



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

**DISOCACIÓN ANATÓMICO-FUNCIONAL
DE LAS AFERENCIAS Y EFERENCIAS DE
LA CORTEZA INSULAR ANTERIOR Y
POSTERIOR**

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Alumno/a: Elena Rodríguez del Río

Tutor/a: Prof. D. Antonio David Rodríguez Agüera

Dpto: Psicología

Área: Psicobiología

Índice

1. Resumen/Abstract	3
2. Introducción	4
3. Método	9
4. Resultados	10
5. Discusión	14
6. Conclusiones	16
7. Referencias bibliográficas	18

1. RESUMEN

El consumo continuado de drogas induce alteraciones tanto a nivel conductual (mediado por los refuerzos y castigos tanto positivos como negativos) como a nivel cerebral (por las estructuras y circuitos que se ven implicados). Los circuitos de recompensa cerebral sobre los que actúan las drogas adictivas se ven alterados ante el consumo continuado de estas sustancias adictivas en especial las proyecciones dopaminérgicas (DA) desde el área tegmental ventral (ATV) al núcleo accumbens (NAc). Una de las estructuras relevantes de este sistema de recompensa es la corteza insular (CI), debido a las múltiples conexiones que mantiene con los componentes de dicho sistema. Más aún, la CI es un área del cerebro que ha sido implicada, entre otros procesos, en memoria, aprendizaje, motivación, intercepción y en aspectos gustativos. El presente trabajo pretende examinar las distintas conexiones que mantiene la CI anterior (CIa) y la posterior (CIp), dado que existen estudios que muestran una disociación anatómico-funcional con respecto a ambas divisiones. En este sentido, a través del análisis de los estudios que utilizan técnicas de trazado marcado anterógrado y retrógrado se muestra que la CIa está implicada en funciones gustativas mientras que la CIp procesa la información visceral y sensorio-motora.

ABSTRACT

The continuous consumption of drugs leads to alterations in the person both at the behavioral level (mediated by reinforcements and punishments both positive and negative) and at the neuronal level (by the structures and reward circuits that are involved). The reward circuits of the brain over which addictive drugs act are altered in the face of continued drug use. In this reward system dopaminergic (DA) projections that go from the ventral tegmental area VTA to the nucleus accumbens (AcN) are those that are involved. A structure that has great relevance in this reward system due to the connections it presents between these structures is the insular cortex. The insular cortex (IC) is an area of the brain that is involved in memory, learning, motivation, interoception and taste aspects (among others). This work aims to study the different connections in this area, taking into account that there is an anatomical dissociation. An anterior and posterior division will be made and from there the different afferences and efferences will be observed. The anterior area is involved in gustatory functions while the posterior cortex is dedicated to the visceral and sensorimotor functions to

which the insular cortex responds. Through the tracing techniques marked antegrade and retrograde, the different connections that exist in this area will be obtained.

Palabras clave: Corteza insular, corteza insular anterior, corteza insular posterior, proyección, aferencia, eferencia.

2. INTRODUCCIÓN

La línea de investigación del presente trabajo trata sobre el “aprendizaje aversivo gustativo como modelo para el estudio de las memorias adictivas”, considerándose este aprendizaje como un condicionamiento asociativo en el que ciertas cualidades de un alimento (principalmente su sabor) se asocian con determinadas consecuencias viscerales negativas derivadas de su ingestión (De la Torre-Vacas y Agüero, 2006). El establecimiento de este aprendizaje consiste en administrar un sabor a un sujeto y seguidamente provocar un malestar gastrointestinal, resultando una asociación entre el sabor y el malestar que induce un cambio en el valor hedónico del sabor usado y, por tanto, desarrollándose una aversión hacia él (Bures et al., 1988).

El consumo continuado de drogas conlleva, según el esquema conductual de Gleen (1973), a que ciertas actividades se vean afectadas por este tipo de conductas adictivas. Según la OMS, la adicción “es una enfermedad física y psicoemocional que crea una dependencia o necesidad hacia una sustancia, actividad o relación” (OMS, 2018). Estas conductas serían la experimental, la que se da en un contexto social-recreacional, la que implica niveles de búsqueda, la disfuncional y la suicida. Además, la adicción genera una serie de procesos fisiológicos y psicológicos que tienen gran repercusión en la persona, como son, la tolerancia, el abandono, el aprendizaje, la motivación de incentivo, los impulsos conscientes y la toma de decisiones inadaptadas, manteniéndose así la adicción. (Naqvi y Bechara, 2009).

En este sentido, los procesos de refuerzo por los que se mantienen en el tiempo estas conductas adictivas se pueden explicar a través del condicionamiento instrumental (Rosas et al., 2005). (Cuadro 1).

CONSECUENCIA CONTINGENCIA	<u>APETITIVA</u>	<u>AVERSIVA</u>
<u>POSITIVA</u>	REFORZAMIENTO POSITIVO	CASTIGO
<u>NEGATIVA</u>	OMISIÓN O CASTIGO	REFORZAMIENTO NEGATIVO

Cuadro 1: A través de este cuadro se explica cómo se puede conllevar al mantenimiento o a la extinción de una conducta. En la primera columna aparece la contingencia, que puede ser positiva (aparición de un suceso) o negativa (el suceso no tiene lugar) y en la primera fila aparecen las consecuencias que pueden ocurrir cuando se realiza una acción (apetitiva o aversiva). Si tiene lugar una consecuencia apetitiva y una contingencia positiva se producirá un reforzamiento positivo. En cambio, en este caso, si la contingencia es negativa sería un caso de omisión o castigo. Otras opciones serían que una consecuencia aversiva vaya seguida de una contingencia positiva, lo que se conoce como castigo, mientras que si se trata de una contingencia negativa se hablaría de reforzamiento negativo.

Por lo tanto, la adquisición de la conducta adictiva se ve reforzada positivamente debido los efectos fisiológicos y psicológicos recompensantes (consecuencia apetitiva y consecuencia positiva) a corto plazo del consumo de la droga. Más aún, el mantenimiento de esta conducta adictiva se produce debido al refuerzo negativo inducido al desaparecer los síntomas del síndrome de abstinencia (consecuencia aversiva) al tomar de nuevo la droga (Rosas et al., 2005).

Por otro lado, a través de estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) se comprobó que la administración de las drogas activan la vía mesolímbica y mesocortical, los núcleos de rafe y la amígdala (Fernández-Espejo, 2002). Más específicamente, la vía mesolímbica dopaminérgica es uno de los principales circuitos que se activan al consumir la

droga (Huijsteen y Masvelder, 2015), siendo considerado como uno de los sustratos neuronales que está relacionado con la adquisición, el desarrollo y el mantenimiento de los procesos adictivos (Jasinska et al., 2014). En este sentido, el sistema neuroquímico que media los efectos gratificantes de las sustancias adictivas en este sistema de recompensa cerebral es la dopamina (DA) (Appel et al., 2006; Koyama et al., 2007; Rathbun y Druse, 1985). Más aún, esta vía mesolímbica dopaminérgica está implicada en la creación de hábitos tras haber consumido una sustancia que actúa como un reforzador natural (Fernandez-Espejo, 2002).

Se pueden distinguir cuatro vías por las que la transmisión de dopamina se puede realizar (Engert y Pruessner, 2008): Vía mesolímbica (desde el Área Tegmental ventral (ATV) al núcleo accumbens y a la amígdala); Vía mesocortical (desde ATV a la Corteza Prefrontal); Vía nigroestriatal (desde sustancia negra compacta a estriado); Vía Hipotálamo-Tubero-Infundibular (núcleo arqueado hipotalámico, núcleo paraventricular y glándula pituitaria). La vía que más interesa a la hora de estudiar los procesos adictivos es la mesolímbica ya que es la implicada en procesos de aprendizaje y de la conducta motivada (Engert et al., 2008).

Teniendo en cuenta lo anterior, tiene relevancia indicar que el área tegmental ventral (ATV) se ha relacionado con las consecuencias de necesidad de búsqueda que conllevan éstas (Di Ciano y Everitt, 2004). Las neuronas dopaminérgicas que se encuentran en esta área proyectan hacia el núcleo accumbens (NAc) que se activa cuando se ingiere la droga, cuando se activa el sistema de recompensa (Ikemoto, 2007). Estudios en neuroimagen han mostrado que lo que ocurre cuando la persona no ingiere la droga se produce un déficit en dopamina lo que desencadena una descompensación en los circuitos de recompensa y motivación y la conducta de búsqueda impulsiva (Volkow, et al., 2003). Una estructura que mantiene una relación con el sistema mesolímbico dopaminérgico es la corteza insular, que mantiene relaciones con ATV (Ohara et al., 2003).

En la corteza insular (CI) se encuentran una alta cantidad de fibras de dopamina que provienen del área tegmental ventral, de la sustancia negra y de la corteza prefrontal medial. (Ohara et al. 2003). El papel de la CI en la adicción a la droga está relacionado con la ansia por la necesidad de consumirla y por la memoria adictiva (Contreras et al, 2007; Naqvi et al, 2007; Hollander et al, 2008; Forget et al, 2010; Abdolahi et al, 2010; Scott y Hiroi, 2011). Además, la CI es un sustrato neural crítico para la conciencia de interocepción y en la

emoción (Lane et al., 1998; LeDoux, 2000; Cohen et al., 2001; Adolphs, 2002; Ochsner y Gross, 2005; Phelps, 2006; Duncan y Barrett, 2007; Lieberman, 2007) y está implicada en procesos de aprendizaje asociativo que permiten reconocer señales de seguridad y peligro (Graid, 2014). Hay que tener en cuenta que la interocepción en la que está implicada la ínsula puede tener relación con el procesamiento y aprendizaje de los rituales en el consumo de drogas y su integración en procesos motivacionales explícitos que conducen a la adicción. (Couto et al. 2012). Por otro lado, participa continuamente en fenómenos como la empatía, la compasión, la equidad y la cooperación, teniendo así un rol importante en las emociones sociales (Lamm y Singer, 2010). También se considera que está implicada en el mantenimiento a la hora de integrar la información interoceptiva visceral y somática para después traducirlo en emociones formales (Craig, 2010; Craig, 2011).

La primera vez que se escuchó hablar de la CI ocurrió en 1809 por J.C. Reil. Fue entonces cuando se le adjudicó en nombre de "la isla de Reil", sin embargo, también ha obtenido nombres como "el lóbulo central" o "el quinto lóbulo (Augustine, 1985).

Asimismo, es considerada una porción de la corteza cerebral que se encuentra plegada dentro del surco lateral (Moraga-Amaro y Stehberg, 2012), cubierta por partes superior e inferior de los lóbulos frontal, parietal y temporal, que forman 3 opérculos, respectivamente. El opérculo frontal y parietal cubren la parte anterior de la superficie lateral de la ínsula (donde podemos encontrar la fisura insular-opercular superior) y, por otro lado, el opérculo temporal superpone la superficie inferior de la ínsula (que da lugar a la formación la fisura insular-opercular inferior) (Bykanov et al., 2015).

Previamente se comentó la conectividad que mantiene la CI con ATV pero hay que tener en cuenta las distintas conexiones bidireccionales que presenta la ínsula con distintas regiones cerebrales, como por ejemplo las que hay con los lóbulos frontal, parietal y temporal, el giro cingulado, la amígdala, el tronco encefálico, el tálamo y los ganglios basales. De esta manera, la CI mantiene conexiones que permiten la incorporación de funciones autónomas, viscerosensoriales, visceromotoras y límbicas (Gu et al., 2013).

De este modo, la CI se origina en el límite superior del surco rinal y se expande dorso-lateralmente hasta las áreas somatosensoriales y el córtex piriforme. La limitación se encuentra caudalmente al córtex perhinal (García-Pérez, 2012). A su vez, distintos estudios han encontrado que las dimensiones de la CI en humanos oscilan entre 4,9 cm y 5,6 cm en la

parte superior y de 2,5 cm a 3,4 cm de altura. De esta manera, se considera que el tamaño total es aproximadamente de 5.2×2.9 cm. Sin embargo, se obtuvo que la ínsula izquierda sea en cierta medida un poco más grande que la derecha (Varnavas y Grand, 1999).

Por otro lado, si la CI se observa desde un plano rostro-caudal se diferencian dos áreas, un área anterior y otra posterior (Allen et al., 1991; Shi y Cassell, 1998; Aleksandrov y Fedorova, 2003). La parte anterior (CIa), se considera un área cortico-gustativa y la parte posterior (CIp) cortico-visceral (Yamamoto et al., 1980; Cechetto y Saper, 1987; Ogawa et al., 1990; Yamamoto et al., 1995). De esta manera, cabe indicar que existe una disociación anatómico-funcional en la ínsula puesto que según la zona en la que tenga lugar una la lesión aparecerán unas deficiencias u otras. (Nerad et al., 1996).

Teniendo en cuenta la citoarquitectura de la ínsula, la CI se divide en corteza insular agranular, disgranular y granular. La corteza insular anterior estaría comprendida por la zona agranular y disgranular mientras que la posterior por la corteza granular (Flynn et al., 1999; Butti y Hof, 2010; Bauernfeind et al., 2013; Butti et al., 2013). Al respecto se considera que en la tarea de laberinto de agua la CIa está implicada en tareas de tareas condicionadas de aversión del gusto (Nerad, 1997) y que CIp participa en la adquisición, consolidación y extinción de las tareas de miedo (Casanova et al., 2016; Zhu et al., 2016).

Como se mencionó anteriormente, la CI está implicada en la interocepción. Se puede considerar la interocepción como un procedimiento que contribuye al equilibrio y que engloba la percepción de funciones viscerales, vasculares, temperatura, cardiovasculares y nociceptores encontrados en tejidos musculares esqueléticos (Craig, 2002). Del mismo modo se podría decir que la interocepción se procesa en la CIp y que, de manera gradual, la información cognitiva y motivacional propia de este concepto se integraría en CIa, teniendo en cuenta que tiene un papel más relevante la zona pegada a CIp (corteza disgranular) (Craig, 2009, 2010, 2011).

Teniendo en cuenta estas capas se puede distinguir que la corteza granular (CIp) es considerada un área cortical visceral general, la corteza disgranular (CIa) como el cortex gustativo primario y la corteza agranular (CIa) como una zona implicada en la percepción del sabor y señales asociadas a la ingesta de comida (Sewards, 2004).

Este trabajo va a centrarse en estudiar las distintas conexiones existentes en CIa y CIp ya que participa en la adquisición y almacenaje de distintas labores del aprendizaje aversivo gustativo (Martínez-Moreno et al., 2011; Gogolla, 2017).

3. MÉTODO

Las bases de datos en las que se buscó los artículos fueron Pubmed, Dialnet y Google Scholar. Para proceder a la búsqueda se usaron términos como insular cortex, anterior, insular cortex posterior, conection, projection o afference.

Los años en los que están comprendidos los artículos que se han escogido entran en el rango que va desde 1980 hasta 2019, exceptuando un artículo de 1977, que se usó debido a la relevancia que tenía.

Se fueron intercalando las palabras hasta llegar encontrar artículos que abarcaran las cuestiones que se plantean en este trabajo.

Además de esto se ha tenido en cuenta los artículos que presentaban estudios con técnicas de trazado marcado anterógrado y retrógrado, añadiendo además que las inyecciones se realizaran o acabaran en los lugares que tenían relevancia para este trabajo.

Criterios de inclusión:

- Artículos científicos que hayan tenido en cuenta las áreas que se está estudiando en este trabajo.
- Artículos de oscilan entre 1980 y 2019.
- Artículos de carácter neuronal.
- Artículos publicados en inglés y español.

Criterios de exclusión:

- Artículos que no tuvieran en cuenta las estructuras que se trataban.
- Artículos de carácter clínico.

4. RESULTADOS

PROYECCIONES DE LA CORTEZA INSULAR ANTERIOR Y POSTERIOR

En el siguiente apartado se va a realizar una distinción de las distintas áreas que envían y reciben proyecciones de estas áreas. Se ha llegado a estos resultados después de haber realizado una revisión bibliográfica sobre los estudios que usaban técnicas de trazado de marcado tanto anterógrado como retrógrado.

Diversos estudios han tratado de realizar una distinción entre las áreas de la ínsula y entre ellos está el que realizaron Cechetto y Saper en 1987, donde establecieron que las entradas que existían en CI podían ser de dos tipos: gustativa o visceral. Las entradas gustativas tienen lugar en el área granular y disgranular (CIa) y, por otro lado, las entradas viscerales (nocioceptivas, barorreceptivas y quimiorreceptivas) tienen lugar en el área agranular (CIp) (Sewards, 2004).

Teniendo en cuenta esto, cabe mencionar el papel de la información sensorial y emocional regulada por la corteza cingulada anterior (CCA) (Öschner y Gross, 2005). Al presentar un estímulo se activa las regiones implicadas en la saliencia, y las principales redes de estas actividades son CI y CCA. En un estudio para establecer las conexiones existentes entre CCA, CIa y claustrum se usó marcadores anterógrados y retrógrados con un virus adenoasociado (AAV) que expresa un fluoróforo verde en CCA y otro rojo en CIa. Los resultados que se obtuvieron cuando se inyectó un marcador retrógrado en CIa fueron que había un importante marcado etiquetado en las capas más profundas de CCA, más específicamente en todo el eje rostro-caudal. Al inyectar el marcador anterógrado en CCA se pudo observar que las fibras marcadas se encontraron en las capas superficiales y las fibras provenientes de CIp tenían una marcación muy débil. A esto se le suma que las inyecciones de marcado anterógrado y retrógrado tanto en la CIa y CCA han indicado que existe una conexión bidireccional entre ambas regiones (Qadir et al., 2018).

No solo se obtuvieron resultados sobre esta conexión bidireccional entre CCA y CIa, sino que las inyecciones de peroxidasa de rábano picante que fueron realizadas en CIa mostraron que también existían una eferencia de CIa que llegaba hasta el núcleo endopiriforme (región que se encuentra dorsal al claustrum) (Lipowska et al., 2000).

De la misma manera que se ha comentado estas conexiones, existen otras estructuras que tienen gran relevancia a la hora de hablar de las conexiones de la CI. Una de estas estructuras es el tálamo. El tálamo es un área del encéfalo que cumple un papel muy importante como relevo. Está implicado en tareas somato-sensitivas, por lo que, entre otras, tiene funciones mecánicas, térmicas y dolorosas. Los axones implicados en ello se encuentran en el núcleo ventral posterior, siendo así los núcleos ventroposteriomedial (VPMpc) y el ventroposterolateral (VPLpc) los principales receptores de esta información además de ser los implicados en las conexiones existentes en la CI. (Perea-Bartolomé y Ladera-Fernández, 2004). Las conclusiones que se han obtenido sobre esta cuestión han sido gracias a estudios en los que se usó un marcador retrógrado de HRP inyectado en CIa, donde se obtuvo que las fibras marcadas fueron las provenientes de la parte parvicelular del núcleo talámico ventroposterior medial (VPMpc) (Cechetto y Saper, 1987).

Las proyecciones que VPMpc recibe provienen de CIa, del complejo amigdaloides y del fondo estriado. Esto se comprobó con rastreo de vías con trazador anterógrado inyectadas en este núcleo del tálamo (amina dextrana biotinilada, BDA) (Nakashima et al., 2000).

El VPLpc sirve como relevo de la información que proviene de la corteza orbital frontal (COF), zona del SNC donde convergen primero las entradas olfativas y gustativas y que crea sensaciones asociadas a diferentes alimentos. Así, a través del relevo del VPLpc, el área olfativa anterior recibe aferencias viscerales que son paralelas con la vía gustativa (información proveniente de la CIa y CIp) (Öngür y Price, 2000). A su vez, estudios de trazado de marcadores anterógrado del virus adnosociado (AVV) inyectado en CIa ha mostrado que existen fibras que reciben información desde bulbo olfatorio anterior (BOa) (Qadir et al., 2018). Por otro lado, a la hora de procesar la información que proviene de un estímulo tiene gran relevancia las conexiones existentes entre la amígdala (AMG) y la CI (Sewards, 2004). Como se indicó anteriormente, la CI desempeña funciones muy importantes en lo relacionado con procesos que engloban aprendizaje y emoción (Graid, 2014), lo que indica que entre estas áreas se establezcan conexiones y que estas conexiones estén implicadas en la integración de información sensorial y en la implicación en el aprendizaje aversivo gustativo. La AMG es una estructura del sistema límbico y, por tanto, tiene una relevancia importante en lo que a las emociones respecta. Esto se comprobó a través de estudios electrofisiológicos, donde se comprobó que, al estimular la AMG, las neuronas de la CI presentaban respuestas

facilitadoras e inhibitorias y que cuando se excitaba a la CI, se veía el mismo efecto en la AMG (Guzmán-Ramos y Bermúdez-Rattoni, 2012).

A su vez, la amígdala basolateral (BLA) está muy implicada en los efectos emocionales de la consolidación de la memoria (Chen et al., 2018) y, también, en la codificación del valor de las señales aprendidas. A esto se le añade que envía proyecciones al núcleo accumbens (NAc) y a la amígdala central (Ace) (Livneh et al., 2017). La implicación de esta área en las emociones indica que podría tener algún tipo de relación con la CI y así se demostró. A través de estudios con monos rehus, donde se usó marcadores anterógrados y retrógrados con peroxidasa de rábano picante se concluyó que había conexiones recíprocas entre la CIa y la BLA y la Ace (Mufson et al., 1981). Del mismo modo, las inyecciones de marcadores de trazado anterógrado y retrógrado en CIp mostraron la existencia de fibras marcadas en la parte lateral, central y, en menor medida, en BLA. (Mufson et al., 1981). Además, otros estudios consideran que existen conexiones recíprocas entre ICp y BLA, corticomedial y cortex periamigdaloide (García-Pérez, 2012).

A su vez, otra área que está muy implicada en las conductas que van dirigidas a una meta (donde existen procesos de motivación y recompensa) es el estriado ventral (EV) (Mogenson et al., 1980; Nauta, 1986; Ferry et al., 2000; Haber et al., 2000). De acuerdo a esto, para conocer las proyecciones existentes en esta zona se realizaron inyecciones de peroxidasa de rábano picante conjugada con aglutinina de germen de trigo, en el área amígdaloestriatal y el estriado ventral caudal. De este modo, los resultados que se obtuvieron fueron que el estriado ventral caudal recibe proyecciones de la amígdala y a su vez manda eferencias CIa. Por otro lado, se ha encontrado que la CIp recibe eferencias muy dispersas de esta zona (Fudge et al., 2005).

De manera análoga la corteza orbitofrontal (COF) tiene relevancia a la hora de hablar de las conexiones que existen en la ínsula. En esta zona tiene lugar la representaciones sobre el valor de incentivo (Sewards, 2004) y en estudios se pudo comprobar, a través de técnicas de marcado retrógrado, que la CIp manda información a la corteza orbitofrontal (entre otras) (Qadir et al., 2018). Por otro lado, es de importante mencionar que la CIa también recibe aferencias de la corteza olfativa primaria (COP) (Carmichael et al., 1994) y, por lo tanto, esto nos permite concluir que la CI esté implicada en procesos que introducen simultáneamente al gusto y a la influencia del olor (Stevenson et al. 2008).

En otros estudios en los que se usó técnicas de marcado retrógrado se inyectó True Blue o Fast Blue, confirmando así que Ace y la CIA mandan eferencias al núcleo del tracto solitario (NTS) y a al núcleo motordorsal vagal (DMN). Esto ha sido corroborado con técnicas neurofisiológicas, donde al estimular las células vagales del NTS se activaron también la zona de CIA. (Ito, 1998; Barbani y Cechetto, 2001). Asimismo se concluyó que ambas zonas podrían influir en funciones cardiovasculares ya que las fibras marcadas se encontraban en el área desde donde salen las eferencias de estos núcleos reguladores autonómicos. (Kapp et al., 1985). Además, otros datos que se obtuvieron en estudios donde se usó c-Fos muestran que hay que tener en cuenta las distintas zonas del NTS a la hora de analizar las conexiones que llegan a la CI. De esta manera, se puede concluir que la parte rostral del núcleo (NTSr) y la parte intermedia del NTS (NTSi) tienen conexiones con CIA (representación gustativa y hedónica.) y, por otro lado, la parte caudal del núcleo (NTSc) envía información a CIp (Yamamoto et al., 2000). De esta manera se consideró que la información que llega a la CIp (y que posteriormente llega a NTS) pasa primero por el núcleo parabranchial (NPB) y luego llega al VPLpc. (García-Pérez, 2012).

En otro estudio con c-Fos en el NPB se comprobó que esta zona envía proyecciones a CI. Más específicamente, el subnúcleo medial externo (PBme), el subnúcleo lateral externo (PBile), el medial central (PBmc), el ventrolateral (PBvl) y la parte de la cintura (PBw) envía información a la CIA. Igualmente se obtuvo la conclusión de que la parte rostral del subnúcleo externo (PBelo) y la parte medial del subnúcleo lateral central (PBlc) tiene eferencias con CIp (Yamamoto et al., 2000).

A parte de las conexiones descritas hasta el momento, se debe mencionar que existen conexiones recíprocas entre la CIp y la corteza prefrontal medial (CPFm), más específicamente con las áreas que tienen funciones cognitivas y viscerales (Gabbott et al., 2003). Del mismo modo, las zonas que se ha relacionado con CIp es la corteza somatosensorial primaria y secundaria (SM-I y SM-II). Esto se confirmó gracias a técnicas de trazado anterógrado, donde se encontraron fibras marcadas que evidenciaban que existían conexiones recíprocas entre SM-I y SM-II. Sin embargo, estas no fueron las únicas conexiones que se encontraron en este estudio, sino que también aparecieron marcadas fibras que se dirigían desde CIp hasta la corteza perirrinal (CP), una zona encargada de procesamiento de información somatosensorial (García-Pérez, 2012, p.82)

Por último se debe mencionar los estudios en los que se mapeó el cerebro del macaco donde se encontró la existencia de eferencias desde CI hacia la corteza frontal, el cuerpo estriado, áreas cinguladas, núcleo accumbens, hipotálamo, área tegmental ventral, tálamo y amígdala (Mufson, y Mesulam, 1982).

En relación con lo que se ha expuesto, la eferencia que se envía desde la CI hasta el hipotálamo tiene lugar desde la CIa hasta el hipotálamo lateral posterior (Butcher y Cechetto, 1995; Öngür y Price, 1998). Por otro lado, las conexiones que existen entre el ATV y la CI intervienen en el sistema de recompensa implicado en las drogas (Fernandez-Espejo, 2002), un sistema en el que también está implicado en NAc, que recibe eferencias de la CIp (Reynolds y Zahm, 2005).

Por último, se han encontrado eferencias de la CI hacia el núcleo dorsal y central superior de Rafe, sustancia gris periacuductual, locus coeruleus y núcleo parvocelular (García-Pérez, 2012), sin embargo no se han encontrado artículos en los que se indica la zona específica desde la que se envían estas proyecciones.

5. DISCUSIÓN

La hipótesis inicial consideraba que las primeras tomas de contacto con la droga proporcionaban reforzamiento positivo, es decir, existía una contingencia entre la conducta de consumir y los estímulos apetitivos que ésta producía. De este modo, se considera que la adquisición de las conductas que conllevan a la drogadicción tendría lugar en CIa (a un nivel más cognitivo) y que con el consumo crónico de la sustancia el mantenimiento de estas conductas implicarían la CIp, donde se mantendrían por reforzamiento negativo, debido a que al no consumir la droga comienzan a aparecer los síntomas propios de la abstinencia y si la consumen éstos desaparecen. Debido a la implicación de la CI en este proceso adictivo, este trabajo ha tratado de disociar las distintas conexiones de la CIa y la CIp. En este sentido, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica de las distintas conexiones de la CI y la mayoría de trabajos analizados concluían que la CIa está implicada en procesos gustativos y sensoriales, mientras que la CIp en procesos viscerales.

De esta manera se ha encontrado que la CIa mantiene conexiones con áreas como el NTSi, el NTSr, el PBile, el NPBme, el PBmc, el PBvl, el PBw, el VPMpc, el BLA, el Ace,

el CCA, el COP y el EV, mientras que la CIp mantiene conexiones con el VPLpc, el CPFm, el PBelo, el PBlc, el NTSgel, la SM-I, y la SM-II. (Figura 2).

En este sentido, para esta búsqueda bibliográfica se ha tenido en cuenta artículos que utilizan técnicas de trazado tanto anterógrado como retrógrado que consideraban las mismas coordenadas para la distinción entre la CIa y la CIp, tomándose como referencia la distinción realizada por Sheward (2004). Sin embargo, a la hora de estudiar las eferencias de la CI se encontraron más dificultades ya que solo aparecieron artículos que describen que existen conexiones entre CI y el hipotálamo, la corteza frontal, el cuerpo estriado, las áreas cinguladas, el núcleo accumbens, el hipotálamo, el área tegmental, el núcleo dorsal y central superior de Rafe, la sustancia gris periaceductual, el locus coeruleus, el núcleo parvocelular talámico y la corteza perihirinal, pero sin especificar el área insular concreta desde donde se proyectaban dichas fibras. No obstante, existen estudios que muestran que existen fibras que van desde CIa hasta el hipotálamo lateral posterior (Butcher y Cechetto, 1995; Öngür y Price, 1998). Por otra parte, se ha mostrado que el NAc y CP reciben conexiones desde la CIp, además de las conexiones bidireccionales anteriormente descritas (McDonald, 1998; Shi y Cassell, 1998; Sowards y Sowards, 2001) (Figura 2).

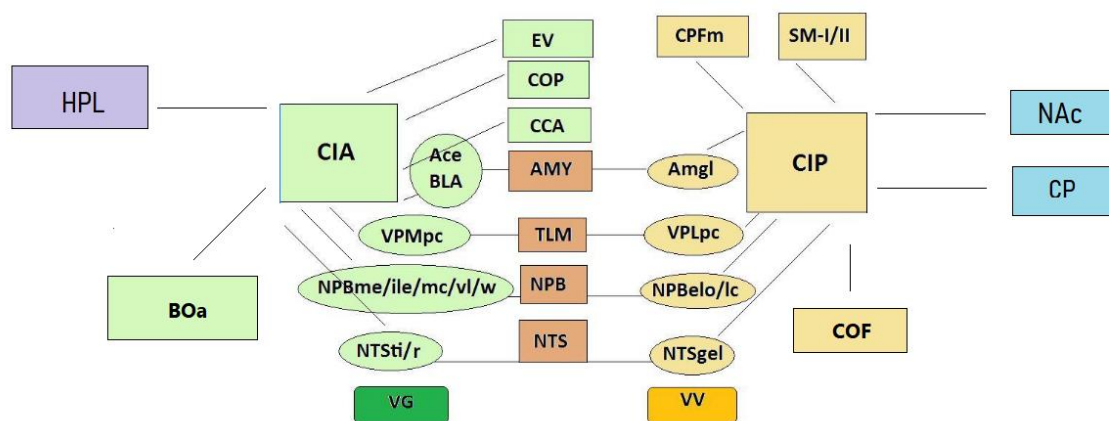


Figura 2: VG: Vía gustativa; VV: Vía visceral; NTS: Núcleo del tracto solitario; NTSti: parte intermedia del núcleo del tracto solitario; NTSr: parte rostral del núcleo del tracto solitario; NTSgel: parte caudal del núcleo del tracto solitario; NPB: Núcleo Parabrancial; NPBme: subnúcleo medial externo del núcleo parabrancial; PBile: subnúcleo lateral externo del núcleo parabrancial; PBmc: parte medial central del núcleo parabrancial, PBvl: parte ventrolateral del núcleo parabrancial; PBw: la parte de la cintura del núcleo parabrancial; PBelo: parte rostral del subnúcleo externo del núcleo parabrancial; PBlc: parte medial del subnúcleo lateral central del núcleo parabrancial; TLM: tálamo; VPMpc: parte ventroposteriomedial del tálamo; VPLpc: parte ventroposteriolateral del tálamo; AMY: amígdala; BLA: amígdala basolateral; Amgl: amígdala lateral; Ace: amígdala central; CCA: área cingulada anterior; EV: estriado ventral; CPFm: corteza prefrontal medial; EV: Estriado ventral; COP: Corteza olfativa primaria; SM-I: corteza somatosensorial primaria; SM-II: corteza somatosensorial secundaria; NAc: Núcleo Accumbens; HPL: Hipotálamo lateral; COF: corteza orbitofrontal; CIA: corteza insular anterior; CIP: corteza insular posterior; BOa: Bulbo olfativo anterior; CP: corteza perirrinal. **Color verde claro:** aferencias corteza insular anterior. **Color naranja claro:** aferencias CIA. **Color lila:** eferencia CIA. **Color azul claro:** eferencia CIP.

6. CONCLUSIONES

En un principio ya se mencionó que la línea de investigación sobre la que se basa este trabajo es “El aprendizaje aversivo gustativo como modelo para el estudio de las memorias adictivas”. De esta manera, es importante que antes de hablar del aprendizaje aversivo gustativo (AAG) explicar que normalmente se suele creer que la razón por la que se mantiene el consumo de las drogas y, por tanto, crean una adicción, es por el efecto placentero que generan. Sin embargo, los mecanismos existentes en esta actividad son más complicados y se

deben tratar los efectos compensatorios y aversivos de estas sustancias debido a que éstos generan una función protectora que conlleva al mantenimiento de estas conductas. Por lo tanto, hay que tener en cuenta que en el comportamiento de consumo de drogas de abuso interfieren tanto efectos gratificantes como efectos aversivos. Dicho esto, cabe mencionar de estudios han evidenciado que estos efectos aversivos presenta una relevancia importante en la probabilidad de que una droga sea administrada y para ello se ha usado el AAG, para observar los factores que alteran a este aprendizaje (Davis y Riley, 2010). Además, la ingesta de drogas de abuso generan mecanismos como la novedad de las drogas, el miedo condicionado o la comparación de recompensas, lo que apoyaría a AAG (Verendeev y Riley, 2012).

De este modo, el papel que cumple la CI en este aspecto es muy importante en cuanto el almacenamiento y mantenimiento de la memoria en el AAG (Stehberg y Simon, 2011). Además, otros resultados que se han tenido en cuenta son los que muestran la implicación de la CIa y amígdala para que se produzca la aversión al estímulo (Gallo et al., 1992). Otros estudios han concluido que el AAG fue interrumpido por lesiones en la parte central de la ínsula, pero no ocurrió nada al lesionarse la CIa o CIp (Nerad et al., 1996).

Por otro lado, un dato relevante sobre la CIp es que está implicada en el procesamiento de señales de seguridad. Esto se demostró gracias a un estudio en el que una señal de seguridad era condicionada en un contexto estresante y traumático. Posteriormente se lesionó la corteza insular posterior (inactivación farmacológica) y en el momento en el que apareció el contexto amenazante los efectos de la señal de seguridad fue bloqueada. Además de esto, también se obtuvo el resultado de que CIp estaba implicada en los paradigmas de aprendizaje espacial (Foilb et al., 2016).

De esta manera, y para concluir, se debe hacer relevancia a que el hecho de que hayan aparecido resultados diversos se puede deber a que distintos autores hayan considerado de manera distinta CIa y CIp.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aggleton, J. P., Burton, M. J., & Passingham, R. E. (1980). Cortical and subcortical afferents to the amygdala of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Brain research*, *190*(2), 347-368.
- Appel, S. B., Wise, L., McDaid, J., Koyama, S., McElvain, M. A., & Brodie, M. S. (2006). The effects of long chain-length n-alcohols on the firing frequency of dopaminergic neurons of the ventral tegmental area. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *318*(3), 1137-1145.
- Augustine, J. R. (1985). The insular lobe in primates including humans. *Neurological research*, *7*(1), 2-10.
- Barnabi, F., & Cechetto, D. F. (2001). Neurotransmitters in the thalamus relaying visceral input to the insular cortex in the rat. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *281*(5), R1665-R1674.
- Bauernfeind, A. L., de Sousa, A. A., Avasthi, T., Dobson, S. D., Raghanti, M. A., Lewandowski, A. H., ... & Hof, P. R. (2013). A volumetric comparison of the insular cortex and its subregions in primates. *Journal of human evolution*, *64*(4), 263-279.
- Berruecos Villalobos, L. (2010). Drogadicción, farmacodependencia y drogodependencia: definiciones, confusiones y aclaraciones. *Cuicuilco*, *17*(49), 61-81.
- Butcher, K. S., & Cechetto, D. F. (1995). Autonomic responses of the insular cortex in hypertensive and normotensive rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *268*(1), R214-R222.
- Cechetto, D. F., & Saper, C. B. (1987). Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *262*(1), 27-45.
- Chen, Y., Barsegyan, A., Kasri, N. N., & Rooszendaal, B. (2018). Basolateral amygdala noradrenergic activity is required for enhancement of object recognition memory by histone deacetylase inhibition in the anterior insular cortex. *Neuropharmacology*, *141*, 32-41.

- Contreras, M., Billeke, P., Vicencio, S., Madrid, C., Perdomo, G., González, M., & Torrealba, F. (2012). A role for the insular cortex in long-term memory for context-evoked drug craving in rats. *Neuropsychopharmacology*, *37*(9), 2101.
- Craig, A. D. (2014). Topographically organized projection to posterior insular cortex from the posterior portion of the ventral medial nucleus in the long-tailed macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, *522*(1), 36-63.
- Davis, C. M., & Riley, A. L. (2010). Conditioned taste aversion learning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1187*(1), 247-275.
- Di Ciano, P., & Everitt, B. J. (2004). Contribution of the ventral tegmental area to cocaine-seeking maintained by a drug-paired conditioned stimulus in rats. *European Journal of Neuroscience*, *19*(6), 1661-1667.
- De la Torre-Vacas, L., & Agüero-Zapata, A. (2006). Bases neurales del aprendizaje aversivo gustativo: formación de las representaciones gustativas hedónicas adquiridas. *Rev Neurol*, *43*, 25-31.
- Ferry A. T., Ongur D, An X, Price JL. 2000. Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys: evidence for an organization related to prefrontal networks. *J Comp Neurol* 425: 447–470.
- Foilib, A. R., Flyer-Adams, J. G., Maier, S. F., & Christianson, J. P. (2016). Posterior insular cortex is necessary for conditioned inhibition of fear. *Neurobiology of learning and memory*, *134*, 317-327.
- Fudge, J. L., Breitbart, M. A., Danish, M., & Pannoni, V. (2005). Insular and gustatory inputs to the caudal ventral striatum in primates. *Journal of Comparative Neurology*, *490*(2), 101-118.
- Gabbott, P. L., Warner, T. A., Jays, P. R., & Bacon, S. J. (2003). Areal and synaptic interconnectivity of prelimbic (area 32), infralimbic (area 25) and insular cortices in the rat. *Brain research*, *993*(1-2), 59-71.
- García-Pérez, R. (2012). *Preferencias comportamentales inducidas por estimulación eléctrica intracerebral: características funcionales y farmacológicas del eje parabraquial-insular*. Granada: Universidad de Granada.

- Ito, S. I. (1998). Possible representation of somatic pain in the rat insular visceral sensory cortex: a field potential study. *Neuroscience letters*, 241(2-3), 171-174.
- Gallo, M., Roldan, G., & Bureš, J. (1992). Differential involvement of gustatory insular cortex and amygdala in the acquisition and retrieval of conditioned taste aversion in rats. *Behavioural brain research*, 52(1), 91-97.
- Garrido, A. A. G., & Matute, E. (2013). *Cerebro y drogas*. Editorial El Manual Moderno.)
- Gogolla, N. (2017). The insular cortex. *Current Biology*, 27(12), R580-R586.
- Gu, X., Hof, P. R., Friston, K. J., & Fan, J. (2013). Anterior insular cortex and emotional awareness. *Journal of Comparative Neurology*, 521(15), 3371-3388.
- Haber SN, Fudge JL, McFarland N. 2000. Striatonigrostriatal pathways in primates from an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci* 20:2369–2382.
- Ikemoto, S. (2007). Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens–olfactory tubercle complex. *Brain research reviews*, 56(1), 27-78.
- Jasinska, A. J., Stein, E. A., Kaiser, J., Naumer, M. J., & Yalachkov, Y. (2014). Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: a survey of human neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 38, 1-16.
- Kaeley Anderson, Brian Bones, Brooks Robinson, Charles Hass, Hyowon Lee, Kevin Ford, Tomi-Ann Roberts, Bob Jacobs, The Morphology of Supragranular Pyramidal Neurons in the Human Insular Cortex: A Quantitative Golgi Study, *Cerebral Cortex*, Volume 19, Issue 9, September 2009, Pages 2131–2144.
- Kapp, B. S., Schwaber, J. S., & Driscoll, P. A. (1985). The organization of insular cortex projections to the amygdaloid central nucleus and autonomic regulatory nuclei of the dorsal medulla. *Brain research*, 360(1-2), 355-360.
- Krettek, J. E., & Price, J. L. (1977). Projections from the amygdaloid complex to the cerebral cortex and thalamus in the rat and cat. *Journal of Comparative Neurology*, 172(4), 687-722.

- Lamm, C., & Singer, T. (2010). The role of anterior insular cortex in social emotions. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 579-591.
- Lipowska, M., Kowiański, P., Majak, K., Jagalska-Majewska, H., & Moryś, J. (2000). The connections of the endopiriform nucleus with the insular claustrum in the rat and rabbit. *Folia morphologica*, 59(2), 77-83.
- Livneh, Y., Ramesh, R. N., Burgess, C. R., Levandowski, K. M., Madara, J. C., Fenselau, H., ... & Lowell, B. B. (2017). Homeostatic circuits selectively gate food cue responses in insular cortex. *Nature*, 546(7660), 611.
- Lizama, M. S. (2018). Abuso y dependencia de sustancias psicoactivas. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*, 24(2), 113-118.
- Martínez-Moreno, A., Rodríguez-Durán, L. F., & Escobar, M. L. (2011). Late protein synthesis-dependent phases in CTA long-term memory: BDNF requirement. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 5, 61.
- McDonald, A. J. (1998). Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Progress in neurobiology*, 55(3), 257-332.
- McDonald, A. J. (1991). Organization of amygdaloid projections to the prefrontal cortex and associated striatum in the rat. *Neuroscience*, 44(1), 1-14.
- McDonald, A. J. (1998). Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Progress in neurobiology*, 55(3), 257-332.
- Miranda, M. I., & McGaugh, J. L. (2004). Enhancement of inhibitory avoidance and conditioned taste aversion memory with insular cortex infusions of 8-Br-cAMP: involvement of the basolateral amygdala. *Learning & Memory*, 11(3), 312-317.
- Morecraft, R. J., Geula, C., & Mesulam, M. M. (1992). Cytoarchitecture and neural afferents of orbitofrontal cortex in the brain of the monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 323(3), 341-358.
- Mogenson G. J., Jones D. L., Yim C.Y.. 1980. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 14: 69–97.

- Moraga-Amaro, R., & Stehberg, J. (2012). The insular cortex and the amygdala: shared functions and interactions. In *The Amygdala-A Discrete Multitasking Manager*. IntechOpen.
- Mufson, E. J., Mesulam, M. M., & Pandya, D. N. (1981). Insular interconnections with the amygdala in the rhesus monkey. *Neuroscience*, *6*(7), 1231-1248.
- Mufson, E. J., & Mesulam, M. M. (1982). Insula of the old world monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum. *Journal of Comparative Neurology*, *212*(1), 23-37.
- Nakashima, M., Uemura, M., Yasui, K., Ozaki, H. S., Tabata, S., & Taen, A. (2000). An anterograde and retrograde tract-tracing study on the projections from the thalamic gustatory area in the rat: distribution of neurons projecting to the insular cortex and amygdaloid complex. *Neuroscience research*, *36*(4), 297-309.
- Naqvi, N. H., y Bechara, A. (2009). La isla oculta de la adicción: la ínsula. *Tendencias en neurociencias* , *32* (1), 56-67.
- Nauta H. J.W. (1986). A simplified perspective on the basal ganglia and their relation to the limbic system. In: Doane BK, Livingston KE, editors. *Limbic system: functional organization and clinical disorders*. New York: Raven Press. p 67–77.
- Nasser, H. M., Lafferty, D. S., Lesser, E. N., Bacharach, S. Z., & Calu, D. J. (2018). Disconnection of basolateral amygdala and insular cortex disrupts conditioned approach in Pavlovian lever autoshaping. *Neurobiology of learning and memory*, *147*, 35-45.
- Nerad, L., Ramírez-Amaya, V., Ormsby, C. E., & Bermúdez-Rattoni, F. (1996). Differential effects of anterior and posterior insular cortex lesions on the acquisition of conditioned taste aversion and spatial learning. *Neurobiology of learning and memory*, *66*(1), 44-50.
- Ohara, P. T., Granato, A., Moallem, T. M., Wang, B. R., Tillet, Y., & Jasmin, L. (2003). Dopaminergic input to GABAergic neurons in the rostral agranular insular cortex of the rat. *Journal of neurocytology*, *32*(2), 131-141.

- Öngür, D., An, X., & Price, J. L. (1998). Prefrontal cortical projections to the hypothalamus in macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, *401*(4), 480-505.
- Öngür, D., & Price, J. L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral cortex*, *10*(3), 206-219.
- Parkes, S. L., & Balleine, B. W. (2013). Incentive memory: evidence the basolateral amygdala encodes and the insular cortex retrieves outcome values to guide choice between goal-directed actions. *Journal of Neuroscience*, *33*(20), 8753-8763.
- Pattij, T., Schettters, D., & Schoffelmeer, A. N. (2014). Dopaminergic modulation of impulsive decision making in the rat insular cortex. *Behavioural brain research*, *270*, 118-124.
- Perea-Bartolomé, M. V., & Ladera-Fernández, V. (2004). El tálamo: aspectos neurofuncionales. *Rev Neurol*, *38*(7), 687-693.
- Qadir, H., Krimmel, S. R., Mu, C., Pouloupoulos, A., Seminowicz, D. A., & Mathur, B. N. (2018). Structural connectivity of the anterior cingulate cortex, claustrum, and the anterior insula of the mouse. *Frontiers in neuroanatomy*, *12*. articulo corteza cingulada y corteza insular anterior.
- Ranjbar, A., Hatam, M., & Nasimi, A. (2015). Cardiovascular and single-unit responses to l-glutamate injection into the posterior insular cortex in rat. *Neuroscience*, *306*, 63-73.
- Rathbun, W., & Druse, M. J. (1985). Dopamine, serotonin, and acid metabolites in brain regions from the developing offspring of ethanol-treated rats. *Journal of neurochemistry*, *44*(1), 57-62.
- Reynolds, S. M., & Zahm, D. S. (2005). Specificity in the projections of prefrontal and insular cortex to ventral striatopallidum and the extended amygdala. *Journal of Neuroscience*, *25*(50), 11757-11767.
- Rodríguez-Blanco, L. A., Rivera-Olvera, A., & Escobar, M. L. (2019). Consolidation of an aversive taste memory requires two rounds of transcriptional and epigenetic regulation in the insular cortex. *Behavioural brain research*, *356*, 371-374.

- Rosas, J. M., García, A., Callejas, J. E. (2005) *Fundamentos del aprendizaje humano*. Jaén: Del Lunar.
- Sewards, T. V., & Sewards, M. A. (2001). Cortical association areas in the gustatory system. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 25(5), 395-407.
- Sewards, T. V. (2004). Dual separate pathways for sensory and hedonic aspects of taste. *Brain research bulletin*, 62(4), 271-283.
- Shi, C. J., & Cassell, M. D. (1998). Cascade projections from somatosensory cortex to the rat basolateral amygdala via the parietal insular cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 399(4), 469-491.
- Shinonaga, Y., Takada, M., & Mizuno, N. (1994). Topographic organization of collateral projections from the basolateral amygdaloid nucleus to both the prefrontal cortex and nucleus accumbens in the rat. *Neuroscience*, 58(2), 389-397.
- Sripanidkulchai, K., Sripanidkulchai, B., & Wyss, J. M. (1984). The cortical projection of the basolateral amygdaloid nucleus in the rat: a retrograde fluorescent dye study. *Journal of Comparative Neurology*, 229(3), 419-431.
- Stehberg, J., & Simon, F. (2011). Involvement of the insular cortex in retention of conditioned taste aversion is not time dependent. *Neurobiology of learning and memory*, 95(1), 14-18.
- Uribe, M. P. O. (2018). Clasificación Internacional de Enfermedades, Organización Mundial de la Salud. Décima Versión CIE-10.
- Varnavas, G. G., & Grand, W. (1999). The insular cortex: morphological and vascular anatomic characteristics. *Neurosurgery*, 44(1), 127-136.
- Verendeev, A., & Riley, A. L. (2012). Conditioned taste aversion and drugs of abuse: History and interpretation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(10), 2193-2205.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G. J. (2003). The addicted human brain: insights from imaging studies. *The Journal of clinical investigation*, 111(10), 1444-1451.

