresión tienen respuestas subsensibles a antagonistas de receptores noradrenérgicos α_2 , provocando un aumento en la NA plasmática en respuesta a diversos trastornos afectivos (Potter y Manji, 1994). En contraparte, se sugiere que una liberación mayor de NA podría estar relacionada con la promoción de emociones negativas como la ansiedad y miedo (Tanaka, *et*

al., 2000). Se ha encontrado que el aumento en la liberación de NA del *locus coeruleus* a la corteza prefrontal medial en la habituación del medio es esencial en la marcación de trazas de memoria, el aprendizaje del miedo y el almacenamiento de recuerdos a largo plazo (Fan, *et al.*, 2022).

La NA se envía a diferentes regiones, entre estas la corteza prefrontal, por lo cual se ve involucrada en funciones cognitivas que son consideradas de alto nivel como la memoria de trabajo y el control de la respuesta inhibitoria (Del Campo, *et al.*, 2011). Esta inhibición es débil, si se habla de respuesta postsináptica a nivel cortical; aunque también puede haber una excitación lenta a nivel pre y postsináptico en la corteza cerebral; y una modulación en el aumento de la relación señal ruido (McCormick, *et al.*, 1991).

También, la NA modula actividades centrales que incluyen la memoria de trabajo, la toma de decisiones y el procesamiento sensorial (Salgado, *et al.*, 2016). Esto se debe a que la NA junto a la dopamina regula la función del circuito prefrontal, el cual se ve implicado en las tareas ya mencionadas, así como un control inhibitorio (Xing, *et al.*, 2016). Además, estos dos neurotransmisores colaboran de manera recíproca y trabajan de manera coordinada para controlar el procesamiento de información en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal (Stahl, 2009).

En lo que concierne al procesamiento sensorial, se determinó que la NA ayuda en la identificación de estímulos sensoriales, fomentando el estado de alerta/huida, flexibilidad conductual y la activación, funciones fundamentales para moverse en un entorno sensorial complejo y dinámico (Logue y Gould, 2014; Borodovitsyna, *et al.*, 2017). Se ha determinado que es debido a que una elevación de la NA tónica genera mayor flexibilidad en la conducta de monitoreo de la falta de certeza en un animal (Sadacca, *et al.*, 2017).

Receptores Adrenérgicos.

Los receptores adrenérgicos, también llamados noradrenérgicos, cuentan con nueve subtipos de receptores clasificados en tres tipos principales: α_1 , α_2 y β , que se diferencian entre sí por sus características farmacológicas y moleculares (Brueckner, *et al.*, 2013). Cada uno de ellos posee tres subtipos, expresados funcionalmente en mamíferos: α_1 (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}), α_2 (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) y β (β_1 , β_2 , β_3) (Hein, 2001). Estos se encuentran dentro de la categoría de receptores de aminas biogénicas, los cuales pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G de tipo 7TM, es decir, con 7 asas transmembranales que se caracterizan por una porción N-terminal glicosilada en la parte extracelular, así como una porción C-terminal intercelular en el interior celular (Strosberg, 1995).

Estructura y Función de los Receptores Alfa.

Los receptores noradrenérgicos alfa (α_1 y α_2) se encuentran tanto en la periferia (SNP) como en el SNC, por lo que se ven involucrados en diversos procesos fisiológicos del organismo (Hein, 2001; Prokopová, 2010). Este tipo de receptores son los sitios de reconocimiento inicial de una diversidad de células blanco o diana que responden a la estimulación por catecolaminas (Alcántara Hernández y Hernández Méndez, 2018). Además, los receptores alfa son modificados mediante un proceso llamado glucosilación en su proteína, lo cual es esencial para que el receptor se integre adecuadamente y funcione correctamente en la membrana celular (Insel, 1989). Cabe destacar que, los receptores noradrenérgicos alfa tienen una mayor afinidad por adrenalina que por noradrenalina y estos se dividen en receptores α_1 y α_2 (figura 8 y 9, respectivamente; Guillén Meléndez, 2021).

Los noradrenoreceptores alfa 1 cuenta con tres subtipos (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) y están acoplados a proteínas G_q , que se caracterizan por activar la enzima fosfolipasa C y así generar inositol trifosfato (IP_3) y Ca^{2+} (Vega Rivera, *et al.*, 2013). Están altamente distribuidos en células postsinápticas y corticales, cuya activación produce una estimulación excitatoria en la actividad neuronal espontánea (Bylund, 1996). Aunque también se localizan en fibras musculares lisas, vasculares, intestinales y en el músculo cardíaco (Tellez Vargas, 2000). Estos tres subtipos tienen una masa molecular aproximada de 85 KDa (Perez, 2007). La diferenciación entre los receptores de este tipo se determinó por el uso de prazosina y WB4101 (Vega Rivera, *et al.*, 2013). Anteriormente existía una denominación de receptor α_{1C} ; sin embargo, a través de experimentos farmacológicos se determinó que se trataba de α_{1A} y dejó de emplearse esa nomenclatura (Perez, 2007).

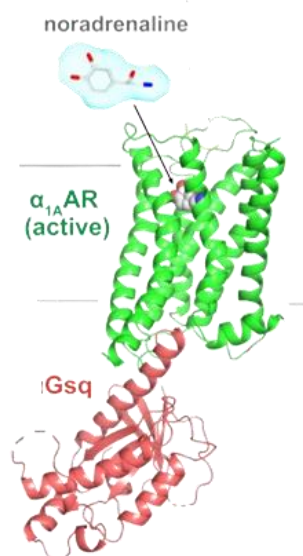


Figura 8. Receptor adrenérgico α_{1A} . Estructuras de microscopía crioelectrónica (crio-EM) del receptor noradrenérgico α_{1A} . Las subunidades del receptor α_{1A} se presentan en tono verde, la proteína G_q en tono rosa, mientras que el ligando endógeno del receptor de noradrenalina se representa en gris (modificado de Toyoda, *et al.*, 2023).

Los noradrenoreceptores alfa 2 se integra por tres subtipos (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) y están acoplados a proteínas G_i , generando una hiperpolarización en la célula por medio de una disminución en la actividad de la adenil ciclasa e inhibición de los canales del calcio (Perez, 2007). Tienen un peso molecular de 70 KDa y se pueden encontrar distribuidas en varias estructuras cerebrales, tal es el núcleo del tracto solitario donde se le atribuye su acción antihipertensiva (Young y Kuhar, 1980). Asimismo, están localizadas en fibras musculares lisas intestinales y vasculares, así como en las terminales nerviosas y las plaquetas (Tellez Vargas, 2000).

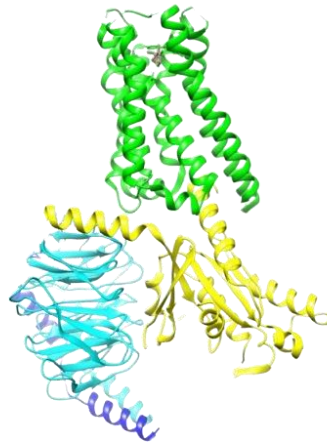


Figura 9. Receptor adrenérgico α_{2B} . Estructura molecular del receptor α_{2B} con la proteína G_i obtenida a partir de criomicroscopía electrónica. En donde el receptor α_{2B} se encuentra de color verde, la proteína G con las subunidades α , β y γ , están en tono cian y azul oscuro respectivamente (Modificado de Yuan, *et al.*, 2020).

Estos fueron caracterizados inicialmente como receptores presinápticos que actuaban como un mecanismo de retroalimentación negativa que controlaba la liberación de noradrenalina (Hein, 2001; Tellez Vargas, 2000). Esto se debe a que, al tener concentraciones altas de NA en el espacio sináptico, cierta cantidad de NA interactúa con los receptores presinápticos α_2 para reducir la transmisión noradrenérgica, principalmente el α_{2A} y α_{2C} (Hein, 2001; Vega Rivera, *et al.*, 2013). Sin embargo, se determinó que también está implicado de igual modo en funciones postsinápticas y se ve implicado en la homeostasis de la presión sanguínea (Guillén Meléndez, 2021). En cuanto a los subtipos de los receptores α_2 se diferencian entre sí porque los receptores α_{2A} son responsables

de la acción antihipertensiva central de clonidina y moxonidina, mientras que la estimulación de los receptores α_{2B} induce una vasoconstricción temporal (Hein, 2001).

Los receptores noradrenérgicos α_1 y α_2 al ser estimulados amplifican la hiperactividad locomotora modulada por la dopamina (Jiménez Rivera, *et al.*, 2006). Estos dos tipos de receptores presentan diferencias entre sí por varias cuestiones (tabla 2), como la farmacología (agonistas), estructura molecular, ubicación y los niveles de glicosilación (Szabadi y Bradshaw, 1987; Insel, 1989).

Tabla 2.

Diferencias y semejanzas entre los receptores noradrenérgicos alfa

Características	α_1	α_2
Ubicación	Músculo liso vascular, músculo esquelético, músculo cardíaco.	Membrana presináptica y postsinápticas de células nerviosas, tejidos efectorios.
Respuesta a la activación	Estimula la fosfolipasa C, generando IP ₃ y DAG, aumentando calcio intracelular.	Inhibe la adenilato ciclasa, reduciendo la producción de AMP cíclico.
Segundos mensajeros	IP ₃ y DAG.	IP ₃ y DAG, con efectos en la liberación de calcio intracelular y activación de la PKC.
Agonistas	Fenilefrina, oximetazolina.	Clonidina, metildopa.
Antagonistas	Prazosina, terazosina.	Yohimbina, atipamezole.

(Moroni, *et al.*, 1983; Ciranna, *et al.*, 2000; Hein, 2001; Veldkamp, *et al.*, 2001; Vega Rivera, *et al.*, 2013).

Nota: Se hace una comparativa detallada de los receptores noradrenérgicos alfa.

Estructura y Función de los Receptores Beta.

Los receptores noradrenérgicos beta (figura 10) tiene tres subtipos (β_1 , β_2 , β_3) y se encuentran acoplados a proteínas G_s, teniendo un efecto estimulante generando una activación de la adenil ciclasa (Perez, 2007; Vega Rivera, *et al.*, 2013). Aunque recientemente se determinó que el subtipo β_2 está acoplado a proteína G_i, originando una inhibición en la neurotransmisión sináptica

utilizando la vía de la adenilciclasa (Charroo Portilla, *et al.*, 2006; Xu, *et al.*, 2020). En la actualidad, los tres subtipos de receptores noradrenérgicos β están funcionalmente presentes en mamíferos (Strosberg, 1995).

Los receptores beta inicialmente se identificaron dos subtipos de receptores beta: β_1 y β_2 , en donde la diferencia radicaba en la afinidad por la adrenalina en una relación 1:100 respectivamente (Alcántara Hernández y Hernández Méndez, 2018). Después se descubrió un tercer subtipo, el cual era de gran interés y se consideraba atípico porque es insensible a los antagonistas β_1 y β_2 (Xu, *et al.*, 2020). Experimentalmente se demostró que hay más variedad estructural a nivel molecular entre estos dos receptores (Venter y Fraser, 1983).

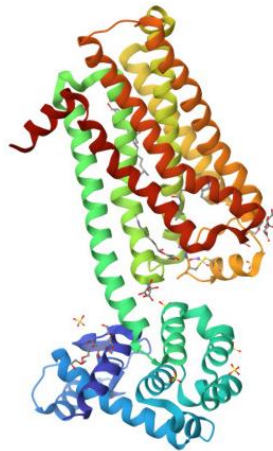


Figura 10. Receptor adrenérgico β_1 . Estructura molecular del receptor adrenérgico β_1 . Las diferentes subunidades del receptor se encuentran de color rojo, naranja, amarillo y tonalidades verdes, mientras que las tonalidades azules representan las subunidades de la proteína G_s (Xu, *et al.*, 2021)

La distribución de los subtipos de los receptores β en los organismos es distinta, esto les confiere funciones específicas a dichos receptores, aunque se encuentran en mayoritariamente en la postsinápsis (Vega Rivera, *et al.*, 2013). En el caso de los β_1 se pueden encontrar en el músculo cardíaco; los β_2 en músculo liso, estriado, hígado y linfocitos; y los β_3 en tejido graso (Tellez Vargas, 2000). El receptor β_2 provoca la relajación de los bronquios y del músculo liso uterino, así como la vasodilatación en el músculo esquelético, glucogenólisis y un aumento en la liberación de noradrenalina de las terminales nerviosas simpáticas (Guillén Meléndez, 2021). Por otro lado, el receptor β_3 es fundamental para regular el gasto de energía y desencadena principalmente la lipólisis (Guillén Meléndez, 2021).

Los integrantes de los receptores β son homólogos, en donde el 50% de su secuencia de aminoácidos general es idéntica entre ellos y un 90% si se comparan los siete segmentos hidrófobos

(Strosberg, 1995). Además, estructuralmente los sitios de unión de catecolaminas son idénticas entre los β_1 y β_2 , pero su diferencia radica en la forma y propiedades electrostáticas de los vestíbulos extracelulares (Xu, *et al.*, 2020). La diferencia entre los tres receptores es por los bucles intracelulares i3 e i4 (figura 11), puesto que el β_3 solo presentaba algunos residuos de treonina (Thr o T) y serina (Ser o S) en comparación con β_1 y β_2 (Strosberg, 1995).

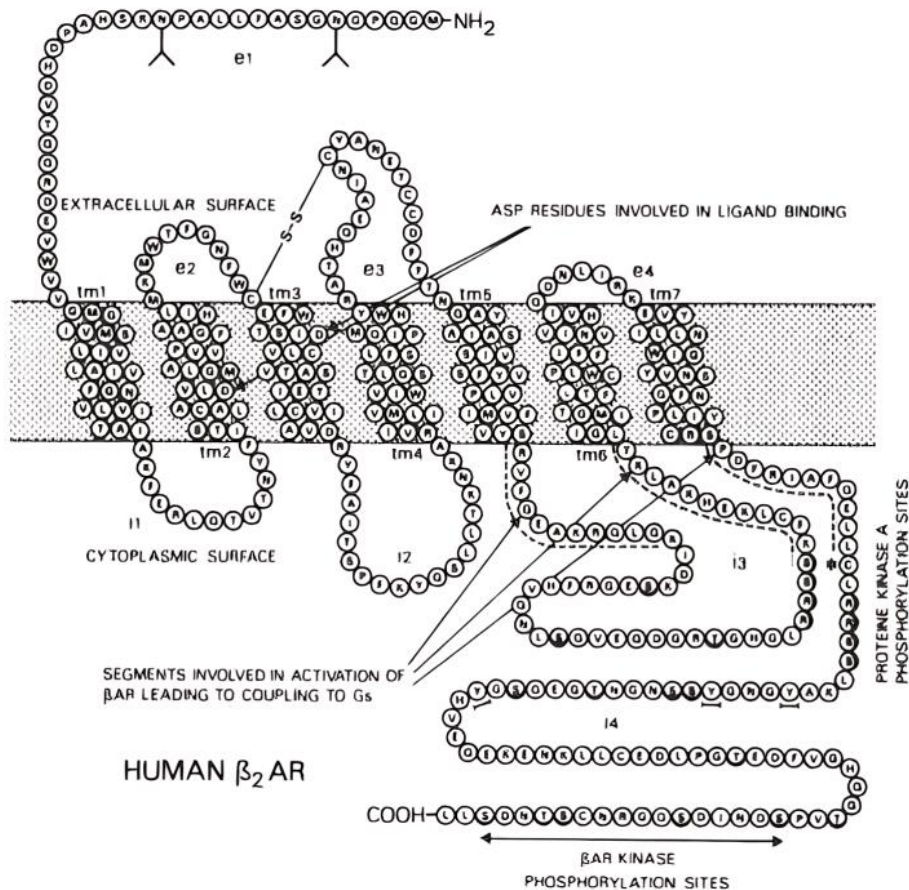


Figura 11. Representación de la estructura primaria del receptor adrenérgico β_2 . Se destaca la importancia de las asas intracelulares i3 e i4, exhibiendo una atención particular en la región izquierda de la figura. Esta sección revela la presencia específica de residuos de treonina (T) y serina (S). La nomenclatura de una sola letra se emplea para distinguir estos residuos, siendo cruciales para diferenciar los receptores β_1 , β_2 y β_3 . La variabilidad en estos residuos en los bucles i3 e i4 puede ser determinante para las propiedades funcionales y farmacológicas únicas de cada subtipo de receptor β (Tomada de Strosberg, 1995).

Antecedentes Específicos

Interacción de la Norepinefrina en las Corrientes GABAérgicas

La norepinefrina tiene diversas funciones en el SNC, entre ellas es la modulación de las corrientes GABAérgicas en la corteza cerebral a través de los receptores adrenérgicos (Moroni, *et al.*, 1983;

Jeng y Wang, 1998). La inervación noradrenérgica de la corteza cerebral modula la actividad de las neuronas GABAérgicas (Moroni, *et al.*, 1982). Los efectos pueden ser para la liberación o la inhibición del neurotransmisor GABA, se ha investigado en ratones y cobayos (Beani, *et al.*, 1986).

En cuanto a la liberación, se ha demostrado que la NA evoca este efecto en cortes de cerebro de rata hembra (Fiber y Etgen, 1997). Asimismo, se ve este proceso de liberación cuando el sistema endocannabinoide participa en el sistema NAérgico (Silva Martins, *et al.*, 2018). También se dice que la NA participa en el hipotálamo con la modulación de liberación sináptica de GABA y glutamato (Cartford, *et al.*, 2004; Di y Tasker, 2004). La liberación parece deberse a la interacción de la NA con sus β receptores (Cheun y Yeh, 1996; Wang, *et al.*, 2000). Aunque también puede deberse a los receptores noradrenérgicos α_1 (Chong, *et al.*, 2004; Aroniadou Anderjaska, *et al.*, 2007).

En lo que concierne al segundo caso, el equipo de Peris, *et al.*, (1987) determinó que la NA endógena tiene la capacidad de inhibir la liberación de GABA en la corteza cerebral. La interacción de NA con sus receptores adrenérgicos α_{2A} puede provocar una inhibición en la liberación del neurotransmisor GABA (Chong, *et al.*, 2004; Nakamura, *et al.*, 2013).

La NA en las corrientes GABAérgicas tiene diferentes efectos, por ejemplo, la NA en las neuronas de los núcleos vestibulares de la rata tiene una disminución de las corrientes en un 42%, sin embargo, en otro 40% se potenció la inhibiciones mediadas por GABA (Di Mauro, *et al.*, 2008). En otro experimento, se llegó a la misma conclusión, solo que fue de un 50% de las neuronas del núcleo rojo potenciaron a GABA, mientras que la otra mitad lo disminuyó (Ciranna, *et al.*, 2000). De la misma manera, se encontró que las respuestas de la NA en GABA es diferente en donde actúe, puesto que en los núcleos *interpositus* medial y posterior hubo una disminución en la corriente GABAérgica, mientras que en núcleo *interpositus* anterior hubo una potenciación (Di Mauro, *et al.*, 2013).

Por otro lado, las neuronas del hipotálamo lateral en presencia de NA parecen potenciar la respuesta inhibitoria frente a la estimulación con GABA en la mayoría de los casos estudiados (69%; Sessler, *et al.*, 1988). En la zona del hipotálamo, el núcleo tuberomamilar, deprime las corrientes postsinápticas inhibitorias GABAérgicas (Nakamura, *et al.*, 2013). Se ha determinado que la síntesis de GABA puede estar modulada por la NA en los circuitos centrales de estrés límbico (Herman, *et al.*, 2003).

Cabe destacar que, en algunos estudios se ha reportado que los estrógenos se ven involucrados en la modulación de la NA sobre las neuronas preópticas GABA (Herbison, 1997). Así como esto, Herbison, *et al.*, (1989) sugieren que la actividad GABAérgica está siendo modulada por estrógenos como por la NA en zona preóptica medial de rata.

Ahora bien, se han estudiado diferentes zonas del cerebro donde haya una modulación de las corrientes GABAérgicas por parte de la NA, aunque la mayor parte de investigaciones se han realizado en las células cerebelosas de Purkinje (Hirono y Obata, 2006). Al utilizar desmetilimipramina, un inhibidor de NA, se potenció las depresiones mediadas por GABA en las neuronas cerebelosas de Purkinje (Wang, *et al.*, 2000). En otros términos, la NA reduce la actividad de las corrientes GABAérgicas en estas células. En años posteriores, se concluyó que la NA en las células cerebelosas de Purkinje tiene un efecto inhibitorio en la liberación de GABA en las terminales presinápticas (Hirono, *et al.*, 2017).

En el caso de las implicaciones que tiene la NA en las corrientes GABAérgicas de las neuronas piramidales de la CA, se conoce poco. En esta área, específicamente la capa II/III, se encontró que la NA deprime la inhibición apical, aunque potencia la basal en las dendritas de las neuronas piramidales (Salgado, *et al.*, 2011). De la misma forma, Salgado, *et al.*, (2012) determinaron que la NA facilita la inhibición lateral por la modulación de GABA en neuronas piramidales corticales, mejorando la percepción y unión sensorial.

En el contexto de la presente investigación, se destaca el papel crucial de la NA en la regulación de las corrientes GABAérgicas en el sistema nervioso central. La interacción de la NA con receptores adrenérgicos permite una influencia bidireccional en la liberación de GABA en diversas regiones cerebrales. Esta capacidad de modulación en distintas áreas cerebrales sugiere una función compleja y multifacética de la NA en la regulación de la actividad neuronal. Estos descubrimientos resaltan la importancia de comprender en detalle los mecanismos subyacentes mediante los cuales la NA afecta la función cerebral, lo que podría tener importantes implicaciones en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos y en la comprensión de los procesos cognitivos y emocionales.

Justificación

La presente investigación aborda la modulación diferencial de la norepinefrina en las corrientes GABAérgicas de las neuronas piramidales en la corteza auditiva de ratas pre-púberes, la cual es de suma relevancia tanto desde una perspectiva práctica como teórica en el campo de la biología y

la neurociencia. Puesto que, la corteza auditiva, el sistema GABAérgico y la influencia de la norepinefrina desempeñan roles fundamentales en la integración y discriminación de la información del entorno. Esta investigación se propone explorar en detalle la interacción entre estos componentes en etapas pre-puber, elucidando sobre los mecanismos que subyacen a la percepción auditiva en el cerebro.

La corteza auditiva desempeña un papel central en el procesamiento de señales sonoras y su organización neuronal es fundamental para discriminar y priorizar la información auditiva. La noradrenalina, al estar involucrada en la regulación de la atención y la plasticidad sináptica, se presenta como un factor clave en la modulación de la actividad neuronal en esta área cerebral, influyendo en la percepción y el procesamiento del sonido. También se trata de comprender cómo la noradrenalina influye en la actividad de estas neuronas, ya que podría tener implicaciones significativas durante la práctica clínica, ya que esto podría abrir nuevas posibilidades en el tratamiento de trastornos relacionados con la audición, como el tinnitus (zumbido en los oídos) o hipoacusia (disminución de la audición).

En cuanto a la metodología propuesta en esta investigación se involucra el análisis electrofisiológico mediante el patch-clamp y el registro electrofisiológico en rebanada. Estas técnicas permiten medir las corrientes iónicas en las neuronas en tiempo real, lo que garantiza la obtención de datos precisos y confiables sobre la modulación de las corrientes GABAérgicas por parte de la norepinefrina. Además, el uso de ratas pre-púberes como modelo biológico para estudiar los complejos mecanismos neuronales en la corteza auditiva, que resulta difícil de abordar directamente en seres humanos. En conjunto, esta investigación pretende contribuir significativamente al entendimiento de la modulación auditiva y sus implicaciones clínicas y teóricas en el campo de la biología y la neurociencia.

Planteamiento del Problema

En el campo de la neurofarmacología, se ha observado que la noradrenalina (norepinefrina) desempeña un papel crucial en la modulación de las corrientes GABAérgicas en el SNC. A pesar de que numerosos estudios han investigado esta interacción en modelos animales adultos, existe una brecha de conocimiento en cuanto a cómo la noradrenalina influye en las corrientes GABAérgicas en ratas pre-púberes. La pubertad es una etapa de desarrollo neural crítica, y comprender cómo la noradrenalina afecta a las corrientes GABAérgicas en este período podría

proporcionar información esencial sobre el funcionamiento del sistema nervioso en etapas tempranas del desarrollo.

La hipótesis planteada en esta investigación se basa en varios factores interrelacionados: primeramente, se ha observado que la NE desempeña un papel crucial en la modulación de las corrientes GABAérgicas en el sistema nervioso central, lo que sugiere que podría tener efectos diferenciados sobre estas corrientes en distintas regiones cerebrales. Asimismo, la pubertad representa una etapa crítica de desarrollo neural durante la cual la NE puede influir de manera significativa en las corrientes GABAérgicas, lo que tiene implicaciones importantes para la función cerebral en la adolescencia y en periodos posteriores del desarrollo del individuo.

La falta de información limitada específica sobre cómo la NE afecta a las corrientes GABAérgicas en ratas pre-púberes nuestra comprensión de los mecanismos neurofarmacológicos subyacentes y sus posibles implicaciones para la salud mental en la adolescencia, ya que se ha determinado que la NA y las corrientes GABAérgicas se ven implicadas en la depresión y en la esquizofrenia, así como en el trastorno del déficit de atención observado en niños y adolescentes. Además, las corrientes GABAérgicas son fundamentales en la regulación de la excitabilidad neuronal y en la modulación del tono general del sistema nervioso, es lógico enfocarse en esta vía particular para comprender mejor cómo la noradrenalina puede influir en el funcionamiento cerebral durante este período crítico de desarrollo neurológico.

Comprender el efecto modulador de la NA, puede abrir una línea de investigación para la creación de fármacos que tengan como diana los receptores GABAérgicos o incluso los mismos receptores a la NA, que se ven involucrados en padecimientos como la depresión y esquizofrenia. De la misma manera, se deberán considerar factores de dosificación de noradrenalina a suministrar y el área específica del cerebro bajo estudio, en nuestro caso fue 300 nm y la corteza auditiva respectivamente.

Hipótesis

La aplicación de NE 300 nM aumenta la corriente postsináptica inhibitoria de tipo GABAérgica en las neuronas piramidales ubicadas en la capa II/III de la corteza auditiva de las ratas pre-púberes.

Objetivos

Objetivo General

Caracterizar el efecto modulador de la norepinefrina a la concentración de 300 nM sobre las corrientes GABAérgicas en las neuronas piramidales de la capa II/III en la corteza auditiva de la rata pre-puber.

Objetivos Particulares

Los siguientes objetivos particulares se realizarán en rebanadas de cerebro de ratas prepuberes, en la región de la corteza auditiva:

1. Aislar farmacológicamente la actividad GABAérgica de la corteza auditiva de la rata mediante el uso de DNQX y ácido kinurénico.
2. Determinar el efecto de la norepinefrina a la concentración de 300 nM sobre las corrientes GABAérgicas producidas por pulsos eléctricos.
3. Analizar el efecto de la norepinefrina sobre la actividad GABAérgica.

Material Y Métodos

Ubicación Espaciotemporal

Esta investigación fue realizada en el laboratorio de Biología Interactiva en la Facultad de Biología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla durante el periodo 2022-2023.

Estrategia de Trabajo

Para este trabajo de tesis se debió aprender primeramente el manejo animal, cuya habilidad se adquirió en el Bioterio Claude Bernard de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Al mismo tiempo, se adquirieron los conocimientos de las técnicas *Patch Clamp* y la manera de realizar los registros electrofisiológicos de las neuronas. Una vez completado este proceso, se inició con el trabajo experimental probando el efecto de la norepinefrina sobre las corrientes GABAérgicas.

Preparación

Se utilizó la preparación de rebanadas de cerebro de la corteza auditiva de la rata descrita previamente (Flores Hernandez, *et al.*, 2009; Salgado, *et al.*, 2012), la cual se detalla a continuación: las ratas fueron anestesiadas con isoflurano (Salgado, *et al.*, 2012) y posteriormente fueron decapitadas, se obtuvo el cerebro y se sumergió en solución salina a 4°C, cuyo contenido fue (en mM): 126 NaCl, 3 KCl, 1.5 MgCl₂, 1.5 CaCl₂, 25 NaHCO₃, y 11 glucosa (pH 7.4 con NaOH, 300 ± 5 mOsm/L; saturada con 95% O₂ y 5% CO₂). Usando un vibratomo (Ted Pella, Reading CA), se obtuvieron rebanadas cerebrales de 270µM de espesor, correspondientes a la corteza auditiva (área primaria). Las rebanadas fueron inmediatamente sumergidas en la solución fisiológica al menos una hora, antes de ser usadas para el registro electrofisiológico, a una temperatura de 25°C.

Registros Electrofisiológicos

Para el registro electrofisiológico, las rebanadas se mantuvieron en una cámara de inmersión, las células piramidales de la capa II/III se visualizaron usando un microscopio (Olympus BX6) con filtro infrarrojo y con la óptica de contraste diferencial. Las neuronas se seleccionaron de forma visual por su forma piramidal y por su dendrita apical pronunciada ubicadas en las capas II/III de la corteza auditiva primaria (Salgado, *et al.*, 2012).

Los registros electrofisiológicos se realizaron usando micropipetas de borosilicato, con una resistencia de 3-5 MΩ (Sutter instruments P97; Salgado, *et al.*, 2012). Los electrodos se llenaron con una solución cuyo contenido fue (en mM): 100 CsCl, 5 ácido tetra acético K 1,2-bis(2-aminofe-

noxi)etano-N,N,N',N' (BAPTA-K), 1 lidocaína N-etilbromuro (QX-314), 1 MgCl₂, 10 ácido 4-(2-Hidroxi)etil)piperazina-1-etanosulfónico (HEPES), 4 glutatión, 1.5 adenosina trifosfato de magnesio (ATPMg₂), 20 fosfocreatina. La solución se ajustó a pH 7.3 y con una osmolaridad de 275 ± 5 mOsm/L (Flores Hernandez, *et al.*, 2009; Salgado, *et al.*, 2012).

Los registros intracelulares en la configuración de “célula completa”, en la modalidad de fijación de voltaje (*Patch Clamp*), se realizaron mediante un amplificador (Multiclamp 700B). La resistencia de acceso fue monitoreada aplicando un pulso de voltaje de -2 mV a lo largo de los experimentos. No se aceptaron experimentos en donde ésta se modificó más del 20%. Los registros se digitalizaron y almacenaron en un disco de computadora utilizando una interface analógica/digital Digidata 1440 (Axon Instruments) con una frecuencia de adquisición a 10 KHz (programa clampex). Los estímulos extracelulares se realizaron por medio de electrodos bipolares concéntricos de 50 µm de diámetro (FHC), lo cuales estaban dentro de micropipetas de borosilicato llenados con solución externa y acoplados a una unidad de aislamiento (A365, WPI) y un estimulador (DS8000, WPI).

Para estudiar la transmisión sináptica GABAérgica, a la solución extracelular se le añadió 6,7-dinitroquinoxaline-2,3-dione (DNQX, 10 µM) y ácido kinurénico (2 mM) (Salgado, *et al.*, 2012) para bloquear los receptores del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) y N-metil-D-aspartato (NMDA), respectivamente (condición control).

Técnica de Pulso Pareado.

Para estudiar las corrientes postsinápticas inhibitoras (IPSCs, por sus siglas en inglés) se utilizó el protocolo electrofisiológico de pulso pareado, el cual consiste en aplicar dos estímulos eléctricos idénticos (duración: 90-180 µs, intensidad: 10-50 µA) separados por un intervalo de 50 ms y repitiéndose cada diez segundos (Flores Hernandez, *et al.*, 2009; Salgado, *et al.*, 2012) con los electrodos de estimulación anteriormente descritos. Mediante esta técnica se estudió el efecto de la NE 300 nM sobre la transmisión sináptica GABAérgica registrada en neuronas piramidales de la capa II/III de la corteza auditiva, midiendo la amplitud al pico de cada una de las corrientes producidas por los estímulos eléctricos descritos anteriormente y comparando estas amplitudes en las distintas condiciones farmacológicas. El voltaje de mantenimiento de la membrana celular de las neuronas registradas fue de -70 mV (V_m).

Procesamiento de Datos (Estadística a Aplicar) y Presentación de Resultados.

La línea basal, se determinó estadísticamente, midiendo la amplitud de la corriente en respuesta al primer estímulo y promediando cada minuto de registro; para ello, se utilizó la prueba de ANOVA de medidas repetidas, y en caso de no encontrar diferencias significativas en la amplitud de las corrientes obtenidas, se tomaron como respuestas sinápticas en condiciones control o línea basal. Los datos se presentaron como la media \pm error estándar de la media.

Consideraciones Éticas

Los procedimientos fueron llevados a cabo de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana para el cuidado y uso de animales de laboratorio (NOM-062-ZOO-1999).

Resultados

Generación de las Corrientes GABAérgicas

Se registraron un total de 18 neuronas de la corteza auditiva de la rata capa II/III. Estas neuronas se obtuvieron de 12 ratas de la cepa Sprague Dawley, de las cuales 6 pertenecían al grupo de edad entre 17 a 21 días postnatales y 6 al grupo de edad entre 24 y 27 días posnatales.

Las corrientes postsinápticas inhibitoras de tipo GABAérgicas fueron provocadas por la aplicación de estímulos eléctricos pareados con una intensidad de corriente que osciló entre 10 a 50 μ A y separados por un tiempo de 50ms cada 10 segundos. Para la aislar la corriente GABAérgica se empleó herramientas farmacológicas aplicando en la solución de registro DNQX y ácido kinurénico para bloquear corrientes generadas por la activación de los receptores AMPA/kainato y NMDA respectivamente. El registro basal se consideró cuando no se observó variación entre la amplitud al pico de la primera corriente generada por los estímulos eléctricos. Se tomaron 10 minutos en condiciones control.

El efecto de la norepinefrina (NE) 300 nM se determinó tomando en cuenta 10 minutos de registro posterior a 20 minutos del inicio de la aplicación de la NE. Después de 30 minutos de la aplicación de NE se procedió a lavar el efecto removiendo la NE del medio y solo dejando la solución extracelular. El tiempo total de la etapa del registro electrofisiológico fue de 80 minutos o más en cada una de las células registradas. En todo momento de la grabación del registro electrofisiológico, las soluciones estuvieron suplementadas con DNQX y ácido kinurénico.

Se generaron corrientes GABAérgicas con una amplitud al pico entre 136 a 700 pA (figura 12a, b), en condiciones control. En cada una de las células se aplicó la prueba estadística de ANOVA de una sola vía para comprobar que durante los 10 minutos de control no se presentará cambios significativos. En la figura 12c se muestra el ejemplo de una célula con una $p= 0.638$ lo cual demuestra que durante los 10 minutos de registro electrofisiológico en condiciones control, no se presentaron cambios significativos en las corrientes generadas por la estimulación eléctrica.

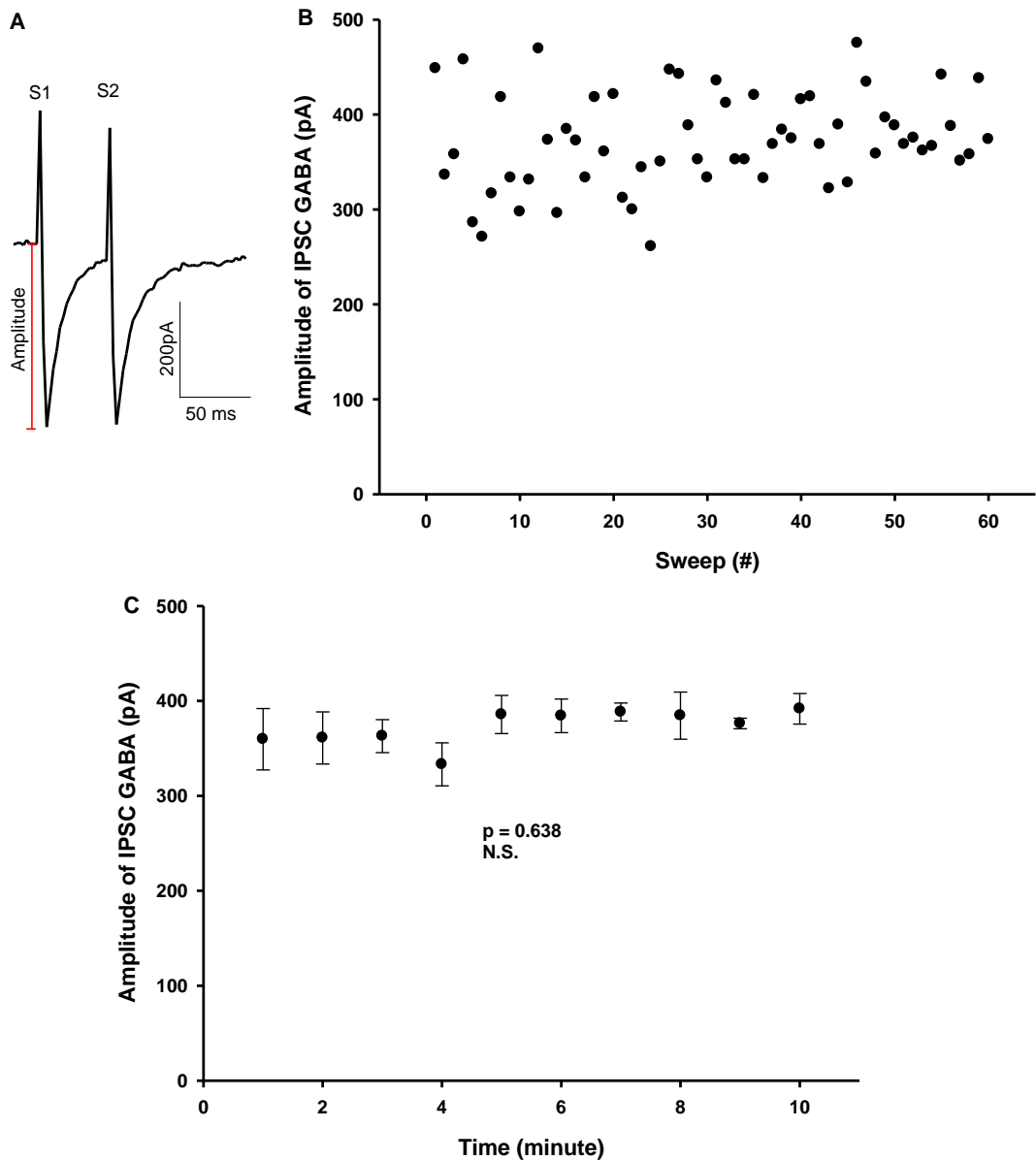


Figura 12. Corrientes postsinápticas inhibitoras (IPSC) de tipo GABAérgica. **A.** Trazos representativo del pulso pareado en donde se observa la generación de la corriente GABAérgica por cada pulso eléctrico aplicado. Se muestra la medición de la amplitud de la primera corriente al pico. **B.** Trazos que representan la amplitud de la primera corriente al pico durante las condiciones control. **C.** Curso temporal en condiciones control. Se agrupó los trazos por cada minuto (6 trazos por minuto) y se aplicó la prueba estadística de ANOVA de una solo vía a todos los minutos.

No se observó diferencia significativa durante la etapa control ($p=0.638$).

Efecto de la Aplicación de Norepinefrina 300 nM

El efecto de la aplicación de NE sobre la corriente GABAérgica se analizó al pico de la primera corriente GABAérgica generada por la estimulación eléctrica. En algunas neuronas registradas hubo una disminución y en otras neuronas se observó un aumento de las corrientes GABAérgicas

por la aplicación de NE 300 nM. En un grupo de neuronas se observó una disminución de las corrientes GABAérgicas (figura 13) con una media de $16.2 \pm 4.63\%$, dicho efecto fue reversible durante la etapa del lavado posterior a 15 minutos. El efecto fue lavado en al menos un 90% en todas las células registradas. En otro grupo de neuronas, el efecto de NE generó un incremento de las corrientes GABAérgicas (figura 14) con una media de $41.41 \pm 13.42\%$. Este efecto fue revertido en un 100% después 20 minutos durante la etapa de lavado (figura 15A). Estos resultados sugieren un efecto dual de la NE 300 nM sobre las corrientes GABAérgicas generadas en las células piramidales de la capa II/III de la corteza auditiva de la rata en edades tempranas del desarrollo.

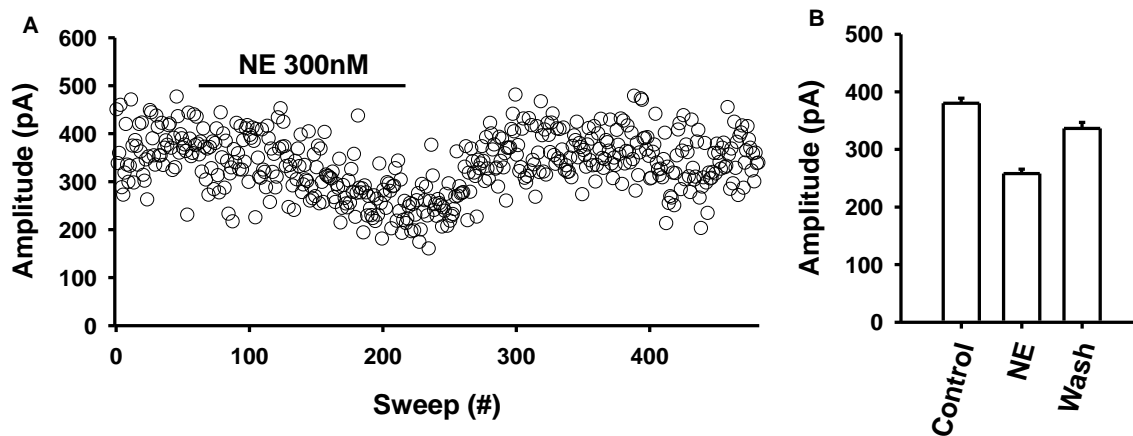


Figura 13. NE disminuye la corriente GABAérgica. A. Curso temporal del registro electrofisiológico de una neurona, en donde se observa la etapa del control, la aplicación de NE 300 nM y la etapa del lavado. Cada círculo representa la amplitud de la primera corriente al pico de tipo GABAérgica durante las tres etapas. **B.** Resumen del efecto de la NE 300 nM en la neurona registrada electrofisiológicamente. En condiciones control la amplitud de la corriente fue de 380.32 ± 8.52 pA, con la aplicación de NE 300 nM la amplitud de la corriente se redujo a 257 ± 7.57 pA y el lavado revirtió el efecto en un 90% resultando la amplitud de la corriente en un 336.59 ± 10.39 pA.

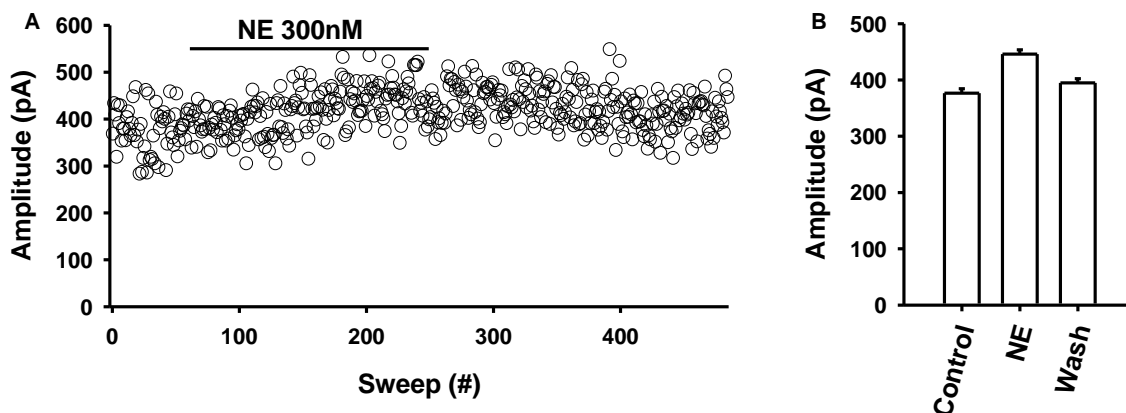


Figura 14. NE aumenta la corriente GABAérgica. **A.** Curso temporal del registro electrofisiológico de una neurona, en donde se observa la etapa del control, la aplicación de NE 300 nM y la etapa del lavado. Cada círculo representa la amplitud de la primera corriente al pico de tipo GABAérgica durante las tres etapas. **B.** Resumen del efecto de la NE 300 en la neurona registrada electrofisiológicamente. En condiciones control la amplitud de la corriente fue de 376.56 ± 7.95 pA, con la aplicación de NE 300 nM la amplitud de la corriente aumentó a 445 ± 7.62 pA y el lavado revirtió el efecto en un 100% resultando la amplitud de la corriente en un 394.82 ± 7.43 pA. Prueba ANOVA de una vía, posprueba de Tukey entre el control y el efecto existe una $p < 0.001$ y entre el efecto y el lavado la $p < 0.001$. Entre el control y lavado la $p = 0.218$ por lo tanto no hay significancia.

La aplicación de NE 300 nM tiene un efecto dual dependiente de la edad en la corteza auditiva de la rata.

Se agrupó el efecto de la NE 300 nM de acuerdo con las edades de las ratas utilizadas en la tesis (figura 15). Estos resultados nos muestran que la mayoría de las neuronas registradas en edades de 17 a 21 días (6 de 8) presentan una disminución de la corriente, mientras que la mayoría de las neuronas registradas en edades de 24 a 27 días (9 de 10) presentan un aumento de la corriente. Se registraron por lo menos dos neuronas de cada rata aplicando la NE 300 nM, excepto en las edades 19 y 21, en donde solo se registró una neurona. Por lo anterior no podemos sugerir que el efecto dual se debe a las diferentes edades, pero si podemos sugerir que la NE podría estar actuando sobre diferentes tipos de sus propios receptores. La expresión de dichos receptores tiene una relación con las diferentes edades de desarrollo de los mamíferos.

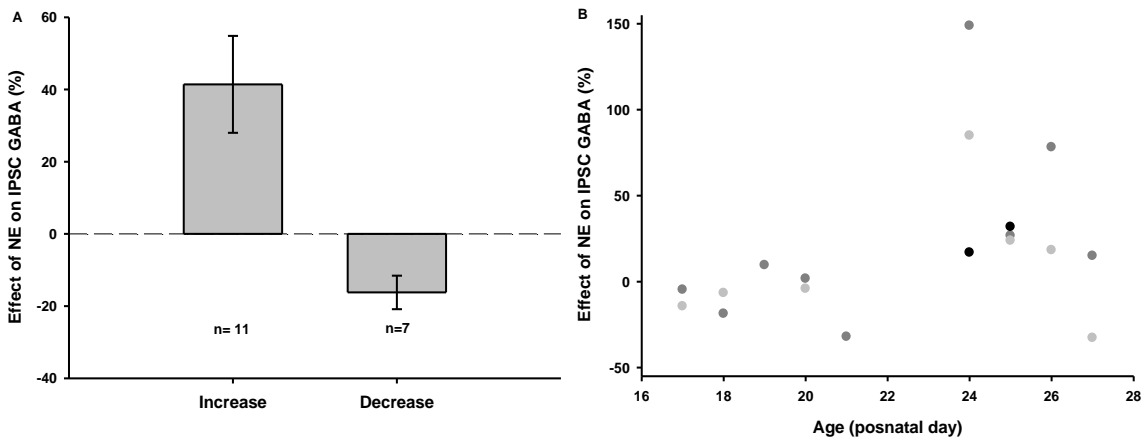


Figura 15. Resumen del efecto de NE 300 nM sobre diferentes edades de la rata. **A.** Se determinó la media \pm el error estándar de la media de todas las neuronas en donde se observó un incremento de la corriente GABAérgica producido por la aplicación de NE 300 nM. Lo mismo se realizó en las neuronas en donde se observó una disminución. No se tomó en cuenta la edad de la rata para este análisis. **B.** Se agruparon los efectos por las edades de las ratas observándose que 6 de 8 neuronas registradas entre las edades 17 a 21 días postnatales presentaron una disminución de la corriente GABAérgica. Los puntos de diferente tonalidad en la escala de grises indican neuronas registradas de diferentes ratas. Por otro lado, en el grupo de edad de 24-27 días posnatales, 9 de 10 neuronas piramidales presentaron un aumento de la corriente GABAérgica durante la aplicación de NE 300 nM.

Discusión

Los registros control no mostraron cambios significativos en las corrientes generadas por la estimulación eléctrica, lo que permitió establecer una línea basal confiable y comprender mejor el comportamiento electrofisiológico bajo condiciones control. Con respecto a la elección de un periodo de 10 minutos como duración del control, éste se basó en estudios anteriores que han demostrado la estabilidad de las respuestas electrofisiológicas durante dicho intervalo de tiempo.

Ahora bien, el efecto de la norepinefrina sobre las corrientes GABAérgicas puede ser el potenciar o deprimirla (Mouly, *et al.*, 1995), como resultó en esta experimentación que se realizó sobre las neuronas piramidales de la capa II/III de la corteza auditiva. Esta dualidad puede ser por la activación de los receptores diana de la NE, pues se ha demostrado que dependiendo del receptor que se active (α o β) se tiene un efecto distinto en la corriente postsináptica inhibitoria, ya que estos dos receptores lo modulan a nivel presináptico influyendo en la liberación del neurotransmisor GABA (Araneda y Firestein, 2006) o incluso a nivel postsináptico a través de segundos mensajeros.

Los receptores adrenérgicos α_1 que se encuentran en el soma o en las dendritas de las neuronas GABAérgicas se activan con la NE y provocan un aumento en las corrientes postsinápticas inhibitorias de gran amplitud (Baba, *et al.*, 2000). Asimismo, Liu, *et al.*, (2011) concluyeron que existe un aumento en las corrientes postsinápticas inhibitorias por la interacción de la NE con sus receptores α_1 . De la misma manera, se ha dilucidado que los receptores adrenérgicos α_1 al unirse con su ligando, NE, se ven implicados en un aumento de la corriente inhibitoria provocada por el neurotransmisor GABA (Kumamoto, 2019). En conjunto, estos resultados indican que los adrenoreceptores α_1 aumentan la frecuencia de las corrientes postsinápticas inhibitorias (IPSC) por la despolarización de las neuronas GABAérgicas en la parte presináptica (Kyu Han, *et al.*, 2002).

Además, se ha demostrado que los receptores β al ligarse con la NE tienen la capacidad de potenciar las corrientes GABAérgicas (Cheun y Yeh, 1996; Saitow, *et al.*, 2000). En este sentido, se ha declarado que la NE aumenta las corrientes sinápticas inhibitorias por medio de la vía dependiente de los adrenoreceptores β (Hirono y Obata, 2006). Siguiendo con esta idea, al bloquear los receptores α_1 y α_2 , los receptores β son activados por la NE, potenciando y mejorando las corrientes postsinápticas inhibitorias (Nai, *et al.*, 2009).

Sin embargo, otros estudios han reportado que, al suministrar agonistas de los receptores β , como el isoproterenol, no repercute en el efecto sobre la corriente GABAérgica (Araneda y

Firestein, 2006). Un estudio posterior tuvo el mismo efecto, en donde también se le colocó el agonista isoproterenol, resultando en ningún efecto sobre la amplitud de las IPSC (Nakamura, *et al.*, 2013).

En lo que respecta a la depresión de las corrientes postsinápticas inhibitorias por GABA se debe a los receptores adrenérgicos α_2 . Este adrenoreceptor se ha visto implicado en disminuir la liberación de ciertos neurotransmisores, como GABA, tanto en sinapsis centrales como periféricas (Docherty, 1998). Kyu, *et al.*, (2002) con sus estudios experimentales, demostraron que la NE disminuye la frecuencia de las IPSC's por medio de los receptores α_2 . Al siguiente año, Matsuo, *et al.*, (2003) determinaron que la NE, al activar los receptores adrenérgicos α_2 tiene un efecto inhibitor sobre la liberación de GABA desde terminales neuronales. También Hirono y Obata (2006) con sus experimentos observaron que al activar los receptores adrenérgicos α_2 reducen las corrientes postsinápticas inhibitoras, ya que existe una supresión de la activación presináptica en los dominios del soma y de las dendritas.

De la misma manera, Nai, *et al.*, (2010) concluyeron que la NE al interactuar con los receptores adrenérgicos α_2 hiperpolarizaran y disminuyen la descarga de las células granulares de los bulbos olfatorios. En otros términos, la activación de los receptores adrenérgicos α_2 son los responsables de disminuir la inhibición de las corrientes GABAérgicas. Además, Nakamura, *et al.*, (2013) llegaron a la misma conjetura, pues de acuerdo con sus resultados se observó que al aplicar la NE se inhibe la liberación de las vesículas de las terminales presinápticas de las neuronas GABAérgicas a través de la activación de los receptores α_2 . Sin embargo, un estudio hecho por Kumamoto (2019) determinaron que los adrenoreceptores α_2 se ven implicados en el aumento de las corrientes GABAérgicas.

Finalmente, respecto del efecto dual dependiente de la edad en la corteza auditiva de la rata, en este estudio no se logró concluir que la NE tiene este efecto de aumentar o disminuir las IPSC, ya que los resultados experimentales en ambos grupos no son suficientes para establecer diferencias estadísticamente significativas. En la literatura, se ha reportado este hecho, solo que en otras zonas del cerebro. En ratas de la cepa Sprague Dawley 4 a 6 días, la NE provocó un aumento y una disminución en las corrientes postsinápticas inhibitoras dependiendo de la dosis utilizada sobre las células estudiadas (Boychuk, *et al.*, 2011).

En ratas de la cepa Wistar de edades de 15 a 20 días postnatales, edades próximas al primer grupo de estudio, llegaron a la misma dualidad del efecto de la NE, es decir, que puede disminuir

y aumentar la corriente GABAérgica (Matsuo, *et al.*, 2003), lo cual nos dice que, aunque sean diferentes cepas estudiadas se observó el mismo hecho. Asimismo, en otro estudio donde se trabajó con ratas de la cepa Sprague Dawley, pero con edades de entre 12 a 23 días, llegaron al mismo resultado, al aplicarla la NE sobre las corrientes inhibitorias producidas, se ven afectadas, ya sea para potenciar o disminuir dichas corrientes (Zsiros y Maccaferri, 2008).

En el segundo grupo de muestras analizadas, ratas Sprague Dawley de 24 y 27 posnatales, se tiene que el efecto de la NE es el mismo que al de las otras edades, en donde se aumenta o disminuye la IPSC. En primer lugar, Nai, *et al.*, (2009) analizaron ratas de 14 a 30 días de la misma cepa y determinaron que la NE puede suprimir las corrientes GABAérgicas y a su vez aumentarlas. En segundo, Nai, *et al.*, (2010) estudió ratas de 18 a 24 postnatales y concluyó que este efecto dual se debe principalmente a la dosificación que sea suministrada en las células y a los receptores que sean activados. Finalmente, Salgado, *et al.*, (2011) en su muestra de estudio incluyen ratas de 23 a 30 días de edad, el cual es el más cercano a este trabajo, ya que se realizó en la capa I y II/III, solo que fue de la amígdala. En este se determinó que la NE disminuyó la amplitud de la corriente inhibitoria y la aumentó en la capa I y II/III, respectivamente (Salgado, *et al.*, 2011).

Por todo lo anterior, podemos afirmar que los efectos de la NE 300 nM sobre las neuronas piramidales de la capa II/III del cerebro de ratas en edades postnatales de 17 a 27 días son duales, es decir aumentan y reducen la corriente activada por GABA. Según la literatura consultada, este efecto dual puede deberse al tipo de receptor de NE que se activa, el cual puede interactuar de manera presináptica o postsináptica sobre la corriente GABAérgica. Para encontrar el receptor activado, así como el *locus* de la modulación es necesario realizar más experimentos utilizando tanto herramientas farmacológicas como protocolos electrofisiológicos que nos ayuden a dilucidar estos procesos.

Conclusiones

Los resultados emanados de la presente investigación proporcionan una comprensión del efecto modulador por la norepinefrina (NE) a una concentración de 300 nM sobre las corrientes GABAérgicas. Este fenómeno se examinó en las neuronas piramidales de la capa II/III de la corteza auditiva de ratas pre-púberes, revelando un notorio impacto dual de la NE. Es decir, que algunas neuronas exhibieron una depresión en las corrientes GABAérgicas, en tanto que otras experimentaron un pronunciado aumento.

El efecto de la reversibilidad durante la etapa de lavado elucidada la posibilidad de una intervención específica de receptores α_1 , α_2 y β de NE en la modulación de las corrientes postsinápticas inhibitorias de GABA. Este aspecto, más allá de enfatizar la complejidad inherente a la regulación neuronal, señala hacia una compleja red de interacciones moleculares que participan en la influencia de la NE en la actividad sináptica de las neuronas piramidales en este período crítico del desarrollo pre-púber.

Estos hallazgos resaltan la complejidad de la regulación de la actividad neuronal por la NE en etapas tempranas del desarrollo. Lo que no solo expande nuestro discernimiento de los mecanismos subyacentes en la regulación de las corrientes GABAérgicas mediadas por NE, sino que también plantea cuestionamientos sobre la variabilidad en las respuestas observadas, la especificidad y dinámica de los receptores neurales involucrados. Además, se destaca la importancia de comprender las implicaciones funcionales de estos cambios en la corteza auditiva de ratas pre-púberes, lo que enfatiza la relevancia de investigaciones adicionales para desentrañar los complejos procesos neuronales en esta fase crucial del desarrollo.

Este nivel de detallada investigación contribuye de manera significativa al campo de la electrofisiología, la neurobiología y la medicina, permitiendo la apertura de futuras investigaciones que, sin duda, profundizarán en las implicaciones fisiológicas y terapéuticas de esta compleja interacción en el contexto de la corteza auditiva de ratas pre-púberes.

Bibliografía

- Adamian, L., Gussin, H. A., Tseng, Y. Y., Muni, N. J., Feng, F., Qian, H. H., Pepperberg, D. R. y Liang, J. (2009). Structural model of $\rho 1$ GABA_C receptor based on evolutionary analysis: Testing of predicted protein–protein interactions involved in receptor and function. *Protein Science.*, 18(11), 2203-2419. <https://doi.org/10.1002/pro.247>
- Alain, C., y Arnott, S. R. (2000). Selectively attending to auditory objects. *Frontiers in Bioscience*, 5(1), D202-D212. <https://doi.org/10.2741/alain>
- Alcántara-Hernández, R., y Hernández-Méndez, A. (2018). Complejos moleculares de la señalización adrenérgica. *Gaceta Medica de México*, 154(2). <http://dx.doi.org/10.24875/GMM.18002390>
- Amundarain, M. J., Ribeiro, R. P., Costabel, M. D., y Giorgetti, A. (2019). GABA_A receptor family: overview on structural characterization. *Future Medicinal Chemistry*, 11(3), 229–245. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0336>
- Araneda, R. C., y Firestein, S. (2006). Adrenergic enhancement of inhibitory transmission in the accessory olfactory bulb. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(12), 3292–3298. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4768-05.2006>
- Ardila, A., Bernal, B., y Rosselli, M. (2017). Should Broca's area include Brodmann area 47? *Psicothema*, 29(1), 73-77. <https://www.redalyc.org/pdf/727/72749498011.pdf>
- Aroniadou-Anderjaska, V., Qashu, F., y Braga, M. F. (2007). Mechanisms regulating GABAergic inhibitory transmission in the basolateral amygdala: implications for epilepsy and anxiety disorders. *Amino acids*, 32(3), 305–315. <https://doi.org/10.1007/s00726-006-0415-x>
- Arslan, A. (2015). Clustering of GABA (A) Receptors. *Periodicals of Engineering and Natural Sciences*, 3(1), 28-32. <http://dx.doi.org/10.21533/pen.v3i1.4>
- Aston-Jones, G., y Cohen, J. D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: Adaptive gain and optimal performance. *Annual Review of Neuroscience*, 28, 403-450. doi:10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709
- Baba, H., Goldstein, P. A., Okamoto, M., Kohno, T., Ataka, T., Yoshimura, M., y Shimoji, K. (2000). Norepinephrine Facilitates Inhibitory Transmission in Substantia Gelatinosa of Adult Rat Spinal Cord (Part 2): Effects on Somatodendritic Sites of GABAergic Neurons. *Anesthesiology*, 92, 485. <https://doi.org/10.1097/00000542-200002000-00031>

- Barbado-Alonso, J. A., Aizpiri-Díaz, J., Cañones-Garzón, P. J., Fernández-Camacho, A., Gonçalvez-Estella, F., Rodríguez-Sendín, J. J., De la Serna de Pedro, I., y Solla-Camino, J. M. (2002). Aspectos sobre neurobiología de la conducta. *Medicina general*, 45, 500-513. https://semg.info/mgyf/medicinageneral/revista_45/pdf/500-513.pdf
- Barnaby, W., Dorman Barclay, H. E., Nagarkar, A., Perkins, M., Teicher, G., Trapani, J. G., & Downes, G. B. (2022). GABA_A α subunit control of hyperactive behavior in developing zebrafish. *Genetics*, 220(4), iyac011. <https://doi.org/10.1093/genetics/iyac011>
- Barnard, E. A., Skolnick, P., Olsen, R. W., Mohler, H., Sieghart, W., Biggio, G., Braestrup, C., Bateson, A. N., y Langer, S. Z. (1998). International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of γ -Aminobutyric Acid_A Receptors: Classification on the Basis of Subunit Structure and Receptor Function. *Pharmacological Reviews*, 50(2), 291-314. <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/50/2/291.long>
- Bauknecht, P., y Jékely, G. (2017). Ancient coexistence of norepinephrine, tyramine and octopamine signaling in bilaterians. *BMC biology*, 15(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s12915-016-0341-7>
- Beani, L., Tanganelli, S., Antonelli, T., y Bianchi, C. (1986). Noradrenergic modulation of cortical acetylcholine release is both direct and gamma-aminobutyric acid-mediated. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 236(1), 230–236. <https://jpet.aspetjournals.org/content/236/1/230.long>
- Benito-González, J. J. (2000). *Estudio de las poblaciones neuronales de la corteza auditiva que proyectan a la corteza contralateral, al cuerpo geniculado y al colículo inferior, mediante la inyección iontófica de peroxidasa*. [Tesis doctoral no publicada, Universidad de Salamanca].
- Bettler, B., Bowery, N. G., Cryan, J. F., Enna, S. J., Farb, D. H., Foestl, W., Kaupmann, K., y Pin, J.P. (2019). GABA_B receptors (version 2019.4). *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE*, 4. <https://doi.org/10.2218/gtopdb/F26/2019.4>
- Bettler, B., Bowery, N. G., Cryan, J. F., Enna, S. J., Farb, D. H., Foestl, W., Kaupmann, K., y Pin, J. P. (2021). GABA_B receptors in GtoPdb v.2021.2. *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE*. <https://doi.org/10.2218/gtopdb/F26/2021.2>

- Bettler, B., Kaupmann, K., Mosbacher, J., y Gassmann, M. (2004). Molecular Structure and Physiological Functions of GABA_B Receptors. *Physiol. Rev*, 84(3), 835-867. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2003>
- Bizley, J. K., y Cohen, Y. E. (2013). The what, where and how of auditory-object perception. *Nature Reviews Neuroscience*, 14, 693-707. <https://www.nature.com/articles/nrn3565>
- Bormann, J., Hamill, O. P., y Sakmann, B. (1987). Mechanism of anion permeation through channels gated by glycine and γ -aminobutyric acid in mouse cultured spinal neurones. *The Journal of Physiology*, 385(1), 243-286. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1987.sp016493>
- Borodovitsyna, O., Flamini, M., y Chandler, D. (2017). Noradrenergic Modulation of Cognition in Health and Disease. *Neural plasticity*. <https://doi.org/10.1155/2017/6031478>
- Boychuk, C. R., Bateman, R. J., Philbin, K. E., y Mendelowitz, D. (2011). α 1-adrenergic receptors facilitate inhibitory neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Neuroscience*, 193, 154–161. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.07.024>
- Brodmann, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellbaues. (J. A. Barth, Ed.) Leipzig.
- Brohan, J., y Goudra, B. G. (2017). The Role of GABA Receptor Agonists in Anesthesia and Sedation. *CNS Drugs*, 31(10), 845–856. doi:10.1007/s40263-017-0463-7.
- Brown-II, D. C., Co, M. S., Wolff, R. C., y Atzori, M. (2012). α -Adrenergic receptors in auditory cue detection: α_2 receptor blockade suppresses false alarm responding in the rat. *Neuropharmacology*, 62(7), 2178–2183. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.12.024
- Brueckner, F., Piscitelli, C. L., Tsai, C. J., Standfuss, J., Deupi, X., y Schertler, G. F. X. (2013). Chapter Six - Structure of β -Adrenergic Receptors. En P. M. Conn, *Methods in Enzymology* (págs. 117-151). Academic Press. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978012391861100006X?via%3Dihub>
- Bylund, D. B. (1996). Alpha-adrenergic receptors. *Biomembranes: A Multi-Volume Treatise*, 2, 227-244. [https://doi.org/10.1016/S1874-5342\(07\)80008-0](https://doi.org/10.1016/S1874-5342(07)80008-0)
- Cáceres-Rodríguez, A. (2020). *Cambios en la plasticidad cortical auditiva inducidos por la prolactina. Instituto Cajal (CSIC)* [Trabajo Máster, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid]. <https://digital.csic.es/handle/10261/231724>

- Cardona-Fandiño, J. M. (2017). *Relaciones entre potenciales evocados auditivos corticales de discordancia de la negatividad (MMN) y el desarrollo comunicativo, en niños de 8 a 36 meses* [Tesis pregrado, Universidad Nacional De Colombia]. https://www.researchgate.net/profile/Amanda-Paez-Pinilla/publication/343021925_RELACIONES_ENTRE_POTENCIALES_EVOCADOS_AUDITIVOS_CORTICALES_DE_DISCORDANCIA_DE_LA_NEGATIVIDAD_MMN_Y_EL_DESARROLLO/links/5f11f9fda6fdcc3ed70f0bbb/RELACIONES-ENTRE-POTENCIALES-EVOCADOS-AUDITIVOS-CORTICALES-DE-DISCORDANCIA-DE-LA-NEGATIVIDAD-MMN-Y-EL-DESARROLLO.pdf
- Carrasco-Hernández, L. (2023). *Movimientos Oculares y Potencial de Disparidad (MMN) en niños con dificultades de comprensión lectora*. [Tesis doctoral, Universidad Veracruzana]. Repositorio Institucional. <https://cdigital.uv.mx/handle/1944/52944>
- Cartford, M. C., Gould, T., y Bickford, P. C. (2004). A central role for norepinephrine in the modulation of cerebellar learning tasks. *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*, 3(2), 131–138. <https://doi.org/10.1177/1534582304270783>
- Charroo-Portilla, O., Cantalapiedra Luque, A., Torres Quiala, M., Fernandez-Ortega, M., Fuentes-Prats, R. A., García-Pérez, A., y Cantalapiedra-Luque, A. (2006). Neurotransmisores. *Rev Inf Cient*, 54(2). <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/1512/2895>
- Chate Benites, Z. J. (2023). *Evaluación del efecto del aceite esencial de muña (Menthostachys mollis) como suplemento alimenticio en el rendimiento productivo, hematológico e inmunológico del sábalo (Brycon amazonicus Spix and Agassiz, 1829)*. [Tesis de pregrado, Universidad Federal Federico Villareal]. <http://190.12.84.13/handle/20.500.13084/7942>
- Cheun, J. E., y Yeh, H. H. (1992). Modulation of GABA_A receptor-activated current by norepinephrine in cerebellar Purkinje cells. *Neuroscience*, 51(4), 951–960. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90532-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90532-7)
- Cheun, J. E., y Yeh, H. H. (1996). Noradrenergic potentiation of cerebellar Purkinje cell responses to GABA: cyclic AMP as intracellular intermediary. *Neuroscience*, 74(3), 835–844. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(96\)00130-3](https://doi.org/10.1016/0306-4522(96)00130-3)
- Chong, W., Li, L. H., Lee, K., Lee, M. H., Park, J. B., y Ryu, P. D. (2004). Subtypes of α_1 - and α_2 -adrenoceptors mediating noradrenergic modulation of spontaneous inhibitory postsynaptic

- currents in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Journal of neuroendocrinology*, *16*(5), 450–457. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2004.01180.x>
- Ciranna, L., Licata, F., Li Volsi, G., y Santangelo, F. (2000). Neurotransmitter-mediated control of neuronal firing in the red nucleus of the rat: reciprocal modulation between noradrenaline and GABA. *Experimental neurology*, *163*(1), 253–263. <https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7377>
- Concina, G., Renna, A., Grosso, A., y Sacchetti, B. (2019). The auditory cortex and the emotional valence of sounds. *Neuroscience y Biobehavioral Reviews*, *98*, 256-264. <https://doi:10.1016/j.neubiorev.2019.01.018>
- Crittenden, D. L., Chebib, M., y Jordan, M. J. (2005). A quantitative structure–activity relationship investigation into agonist binding at GABA_C receptors. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, *755*(1), 81-89. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2005.07.029>
- De Lucca, M., Barba-Guzmán, C., Cobo-Sevilla, V., y Latta, M. A. (2017). Fenilcetonuria de diagnóstico tardío y mutaciones asociadas en una familia ecuatoriana. *Investigación Clínica*, *58*(3), 274 - 283. <https://ve.scielo.org/pdf/ic/v58n3/art06.pdf>
- Del Campo, N., Chamberlain, S. R., Sahakian, B. J., y Robbins, T. W. (2011). The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, *69*(12), e145–e157. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.036>
- Delgado-Gómez, M. S. (2017). *Psiconeuroinmunoendocrinología. Inteligencia emocional y salud en estudiantes universitarios*. [Tesis doctoral, Universidad Católica de Murcia]. Repositorio Institucional. <https://repositorio.ucam.edu/bitstream/handle/10952/2378/Tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Di, S., y Tasker, J. G. (2004). Dehydration-induced synaptic plasticity in magnocellular neurons of the hypothalamic supraoptic nucleus. *Endocrinology*, *145*(11), 5141–5149. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0702>
- Di-Mauro, M., Bronzi, D., Li-Volsi, G., Licata, F., Lombardo, P., y Santangelo, F. (2008). Noradrenaline modulates neuronal responses to GABA in vestibular nuclei. *Neuroscience*, *153*(4), 1320–1331. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.02.014>

- Di-Mauro, M., Li-Volsi, G., y Licata, F. (2013). Noradrenergic control of neuronal firing in cerebellar nuclei: modulation of GABA responses. *Cerebellum*, *12*, 350–361. <https://doi.org/10.1007/s12311-012-0422-2>
- Di-Palma, M., Catalano, M., Serpe, C. D., Monaco, L., Kunzelmann, K., Limatola, C., Conti, F., Fattorini, G. (2023). Lipopolysaccharide augments microglial GABA uptake by increasing GABA transporter-1 trafficking and bestrophin-1 expression. *Glia*, *71*(11), 2527–2540. <https://doi.org/10.1002/glia.24437>
- Docherty, J. R. (1998). Subtypes of functional α_1 - and α_2 -adrenoceptors. *European Journal of Pharmacology*, *361*(1), 1-15. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(98\)00682-7](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(98)00682-7)
- Eliades, S., y Tsunada, J. (2018). From behavior to physiology and back again: The role of auditory cortex in vocal production and control. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *144*(3), 1898–1899. <https://doi.org/10.1121/1.5068317>
- Enz, R. (2001). GABA_C Receptors: A Molecular View. *Biological Chemistry*, *382*(8), 1111 - 1122. doi:10.1515/bc.2001.141
- Ethofer, T., Kreifelts, B., Wiethoff, S., Wolf, J., Grodd, W., y Wildgruber, D. (2009). Differential influences of emotion, task, and novelty on brain regions underlying the processing of speech melody. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(7), 1255-1268. doi:10.1162/jocn.2009.21099
- Evenseth, L. S., Gabrielsen, M., y Sylte, I. (2020). The GABA_B Receptor: Structure, Ligand Binding and Drug Development. *Molecules*, *25*(13), 3093. <https://doi.org/10.3390/molecules25133093>
- Fan, X., Song, J., Ma, C., Lv, Y., Wang, F., Ma, L., y Liu, X. (2022). Noradrenergic signaling mediates cortical early tagging and storage of remote memory. *Nature communications*, *13*(1), 7623. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35342-x>
- Farahani, E. D., Wouters, J., y van Wieringen, A. (2019). Contributions of non-primary cortical sources to auditory temporal processing. *NeuroImage*, *191*, 303-314. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.037>
- Fernández, A. I., Fredes, J. M., González, J. O., Velásquez, L. S., Y Ojeda, K. T. (2015). *Relación entre el reflejo eferente olivococlear y el reconocimiento de habla en ruido*. [Seminaro de Investigación Pregrado, Universidad de Chile] Repositorio Institucional.

- [https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/138246/Irarr%
Mur%baa-Oporto-Salfate-Torres.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/138246/Irarr%c3%a1zabal-Mur%c3%baa-Oporto-Salfate-Torres.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Ferrer, I., Alcántara, S., y Martí, E. (1983). A four-layered 'lissencephalic' cortex induced by prenatal X-irradiation in the rat. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 19(1), 74-81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1993.tb00407.x>
- Fiber, J. M., y Etgen, A. M. (1997). GABA augments basal and electrically stimulated ³H-norepinephrine release in hypothalamic, preoptic area and cortical slices of female rats. *Neurochemistry international*, 31(6), 769-780. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(97\)00036-3](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(97)00036-3)
- Figuroa, A. G., Benkwitz, C., Surges, G., Kunz, N., Homanics, G. E., y Pearce, R. A. (2021). Hippocampal β_2 -GABA_A receptors mediate LTP suppression by etomidate and contribute to long-lasting feedback but not feedforward inhibition of pyramidal neurons. *Journal of neurophysiology*, 126(4), 1090-1100. <https://doi.org/10.1152/jn.00303.2021>
- Florán-Garduño, B., y Rangel-Barajas, C. (2005). Activación de receptores dopaminérgicos por L-DOPA. De la acción terapéutica a las. *Revista Biomédica*, 16, 273-280. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2005/bio054g.pdf>
- Flores-Hernandez, J., Salgado, H., De La Rosa, V., Avila-Ruiz, T., Torres-Ramirez, O., Lopez-Lopez, G., y Atzori, M. (2009). Cholinergic direct inhibition of N-methyl-D aspartate receptor-mediated currents in the rat neocortex. *Synapse*, 63(4), 308-318. <https://doi.org/10.1002/syn.20609>
- Frangaj, A., y Fan, Q. R. (2018). Structural biology of GABA_B receptor. *Neuropharmacology*, 136(Part A), 68-79. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.10.011>
- Frühholz, S., y Grandjean, D. (2013). Multiple subregions in superior temporal cortex are differentially sensitive to vocal expressions: A quantitative meta-analysis. *Neuroscience y Biobehavioral Reviews*, 37(1), 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.002>
- Geissler., D., y Ehret., G. (2004). Auditory perception vs. recognition: representation of complex communication sounds in the mouse auditory cortical fields. *European Journal of Neuroscience*, 19, 1027-1046. doi: 10.1111/J.1460-9568.2004.03205.X
- Ghit, A., Assal, D., Al-Shami, A. S., y Hussein, D. E. E. (2021). GABA_A receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 19, 123. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00224-0>

- Gilsanz-Rodríguez, F., Guasch-Arévalo, E., y Brogly, N. (2022). Mecanismos de acción de los anestésicos en el sistema nervioso central. *Anales de la Real Academia de Doctores de España*, 6(2), 261-318. <https://www.rade.es/doc/V6N2-05%20-%20GILSANZ%20-%20Anestesia%20con%20correcciones.pdf>
- Goldschen-Ohm, M. P. (2022). Benzodiazepine Modulation of GABAA Receptors: A Mechanistic Perspective. *Biomolecules*, 12(12), 1784. <https://doi.org/10.3390/biom12121784>
- Goycoolea, M. (2016). Introducción y perspectiva general de la hipoacusia neurosensorial. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(6), 721-730. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.11.002>
- Grosso, A., Cambiaghi, M., Concina, G., Sacco, T., y Sacchetti, B. (2015). Auditory cortex involvement in emotional learning and memory. *Neuroscience Frontiers Review*, 299, 45-55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.04.068>
- Guillén-Meléndez, A. A. (2021). Exposición de *E. histolytica* a Norepinefrina y Acetilcolina y su efecto de virulencia en el absceso hepático amebiano en hámster. [Tesis de maestría, Universidad Autónoma de Aguascalientes]. Repositorio Institucional. <http://bdigital.dgse.uaa.mx:8080/xmlui/handle/11317/2148>
- Gurtubay, I. (2009). Potenciales evocados cognitivos: Utilidad de la mismatch negativity. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 32(Suplemento 3), 61-68. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000600005
- Guth, P. S., y Melamed, B. (1982). Neurotransmission in the Auditory System: A Primer for Pharmacologists. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 22(1), 383-412. doi:10.1146/annurev.pa.22.040182.002123
- Hackett, T. (2015). Chapter 2 - Anatomic organization of the auditory cortex. En *Handbook of Clinical Neurology* (págs. 27-53). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62630-1.00002-0>
- Harik, S. I., Busto, R., y Martinez, E. (1982). Norepinephrine regulation of cerebral glycogen utilization during seizures and ischemia. *The Journal of neuroscience*, 2(4), 409-414. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.02-04-00409.1982>
- Hasan, M. M., Alabdallah, N. M., Alharbi, B. M., Waseem, M., Yao, G., Liu, X. D., . . . Fang, X. W. (2021). GABA: A Key Player in Drought Stress Resistance in Plants. *International journal of molecular sciences*, 22(18), 10136. <https://doi.org/10.3390/ijms221810136>
- Hasan, M. M., Alabdallah, N. M., Alharbi, B., Waseem, M., Yao, G., Liu, X. D., Abd El-Gawad, H. G., El-Yazied, A., Ibrahim, M. F. M., Jahan, M. S., y Fang, X.-W. (2021). GABA: A Key

- Player in Drought Stress Resistance in Plants. *International journal of molecular sciences.*, 22(18), 10136. <https://doi.org/10.3390/ijms221810136>
- He, Y., Peng, X., Sun, J., Tang, X., Wang, A., y Zhang, M. (2023). The auditory stimulus reduced the visual inhibition of return: Evidence from psychophysiological interaction analysis. *Human Brain Mapping*, 44(10), 4152-4163. <https://doi.org/10.1002/hbm.26336>
- Hein, L. (2001). α_2 -adrenerge Rezeptoren: Molekulare Struktur und In-vivo-Funktion. *Z Kardiol*, 90, 607–612. <https://doi.org/10.1007/s003920170107>
- Hensch, T. (2005). Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nature Review Neuroscience*, 6, 877–888. <https://doi.org/10.1038/nrn1787>
- Herbison, A. E. (1997). Estrogen regulation of GABA transmission in rat preoptic area. *Brain research bulletin*, 44(4), 321–326. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(97\)00210-4](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(97)00210-4)
- Herbison, A. E., Heavens, R. P., y Dyer, R. G. (1989). Oestrogen and noradrenaline modulate endogenous GABA release from slices of the rat medial preoptic area. *Brain research*, 486(1), 195–200. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)91295-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91295-x)
- Herman, J. P., Renda, A., y Bodie, B. (2003). Norepinephrine-gamma-aminobutyric acid (GABA) interaction in limbic stress circuits: effects of reboxetine on GABAergic neurons. *Biological psychiatry*, 53(2), 166–174. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01449-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01449-x)
- Hernández-Zamora, E., y Poblano, A. (2014). La vía auditiva: niveles de integración de la información y principales neurotransmisores. *Gaceta Médica de México*, 150, 450-460. https://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n5/GMM_150_2014_5_450-460.pdf
- Hilton, T., y Johnston, G. A. R. (2020). GABA-enriched teas as neuro-nutraceuticals. *Neurochemistry International*, 141, 104895. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104895>
- Hirono, M., Nagao, S., Yanagawa, Y., y Konishi, S. (2017). Monoaminergic modulation of GABAergic transmission onto cerebellar globular cells. *Neuropharmacology*, 118, 79–89. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.03.011>
- Hirono, M., y Obata, K. (2006). α -Adrenoceptive Dual Modulation of Inhibitory GABAergic Inputs to Purkinje Cells in the Mouse Cerebellum. *Journal of Neurophysiology*, 95(2), 700-708. <https://doi.org/10.1152/jn.00711.2005>
- Insel, P. A. (1989). Structure and Function of Alpha-Adrenergic Receptors. *The American Journal of Medicine*, 87(2), S12-S18. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(89\)90108-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(89)90108-3)

- Irarrázabal-Fernandez, A., Oporto-González, J., Salfate-Velasquez, L., Torre-Ojeda, K., y Murúa-Fredes, J. (2015). Relación entre el reflejo eferente olivococlear y el reconocimiento de habla en ruido. [Tesis Pregrado, Universidad De Chile]. Repositorio Institucional. <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/138246>
- Jacquens, A., Needham, E. J., Zanier, E. R., Degos, V., Gressens, P., y Menon, D. (2022). Neuro-Inflammation Modulation and Post-Traumatic Brain Injury Lesions: From Bench to Bed-Side. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 11193. <https://doi.org/10.3390/ijms231911193>
- Jara O, N., y Délano R, P. H. (2014). Avances en corteza auditiva. *Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*, 74(3), 249-258. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162014000300010>
- Jasmin, L., Tien, D., Weinshenker, D., Palmiter, R. D., Green, P. G., Janni, G., y Ohara, P. T. (2002). The NK1 receptor mediates both the hyperalgesia and the resistance to morphine in mice lacking noradrenaline. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(2), 1029–1034. <https://doi.org/10.1073/pnas.012598599>
- Jeng, C. H., y Wang, Y. (1998). Methamphetamine modulates GABA-induced electrophysiological depression by alternating noradrenergic actions in cerebellar Purkinje neurons. *Comparative Study Psychopharmacology (Berl)*, 136, 132-138. <https://doi.org/10.1007/s002130050548>
- Jenkins, J. L., Kao, C. C., Cayce, J. M., Mahadevan-Jansen, A., y Jansen, E. D. (2017). Neural responses of rat cortical layers due to infrared neural modulation and photoablation of thalamocortical brain slices. *Optogenetics and Optical Manipulation*, 1052, 59-64. <https://doi.org/10.1117/12.2256302>
- Jiménez-Rivera, C. A., Feliu-Mojer, M., y Vázquez-Torres, R. (2006). Alpha-Noradrenergic Receptors Modulate the Development and Expression of Cocaine Sensitization. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1074(1), 390-402. <https://doi.org/10.1196/annals.1369.039>
- Jorgensen, E. (2005). GABA. *WormBook*, 31, 1-13. doi: 10.1895/wormbook.1.14.1
- Kaas, J., y Hackett, T. (2000). Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(22), 11793-9.

- Kandel, E. R., y Hudspeth, A. J. (2012). *Principios de Neurociencia*. (5 ed.). España: McGraw-Hill Interamericana.
- Kim, J. J., y Hibbs, R. E. (2021). Direct Structural Insights into GABA_A Receptor Pharmacology. *Trends in Biochemical Sciences*, 40(6), 502–517. doi:10.1016/j.tibs.2021.01.011.
- Kirilly, E., Hunyady, L., y Bagdy, G. (2013). Opposing local effects of endocannabinoids on the activity of noradrenergic neurons and release of noradrenaline: relevance for their role in depression and in the actions of CB1 receptor antagonists. *Journal of Neural Transm*, 120, 177–186. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0900-1>
- Klem, L., Nielsen, M. M., Gestsdóttir, S. B., Frandsen, S. L., Prichardt, S., y Andreasen, J. T. (2023). Assessing attention and impulsivity in the variable stimulus duration and variable intertrial interval rodent continuous performance test schedules using noradrenaline receptor antagonists in female C57BL/6JRj mice. *Psychopharmacology*, 240, 1629–1650. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06385-9>
- Kniazeff, J. R. (2016). Activation Mechanism and Allosteric Properties of the GABAB Receptor. En G. Colombo, *GABAB Receptor: The receptors* (págs. 93-108). Human Press. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46044-4_6
- Koelsch, S., Skouras, S., y Lohmann, G. (2018). The auditory cortex hosts network nodes influential for emotion processing: An fMRI study on music-evoked fear and joy. *PloS one*, 13(1), e0190057. doi:10.1371/journal.pone.0190057
- Köhler, C. (1985). projection from the deep layers of the entorhinal area to the hippocampal formation in the rat brain. *Neuroscience Letters*, 56(1), 13-19. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(85\)90433-1](https://doi.org/10.1016/0304-3940(85)90433-1)
- Kopin, I., y Gordon, E. (1963). Origin of Norepinephrine in the Heart. *Nature*, 199, 1289. <https://doi.org/10.1038/1991289a0>
- Kumamoto, E. (2019). Cellular Mechanisms for Antinociception Produced by Oxytocin and Orexins in the Rat Spinal Lamina II-Comparison with Those of Other Endogenous Pain Modulators. *Pharmaceuticals*, 12(3), 136. <https://doi.org/10.3390/ph12030136>
- Kyu-Han, S., Chong, W., Hua-Li, L., See-Lee, I. S., Murase, K., y Dong-Ryu, P. (2002). Noradrenaline Excites and Inhibits GABAergic Transmission in Parvocellular Neurons of Rat Hypothalamic Paraventricular Nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 87(5), 2287-2296. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.87.5.2287>

- Lambert, J. J., y Belelli, D. (2009). Pharmacological characterization of a novel cell line expressing human $\alpha_4\beta_3\delta$ GABA_A receptors: commentary on Brown *et al.* *British Journal of Pharmacology*, *136*(7), 957-1079. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704796>
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, *23*(1), 155-184. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>
- Levitt, J., y Lund, J. (2002). Intrinsic Connections in Mammalian Cerebral Cortex. En J. Zhang, M. Goodchild, A. Schuez, y R. Miller (Edits.), *Cortical Areas* (págs. 145-166). London: CRC Press.
- Liu, S., Xu, L., Guan, F., Liu, Y.-T., Cui, Y., Zhang, Q., Zheng, X., Bi, G.-Q., Zhou, Z. H., Zhang, X., & Ye, S. (2018). Cryo-EM structure of the human $\alpha_5\beta_3$ GABA_A receptor. *Cell Research*, *28*, 958–961. <https://doi.org/10.1038/s41422-018-0077-8>
- Liu, T., Fujita, T., y Kumamoto, E. (2011). Acetylcholine and norepinephrine mediate GABAergic but not glycinergic transmission enhancement by melittin in adult rat substantia gelatinosa neurons. *Journal of Neurophysiology*, *106*(1), 233-246. <https://doi.org/10.1152/jn.00838.2010>
- Logue, S. F., y Gould, T. J. (2014). The neural and genetic basis of executive function: attention, cognitive flexibility, and response inhibition. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, *123*, 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.08.007>
- Matsuo, S.-i., Jang, I.-S., Nabekura, J., y Akaike, N. (2003). α_2 -Adrenoceptor-Mediated Presynaptic Modulation of GABAergic Transmission in Mechanically Dissociated Rat Ventrolateral Preoptic Neurons. *Journal of Neurophysiology*, *89*(3), 1640-1648. <https://doi.org/10.1152/jn.00491.2002>
- McCormick, D. A., Pape, H. C., y Williamson, A. (1991). Actions of norepinephrine in the cerebral cortex and thalamus: implications for function of the central noradrenergic system. En O. P. Barnes, *Progreso en Investigación Cerebral* (págs. 293-305). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)63817-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)63817-0)
- Medel-Matus, J. S., Cortijo-Palacios, L. X., Gasca-Pérez, E., Susan-Tepetlan, P. V., Pérez-Palacios, A., y Ramos-Morales, F. R. (2011). Receptor GABA_A: implicaciones farmacológicas a nivel central. *Arco Neurocién (Mex)*, *16*(1), 40-45.

- Mendiguren, A., Aostri, E., y Pineda, J. (2018). Regulation of noradrenergic and serotonergic systems by cannabinoids: relevance to cannabinoid-induced effects. *Life sciences*, 192(1), 115–127. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.029>
- Miki, K., Watanabe, S., y Kakigi, R. (2004). Interaction between auditory and visual stimulus relating to the vowel sounds in the auditory cortex in humans: a magnetoencephalographic study. *Neuroscience letters*, 357(3), 199–202. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.12.082>
- Miller, M. W. (2019). GABA as a Neurotransmitter in Gastropod Molluscs. *The Biological bulletin*, 236(2), 144–156. <https://doi.org/10.1086/701377>
- Mora Sandino, V. (2020). El desafío hemodinámico: feocromocitoma y manejo anestésico. *Revista Médica Sinergia*, 5(3), e393. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i3.393>
- Moroni, F., Bianchi, C., Moneti, G., Tanganelli, S., Spidalieri, G., Guandalini, P., y Beani, L. (1982). Release of GABA from the guinea-pig neocortex induced by electrical stimulation of the 'locus coeruleus' or by norepinephrine. *Brain research*, 232(1), 216–221. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90629-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90629-1)
- Moroni, F., Tanganelli, S., Antonelli, T., Carla, V., Bianchi, C., y Beani, L. (1983). Modulation of cortical acetylcholine and gamma-aminobutyric acid release in freely moving guinea pigs: effects of clonidine and other adrenergic drugs. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 227(2), 435–440. <https://jpet.aspetjournals.org/content/227/2/435>
- Mouly, A. M., Elaagouby, A., y Ravel, N. (1995). A study of the effects of noradrenaline in the rat olfactory bulb using evoked field potential response. *Brain Res*, 681(1-2), 47–57. [doi:10.1016/0006-8993\(95\)00280-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00280-4)
- Munar, E., Rosselló, J., Mas, C., Morente, P., y Quetgles, M. (2002). El desarrollo de la audición humana. *Psicothema*, 14(2), 247-254. <https://www.psicothema.com/pdf/716.pdf>
- Murphy, C. J., Campbell, S. B., Araki-Sasaki, K. M., y Marfurt, C. F. (1998). Effect of Norepinephrine on Proliferation, Migration, and Adhesion of SV-40 Transformed Human Corneal Epithelial Cells. *Cornea*, 17(5), 529-536. <https://doi.org/10.1097/00003226-199809000-00011>
- Naffaa, M. M., Hung, S., Chebib, M., Johnston, G. A. R., y Hanrahan, J. R. (2017). GABA- ρ receptors: distinctive functions and molecular pharmacology. *British Journal of Pharmacology*, 1774, 1881-1894. <https://doi.org/10.1111/bph.13768>

- Nai, Q., Dong, H. W., Hayar, A., Linster, C., y Ennis, M. (2009). Noradrenergic Regulation of GABAergic Inhibition of Main Olfactory Bulb Mitral Cells Varies as a Function of Concentration and Receptor Subtype. *Journal of Neurophysiology*, 101(5), 2472-2484. <https://doi.org/10.1152/jn.91187.2008>
- Nai, Q., Dong, H. W., Linster, C., y Ennis, M. (2010). Activation of α_1 and α_2 noradrenergic receptors exert opposing effects on excitability of main olfactory bulb granule cells. *Neuroscience*, 169(2), 882–892. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.010>
- Nakamura, M., Suk, K., Lee, M. G., y Jang, I. S. (2013). α_{2A} adrenoceptor-mediated presynaptic inhibition of GABAergic transmission in rat tuberomammillary nucleus neurons. *Journal of neurochemistry*, 125, 832–842. <https://doi.org/10.1111/jnc.12259>
- National Center for Biotechnology Information. (2023). Resumen de compuestos de PubChem para CID 439260, norepinefrina. *PubChem*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Norepinephrine>.
- Olsen, R. W., y Sieghart, W. (2009). GABA_A receptors: Subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology*, 56(1), 141-148. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.07.045>
- Osorio-Forero, A., Cardis, R., Vantomme, G., Guillaume-Gentil, A., Katsioudi, G., Devenoges, C., Fernandez, L. M. J., y Lüthi, A. (2021). Noradrenergic circuit control of non-REM sleep substates. *Current biology: CB*, 31(22), 5009–5023.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.09.041>
- Palomero Gallagher, N., y Zilles, K. (2019). Cortical layers: Cyto-, myelo-, receptor- and synaptic architecture in human cortical areas. *NeuroImage*, 197, 716–741. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.08.035>
- Pandya, D. (1995). Anatomy of the auditory cortex. *Revue neurologique*, 151(8-9), 486-494.
- Park, J., Fu, Z., Frangaj, A., Liu, J., Mosyak, L., Shen, T., Slavkovich, V. N., Ray, K. M., Taura, J., Cao, B., Geng, Y., Zuo, H., Kou, Y., Grassucci, R., Chen, S., Liu, Z., Lin, X., Williams, J. P., Rice, W. J., Eng, E. T., Huang, R. K., Soni, R. K., Kloss, B., Yu, Z., Javitch, J. A., Hendrickson, W. A., Slesinger, P. A., Quick, M., Graziano, J., Yu, H., Fiehn, O., Clarke, O. B., Frank, J., y Fan, Q. R. (2020). Structure of human GABAB receptor in an inactive state. *Nature*, 584, 304–309. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2452-0>

- Payehuanca, D. (2004). Emisiones otoacústicas para evaluación auditiva en el periodo neonatal y pre escolar. *Paediatrica*, 6(1), 42-47. https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/paediatrica/v06_n1/pdf/a06.pdf
- Peaston, R., y Weinkove, C. (2004). Measurement of catecholamines and their metabolites. *Annals of clinical biochemistry*, 41, 17-38. <https://doi.org/10.1258/000456304322664663>
- Perez, D. M. (2007). Structure–function of α_1 -adrenergic receptors. *Biochemical Pharmacology*, 73(8), 1051–1062. doi:10.1016/j.bcp.2006.09.010
- Peris, J., Harris, R. A., y Zahniser, N. R. (1987). Modulation of gamma-[^3H]aminobutyric acid release from rat cortical slices by α_2 -adrenoceptors. *Neuroscience letters*, 80(3), 309–314. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90473-3](https://doi.org/10.1016/0304-3940(87)90473-3)
- Petroff, O. A. (2002). Book Review: GABA and Glutamate in the Human Brain. *The Neuroscientist*, 8(6), 562–573. doi:10.1177/1073858402238515
- Pierrefiche, O. (2017). Long Term Depression in Rat Hippocampus and the Effect of Ethanol during Fetal Life. *Brain sciences*, 7(12), 157. <https://doi.org/10.3390/brainsci7120157>
- Plakke, B. y. (2014). Auditory connections and functions of prefrontal cortex. *Frontiers in neuroscience*, 8, 199. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00199>
- Polanía, R., Nitsche, M. A., Korman, C., Batsikadze, G., y Paulus, W. (2012). The importance of timing in segregated theta phase-coupling for cognitive performance. *Current Biology*, 22(14), 1314-1318. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.05.021>
- Potter, W. Z., y Manji, H. K. (1994). Catecholamines in depression: an update. *Clinical chemistry*, 40(2), 279–287.
- Prokopová, I. (2010). Noradrenalin a chování [Noradrenaline and behavior]. *Ceskoslovenska fysiologie*, 59(2), 51–58.
- Qian, H., y Ripps, H. (2009). Focus on Molecules: The GABA_C Receptor. *Experimental Eye Research*, 88(6), 1002–1003. doi:10.1016/j.exer.2008.10.005
- Ramón, S. (2008). *Capítulo 7. Procesador central: el cerebro*. [Apuntes de clase. Instituto Universitario de Educación Física, Universidad de Antioquia.]. http://viref.udea.edu.co/contenido/menu_alterno/apuntes/ac20-cerebro.pdf
- Rauschecker, J. P. (2015). Early Auditory Processing. *Brain mapping*, 2, 537-542. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00042-7>

- Rauschecker, J. P., y Scott, S. K. (2009). Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing. *Nature Neuroscience*, *12*, 718-724. <https://doi.org/10.1038/nn.2331>
- Risso, N. B., y Zanotti, D. (2022). *Efectividad de los agentes físicos en cuanto a la disminución de la intensidad, duración y frecuencia del Tinnitus o Acúfenos Somatosensoriales* [Tesina pregrado, Universidad del Gran Rosario]. <https://rid.ugr.edu.ar/bitstream/handle/20.500.14125/250/Inv.%20D-61%20MFN%207247%20tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Ross, J. A., Reyes, B. A., y Van Bockstaele, E. J. (2019). Amyloid beta peptides, locus coeruleus-norepinephrine system and dense core vesicles. *Brain research*, *1702*, 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.009>
- Rudolph, U., y Möhler, H. (2014). GABA_A receptor subtypes: Therapeutic potential in Down syndrome, affective disorders, schizophrenia, and autism. *Annual review of pharmacology and toxicology*, *54*, 483–507. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135947>
- Rumpel, S., Kattenstroth, G., y Gottmann, K. (2004). Silent Synapses in the Immature Visual Cortex: Layer-Specific Developmental Regulation. *Journal of Neurophysiology*, *91*(2), 1097-1101. <https://doi.org/10.1152/jn.00443.2003>
- Sadacca, B. F., Wikenheiser, A. M., y Schoenbaum, G. (2017). Toward a theoretical role for tonic norepinephrine in the orbitofrontal cortex in facilitating flexible learning. *Neuroscience*, *345*, 124–129. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.04.017>
- Saitow, F., Satake, S., Yamada, J., y Konishi, S. (2000). β -Adrenergic receptor-mediated presynaptic facilitation of inhibitory GABAergic transmission at cerebellar interneuron–Purkinje cell synapses. *Journal of Neurophysiology*, *84*, 2016-2025. <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/jn.2000.84.4.2016>
- Salgado, H., García-Oscos, F., Dinh, L., y Atzori, M. (2011). Dynamic modulation of short-term synaptic plasticity in the auditory cortex: the role of norepinephrine. *Hearing research*, *271*(1-2), 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.08.014>
- Salgado, H., Garcia-Oscos, F., Martinolich, L., Hall, S., Restom, R., Tseng, K. Y., y Atzori, M. (2012). Pre- and postsynaptic effects of norepinephrine on γ -aminobutyric acid-mediated synaptic transmission in layer 2/3 of the rat auditory cortex. *Synapse*, *66*(1), 20-8.

- Salgado, H., Garcia-Oscos, F., Patel, A., Martinolich, L., Nichols, J. A., Dinh, L., Roychowdhury, S., Tseng, K.-Y., & Atzori, M. (2011). Layer-specific noradrenergic modulation of inhibition in cortical layer II/III. *Cerebral cortex*, *21*(1), 212–221. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq081>
- Salgado, H., Treviño, M., y Atzori, M. (2016). Layer- and area-specific actions of norepinephrine on cortical synaptic transmission. *Brain Research*, *1641*(Part B), 163-176. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.01.033>
- Sallard, E., Letourneur, D., y Legendre, P. (2021). Electrophysiology of ionotropic GABA receptors. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *78*, 5341–5370. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03846-2>
- Sara, S., y Bouret, S. (2012). Orienting and Reorienting: The Locus Coeruleus Mediates Cognition through Arousal. *Neuron*, *76*, 130-141. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.011.
- Sarlo, G. L., y Holton, K. F. (2021). Brain concentrations of glutamate and GABA in human epilepsy: A review. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, *91*, 213–227. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06.028>
- Saucedo, V. (2018). Productividad saludable. *Review of Global Management*, *3*(2), 30–33. <https://doi.org/10.19083/rgm.v3i2.775>
- Schildkraut, J. J., Draskoczy, P. R., y Lo, P. S. (1971). Norepinephrine Pools in Rat Brain: Differences in Turnover Rates and Pathways of Metabolism. *Science*, *172*, 587–589. doi:10.1126/science.172.3983.587
- Schirmer, A., Kotz, S. A., y Friederici, A. D. (2008). On the role of attention for the processing of emotions in speech: Sex differences revisited. *Cognitive Brain Research*, *24*(3), 442–452. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.02.022>
- Schwarz, L. A., y Luo, L. (2015). Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Current biology*, *25*(21), R1051–R1056. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.09.039>
- Scott, S., y Aricescu, A. R. (2019). A structural perspective on GABAA receptor pharmacology. *Current Opinion in Structural Biology*, *54*, 189-197. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2019.03.023>
- Seabrook, G. R., Easter, A., Dawson, G. R., y Bowery, B. J. (1997). Modulation of long-term potentiation in CA1 region of mouse hippocampal brain slices by GABA_A receptor

- benzodiazepine site ligands. *Neuropharmacology*, 36(6), 823–830.
[https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(97\)00040-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(97)00040-3)
- Sessler, F. M., Cheng, J. T., y Waterhouse, B. D. (1988). Electrophysiological actions of norepinephrine in rat lateral hypothalamus. I. Norepinephrine-induced modulation of LH neuronal responsiveness to afferent synaptic inputs and putative neurotransmitters. *Brain research*, 446(1), 77–89. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)91298-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91298-x)
- Shen, C., Mao, C., Xu, C., Jin, N., Zhang, H., Shen, D.-D., Shen, Q., Wang, X., Hou, T., Chen, Z., Rondard, P., Pin, J.-P., Zhang, Y., & Liu, J. (2021). Structural basis of GABAB receptor–Gi protein coupling. *Nature*, 594, 594–598. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03507-1>
- Sheng, M., y Pak, D. T. (2000). Ligand-Gated Ion Channel Interactions with Cytoskeletal and Signaling Proteins. *Annual Review of Physiology*, 62(1), 755–778. doi:10.1146/annurev.physiol.62.1.755
- Siegel, A., y Sapru, H. (2006). *Essential neuroscience*. (B. Sun, Ed.) Philadelphia: Lippincott Williams y Wilkins.
- Silva-Martins, R., Grigorio-de Freitas, I., Figueiredo-Sathler, M., Borges-Martins, V. P. P., Sampaio-Schitine, C. de, da Silva-Sampaio, L., Rezende-Freitas, H., Manhães, A. C., dos Santos-Pereira, M., de Melo-Reis, R. A., & Cussa-Kubrusly, R. C (2018). Beta-adrenergic receptor activation increases GABA uptake in adolescent mice frontal cortex: Modulation by cannabinoid receptor agonist WIN55,212-2. *Neurochemistry international*, 120, 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.08.011>
- Silverberg, A., Shah, S., Haymond, M., y Cryer, P. (1978). Norepinephrine: hormone and neurotransmitter in man. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 234(3), E252-E256. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1978.234.3.E252>
- Sixma, T. K., y Smit, A. B. (2003). Acetylcholine Binding Protein (AChBP): A Secreted Glial Protein That Provides a High-Resolution Model for the Extracellular Domain of Pentameric Ligand-Gated Ion Channels. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 32(1), 311–334. doi:10.1146/annurev.biophys.32.110601.142536.
- Stahl, S. M. (2009). Norepinephrine and dopamine regulate signals and noise in the prefrontal cortex. *Journal of clinical psychiatry*, 70(5), 617–618. <https://doi.org/10.4088/jcp.09bs05143>

- Statler, K. D., Alexander, H., Vagni, V., Dixon, C. E., Clark, R. S. B., Jenkins, L., y Kochanek, P. M. (2006). Comparison of seven anesthetic agents on outcome after experimental traumatic brain injury in adult, male rats. *Journal of neurotrauma*, 23(1), 97-108. <https://doi.org/10.1089/neu.2006.23.97>
- Stein, B. E., London, N., Wilkinson, L. K., y Price, D. D. (1996). Enhancement of perceived visual intensity by auditory stimuli: a psychophysical analysis. *Journal of cognitive neuroscience*, 8(6), 497–506. <https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.6.497>
- Stolk, R. F., van der Pasch, E., Naumann, F., Schouwstra, J., Bressers, S., van Herwaarden, A. E., Gerretsen, J., Schambergen, R., Ruth, M. M., van der Hoeven, J. G., van Leeuwen, H., Pickkers, P., y Kox, M. (2020). Norepinephrine Dysregulates the Immune Response and Compromises Host Defense during Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(6), 838-848. doi:10.1164/rccm.202002-0339OC. PMID: 32520577
- Strosberg, A. D. (1995). Structure, Function, and Regulation of the Three β -Adrenergic Receptors. *Obesity Research*, 3(S4), 501S-505S. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1995.tb00219.x>
- Suárez-Pereira, I., Llorca-Torralba, M., Bravo, L., Camarena-Delgado, C., Soriano-Mas, C., y Berrocoso, E. (2022). The Role of the Locus Coeruleus in Pain and Associated Stress-Related Disorders. *Biological psychiatry*, 91(9), 786–797. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.11.023>
- Sun, C., Zhu, H., Clark, S., y Gouaux, E. (2023). Regulated assembly and neurosteroid modulation constrain GABA_A receptor pharmacology in vivo. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2023.02.16.528867>.
- Szabadi, E., y Bradshaw, C. (1987). Chapter 10-alpha-1 Adrenergic Receptors in the Central Nervous System. En R. Ruffolo, *The alpha-1 Adrenergic Receptors*. (págs. 405–453). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4582-7_10
- Tanaka, M., Yoshida, M., Emoto, H., y Ishii, H. (2000). Noradrenaline systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies. *European journal of pharmacology*, 405(1-3), 397–406. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(00\)00569-0](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(00)00569-0)
- Tellez Vargas, J. (2000). La noradrenalina: su rol en la depresión. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 29(1), 59-73. <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v29n1/v29n1a06.pdf>

- Terrerros H, G., Wipe U, B., León I, A., & Délano R, P. H. (2013). Desde la corteza auditiva a la cóclea: Progresos en el sistema eferente auditivo. *Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*, 73, 174-188. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162013000200011>
- Terunuma, M. (2018). Diversity of structure and function of GABAB receptors: a complexity of GABAB-mediated signaling. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 94(10), 390-411. <https://doi.org/10.2183/pjab.94.026>
- Toyoda, Y., Zhu, A., Kong, F., Shan, S., Zhao, J., Wang, N., Sun, X., Zhang, L., Yan, C., Kobilka, B. K., y Liu, X. (2023). Structural basis of $\alpha 1A$ -adrenergic receptor activation and recognition by an extracellular nanobody. *Nature communications*, 14(1), 3655. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39310-x>
- Tsukahara, J. S., y Engle, R. W. (2021). Fluid intelligence and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(46), e2110630118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2110630118>
- Uematsu, A., Tan, B. Z., y Johansen, J. P. (2015). Projection specificity in heterogeneous locus coeruleus cell populations: implications for learning and memory. *Learning y memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 22(9), 444–451. <https://doi.org/10.1101/lm.037283.114>
- Vásquez, E., Masone, D., y Muñoz, E. (2019). *Dinámica de la interacción entre un receptor acoplado a proteína G y un transportador iónico transmembrana: influencia del ambiente lipídico* [Reunión: VIII Jornadas de Bioquímica y Biología Molecular de Lípidos y Lipoproteínas (Jornada). Argentina]. https://www.conicet.gov.ar/new_scp/detalle.php?keywords=martayid=40213ycongresos=yesydetalles=yesycongr_id=9674750
- Vázquez Candanedo, D. (2020). *Efecto de la acetilcolina sobre la modulación glutamatérgica tipo NMDA en neuronas piramidales de capas II/III de la corteza prefrontal de rata* [Tesis pregrado, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla]. <https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=https://repositorioinstitucional.buap.mx/server/api/core/bitstreams/793e1bc9-99af-4b09-8dda-23003236929c/content>
- Vega-Rivera, N. M., López-Rubalcava, C., Paez-Martínez, N., Castro, M., y Estrada-Camarena, E. M. (2013). Interacción estrógenos-noradrenalina en la depresión. *Salud Mental*, 36, 331-336. <https://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v36n4/v36n4a8.pdf>

- Veldkamp, M. W., Verkerk, A. O., van Ginneken, A. C. G., Baartscheer, A., Schumacher, C., de Jonge, N., de Bakker, J. M. T., y Opthof, T. (2001). Norepinephrine induces action potential prolongation and early afterdepolarizations in ventricular myocytes isolated from human end-stage failing hearts. *European heart journal*, 22(11), 955–963. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2499>
- Venter, J. C., y Fraser, C. M. (1983). The structure of α - and β -adrenergic receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 4, 256-258. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(83\)90390-5](https://doi.org/10.1016/0165-6147(83)90390-5)
- Vigliano, M. (2021). *Cabina de audiometría en ambientes reales*. [Tesis doctoral, Universidad de Navarra]. Repositorio Institucional. <https://dadun.unav.edu/handle/10171/63265>
- Visan, V., Heinemann, U., Volynets, A., y Müller, W. (2002). Calcium currents in rat entorhinal cortex layer II stellate and layer III pyramidal neurons in acute brain slice. *Neuroscience Letters*, 327(3), 153-156. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00339-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00339-7)
- Wang, Y., Chou, J., Jeng, C. H., Morales, M., y Wang, J. Y. (2000). Chronic methamphetamine exposure decreases high affinity uptake function in norepinephrine afferents in the cerebellar cortex: an electrophysiological and electrochemical study. *Neuropharmacology*, 39(11), 2112–2123. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(00\)00021-6](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(00)00021-6)
- Wang, Y., Li, Z., Tian, Z., Wang, X., Li, Y., y Qin, L. (2019). Emotional arousal modifies auditory steady state response in the auditory cortex and prefrontal cortex of rats. *Stress*, 22(4), 492-500. doi:10.1080/10253890.2019.1583203
- Wendelaar-Bonga, S. E. (2011). Hormonal responses to stress. En *Encyclopedia of Fish Physiology* (págs. 1515–1523). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374553-8.00183-0>
- Weselek, G., Keiner, S., Fauser, M., Wagenführ, L., Müller, J., Kaltschmidt, B., Brandt, M. D., Gerlach, M., Redecker, C., Hermann, A., y Storch, A. (2020). Norepinephrine is a negative regulator of the adult periventricular neural stem cell niche. *Stem Cells*, 38(9), 1188–1201. <https://doi.org/10.1002/stem.3232>
- Wigström, H., y Gustafsson, B. (1985). Facilitation of hippocampal long-lasting potentiation by GABA antagonists. *Acta Physiologica Scandinavica*, 125(1), 159-172. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1985.tb07703.x>
- Woods, D. L., y Alain, C. (2009). Functional imaging of human auditory cortex. *Current Opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 17(5), 407-411. doi:10.1097/MOO.0b013e3283303330

- Xing, B., Li, Y. C., y Gao, W.-J. (2016). Norepinephrine versus dopamine and their interaction in modulating synaptic function in the prefrontal cortex. *Brain Research*, 1641(Part B), 217-233. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.01.005>
- Xu, X., Kaindl, J., Clark, M. J., Hübner, H., Hirata, K., Sunahara, R. K., Gmeiner, P., Kobilka, B. K., y Liu, X. (2020). Binding pathway determines norepinephrine selectivity for the human β 1AR over β 2AR. *Cell Research*, 31, 569–579. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00424-2>
- Xu, X., Kaindl, J., Clark, M. J., Hübner, H., Hirata, K., Sunahara, R. K., Gmeiner, P., Kobilka, B. K., & Liu, X. (2021). Binding pathway determines norepinephrine selectivity for the human β 1AR over β 2AR. *Cell research*, 31(5), 569–579. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00424-2>
- Young-III, W. S., y Kuhar, M. J. (1980). Neurobiology of Noradrenergic α_1 and α_2 receptors: Light microscopic autoradiographic localization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 77(3), 1696-1700. <https://www.pnas.org/doi/epdf/10.1073/pnas.77.3.1696>
- Yuan, D., Liu, Z., Kaindl, J., Maeda, S., Zhao, J., Sun, X., Xu, J., Gmeiner, P., Wang, H.-W., & Kobilka, B. K. (2020). Activation of the α_{2B} adrenoceptor by the sedative sympatholytic dexmedetomidine. *Nature Chemical Biology*, 16, 507–512. doi:10.1038/s41589-020-0492-2
- Zald, D. H., y Pardo, J. V. (2020). Emotion, olfaction, and the human amygdala: Amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(8), 4119-4124. doi:10.1073/pnas.94.8.4119
- Zatorre, R. J., y Gandour, J. T. (2008). Neural specializations for speech and pitch: moving beyond the dichotomies. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1493), 1087-1104. doi:10.1098/rstb.2007.2161
- Zhai, Y., Sun, Z., Gong, Y., Tang, Y., y Yu, X. (2019). Integrative stimulus-specific adaptation of the natural sounds in the auditory cortex of the awake rat. *Brain Structure and Function*, 224, 1753–1766. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01880-2>
- Zheng, Z. Y., Chebib, M., y Schmid, K. L. (2012). Identification of GABA receptors in chick cornea. *Molecular vision*, 18, 1107–1114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3351410/>

- Zheng, Z.-Y., Wang, X. P., Schmid, K. L., y Liu, L. (2013). Identification of GABA receptors in chick retinal pigment epithelium. *Neuroscience Letters*, 539, 43-47. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.01.038>
- Zhu, S., Sridhar, A., Teng, J., Howard, R. J., Lindahl, E., y Hibbs, R. E. (2022). Structural and dynamic mechanisms of GABA_A receptor modulators with opposing activities. *Nature Communications*, 13, 4582. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32212-4>
- Zsiros, V., y Maccaferri, G. (2008). Noradrenergic modulation of electrical coupling in GABAergic networks of the hippocampus. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(8), 1804–1815. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4616-07.2008>

ANEXOS

Abreviaturas

DNQX: 6,7-dinitroquinoxaline-2,3-dione.

AMPA: Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico.

NMDA: N-metil-D-aspartato

SNC: Sistema nervioso central.

SNP: Sistema nervioso periférico.

NA: Noradrenalina.

NE: Norepinefrina.

CA: Corteza auditiva.

Nt's: Neurotransmisor.

SSA: Adaptación específica del estímulo.

HCA: Corteza auditiva en humano.

AI: Corteza auditiva primaria.

COS: Complejo olivar superior.

MOC: Olivo coclear medial.

LOC: Olivo coclear lateral.

GABA: ácido gamma aminobutírico.

GPCR: Receptor de la clase C de la familia de receptores acoplados a proteínas G.

DA: Dopamina.

THR o T: Treonina.

Ser o S: Serina.

IP₃: Inositol trifosfato.

I3: Bucle intracelular 3.

I4: Bucle intracelular 4.

DAG: Diacilglicerol.

PKC: Proteína quinasa C.

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico.

MAO: Monoaminoxidasa.

COMT: Catecol-o-metil transferasa.

CACA: Ácido-cis-4-aminocrotónico.

PKA: Proteína quinasa A.

DAP o LTP: Depresión a largo plazo.

PLP o LTP: Potenciación a largo plazo.

7TM: Dominio de 7 segmentos transmembranales

VFT: Venus flytrap.