



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

**Línea de investigación.
Implicación de la corteza
insular en la evocación de las
preferencias gustativas
condicionadas.**

Alumno/a:	Rafael Mata Estévez
Tutor/a:	Prof. D. Antonio D.R. Agüera
Dpto.:	Psicología
Área:	Psicobiología

Mayo, 2021

Índice

1. Introducción	1
2. Métodos y procedimientos.....	2
2.1. Sujetos.....	2
2.2. Procedimiento quirúrgico.....	3
2.2.1. Implantación de 2 catéteres intragástricos.....	3
2.2.2. Implantación de 2 cánulas intracerebrales.....	4
2.3. Procedimiento comportamental.....	4
2.4. Histología.....	6
2.5. Análisis estadístico.....	7
3. Resultados.....	7
4. Discusión	9
5. Bibliografía	11

Resumen

El presente trabajo tiene como objetivo comprobar la implicación de la corteza insular (CI) en la evocación del aprendizaje apetitivo gustativo (AApG) tras una inactivación insular con lidocaína. Partiendo de que la CI está implicada en el procesamiento de estímulos viscerales e interoceptivos. Más recientemente se ha postulado su implicación respecto al procesamiento y aprendizaje de las adicciones asociando aspectos sensoriales con ambientes y sabores mediante el estudio de sus diferentes funciones en relación al aprendizaje, la memoria o la percepción gustativa. Realizando un artículo científico en el que se analizará la hipótesis, el procedimiento y los resultados obtenidos, se realizará una discusión acerca de dichos resultados y se relacionarán con otros artículos en esta misma línea de investigación. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto como la inactivación de la ínsula bloquea la evocación del aprendizaje adquirido durante los cinco primeros días experimentales.

Palabras clave: corteza insular (CI), aprendizaje apetitivo gustativo (AApG), evocación, adicción.

Abstract

The main objective of the present work is to verify the involvement of the insular cortex (IC) in the evocation of taste appetitive learning (AApG) after insular inactivation with lidocaine. It is important to emphasize that IC is involved in the processing of visceral and interoceptive stimuli. More recently, its implication regarding the processing and learning of addictions has been postulated, associating sensory aspects with environments and flavors through the study of their different functions in relation to learning, memory or taste perception. Making a scientific article in which the hypothesis, the procedure and the results obtained will be analyzed, a discussion will be held about said results and they will be related to other articles in this same line of research. The results obtained expose how the inactivation of the insula blocks the evocation of the learning acquired during the first five experimental days.

Keywords: Insular cortex (IC), Appetitive taste learning (AApG), Evocation, Addiction

1. Introducción

La drogadicción es una enfermedad definida por síntomas fisiológicos, cognitivos y conductuales acompañados de un patrón de recaídas crónico, que indican una dependencia o necesidad hacia una sustancia (actividad o relación) inducida por neuroadaptaciones derivadas de su uso crónico (Leshner, 1997; Koob & Volkow, 2016). Entre otros síntomas, la drogadicción se caracteriza por una experiencia subjetiva de deseo irrefrenable por el consumo de la droga (*craving*), lo que produce el impulso consumatorio (búsqueda de la droga) para reducirlo (Beck *et al.* 1999). En este sentido, el *craving* se ha mostrado como un factor determinante en el fenómeno de los múltiples periodos de recaída típicos durante el proceso de desintoxicación de las drogas de abuso donde se produce el reinicio del consumo de ésta tras un periodo más o menos prolongado de abstinencia (Koob & Volkow, 2016).

Por otra parte, el *craving* puede estar inducido por claves asociadas a la droga como, por ejemplo, las creencias personales sobre las cualidades beneficiosas de la sustancia (Beck *et al.*, 1999) o la simple presencia del grupo de iguales con los que la persona consume la droga (Muñoz Riva & Graña Gómez, 2000). En este sentido, se ha observado bajo un paradigma de condicionamiento de preferencia hacia un lugar que la ausencia de la administración de morfina en el compartimento previamente asociado con ella inducía en primates arrebatos conductuales y emocionales indicadores de *craving* (Spragg, 1940).

Con respecto al sustrato neurobiológico subyacente a la drogadicción, las neuroadaptaciones inducidas por el consumo crónico de las drogas en el sistema de recompensa cerebral dopaminérgico mesolímbico parecen ser las responsables de los síntomas de la drogadicción, considerándose a la corteza insular (CI) como uno de los componentes relevantes en el procesamiento del *craving* inducido por las drogas (Naqvi & Bechara, 2010). La CI es una estructura cerebral que se localiza en la profundidad de la cisura de Silvio, en el punto en que confluyen los lóbulos temporal, parietal y frontal (Türe *et al.*, 1999) siendo la zona cortical donde converge la información interoceptiva y exteroceptiva (Craig, 2007), claves sensoriales relevantes en las asociaciones responsables del *craving* inducido por los estímulos condicionados a las propiedades recompensantes de las drogas (Paulus y Stewart, 2014).

En este sentido, se ha observado en humanos que tanto los estímulos asociados a la droga, así como el *craving* inducido por ellos, activan la CI (Moran *et al.* 2017) y que su lesión producida por un accidente cerebrovascular isquémico agudo bloquea el *craving* inducido por

las drogas (Naqvi *et al.* 2007; Abdolahi *et al.* 2017). Más aún, en modelos animales se ha mostrado que la inactivación reversible de la CI bloquea el condicionamiento de preferencia al lugar asociado con la administración de las drogas (Contreras *et al.* 2008, 2012).

Por otra parte, dado que la CI también es la zona cortical donde se produce la integración de la información visceral y gustativa (Duque *et al.* 2004; Palma & Iriarte, 2012), se podría especular con la idea de que la inactivación de la CI también podría impedir la adquisición y la memoria de un modelo de aprendizaje apetitivo gustativo (AApG), donde el sujeto establece una asociación entre un estímulo condicionado gustativo (EC; p.ej. extracto de fresa o coco) y un estímulo incondicionado con propiedades recompensantes viscerales (EI; p.ej. administración intragástrica de glucosa), llegando a preferir dicho EC en base a la asociación establecida (Zafra *et al.* 2002). De hecho, existen estudios llevados a cabo con dicho modelo gustativo que muestran que la lesión de varios componentes del sistema cerebral que procesa la información viscerogustativa (p.ej. nervio vago, núcleo del trato solitario, parabraquial lateral externo...) bloquea la adquisición del AApG (p.ej. Zafra *et al.* 2002, 2017). Por lo tanto, dado que este sistema proyecta hacia la CI (Allen *et al.*, 1991; Gauriau & Bernard, 2004), su lesión podría también impedir la evocación de la preferencia gustativa condicionada.

En base a la literatura revisada en este apartado, el objetivo de la presente investigación sería contrastar la hipótesis de que la CI es la estructura cerebral responsable de la expresión/evocación de la adquisición de un AApG. Los resultados serán discutidos en relación con el engrama de memoria responsable del *craving* inducido por los estímulos asociados a las propiedades recompensantes de las drogas para intentar proponer un posible tratamiento preventivo para las recaídas sufridas por las personas que están bajo un programa de desintoxicación.

2. Métodos y Procedimientos

2.1. Sujetos

Se emplearon veinte ratas de la cepa Wistar con un rango de peso de 260 a 300g al principio del experimento. Estos sujetos, que procedían de la colonia reproductora de la Universidad de Jaén, se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos asignando diez sujetos al grupo inactivación de la CI y otros diez animales al grupo control. Todos los sujetos residieron de forma individual en jaulas de metacrilato de 30x15x30 cm, las cuales en su pared frontal

poseían dos orificios de 1,6 cm a la misma distancia del centro y de los bordes, así como a la misma altura sobre el suelo de la jaula. A través de dichos orificios el animal tenía acceso a boquillas unidas a buretas cilíndricas graduadas que contenían los distintos sabores usados en el presente experimento. La temperatura ambiente del laboratorio se mantuvo entre 21 y 23°C y los períodos de luz-oscuridad fueron de 12 h cada uno. Toda la manipulación se llevó a cabo durante la fase de luz, permitiéndoles a los animales un periodo de adaptación de 2 a 3 días durante los cuales permanecieron en sus jaulas teniendo libre acceso a alimento y agua. Todos los procedimientos comportamentales y las técnicas quirúrgicas se realizaron de acuerdo con las pautas de cuidado animal establecidas por la Real Ley 223/1988.

2.2. Procedimiento quirúrgico

2.2.1. Implantación de 2 catéteres intragástricos

Se implantaron dos catéteres intragástricos, siguiendo el procedimiento desarrollado por Deutsch y Koopmans (1973), a través de los cuales se administrarán los estímulos incondicionados para inducir la preferencia gustativa (glucosa o suero fisiológico). Con este objetivo, bajo anestesia general con pentotal sódico administrado intraperitonealmente (50 mg/Kg; Tiopental sódico, ABBOTT Laboratories, Madrid) se extrajo el estómago con cuidado de la cavidad abdominal y se realizó una incisión de aproximadamente 2 cm en la región del cardias por donde se introdujo dos tubos de *silastic* con una pequeña protuberancia de silicona alrededor del extremo localizado en el estómago para evitar el desplazamiento del catéter hacia fuera. La incisión se cerró con una sutura alrededor del estómago y los catéteres se dispusieron a través del abdomen y la pared muscular, tunelizándolos subcutáneamente, uno a cada lado del animal hasta la superficie dorsal del cuello. Además, se empleó suturas para aquellos casos en los que las heridas necesitasen ayuda para cerrarse y penicilina para evitar posibles infecciones (0,1 cc por animal; Penilevel, Lab. Ern, Barcelona, España).

Para los sujetos del grupo control se realizó el mismo procedimiento, permitiendo a ambos grupos un periodo de recuperación de 8 días postoperatorios con libre acceso—a agua y a alimento.

2.2.2. Implantación de 2 cánulas intracerebrales

Las cánulas fueron insertadas intracerebralmente en la superficie dorsal de la CI mediante cirugía estereotáxica (Stoelting Stereotaxic 51.600) bajo anestesia general con pentotal sódico administrado intraperitonealmente (50 mg/Kg; Tiopental sódico, ABBOTT Laboratories, Madrid). Las coordenadas neuroanatómicas utilizadas para la implantación de las cánulas en la CI fueron obtenidas a partir del atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (1996), utilizando como referencia el punto de Bregma: AP= 1,2mm; LM= 5,4mm; DV= 6,7mm. La implantación de las cánulas tiene como finalidad servir como guía para la posterior administración de lidocaína en el grupo experimental (o suero fisiológico en el grupo control) para inducir la inactivación reversible en la CI el sexto día experimental (Prueba 1) de la presente investigación.

2.3. Procedimiento comportamental

Tras el período postoperatorio, todos los animales se sometieron a un período de pre-entrenamiento de 3 días en los cuales, después de un periodo de privación de agua de 24 h., se les permitió beber diariamente agua de buretas graduadas a través de los orificios frontales de las jaulas con el objetivo de habituar a los animales al procedimiento experimental y evitar así las posibles preferencias con respecto a las posiciones de las buretas. En los primeros dos días de esta fase de pre-entrenamiento se les ofreció a los animales una única bureta de agua (en el orificio situado a la izquierda el primer día y en el orificio de la derecha el segundo día) durante 7 minutos, mientras que en el tercer día se les ofreció a los animales las 2 buretas de agua en ambas posiciones también durante 7 minutos, contabilizándose la ingesta en estos 3 días. Treinta minutos después de cada sesión, se les ofrecía a los animales 15 g. de alimento (Panlab S.L., Barcelona, España).

Después de este periodo de pre-entrenamiento comenzó la fase experimental propiamente dicha en la que durante 5 días de adquisición se asociará un estímulo gustativo [0.5% de extracto de fresa (F) o coco (C) diluido en agua; McCormick, Co. Inc., San Francisco, CA, USA] con unas consecuencias apetitivas viscerales inducidas a través de la administración intragástrica de glucosa (10%). En cada sesión adquisitiva, se le ofreció a los animales ambos estímulos gustativos presentados simultáneamente durante 7 minutos, donde la ingestión de uno de ellos será asociada con la administración intragástrica concurrente de glucosa a través de

uno de los catéteres intragástricos, mientras que la ingestión del otro estímulo gustativo se emparejó con la administración intragástrica concurrente de suero fisiológico a través del otro catéter (una ilustración gráfica de este procedimiento fue previamente publicada por Mediavilla *et al.* 2005). Se contrabalanceó el estímulo gustativo asociado con glucosa para eliminar posibles efectos inespecíficos de preferencia por alguno de los 2 sabores. La administración intragástrica de ambos productos (glucosa o suero fisiológico) se produjo simultáneamente a la ingestión del estímulo gustativo a través de una bomba de infusión Mod. A-98 (Razel, USA) a una razón de 1mL/1mL por estímulo gustativo ingerido.

El sexto día experimental se procedió a inactivar la CI mediante la administración de lidocaína (10 µl/seg) en los sujetos del grupo inactivación a través de las cánulas intracerebrales inicialmente implantadas, mientras que los sujetos que conformaban el grupo control recibieron la misma dosis, pero esta vez de suero fisiológico. A nivel intragástrico no hubo administración alguna en ninguno de los grupos.

Tras esta inactivación, el séptimo día experimental (último día de ensayo) se restableció la funcionalidad de la CI en los sujetos del grupo inactivación y ambos estímulos se presentaron de forma simultánea, pero ahora sin administración intragástrica ni intracerebral alguna (Figura 1).

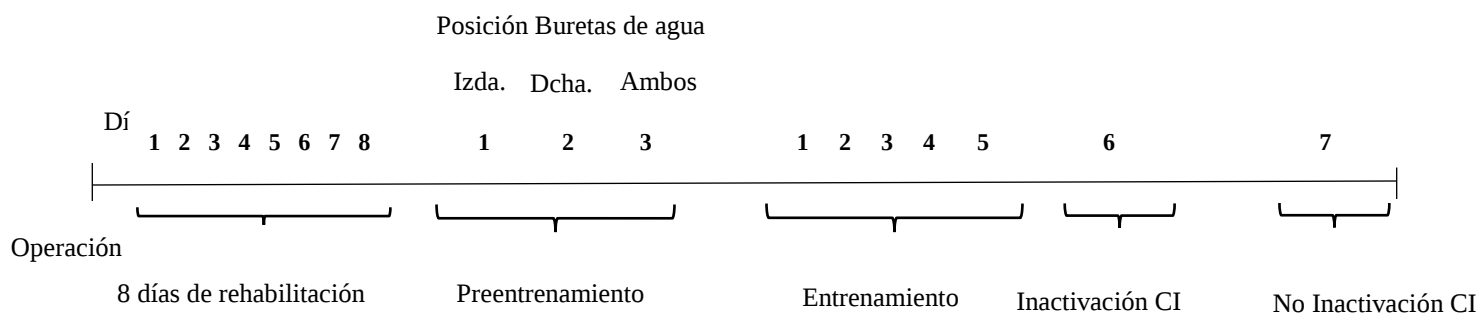


Fig. 1. Imagen de elaboración propia que recoge la secuencia temporal del experimento, representando los ocho días de rehabilitación tras las intervenciones quirúrgicas llevadas a cabo en ambos grupos de sujetos, así como los días de pre entrenamiento y los siete días de ensayos en cuestión. *Abreviaciones:* Izda.: izquierda; Dcha.: derecha; CI: Corteza Insular.

2.4. Histología

Al concluir el experimento, todos los animales del grupo experimental fueron profundamente anestesiados con una sobredosis de pentotal sódico (80 mg/Kg, ABBOTT,

Madrid) y perfundidos intracardialmente con una solución salina isotónica seguida de formaldehído (10%). Posteriormente, se procedió a la extracción de los cerebros y se almacenaron en formaldehído (10%) durante al menos 1 semana, antes de su posterior laminación en secciones coronales de 40µm mediante un criostato (Leica, CM1850 UV, USA). Las secciones fueron colocadas en portaobjetos y se tiñeron con violeta de cresilo para ser examinadas a través de un microscopio óptico (Olympus, CO 11), determinando así la ubicación y la extensión de las intervenciones para tener la certeza de que las cánulas intracerebrales estaban localizadas en la CI en todos los casos (Figura 2).

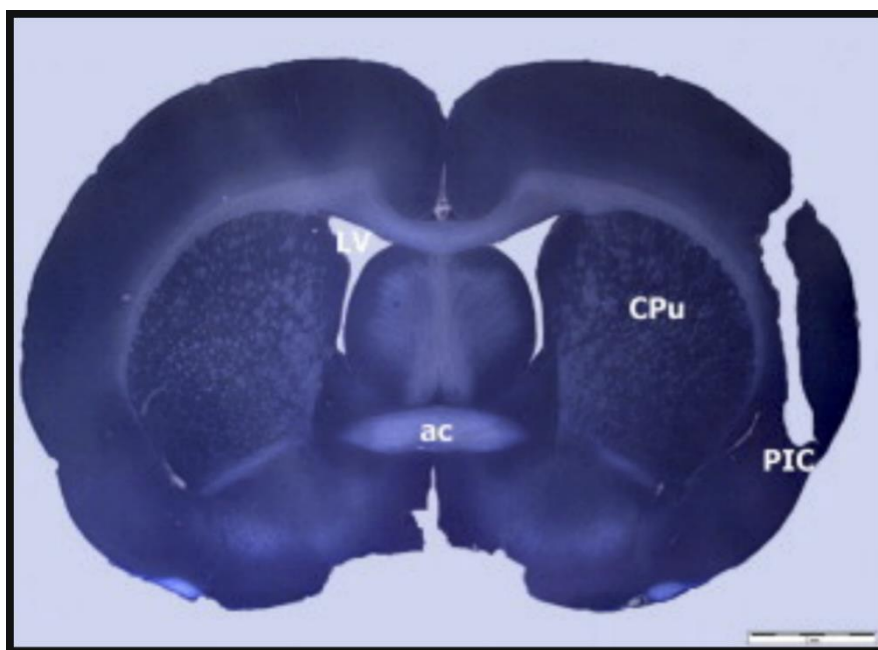


Fig. 2. Imagen de una sección coronal del cerebro de un animal del Grupo Experimental, mostrando la localización de la cánula intracerebral. Abreviaciones: ac: comisura anterior; PIC: Corteza Insular Posterior; PuC: Núcleo Putamen-Caudado; LV: Ventrículo Lateral.

2.5. Análisis estadístico

Para los análisis estadísticos llevados a cabo en la presente investigación se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25. La media de ingesta de agua durante los 3 días de preentrenamiento y la media de la ingesta de los sabores durante los 7 días experimentales fueron analizados mediante un ANOVA (Grupo x Días x Agua y Grupo x Días x Sabores, respectivamente). Los valores fueron expresados como medias $\pm$ el error estándar de medida. Los efectos significativos fueron analizados mediante las medias a través de un análisis *post*

hoc mediante el test de Tuckey y las diferencias estadísticamente significativas se fijó en el nivel del 5% ($p < 0.5$).

3. Resultados

Etapla 1 (3 días de pre-entrenamiento). Los datos obtenidos, los cuales representan la cantidad de agua consumida durante esta etapa, no mostraron diferencia alguna entre los sujetos del grupo experimental (inactivación) y el grupo control.

Con respecto a la Etapa 2 (7 días experimentales), el ANOVA reveló un efecto significativo de Grupo x Sustancia [$F(1, 280) = 107,69$; $p < 0.001$], Días x Sustancia [$F(6, 280) = 341,14$; $p < 0.001$], y Grupo x Días x Sustancia [$F(6, 280) = 77,42$; $p < 0.001$].

El análisis *post hoc* de la interacción Grupo x Día x Sustancia durante los 5 días adquisitivos mostró que la diferencia de ingesta entre el sabor pareado y el no pareado, tanto el grupo control como el grupo experimental, comenzaron a ser significativas a partir del 2º día experimental (Figura 3 y 4); Day 2, $p < 0,001$; Day 3, $p < 0,001$; Day 4, $p < 0,001$; Day 5, $p < 0,001$.

Con respecto a la Etapa 3 (Test1; Inactivación CI), el análisis *post hoc* refleja diferencias significativas en la ingesta entre ambos sabores en el grupo control ($p < 0,001$), mostrando la expresión del AApG adquirido, mientras que en el grupo experimental no se muestran dichas diferencias ($p = 0,97$), reflejando presumiblemente la imposibilidad de evocación de la asociación adquirida previamente (Figura 5).

Finalmente, en la Etapa 4 (Test2; Sin administración intracerebral ninguna) ambos grupos muestran un proceso discriminante dadas las diferencias estadísticamente significativas en la ingesta entre ambos sabores (Figura 6) por lo que presumiblemente el grupo experimental parece haber recuperado la posibilidad de expresar la asociación establecida previamente ($p < 0,001$).

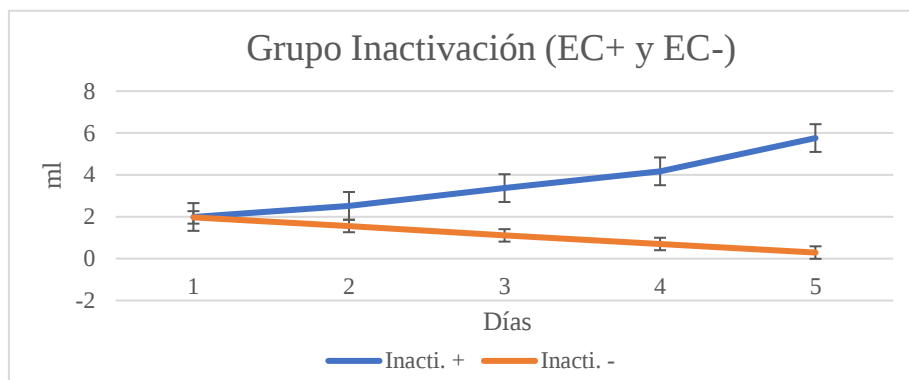


Fig. 3. Imagen de elaboración propia que refleja la evolución de los sujetos del grupo experimental durante los primeros cinco días experimentales. *Abreviaciones:* EC+: Estímulo Condicionado positivo; EC-: Estímulo Condicionado negativo; ml: mililitros.

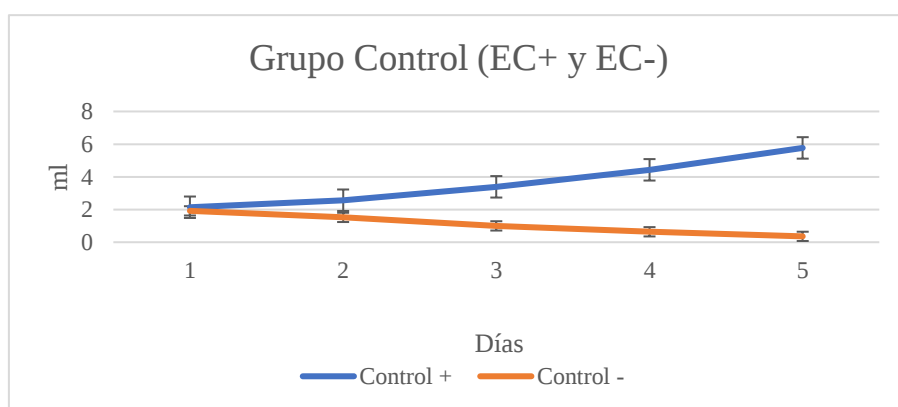


Fig. 4. Imagen de elaboración propia que refleja la evolución de los sujetos del grupo control durante los primeros cinco días experimentales. *Abreviaciones:* EC+: Estímulo Condicionado positivo; EC-: Estímulo Condicionado negativo; ml: mililitros.

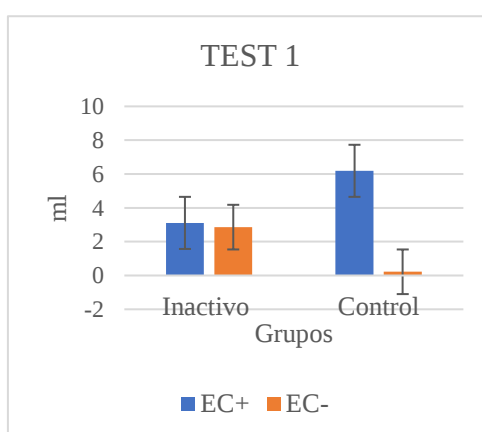


Fig. 5. Imagen de elaboración propia mediante la que se compara la conducta de ingesta de ambos grupos durante el sexto día experimental. *Abreviaciones:* EC+: Estímulo Condicionado positivo; EC-: Estímulo Condicionado negativo; ml: mililitros

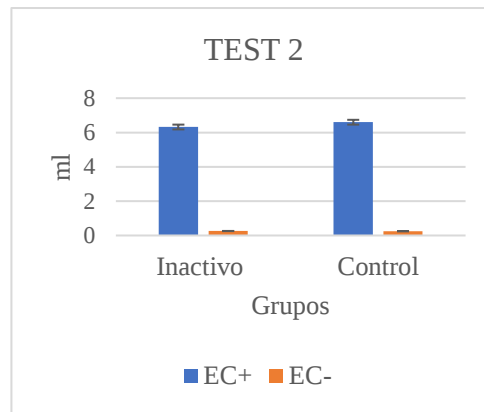


Fig. 6. Imagen de elaboración propia mediante la que se compara la conducta de ingesta de ambos grupos durante el séptimo día experimental. Abreviaciones: EC+: Estímulo Condicionado positivo; EC-: Estímulo Condicionado negativo; ml: mililitros

4. Discusión

Tras la descripción y el posterior análisis de los datos obtenidos en la presente investigación se observa que la inactivación de la CI mediante la administración intracerebral de lidocaína (10 μ l/seg) bloquea la evocación de un AApG adquirido previamente mediante la asociación con consecuencias reforzantes de origen visceral inducidas mediante la administración intragástrica de glucosa (10%).

La teoría de que una lesión insular pueda bloquear la evocación de una preferencia gustativa condicionada se ve apoyada por investigaciones en las que se observa que la lesión de otras estructuras cerebrales que junto con la CI constituyen el sustrato neuroanatómico del engrama implicado en el aprendizaje y su evocación (como es el caso del núcleo del tracto solitario), bloquea el AApG (Zafra *et al.* 2017). Más aún existen investigaciones que recalcan como tanto en el AApG como su modalidad aversiva (AAvG) participan las mismas estructuras cerebrales, a saber, el núcleo del tracto solitario (NTS), el núcleo parabraquial (NPB) y la CI (Ruiz & Torre, 2012).

Por otro lado, y en consonancia con esta idea, los estudios bajo el paradigma de condicionamiento hacia un lugar muestran que la inactivación de la CI bloquea tanto las preferencias (Contreras *et al.* 2008, 2012) así como las aversiones (Wang *et al.*, 2016) hacia el lugar asociado previamente con la administración tanto de estímulos naturales (comida, bebida, sexo...) como artificiales (estimulación eléctrica, drogas...). Así, por ejemplo, existen estudios que muestran que la estimulación eléctrica (García *et al.*, 2013) y optogenética (Peng *et al.*, 2015) de la CI induce preferencias y aversiones hacia el lugar asociado a ellas.

Por lo tanto, esto confirma como las señales contextuales pueden inducir el consumo de la droga y como la CI se encarga del procesamiento de dichas claves al mostrar la imposibilidad de evocar esa información hacia la conciencia cuando esta estructura cerebral se encuentra inactiva. Este estudio, contribuye a los resultados encontrados en el sexto día experimental en el cual tras producir una inactivación con lidocaína en la CI los sujetos del correspondiente grupo eran incapaces de recuperar ese aprendizaje adquirido durante los cinco primeros días experimentales.

No obstante, existen estudios en los que tras realizar una lesión en estructuras cerebrales que proyectan hacia la CI, como es el caso del subnúcleo parabraquial lateral externo (PBNLe), los sujetos son capaces de evocar una preferencia hacia un estímulo gustativo emparejado con la administración intragástrica de alimento parcialmente digerido en comparación con la administración de suero fisiológico. Esto podría deberse a que, al tratarse de la modalidad de aprendizaje secuencial y no a la concurrente, el procesamiento y asociación de la información visceral y gustativa va a depender del sistema circulatorio sanguíneo o estructuras como el área postrema y no de la CI (Zafra et al, 2002).

Además, como anteriormente se ha mencionado la relación entre la CI y AAvG, se ha observado como la adquisición de dicho aprendizaje asociativo no se veía afectado por una lesión insular (Lin et al, 2015). Esto aplicado a nuestra modalidad de AApG, demuestra que las lesiones en la CI pueden no afectar a la adquisición del aprendizaje, pero si deterioran la evocación de la asociación establecida entre un estímulo condicionado y un estímulo incondicionado.

Estos resultados están en consonancia con estudios previos en los que se pone de manifiesto la relevancia de la CI en la integración de la información sensorial (en concreto información gustativa) con las cualidades hedonistas asociadas (Palma & Iriarte, 2012). Como bien han destacado diversos autores, la CI es un componente fundamental para el procesamiento del deseo por la toma de la droga (*craving*) inducido por los estímulos condicionados asociados a las propiedades recompensantes de una droga (Paulus y Stewart, 2014).

En este sentido, los resultados hallados tras el transcurso del experimento y que ponen de manifiesto esa implicación por parte de la CI en el AApG están en consonancia con otras investigaciones llevadas a cabo con humanos en las que se observa cómo el *craving* generado por una sustancia (nicotina) desaparece tras un daño producido en la CI, demostrando que los sujetos hospitalizados por accidente cerebrovascular isquémico agudo (con infartos insulares)

eran más propensos a superar la adicción a la nicotina y, por tanto, abandonar la conducta fumadora (Abdolahi *et al.* 2017). Más aún, Suñer-Soler *et al.* (2012) señalan la presencia de daño insular como un factor predictor para la no recaída hacia el consumo de tabaco.

En definitiva, tanto los estudios revisados como la investigación y experimentación llevada a cabo en el presente trabajo, ponen de manifiesto que la CI es una estructura anatómica compleja implicada en infinidad de funciones. En concreto y haciendo alusión al tema de la drogadicción, se ha observado como la CI tiene un papel central en el procesamiento de emociones, integración de información o el proceso de *craving* y como su lesión repercute en la modalidad de aprendizaje apetitivo gustativo en la que se requiere un procesamiento rápido de estímulos viscerales (aprendizaje concurrente).

5. Bibliografía

- Abdolahi, A., Williams, G., Benesch, C., Wang, H., Spitzer, E., Scott, B., . . . van Wijngaarden, E. (2017). Disminución inmediata y sostenida de las ganas de fumar después de un daño agudo en la corteza insular. *Biblioteca Nacional de Medicina*.
- Allen, Gary, V., Saper, C.B., Hurley, Karen M., & Cechetto, David F. (1991). Organización de conexiones viscerales y límbicas en la corteza insular de la rata. *Journal of Comparative Neurology*.
- Andrea, L., Ryan, T., & Caitlin, V. (2015). *La corteza insular agranular dorsal regula el restablecimiento con claves del comportamiento de búsqueda de cocaína, pero no de búsqueda de alimento, en ratas*. Biblioteca Nacional de Medicina .
- Beck, A.T., Wright, F.D., Newman, C.F. y Liese, B.L. (1999). *Terapia cognitiva de las drogodependencias*. Barcelona: Paidós.
- Chesa Vela, D., Elías Abadías, M., Fernández Vidal, E., Izquierdo Munuera, E., & Sitjas Carvacho, M. (2004). El craving, un componente esencial en la abstinencia. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*.
- Contreras Abarca, M., Torrealba, F., & Ceric, F. (2008). El lado negativo de las emociones: la adicción a drogas de abuso. *Revista de Neurología*.
- Contreras, M., Billeke, P., Vicencio, S., Madrid, C., Perdomo, G., González, M., & Torrealba, F. (2012). El papel de la corteza insular en la memoria a largo plazo para el ansia de drogas provocada por el contexto en ratas. *Neuropsicofarmacología*.

- Craig , A. (2007). Interoception and emotion: A Neuroanatomical Perspective. *Handbook of Emotions Guilford Press: New York*.
- Duque, J. E., Hernán Moscoso, Ó., & Devia Cubillos, A. (2004). El lóbulo insular. *Acta Neurol Colomb*.
- García, Raquel, Simón, María J., & Puerto, Amadeo (2013). Conditioned place preference induced by electrical stimulation of the insular cortex: effects of naloxone.
- Gauriau, C., & Bernard, J.-F. (2004). Las neuronas talámicas triangulares posteriores transmiten mensajes nociceptivos a las cortes secundarias somatosensorial e insular en la rata. *The Journal of Neuroscience*.
- González Salazar, I. (2009). Estrategias cognitivo-conductuales. *RET:Revista de Toxicomanías*.
- Koob , G., & Volkow, N. (2016). Neurobiología de la adicción: un análisis de neurocircuitos. *Psiquiatría Lancet*.
- Leshner, A. (1997). La adicción es una enfermedad cerebral y es importante. *Frontiers in neuroscience: the science of substance abuse*.
- Lin, J. Y., Arthurs, J., & Reilly, S. (2015). Corteza insular gustativa, memoria gustativa aversiva y neofobia gustativa. *Neurobiology of learning and memory*.
- López Acosta, C. (2011). ADICCIÓN A SUSTANCIAS QUÍMICAS: ¿ENFERMEDAD PRIMARIA O SÍNTOMA PSICOANALÍTICO? *Revista de Psicología*.
- López. (2003). *Las adicciones: sus fundamentos clínicos*. Lazos.
- Mediavilla, Cristina, Molina, Filomena, & Puerto, Amadeo (2005). Aversión al gusto condicionada concurrente: Un mecanismo de aprendizaje basado en el procesamiento neuronal rápido versus humoral flexible de sustancias nocivas viscerales.
- Muñoz Riva, M., & Graña Gómez, J. (2000). FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA INFLUENCIA DEL GRUPO DE IGUALES PARA EL CONSUMO DE DROGAS EN ADOLESCENTES. *Psicología Conductual*.
- Naqvi, N., Rudrauf, David, Damasio, H., & Bechara, A. (2007). El daño a la ínsula interrumpe la adicción a fumar cigarrillos.
- Naqvi, N., & Bechara, A. (2010). La ínsula y la drogadicción: una visión interoceptiva del placer, los impulsos y la toma de decisiones.
- P. Paulus, M., & L. Stewart, J. (2014). Interoception and Drug Addiction. *Neuropharmacology*.
- Palma, J. A., & Iriarte, J. (2012). Regulación del apetito: bases neuroendocrinas e implicaciones clínicas. *Medicina Clínica*.

- Paxinos, G., & Watson, C. (1996). The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego: Academic Press.
- Peng, Yueqing, Gillis-Smith, Sarah, Jin, H., Tränker, D., Ryba, Nicolás, JP., & Zucker, Charles, S. (2015). Sabor dulce y amargo en el cerebro de animales que se comportan despiertos. *Naturaleza*.
- Rossi, N., & Reid, L. (1976). Affective states associated with morphine injections. *Psychobiology*.
- Ruiz, F., & Torre, M. (2012). Sistemas neurales implicados en aprendizaje aversivo gustativo complejo: comparación con otros tipos de memoria y efecto de la edad. *Editorial Universidad de Granada*.
- Spragg. (1940). Adicción a la morfina en chimpancés. Monografías de psicología comparada. *Scientific electronic library online*.
- Suñer-Soler, Rosa, Grau, A., Gras, ME., Font-Mayolas, Silvia, Silva, Y., Dávalos, Antonio, Cruz, V., Rodrigo, J., & Serena, J. (2012). Dejar de fumar un año después del accidente cerebrovascular y daño a la corteza insular.
- Türe, U., Yasargil, DC., Al-Mefty, Oh, & Yasargil, MG. (1999). Anatomía topográfica de la región insular. *Journal of Neurosurgery*.
- Wang, F., Jing, X., Yang, J., Wang, H., Xiang, R., Han, W., ... & Wu, C. (2016). The Role of the Insular Cortex in Naloxone-Induced Conditioned. *Physiol. Res*.
- Wikler. (1974). Craving and relapse to drink. *Biblioteca Nacional de Medicina*.
- Zafra, M., Agüera, Antonio D., Molina, Firolomena, & Puerto, Amadeo (2017). Relevancia del núcleo del tracto solitario, parte gelatinosa, en las preferencias aprendidas inducidas por la administración intragástrica de nutrientes.
- Zafra, M., Simón, M., Molina, F., & Puerto, A. (2002). The role of the external lateral parabrachial subnucleus in flavor preferences induced by predigested food administered intragastrically. *Brain Research*.