



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Aprendizaje Aversivo Gustativo (AAG), estructuras implicadas en la adquisición de aversión

Alumno: Alicia Martín-Pozuelo Aranda

Tutor: Prof. D^a. Ángeles Agüero Zapata

Dpto: Psicología

Junio, 2016

INDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	3
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 Nutrición.....	4
1.1.1 Selección de la dieta.....	5
2. APRENDIZAJE AVERSIVO GUSTATIVO	6
2.1 Inicios	7
2.2 Renglones torcidos del AAG y características	9
2.2.1 Adquisición en un único ensayo	9
2.2.2 Largas demoras entre estímulos.....	9
2.2.3 Especificidad de la relación clave-consecuencia.....	10
2.3 Paradigma de actuación del AAG	11
3. MECANISMOS CEREBRALES IMPLICADOS EN EL PROCESAMIENTO DE LOS ESTÍMULOS DEL AAG	14
3.1 Trasmisión de la información gustativa al Sistema Nervioso Central	15
3.2 Trasmisión de la información visceral al Sistema Nervioso Central	16
3.2.1 Mecanismos de la transmisión Visceral Vagal-Cerebral.....	17
3.2.2 Mecanismos Humorales de la transmisión visceral.....	18
3.3 Zonas de convergencia de la información gustativo-visceral como base del aprendizaje aversivo gustativo.....	19
4. NEUROBIOLOGIA DEL APRENDIZAJE AVERSIVO GUSTATIVO	20
4.1 Regiones cerebrales más relevantes del AAG	21
4.2 Otras regiones involucradas	29
5. CONCLUSIONES	31
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
7. ABREVIATURAS	39

RESUMEN

El aprendizaje aversivo gustativo es una asociación entre un estímulo gustativo y las consecuencias viscerales negativas producto de su ingesta. Tiene gran importancia para la selección de la dieta (en animales y humanos) ya que puede impedir un envenenamiento. Se nace con una predisposición innata a rechazar el consumo de un alimento novedoso. Este aprendizaje se diferencia de otras conductas aprendidas por tres características diferenciales: adquisición en un único ensayo, ausencia de contigüidad temporal entre estímulos (condicionado/incondicionado) y su especificidad clave-consecuencia. En esta revisión se tratarán estos aspectos y se revisarán las estructuras cerebrales relevantes en este aprendizaje. Está formado por diversos circuitos cerebrales donde converge la información gustativa y visceral. La información de ambos sistemas es transportada hasta la primera estación de relevo gustativo-visceral en los núcleos troncoencefálicos (Núcleo del Tracto Solitario) continuando por varias estructuras cerebrales implicadas como la amígdala, el tálamo y la corteza insular, entre otras.

Palabras clave: aprendizaje aversivo gustativo; circuitos cerebrales; selección de la dieta; envenenamiento.

ABSTRACT

The taste aversion learning is a partnership between a gustatory stimulus and the negative visceral consequences. This is very important to select the diet in animals and humans because it can prevent a poisoning.

It is born with an innate predisposition to reject the use of a novel food. This learning differs from other behaviors learned in three characteristics: acquisition in a single assay, absence of temporal contiguity between stimuli (conditioned / unconditioned) and key-consequence specificity. In this review will be discuss these aspects and the relevant brain structures in this learning. The Conditioned taste aversion consists of some brain circuits where converges the gustatory and visceral information. The information from both systems is transported to the first station gustatory-visceral relay in the brainstem nuclei (nucleus of the solitary tract) to continue in some brain structures such as amygdala, thalamus and the insular cortex, among others.

Keywords: taste aversion learning; brain circuits; diet selection; poisoning.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Nutrición

La ingesta de alimentos se debe a un comportamiento motivado multifactorial que tiene por objetivo mantener el equilibrio energético necesario para la supervivencia de los organismos (Zafra-Stone, Yasmin, Bagchi, Chatterjee, Vinson y Baqchi, 2007; Berthoud, 2008).

Todos los organismos tienen una serie de necesidades básicas o primarias que les llevan a buscar e ingerir alimentos (proteínas, carbohidratos, vitaminas, lípidos, y minerales) sin los cuales no podrían sobrevivir debido a la necesidad de proporcionar a su organismo los nutrientes necesarios para su correcto funcionamiento, para así mantener la homeostasis energética corporal necesaria (Levine y Billington, 1997). Razón por la cual se establece el equilibrio entre el consumo de alimentos y el gasto calórico que realizan a través de su conducta a lo largo de su vida, durante largos periodos de tiempo (Schwartz, Woods, Porte, Seeley y Basking, 2000).

A pesar de que los seres vivos parecen estar predeterminados genéticamente hacia el consumo de algunos alimentos, los individuos poseen la capacidad para desarrollar preferencias y aversiones a sabores (dulces, salados, grasos...) a través de un proceso de aprendizaje mediante su interacción con ellos (Myers y Sclafani, 2006). Por ejemplo, hay individuos que prefieren un alimento o un sabor antes que otro porque está relacionado con un nivel de saciación o aprenden a evitarlo cuando está asociado a una determinada enfermedad (Zafra, Simón, Molina y Puerto, 2002). Por lo tanto, los alimentos están compuestos por “significaciones” (valor significativo o hedónico) además de por nutrientes que no se manifiestan tan solo por los procesos internos metabólicos, sino también por el significado que se le ha impuesto desde fuera, el ambiente.

Es más, la conducta alimenticia es tanto innata como adquirida, los animales (igual que el ser humano) pueden aprender a nutrirse observando la conducta de sus congéneres para satisfacer esta necesidad (Reilly y Bornovalova, 2005), y de hecho, los roedores al haberse alimentado de leche materna, cuando son adultos suelen preferir sabores que han experimentado previamente en la leche materna, alimentos que su madre comía o los que huelen de otros animales cercanos a ellos (Galef, Wishkin y Bielavska, 1997)

Por lo tanto, la alimentación es una actividad vitalmente importante que gracias a la memoria, los seres vivos son capaces de distinguir los alimentos que les satisfacen su necesidad y los que no y recordar el resultado (Reilly y Bornovalona, 2005)

1.1.1 Selección de la dieta

El Aprendizaje Aversivo Gustativo (AAG) es un rechazo adquirido, mediante un proceso de aprendizaje, a estímulos gustativos debido a la asociación de estos con señales de malestar gastrointestinal por lo que va a desempeñar una función determinante en el proceso de selección de la dieta por que puede evitar que se dé un continuo envenenamiento. Además este proceso permite que los seres vivos elijan los alimentos que les proporcionen la energía necesaria, según su genética, para sobrevivir. Especialmente se va a relacionar con especies omnívoras (tanto el ser humano como la rata, que ha sido el animal de experimentación utilizado en este aprendizaje) por que éstas pueden alimentarse de casi todos los alimentos, asumiendo a su vez el peligro de envenenamiento letal que evitaran a través del AAG (Molero, 2007).

Los seres vivos son selectivos a partir de su condición individual y personal. El entorno les va a dar opciones y disponibilidad para que elijan. De modo que, su memoria gustativa es de gran relevancia ya que produce un aumento de la probabilidad de que un animal sobreviva permitiéndole reconocer, debido a experiencias previas, qué es seguro y qué no para comer. Para distinguir que información necesita más atención para ser codificada en su memoria a largo plazo los animales deben distinguir entre los estímulos que les son novedosos y los que les son familiares (Justel y Ruetti, 2012).

Este proceso de discriminación comienza a partir de sus características sensoriales gustativas, por las que el animal aprende y selecciona y jerarquiza los alimentos.

La elección de su dieta diaria puede darse de forma innata o de forma adquirida (a través de un proceso de selección mediante la experiencia), pero el objetivo es el mismo: que les aporte la energía necesaria para vivir así como la cantidad de vitaminas, minerales y aminoácidos necesarios para evitar carencias o una alimentación deficiente. Los que hayan establecido su dieta a través de la experiencia comerán alimentos de

diversa naturaleza mientras que los que la tengan establecida de forma innata comerán una sola clase de alimentos con escasa variación.

Las consecuencias tras la experiencia de la ingesta de una determinada dieta dan lugar a preferencias y aversiones gustativas. Los animales (incluido el ser humano) nacen con una predisposición innata de rechazar la ingesta de un alimento novedoso para evitar sustancias tóxicas para su organismo, fenómeno conocido como neofobia que se evidencia en un menor consumo de los alimentos novedosos (Justel y Ruetti, 2012). Por lo tanto requiere la detección de los alimentos novedosos y una respuesta inmediata que sirve para limitar las consecuencias potenciales que amenazan a la vida debido al consumo de un alimento desconocido (Jian-You, Joe y Steve, 2015).

La respuesta neofóbica se va a encargar de activar procesos celulares implicados en el aprendizaje y en el recuerdo de las consecuencias apetitivas o por el contrario, aversivas de un estímulo gustativo. Por lo tanto si se producen consecuencias aversivas como el malestar postingestivo se desarrolla un AAG y el sabor se evita en encuentros posteriores (Jian-You, Joe y Steve, 2014).

2. APRENDIZAJE AVERSIVO GUSTATIVO

El aprendizaje de la asociación entre un estímulo gustativo y malestar gastrointestinal puede ser vital para numerosas especies, dado que la aversión aprendida puede impedir los efectos de un continuo envenenamiento.

El fenómeno de AAG, demostrado por García, Kimeldorf y Koelling (1955) supuso una auténtica revolución en el estudio de la psicología del aprendizaje. Entre la variedad de agentes aversivos capaces de inducir dicho aprendizaje aversivo gustativo, el estímulo más comúnmente empleado en el laboratorio ha sido cloruro de litio (LiCl).

Sin embargo, otras sustancias químicas tales como anfetamina (Swank, Schafe y Bersntein, 1995), carbacol (Bielavska, y Bures, 1994), escopolamina, clorpromacina, nicotina (Ossenkopp y Giugno, 1990) y sulfato de cobre entre otras (Coil, Rogers, García y Novin, 1978; Nachman y Hartley, 1975), procedimientos como radiación (García et al., 1955) y estimulación vestibular, inducida ya sea mediante “carrera en rueda giratoria” (Lett, y Grant, 1996; Lett, Grant y Gaborko, 1998) o rotación corporal (Braun y McIntosh 1973; Gallo y Puerto, 1988; Ossenkopp, Macrae, Bettin y

Krvaliers, 1988), son agentes aversivos más o menos eficaces en la inducción de aversiones gustativas condicionadas que suelen conducir a la aparición de náuseas o malestar gastrointestinal.

Este tipo de aprendizaje se ha identificado en una gran variedad de especies, desde invertebrados como la babosa de jardín hasta en humanos. Aunque la especie que más se ha empleado para el estudio del AAG es la rata. Tanto por razones prácticas como de carácter ético, ya que la rata carece del reflejo de vómito, siendo un buen candidato para evaluar el efecto de sustancias tóxicas en la selección de alimentos (Sahley, Rudy y Gelperin, 1981).

2.1 Inicios

El AAG surge como un fenómeno empíricamente demostrado en el contexto de la Segunda Guerra Mundial. Derivado de investigaciones de carácter miliar que pretendían dar solución a dos problemas de la era atómica: el control de la plaga de roedores en las trincheras y la necesidad de estudiar los efectos de la radiación en los seres vivos. Cada uno de estos temas genera un extenso cuerpo de investigación en un tiempo relativamente corto que se extendió a una amplia gama de temas y metodología a raíz de los primeros informes empíricos del AAG (Freeman y Riley, 2008)

En 1939, cuando la guerra con Alemania parecía inevitable, los investigadores de Inglaterra fueron informados de su inmediata retención por parte del servicio militar con el fin de llevar a cabo las investigaciones militares importantes para la guerra. Pero, el gobierno británico hizo poco para proporcionar una dirección en el desarrollo de programas para las distintas instituciones académicas. Por lo que, Charles Elton propuso cambiar de enfoque la investigación previamente planteada y comenzó un riguroso programa de campo con el objetivo explícito de mejorar las tecnologías para la eliminación de roedores.

Durante las pruebas de campo iniciales se utilizó un método en el que los animales no tenían experiencia previa ni con la comida ni con el veneno añadido. Por lo tanto, era un estímulo nuevo. El éxito fue mínimo ya que las ratas tendían a probar cantidades por debajo de lo que era necesario para la intoxicación letal. Las ratas mostraron una respuesta neofóbica hacia los nuevos alimentos. Por lo que se utilizó un método denominado Prebaiting (Práctica para que el animal se acostumbre a la comida

antes de colocar veneno) para que los roedores se habituaran a los nuevos alimentos y consumieran mayores cantidades.

Por razones no especificadas, el método Prebaiting no se utilizó en los ensayos de campo. Esta fue una decisión fortuita para el descubrimiento del Condicionamiento Aversivo Gustativo. Uno de los investigadores de la Oficina de Población Animal, Julian Rzóska, llevó a cabo una serie de experimentos en el laboratorio con ratas en situación de privación a las que se les administraba comida envenenada, observó que las ratas evitaban el alimento asociado al veneno hasta 374 días después de haber sido envenenadas. Este trabajo demostraba por primera vez que la manifestación del AAG dependió de la dosis y que la asociación podía mantenerse durante largos periodos de tiempo. La función que cumplía la dosis de veneno apoyó aún más el fenómeno de aprendizaje, así como la intensidad del estímulo fue un factor importante en el desarrollo del condicionamiento. Por lo tanto, la aversión a la comida fue descrita como un fenómeno asociativo en el que las cualidades sensoriales de un alimento se asocian con las consecuencias tóxicas que derivaban de su consumo (Freeman y Riley, 2008).

Los primeros estudios (en laboratorio) se llevaron a cabo mediante radiación. El pionero en guiar esta investigación fue John García (Estudiante graduado en psicología por la Universidad de California en Berkeley). Observó en las ratas un patrón peculiar de consumo de agua y alimento bajo condiciones de radiación dando lugar a su trabajo de aprendizaje aversivo gustativo. García comprobó que el consumo de agua o comida disminuía en la cámara experimental en comparación a las jaulas hogar ya que las botellas de agua en la cámara experimental variaban respecto a las de las jaulas hogar, porque las primeras eran de plástico y las segundas de vidrio. (Se planteó la hipótesis de que las botellas de la cámara experimental presentaban un sabor (en el agua) distintivo en comparación con las jaulas hogar, el cual se asoció al malestar provocado por la radiación). García concluyó que, “el progresivo cambio en la conducta consumatoria durante las exposiciones repetidas de radiación era en parte una respuesta condicionada en la que la evitación del agua o comida está fortalecida por el aprendizaje derivado del emparejamiento repetido con la situación de radiación” (García et al., 1955)

García y sus colaboradores comprobaron que la ingesta de una solución de sacarina disminuía en comparación a la ingesta inicial debido al emparejamiento de la solución con el malestar producido tras la radiación ionizante, que actuaba como estímulo no condicionado o estímulo incondicionado (EI) en el comportamiento animal. Por lo tanto, el aprendizaje aversivo gustativo se introdujo como una forma de

condicionamiento clásico en el que la radiación combinada con un sabor podría llegar a suprimir posteriormente el consumo de dicho sabor (como resultado de la asociación previamente adquirida). En términos de Pavlov, el sabor funciona como un estímulo condicionado (EC) y las consecuencias de la administración de radiación, como un estímulo no condicionado. Ante la naturaleza del estímulo de radiación, García introdujo el concepto de náuseas (Freeman y Riley, 2008).

Fue discutida la capacidad que tenía la radiación como un estímulo no condicionado ya que se consideraba “imperceptible a los sentidos” por lo que carecía de propiedades estimulares. Cuando la dosis en presentaciones cortas de radiación eran bajas, García comprobó que servía de Estímulo incondicionado y precedía a la aparición de un shock (García y Buchwald, 1963).

2.2 Renglones torcidos del AAG y características.

Debido a la comprobación de que el AAG era un tipo de condicionamiento diferente por no presentar las reglas de asociación del condicionamiento clásico, creció un gran interés entre los investigadores del aprendizaje. Se consideró un aprendizaje asociativo distinto por tres características que no seguían las reglas del aprendizaje clásico:

2.2.1 Adquisición en un único ensayo

Esta característica alude al hecho de desarrollar una gran aversión a un sabor durante un único ensayo de adquisición. No obstante, esta característica también se presenta en otras respuestas biológicamente relevantes, pero indudablemente el aprendizaje de una fuerte aversión es posible después de una única asociación entre un estímulo gustativo y un estímulo visceral. Ya que, adaptativamente es fundamental para un animal aprender la relación existente entre el consumo de cualquier sustancia y las consecuencias ocasionadas de tal consumo, puesto que evolutivamente el organismo está preparado para aprender la relación entre los estados internos del mismo y las claves sensoriales externas gusto-olfativas (sabor y olor) (Scalera, 2002).

2.2.2 Largas demoras entre estímulos

Esta segunda característica hace alusión a la ausencia de contigüidad temporal, es decir a la larga demora que se produce en el AAG entre la aparición del EC (el sabor) y el EI (el malestar visceral) (Molero Chamizo, 2007).

Debido a la asociación que se produce entre estímulos gustativos y viscerales en el AAG permite una demora en el tiempo mucho mayor que en cualquier tipo de aprendizaje. Puede aguantar periodos largos de minutos e incluso horas. Esto se intentó explicar por medio de la regurgitación de la ingesta debido a la mediación de los post-efectos sensoriales en la asociación del estímulo condicionado y el incondicionado. Pronto se abandonó esta explicación ya que las ratas carecen del sistema reflejo del vómito por lo que metabolizan sustancias como la sacarina rápidamente. Por lo que se tuvieron que proponer nuevas explicaciones como que el AAG implicaba el condicionamiento de una respuesta afectiva y no tanto de una instrumental (Kwok y Boakes, 2015).

Aunque la explicación más aceptada fue la propuesta por Bures y sus colaboradores (Bures, Bermúdez-Rattoni y Yamamoto, 1998) que proponen que la presentación de un estímulo condicionado crea una memoria a corto plazo gustativa asociándose con los efectos que produce el estímulo incondicionado. De esta forma, la asociación EC-EI no se crearía de la interacción directa de sus circuitos sensoriales. Si el condicionamiento simultáneo en comparación con el demorado produce una aversión débil puede ser el resultado de la lenta formación de la memoria a corto plazo gustativa. Ya que, en los primeros tres minutos tras la presentación del estímulo condicionado, la memoria gustativa se está formando disminuyendo así su asociación. La capacidad asociativa está presente entre los diez y los sesenta minutos y comienza a disminuir poco a poco entre las ocho y las doce horas posteriores. Los efectos nocivos en el organismo de una sustancia peligrosa no suelen manifestarse hasta que ha sido ingerida y absorbida por la sangre si los animales no pudieran asociar los efectos producidos a las cualidades del alimento no podrían aprender a evitar ese alimento. Así, la larga demora que es capaz de soportar el AAG tiene sentido en el contexto ecológico (Byrne, 2010).

2.2.3 Especificidad de la relación clave-consecuencia

La tercera característica hace referencia a la predisposición a asociar estímulos de determinadas modalidades sensoriales. Por ejemplo en las ratas los aprendizajes interoceptivos como la asociación que se establece entre el sabor-enfermedad son más sencillas de adquirir que los aprendizajes exteroceptivos como la asociación que se establece entre sonido-enfermedad. Los seres vivos, están preparados biológicamente para realizar este tipo de asociaciones. Así, la variación en su dieta se realiza según claves como el olor, apariencia del alimento o sabor que estarían relacionadas con una consecuencia interna determinada en lugar de realizarse por claves externas como los sonidos (Kwok y Boakes, 2015).

Se entiende que los individuos tienen una reacción defensiva distinta ante los estímulos debido a su organización cerebral, para defenderse de estímulos exteroceptivos (como una descarga eléctrica) reaccionan con ofensas periféricas y si son internos como los síntomas del envenenamiento reaccionan asociándolo con las cualidades sensoriales de los alimentos que ingieren.

2.3 Paradigma de actuación del AAG

Los modelos animales permiten estudiar aspectos que son difíciles de investigar con humanos y, además permite una investigación con un control más exhaustivo y preciso y mucho menos costoso. Para ello debe haber una gran similitud en la característica a estudiar tanto en humanos como en animales (Verendeev y Riley, 2012).

Para evaluar el comportamiento de ingestión de alimentos en la rata en el paradigma de AAG, las pruebas experimentales más usadas, aunque pueden tener pequeñas variaciones según la serie experimental y que se pretende evaluar, se basan en un procedimiento dividido en tres fases:

- En la fase de privación y posterior habituación al programa: los animales tienen restringido el acceso al agua durante 24 horas con el fin de mantenerlos motivados a beber en las fases experimentales en las que se necesita la respuesta de ingesta de los sujetos (Verendeev y Reilly, 2012). Entre la fase de privación y la fase de entrenamiento (donde ya se le da el agua con un determinado sabor) hay un periodo de habituación al programa de entrenamiento de 4 o 5 días de duración, donde se les permite a los

animales beber agua de un tubo calibrado (botella, pipeta) durante 5, 7 o incluso 10 minutos según lo que vaya a durar el entrenamiento en el experimento. El lugar de presentación del tubo con agua se cambia cada día (uno a la derecha y otro a la izquierda) para evitar que el animal genere preferencias a un determinado lugar, en otras ocasiones (sobre todo si se va a someter a un paradigma de aprendizaje llamado concurrente) durante los 4 o 5 días de periodo de habituación, los animales dispondrán de dos tubos calibrados con agua, uno a la derecha y otro a la izquierda, lo que dificulta que generen preferencias, si aun así ocurre, durante esos 5, 7 o 10 minutos de entrenamiento se les quita el tubo que prefieren forzándoles a que beban de las dos posiciones (revisado en Torre Vacas, y Agüero, 2009).

- En la fase de entrenamiento: puede haber distintos procedimientos pero los más comúnmente utilizados son, el concurrente y el secuencial, pero ambas modalidades de aprendizaje llevan al mismo resultado, enseñarles a evitar el consumo de uno de los estímulos gustativos (el asociado a la administración de un “tóxico”). El procedimiento concurrente consiste en la presentación al mismo tiempo de dos estímulos gustativos, durante todos los ensayos de adquisición, aunque en sólo uno de ellos es asociado con la administración intragástrica simultánea de un estímulo nocivo, mientras que el otro estímulo gustativo es asociado con la administración de Suero Fisiológico. En el procedimiento Secuencial se trata de presentar cada día un estímulo gustativo u otro con un periodo de demora inter-estimulos, donde uno de los cuales, va seguido de la administración del estímulo nocivo visceral (véase Figura 0). Por lo que una de las diferencias fundamentales de estos dos procedimientos es que el secuencial puede llevarse a cabo sin necesidad de contigüidad temporal y puede aprenderse en un único ensayo.

Estos procedimientos han sido de gran importancia a la hora de discriminar la vía de procesamiento visceral (Vagal) o la vía humoral (a través del Área Postrema). Parece que en el procedimiento Concurrente, la sección quirúrgica del nervio Vago o de sus vías aferentes impiden que se de el AAG, lo que sugiere que existe la implicación del Nervio Vago en este aprendizaje, mientras que la vagotomía en el procedimiento Secuencial no impiden que se de el AAG. Por lo que numerosos estudios han llegado a la conclusión de que cuando se da un procedimiento Secuencial, los estímulos viscerales pueden dirigirse por vías distintas a la Vagal ya que se han encontrado otras

estructuras como el área Postrema que si se lesiona impide que en este procedimiento se de el AAG (revisado en Torre Vacas y Agüero, 2008).

- Pruebas de Aprendizaje (prueba de una sola botella o de elección de dos o más botellas): se trata de modificar el valor hedónico del fluido que actúa como EC. En la prueba se trata de ver si el animal ha aprendido a asociar el consumo de un estímulo con los efectos eméticos de una inyección intraperitoneal de cloruro de litio (LiCl) que ha sido el agente más comúnmente utilizado. Las consecuencias de la producción del AAG se relacionan con el malestar gastrointestinal que produce reacciones oro-faciales aversivas de las ratas cuando beben la solución de la botella (O'Donnell y Gould, (2007).

En esta fase se mide tradicionalmente el descenso de la ingesta del estímulo asociado con el malestar y el descenso de la ingesta del estímulo neutro, para ver si ha habido AAG. Se pueden realizar dos tipos de técnicas, de test de botella única o de doble botella. En el procedimiento de una sola botella se le da a una rata sedienta el sabor que ha sido asociado previamente con el malestar. La cantidad de alimento consumido se comparará con su ingesta días anteriores, durante los días de habituación y con la cantidad de fluido consumido por el grupo control que ha recibido el fluido sin agente aversivo. Pero este procedimiento cuenta con alguna limitación, ya que entra en conflicto la motivación de la rata por consumir la bebida (debido a que lleva días en un estado de privación de agua y esta sedienta) y el tipo de aversión (fuerte o débil) que estipulará la cantidad de fluido que consuma. Cuando la aversión es débil, el animal tras su programa de privación al estar sediento y sin otra bebida que consumir, beberá el fluido a pesar de la aversión. Por el contrario, cuando tenemos un AAG de gran magnitud puede eliminarse totalmente el consumo del fluido. Llegados a este punto, habría que tratar de solucionar este problema a través del procedimiento de las dos botellas. A través del procedimiento de elección o de las dos botellas el animal puede elegir entre varios estímulos, o bien agua destilada o el estímulo asociado al tóxico. Pero como el procedimiento de una botella también cuenta con limitaciones ya que el animal puede consumir solo el fluido de una de las botellas olvidándose y sin probar la otra. Una forma para dar solución a este problema sería colocar varias botellas con el

fluido en cantidades mucho más reducidas para que el animal tenga que beber de más de una para saciarse (revisado en Torre-Vacas y Agüero-Zapata, 2006).

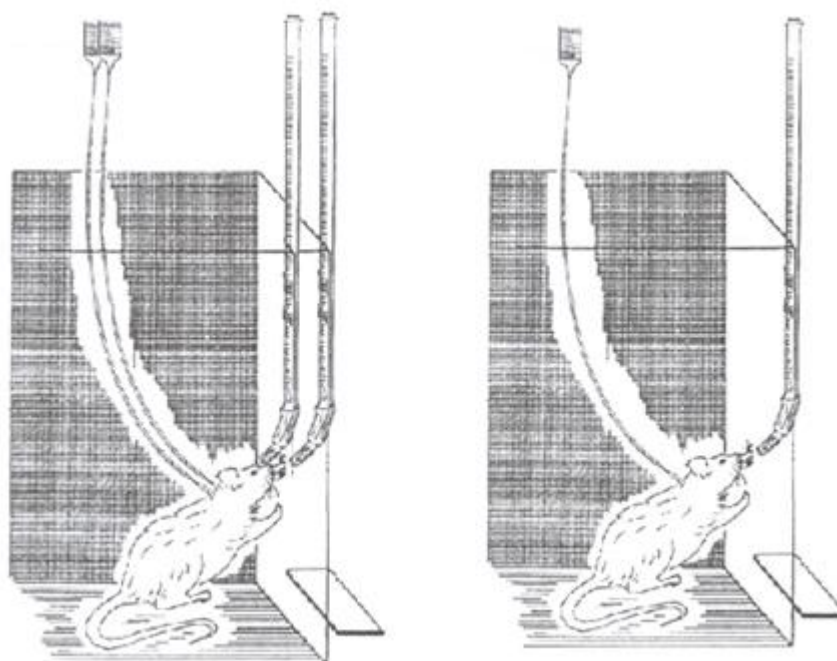


Figura 0. Imagen de las diferencias entre un paradigma de aprendizaje concurrente (a la izquierda) y secuencial (a la derecha). En el concurrente se muestra la presentación de dos estímulos gustativos de forma simultánea a través de dos tubos calibrados, dónde uno contiene Suero Fisiológico y el otro está asociado a un estímulo nocivo. Mientras que en el Secuencial solo tenemos un tubo calibrado a través del cual presentaremos cada día un estímulo gustativo u otro, dónde uno de los cuales irá seguido de la administración del estímulo nocivo visceral (Extraído y modificado de Arrieta, de la Torre Vacas y Zapata, 2004).

3. MECANISMOS CEREBRALES IMPLICADOS EN EL PROCESAMIENTO DE LOS ESTIMULOS DEL AAG.

Las aversiones gustativas dependen de procesos de convergencia de información gustativa-visceral que se da en el sistema nervioso central (SNC). Como cualquier otra manifestación comportamental conocida, no existe un único “centro” del AAG, sino que a lo largo de la evolución se han desarrollado complejos circuitos interconectados que constituyen la base neuroanatómica y funcional del AAG (Mediavilla, Molina y Puerto,

2001). Por lo que para estudiar la naturaleza de tales investigaciones y su relevancia funcional se han elaborado investigaciones en los laboratorios que acreditan el hecho de la existencia de una segregación funcional de los diferentes componentes del sistema gustativo animal y unos circuitos básicos de codificación y transmisión de la información gustativa-visceral.

3.1 Trasmisión de la información gustativa al Sistema Nervioso Central

Hoy en día el Sistema gustativo es considerado una modalidad sensorial interoceptiva independiente pero con una función paralela al procesamiento de la información visceral.

Numerosas investigaciones demuestran que la conducta de ingesta está regulada por la implicación de los receptores gustativos más anteriores que se encuentran en la lengua y por los receptores gustativos más posteriores que están en el esófago o cerca del tracto digestivo.

Las células receptoras del gusto captan los productos químicos de los alimentos y transmiten esta información a las neuronas gustativas, las cuales van a llevar esta información a los núcleos de transmisión gustativos del tronco cerebral inferior. La caracterización de estas neuronas implicadas en la transferencia de la información gustativa al SNC nos ayuda a ver la forma en que percibimos y discriminamos los sabores (Matsumoto, 2013)

Los estímulos gustativos se han determinado como moléculas solubles en la saliva y los receptores primarios como los corpúsculos gustativos que están localizados en toda la boca (mejillas, paladar y garganta), no sólo en la superficie de la lengua (Razumiejczyk, Macbeth y López Alonso, 2013).

Este sistema de transmisión está integrado por los nervios craneales facial (VII), glosofaríngeo (IX) y vago (X), cuya información convergen en células tronco encefálicas.

Se van a dar una serie de relevos de información hasta que esta sea procesada a nivel cortical. El primer centro de relevo tiene lugar en el Bulbo Raquídeo, en el Núcleo del Tracto Solitario (NTS). Después tendrá lugar un relevo a nivel pontino, en el Área

Gustativa Pontina en la zona medial del núcleo Parabraquial (PBm). Posteriormente la información gustativa es proyectada a las estructuras corticales y diencefálicas, al complejo Ventrobasal Posterior Talámico (VBPT) hacia la sustancia Innominada, el Hipotálamo (HT), la Amígdala (AMY) y hacia la Corteza Insular Gustativa Anterior (CIGA) (Véase Figura 1) (Matsumoto, 2013 y Ashe, 2013).

Las investigaciones encontradas hasta hoy en día dictan que la percepción y detención gustativa comienza, se integra y organiza en las zonas caudales del cerebro, concretamente en el Tronco cerebral (TC). Pero esta afirmación parece no ser del todo completa si hablamos de los animales descerebrados ya que existen datos que informan que las conductas de aceptación o rechazo más complejas las tendrían afectadas (Lundy y Norgren, 2001).

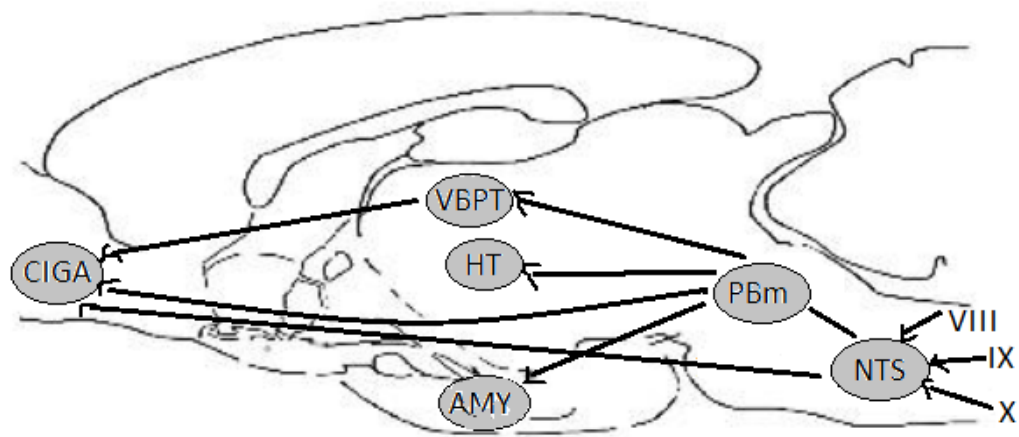


Figura 1. Esquema simplificado de la transmisión de la información gustativa al Sistema Nervioso Central. Lamina sagital del cerebro de una rata. VIII: nervio Facial; IX: nervio Glosofaríngeo; X: nervio Vago; NTS: núcleo del Tracto Solitario; PBm: núcleo Parabraquial Medial; VBPT: complejo Ventrobasal Posterior del Tálamo, HT: Hipotálamo; AMY: Amígdala y; la CIGA: Corteza Insular gustativa anterior (extraído y modificado de Yamamoto y Ueji, 2011).

3.2 Trasmisión de la información visceral al Sistema Nervioso Central

En comparación con la transmisión de la información gustativa, la transmisión de la información visceral es más compleja. Los estímulos viscerales son detectados por sistemas periféricos que transmiten la información a las estructuras cerebrales.

La información visceral llega al cerebro a través de las vías neurales y humorales. Así las fibras aferentes inervan casi todos los tejidos del cuerpo y se dividen en dos grandes grupos, en nuestro caso, nos interesa el que lleva la información de la motivación (hambre, saciedad, sed, náuseas) que viaja a través de los nervios vago y glossofaríngeo para terminar dentro del NTS (Critchley y Harrison, 2013).

Para poder hablar del funcionamiento del aprendizaje viscerogustativo es necesario hablar de los quimiorreceptores vagales gastrointestinales y; de la relevancia funcional del sistema humoral y los centros quimiorreceptores centrales asociados.

3.2.1 Mecanismos de la transmisión Visceral Vagal-Cerebral.

La primera vía de acceso al SNC de la información visceral es el nervio Vago que conecta con una serie de sistemas, la mayor parte aferentes, que inervan con el aparato digestivo, de modo que la información visceral es recibida por una gran cantidad de receptores gastrointestinales (procedentes del nervio Vago).

Estos sistemas son capaces de detectar el tipo de alimento presente en el aparato digestivo antes de que este lo absorba y lo integre en el torrente sanguíneo. Por lo que actúa como defensor y protector, activando las respuestas típicas que se dan antes del vómito (respuestas eméticas).

La vía Vagal comienza en el área caudal del NTS (donde se produce la convergencia anatómica de entradas viscerales). Su segunda conexión será en el complejo Parabraquial seguidamente proyecta al Tálamo y la Amígdala acabando en la porción caudal de la Corteza Insular (CIGA) (Critchley y Harrison, 2013) (véase Figura 2).

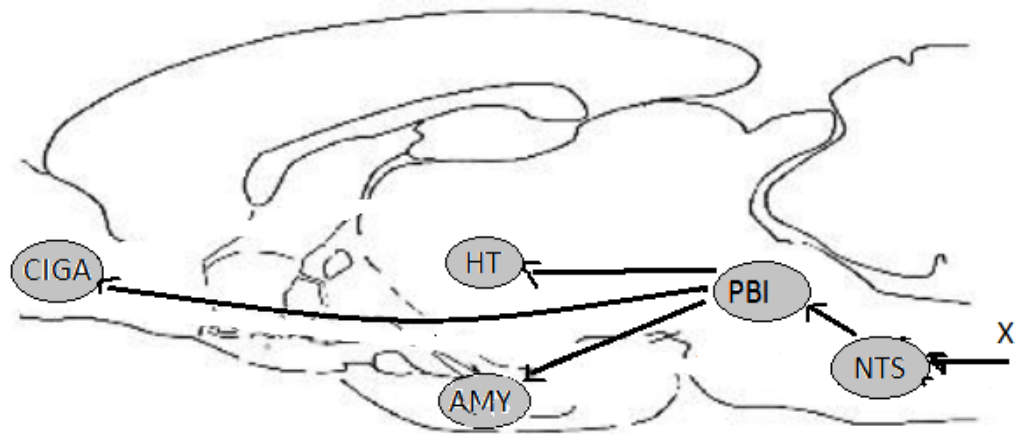


Figura 2. Esquema simplificado del procesamiento de la información Visceral Vagal al SNC. Lamina sagital del cerebro de una rata. X: nervio Vago; NTS: núcleo del Tracto Solitario (parte caudal); PBI: núcleo Parabraquial lateral; HT: Hipotálamo; AMY: Amígdala y; CIGA: Corteza Insular gustativa anterior (extraído y modificado de Yamamoto y Ueji, 2011).

3.2.2 Mecanismos Humorales de la transmisión visceral.

La información de origen visceral accede al SNC después del proceso de absorción de estos estímulos en la sangre que conectan con estructuras encefálicas relacionadas con el sistema humoral visceral.

Los estímulos viscerales que pasan al torrente sanguíneo atraviesan la barrera Hemato-Encefálica (BHE) y pueden ser detectados por órganos circunventriculares, que carecen de esta barrera, que detectan la información y la envían a centros capaces de activar los reflejos de protección y defensa además de dar lugar a respuestas adaptativas (Critchley y Harrison, 2013).

El área Postrema (AP) es el centro detector, más importante, de la vía humoral en el SNC proyectando información de tipo visceral. Se encuentra situada en el Bulbo Raquídeo, cerca del cuarto ventrículo, cuya función en la mayor parte de los mamíferos es actuar como centro emético. Por otro lado, conecta con el núcleo del tracto solitario y con el complejo parabraquial, este último sobre todo su área lateral se interconecta principalmente con el AP (Schwartz y Zeltser, 2013) (véase Figura 3).

Aunque el área postrema está implicada en el aprendizaje aversivo gustativo, las investigaciones revelan que no puede ser considerada como el lugar exclusivo en el que se produce la retención de las asociaciones gustativas-visceral.

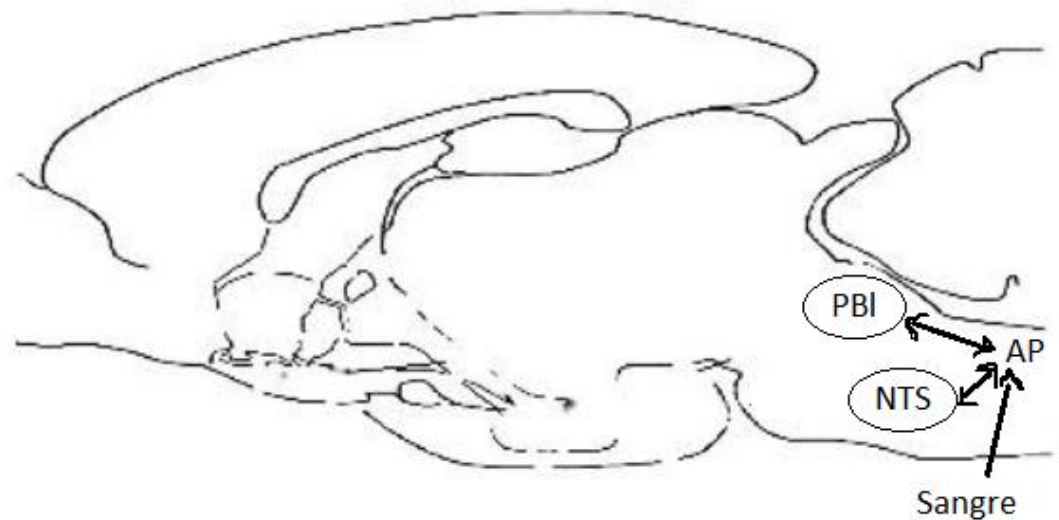


Figura 3. Esquema simplificado del procesamiento de la información visceral humoral al SNC. Lamina sagital del cerebro de una rata. AP: Área Postrema; PBI: núcleo Parabraquial lateral y; NTS: núcleo del Tracto Solitario (extraído y modificado de Yamamoto y Ueji, 2011).

3.3 Zonas de convergencia de la información gustativo-visceral como base del aprendizaje aversivo gustativo.

Hoy en día los sistemas neurales implicados en el AAG no están determinados con exactitud pero todos los investigadores coinciden con que este tipo de aprendizaje tiene lugar y se debe gracias a las zonas de convergencia de la información visceral y gustativa (u la olfatoria).

Se han planteado varias regiones del cerebro en la que puede producirse dicha convergencia de información, gracias a células sensibles a estímulos tanto gustativos como viscerales. Los estímulos serían procesados por los centros de información gustativa y visceral debido a sus proyecciones aferentes, primero más caudales en el núcleo del Tracto Solitario (NTS) y/o el núcleo Parabraquial (PB) y después hacia los centros encefálicos más rostrales, la corteza insular (CI) y la Amígdala (AMY).

Regiones involucradas más destacables ya que hay otras muchas implicadas en el AAG (Ashe, 2013).

4. NEUROBIOLOGIA DEL APRENDIZAJE AVERSIVO GUSTATIVO.

Los diversos aprendizajes alteran la estructura del cerebro. Para investigar más sobre las áreas encargadas del procesamiento del sabor y las señales viscerales y conocer cómo se transmite y procesa este tipo de información, se realizan numerosas técnicas como por ejemplo, técnicas de neuroimagen, anatómicas o las más utilizadas como las lesiones de regiones concretas y el análisis de genes de expresión temprana c-Fos (Núñez-Jaramillo, Rangel-Hernández, Burgueño-Zúñiga y Miranda, 2012).

Se entiende que la información tanto gustativa como visceral concurre por un área del cerebro que está relacionada con el valor hedónico de reforzamiento o aversión que le damos a un sabor (Agüera y Puerto, 2015)

El AAG depende de un complejo circuito neural cuyas regiones y conexiones más conocidas son: la corteza insular (CI), el núcleo parabraquial (NPB), la amígdala (AMY) y el núcleo del tracto solitario (NTS). También posee otras áreas implicadas como: la corteza prefrontal medial (PFC), el núcleo de la estría terminal (NET), el núcleo accumbens (NAcb), el tálamo posteromedial (VPM) y el área tegmentoventral (VTA) (Ruiz y Torre, 2012).

De entre estas regiones involucradas en el AAG, algunas se encargan de procesar estímulos sensoriales mientras que otras se encargan de procesar el cambio en el valor hedónico de los estímulos. Las subregiones del NPB se encargan de responder de forma diferente a los sabores básicos (Yamamoto, 2006). Las regiones relacionadas con el sistema de la recompensa son principalmente el área tegmental ventral y el núcleo accumbens. Las regiones encargadas del sistema del sabor, el núcleo del tracto solitario, el tálamo posteromedial, la corteza insular y el núcleo Parabraquial. La amígdala y el prefrontal actuaran como intermediarios de estos dos sistemas. La información va de forma ascendente desde la zona más caudal a la más rostral. Primero la información del sabor llega a los nervios faciales, glosofaríngeo y vagal llegando al núcleo del tracto solitario (NTS) que sería la primera estación de relevo de los estímulos. La segunda actuación sería el núcleo parabraquial haciendo llegar la

información de forma ascendente hasta el tálamo posteromedial para la discriminación de las cualidades gustativas del estímulo. El tálamo enviará la información a las zonas corticales involucradas con el procesamiento del sabor y los estímulos viscerales, como la corteza insular. La parte dorsomedial de la CI enviará aferencias a la corteza prefrontal conectada con el sistema límbico. Al mismo tiempo a la CI le llega información del núcleo accumbens (implicado en el reforzamiento), que recibe aferencias del VTA (implicada en la valoración hedónica y conectada con el núcleo parabraquial (Yamamoto, 2006, Yamamoto et al., 2011) (véase Figura 4).

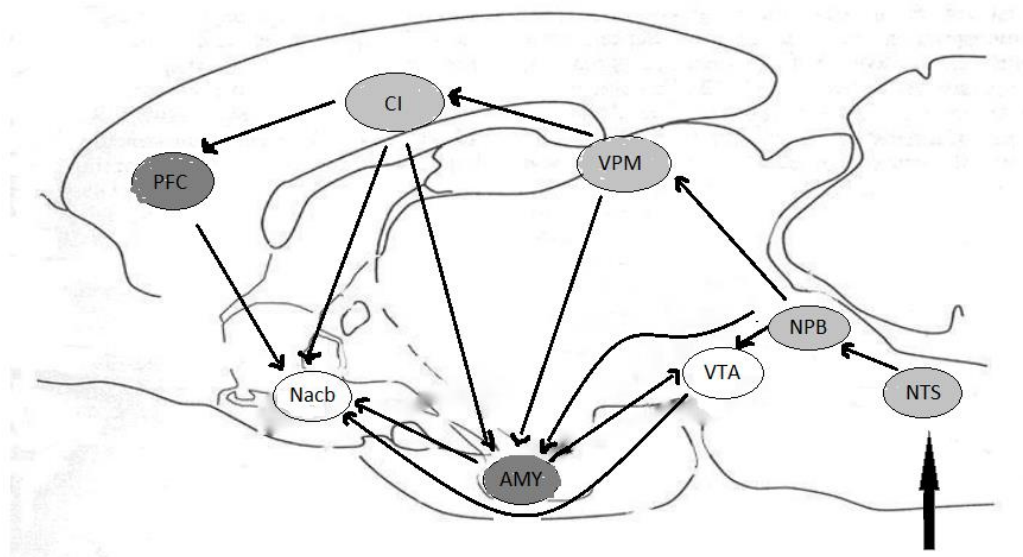


Figura 4. Esquema simplificado de las principales vías neurales implicadas en el procesamiento del sabor, en una lámina sagital del cerebro de una rata. Vía sensorial de color gris, vía de la recompensa en blanco y estructuras intermediarias entre las dos vías en negro. NTS: núcleo del tracto solitario; NPB: núcleo Parabraquial; VPM: tálamo posteromedial; CI: corteza insular; PFC: corteza prefrontal medial; Nacb: núcleo accumbens; VTA: área tegmental ventral y; AMY: amígdala (extraído y modificado de Yamamoto y Ueji, 2011).

4.1 Regiones cerebrales más relevantes del AAG

Núcleo del tracto solitario (NTS)

Actualmente se han proporcionado pruebas que justifican que el NTS tiene una función esencial en la transmisión de señales desde la periferia de los sistemas

cerebrales que procesan la formación de la memoria aversiva (García-Medina, Vera y Miranda, 2015).

Lo que se trata de estudiar es si la actividad de las neuronas gustativas, independientemente del núcleo en el que se encuentren, representan el aspecto sensorial o el aspecto hedónico de la información gustativa aferente (cambios en el valor hedónico o “emocional” del estímulo gustativo).

Al ser el NTS la primera estación de relevo de la información tanto gustativa como visceral muchos estudios se han centrado en investigar su papel en el AAG. Durante el AAG, el sabor y las vías viscerales alcanzan el NTS que tiene una función vital en la recepción de estímulos químicos vagales y señales humorales del área postrema, recibiendo también entradas periféricas a través de las fibras aferentes vagales (García-Medina et al., 2015). Además se han encontrado neuronas que conectan con su parte más rostral y responden a estímulos gustativos independientemente de su naturaleza (aversiva o gustativa) lo que da lugar a que sea una región relacionada con el procesamiento de estímulos puramente sensoriales. Sin embargo, la convergencia de neuronas gustativas y viscerales en este núcleo no se observa en la parte rostral, sino en las regiones intermedias y caudales (revisado en Torre-Vacas y Agüero., 2006).

Investigaciones recientes de Yasoshima, Scott y Yamamoto, 2006, mediante un examen de la distribución de la proteína c-Fos, introducen infusiones intraorales e intragástricas de sucrosa, sacarina, quinina y agua. Se encontró más c-Fos, (proteína que mide el incremento de la actividad neural) en el NTS rostral cuando hacían infusiones intraorales (no intragástricas) de sucrosa, sacarina y quinina que confirmaba que esta zona era meramente de carácter sensorial gustativa. Mientras que en el NTS intermedio y caudal encontró más c-Fos cuando hacían infusiones intraorales e intragástricas de sucrosa lo que afirmaba que en estas zonas del NTS comenzaban las convergencias aferentes de la información gustativa y visceral. Además resulta una evidencia a favor de que estas subregiones procesan el valor hedónico de los estímulos. En concreto se han encontrado una serie de neuronas en la porción parvocelular de la región intermedia del NTS (pcNTSi) que responden a ECs gustativos aversivos (que se han transformado en aversivos debido a su asociación con la consecuencia de malestar gastrointestinal) pero no a estímulos gustativos no condicionados independientemente de su valor hedónico inicial (Hadamitzky, Bösch, Engler, Schedlowski y Engler, 2015). Estos

hechos sugieren la implicación directa del NTS con el AAG porque se ha observado que las neuronas pcNTSi responden con un modelo de respuesta al EC (gustativo aversivo) muy parecido al que realizan cuando responden al EI (generalmente estimulación mediante CILi). Lo que convierte al NTS en una estructura que nos permite identificar como el AAG modifica el modelo de actividad neuronal originario del EC (gustativo, que en un origen pudo ser preferido o no), dando lugar a que el EC active vías que se activaron al principio por el EI.

Otros estudios han implicado al NTS en el AAG porque Cuando las ratas ya han establecido una aversión a un determinado sabor tras un AAG, encontramos que cuando son expuestos de nuevo a ese EC a través de infusiones intraorales lo rechazan, y este rechazo se correlaciona con grandes aumentos en la expresión de la proteína c-fos en el núcleo del tracto solitario (NTC). Entonces, la localización específica de esta estructura ha sido definido mediante el procedimiento de tinción inmunohistoquímica para la proteína c-fos (FLI: c-fos-como inmunoreactividad) y localizado en la porción parvocelular de la región intermedia del NTS. Los estudios tratan de identificar las principales proyecciones hacia y a partir de células del pcNTSi que muestran una fuerte FLI en respuesta a la expresión de un AAG. En general, los resultados de los diferentes métodos proporcionan una consistente imagen del patrón de conectividad. Llegando a la conclusión de que el pcNTSi recibe una proyección fuerte, directa e ipsilateral de determinadas estructuras prosencefálicas, como el núcleo central de la amígdala y la distribución de estas fibras terminales produce una gran coincidencia a la de las células que expresan FLI después de la expresión del AAG (Spray y Bernstein, 2004).

Por lo que estos descubrimientos proponen la implicación del NTSi y sus conexiones prosencefálicas en la formación o el cambio en el valor hedónico de un estímulo gustativo debido a un AAG.

Núcleo parabraquial (NPB)

Constituye un eslabón esencial dentro del circuito neural del AAG. Lo consideramos el centro de relevo de segundo orden ya que la división visceral y gustativa del NTS envían eferencias a través de fibras secundarias gustativas a la subdivisión medial del núcleo pontino parabraquial (NPB). Además se ha demostrado

que no solo en el NTS sino que también se producen asociaciones gustativas y viscerales en el NPB imprescindibles para el AAG (Molero Chamizo, A. 2007).

Este se encuentra dividido en dos subregiones principales: lateral y medial. De este modo el NPBm (medial) se divide en externo y central y el NPBl (lateral) se divide en siete, la central, ventral, externo, extremo, dorsal, superior e interno. Aun así la representación gustativa del núcleo parabraquial está relacionada con las neuronas de las dos subregiones del NPBm y con la región externa, central y ventral del NPBl. Por un lado se ha encontrado que estudios fisiológicos, moleculares y conductuales indican que la parte interna del subnúcleo externo lateral (PBlei) caudal, medial externo (Pbem) y la zona de la cintura Parabraquial (PBcn) recibe de las neuronas información tanto sensorial como visceral. Mientras que por otro lado, las subregiones medial central (PBcm) y ventral lateral (PBvl) reciben información gustativa puramente sensorial, producto del gran número de estas neuronas (revisado en Torre-Vacas y Agüero, 2006). Por otro lado, se ha encontrado que el modelo de activación de las neuronas del NPB cambia cuando la estimulación gustativa y la visceral tienen lugar de forma concurrente que cuando tienen lugar por medio del paradigma secuencial. Ya que gran parte de las neuronas gustativas que no responden a la estimulación visceral de forma aislada tienen respuestas gustativas que son moduladas por la estimulación visceral concurrente. Lo que nos indica que los mecanismos neurobiológicos después del AAG secuencial o concurrente son diferentes y de ahí que los resultados neuroconductuales obtenidos en los estudios difieran entre ambas modalidades (revisado en Torre Vacas, y Zapata, 2008). Las lesiones del NPB antes (pero no después) de la adquisición del AAG producen su interrupción, lo que sugiere que esta estructura no es necesaria para almacenar o recuperar la memoria a largo plazo de un sabor aversivo. Las lesiones del NPB no interrumpen la percepción de estímulos gustativos o el procesamiento de señales de malestar ya que desde animales lesionados se puede desarrollar la aversión a un estímulo por vía oral. Sin embargo, la lesión electrolítica bilateral del NPB por tetrodotoxina (TTX) impide la adquisición del AAG si se aplica antes de la presentación del estímulo gustativo, durante el intervalo EC-EI o hasta varias horas después de la asociación EC-EI. Curiosamente, los estudios descubren que las inyecciones de TTX en el NPB pueden producir amnesia retrógrada en el AAG, impidiéndole recordar lo sucedido antes de la lesión por lo que implica al NPB en el procesamiento a largo plazo de la memoria del AAG. Sin embargo, el éxito de la recuperación de la memoria-

aversiva puede lograrse sin esta estructura gracias al resto de estructuras implicadas en el AAG (Núñez-Jaramillo, Ramírez-Lugo, Herrera-Morales, y Miranda, 2010). Por lo tanto, esta estructura tiene un papel esencial en la adquisición y consolidación de este aprendizaje.

Amígdala

La amígdala es otro centro de relevo de la información que al igual que en el núcleo parabraquial en ella converge la información gustativa y visceral. Hoy en día la amígdala es la zona que más atención experimental recibe (Molero Chamizo, 2007)

Se encuentra dividida en dos subnúcleos amigdalinos fundamentalmente, la amígdala central (CeA) y la región basolateral (BLA), influyendo ambos en el procesamiento emocional del individuo. El primero recibe aferencias gustativas y viscerales del tronco cerebral y la segunda que recibe una serie de proyecciones de otras estructuras prosencefálicas como la corteza cerebral y el tálamo (Sarinopoulos, Dixon, Short, Davidson y Nitschke, 2006)

La información procedente del EC llega a la amígdala basolateral (BLA) mediante proyecciones de la corteza insular (CI) y del córtex piriforme, por otro lado la información procedente del EI llega al núcleo de la amígdala basolateral (BLA) desde el tálamo o desde la corteza insular (CI) visceral. Una vez que se produce la asociación de la información gustativa y visceral en el BLA, dicha información debe contrastarse con el valor hedónico que ya posee o modificarse si fuera necesario. Estas funciones serían llevadas a cabo por el núcleo central amigdalino, junto al núcleo del lecho de la estría terminal (NLST), por medio de las proyecciones descendentes sobre el NTS, el complejo parabraquial y la CI. De modo que la función del núcleo CeA consistiría en integrar la información gustativa procedente del NPB, la información asociativa del núcleo BLA y la información del estado interno del organismo proporcionado por el hipotálamo lateral (HL) para proporcionar el valor hedónico adecuado a la nueva información gustativa (por el sometimiento al AAG). El proceso concluye, proyectando la información emocional gustativa hacia el HL para unirse con otro tipo de información e influir en la conducta alimentaria. Esto nos indica que la amígdala también está

relacionada con el proceso de selección de la dieta de los animales (revisado en Torre-Vacas y Agüero, 2006).

La mayoría de las investigaciones que se han hecho sobre la amígdala en relación al AAG han sido a través de la lesión electrolítica de la BLA. Estudios actuales siguen estando de acuerdo con los estudios pioneros en que la lesión de la amígdala da lugar tanto a una atenuación como a la interrupción del AAG, proponiendo que su lesión afecta a la adecuada apreciación que el animal tiene de la señal gustativa novedosa lo que puede mitigar la expresión del AAG. Además se propone que esto tienen lugar también por el hecho de que la amígdala está conectada con otras estructuras cerebrales como el NTS y la CI.

También se han hecho estudios a través de la lesión electrolítica de la CeA como el de Agüera y Puerto, 2015, en el cual se compara un grupo de ratas con el CeA lesionado y otro con el CeA lesionado más los bulbos olfativos seccionados, sometidos a un procedimiento de AAG concurrente. Se observa un deterioro en el AAG en el grupo de ratas con el CeA lesionado y los bulbos olfativos seccionados, no produciéndose una aversión al sabor mientras que en el grupo con solo el CeA lesionado y los bulbos intactos se produce el efecto contrario, es decir, no se deteriora el AAG y si se produce una aversión a un sabor (el cual está asociado a una sustancia aversiva, en este estudio al NaCl hipertónico). Esto tiene lugar porque parece probable que las lesiones del CeA interrumpen el área de convergencia gustativo-visceral pero no el AAG por que se ha encontrado que las conexiones olfativas entre los bulbos y el CeA no solo proyectan hacia los subnúcleos centro-mediales de la amígdala, sino que también proyectan a través de la corteza piriforme, hacia el BLA. Por lo que una posible explicación para estos autores sería que, aunque la principal conexión aferente asociativa gustativa se interrumpe, la información olfativa permanece intacta y disponible por otros sistemas neuronales (en este caso por el CeA no) como la BLA para sostener que el AAG se produzca (Agüera y Puerto, 2015).

Por otra parte, también se han hecho lesiones excitotóxicas del núcleo BLA para estudiar el AAG y encontramos que la lesión excitotóxica del CeA no afecta a la formación de AAG mientras que la lesión excitotóxica del núcleo BLA si tiene efectos similares a las lesiones electrolíticas afectando a la formación de aversiones gustativas (Molero Chamizo, 2007).

El BLA, no el Cea, es considerado el subnúcleo esencial de la amígdala en este aprendizaje, ya que la mayor parte de los estudios que utilizan el AAG, han verificado que el proceso de adquisición se detiene por lesiones en la BLA pero no por lesiones en el Cea. Pero actualmente hay experimentos que demuestran que la adquisición y fijación de la memoria del AAG también puede verse perturbada por la administración de inhibidores de síntesis de proteínas o propanolol en el Cea (Agüera y Puerto., 2015).

En definitiva, numerosas pruebas indican la participación de la amígdala en el AAG.

Corteza insular

Otro de los centros que integran información sensorial-visceral es la corteza insular que recibe aferencias gustativas y viscerales que provienen del tronco cerebral, el tálamo o la amígdala, como se mencionó en apartados precedentes.

Encontramos en la corteza gustativa de la rata dos tipos de neuronas: las sensoriales que responden a estímulos de una o varias cualidades gustativas básicas, independientemente de su valor hedónico, y las hedónicas, que a diferencia de las sensoriales responden de manera diferente a estímulos gustativos aversivos o apetitivos según con los estímulos aversivos o apetitivos con los que han sido asociados. Además encontramos el primer tipo de neuronas en la parte más dorsal de la CI y el segundo tipo de neuronas en la parte más caudal, lo que implica un procesamiento de lo sensorial y lo hedónico distinto. También se han encontrado cambios moleculares, unos a corto plazo que pueden estar envueltos en el procesamiento de la información sensorial gustativa y otros a largo plazo, más implicados en la formación de la memoria gustativa (revisado en Torre-Vacas y Agüero, 2006).

Desde el CI de las ratas salen fibras que proyectan al NTS y al NPB, los estudios sugieren que aportan un efecto modulador sobre las neuronas troncoencefálicas, muy similar al ejercido por la amígdala. Pero no es seguro conocer su función concreta ya que en combinación con otras eferencias corticales, mantienen la representación mnésico gustativa que será requerido no sólo por los lugares de asociación de la información gustativa-visceral, posiblemente en la BLA, sino también

por los niveles basales, donde la se compara la información gustativa original con la de carácter emocional facilitada por la amígdala (Torre-Vacas y Agüero, 2006).

En las ratas que carecen de CI, se ven alteradas sus capacidades de adquisición y recuperación de AAG. Algunos autores han observado que las lesiones de la CI anterior (no la posterior) granular y agranular bloquean este aprendizaje y, las lesiones permanentes y las reversibles también dan lugar al bloqueo por lo que una lesión en la CI de los animales da lugar a problemas en la adquisición del AAG e interfieren con la representación mnésica del sabor. Aun así los animales serían capaces de detectar los estímulos gustativos y rechazar sabores naturales desagradables ya que la inactivación reversible de la CI a través de tetrodotoxina (TTX) interrumpe el AAG cuando se da antes, o a la misma vez que el procesamiento del sabor. Sin embargo, si la inactivación se da después del procesamiento del sabor, el AAG no se interrumpe (Núñez-Jaramillo, Ramírez-Lugo, Herrera-Morales y Miranda, 2010).

La Corteza insular no es homogénea y sólo una parte de esta estructura participa en el procesamiento del sabor. La mayoría de los estudios de la CI tienen que ver con su papel en el AAG. Informan que lesiones en la CI pueden interrumpir la adquisición del AAG. Sin embargo, como indican resultados recientes, estos déficits no parecen estar relacionados con un deterioro en la asociación de los estímulos condicionados con los estímulos incondicionados. Ratas con una lesión en la CI son capaces de adquirir el AAG con una fuerza comparable a animales neurológicamente intactos después de repetidos ensayos de condicionamiento, lo que sugiere que las lesiones no impiden el aprendizaje asociativo (Lin, Arthurs y Reilly, 2015). Los estudios sobre la implicación de la CI en la familiaridad del sabor han propuesto numerosas alternativas. Una de ellas es que cuando la CI de una rata está lesionada se produce una disminución del AAG porque las ratas tratan a los sabores nuevos como familiares. Otros autores proponen que la CI tiene un papel diferencial en el AAG y en la familiaridad del sabor. Ya que encuentran que lesiones en la CI lo que va hacer es disminuir el efecto neofóbico que se da en el AAG, alimentos nuevos a los que antes se resistía a probar la rata ahora con la CI lesionada mostraran mucha menos resistencia, por lo que el papel de la CI consistirá en modular las conductas asociadas a las respuestas de rechazo de determinados sabores que producen un AAG sin asumir un papel fundamental en la familiaridad del sabor (Moraga-Amaro, Cortés-Rojas, Simon y Stehberg, 2014).

Sin embargo, existen estudios en contraposición con esta conclusión. Sugieren que la CI sí participa en los mecanismos moleculares implicados en el aprendizaje del cambio de un sabor novedoso a un sabor familiar. Sus experimentos nos muestran que cuando se presenta un nuevo sabor se produce un incremento en la liberación de acetilcolina la cual va disminuyendo a medida que se incrementa el número de presentaciones de ese sabor. Por lo que estos estudios concluyen que la CI es una estructura necesaria para que un sabor nuevo se convierta en uno familiar (revisado en Bermudez-Rattoni, 2014).

También se ha evaluado su actividad metabólica a través de la expresión de la proteína c-fos que sugieren un papel fundamental de esta región en procesos de memoria gustativa. Los animales que mostraban una fuerte asociación EC-EI durante la adquisición mantienen un fuerte AAG mediante la re-exposición con el EC, en comparación con los animales con moderada asociación EC-EI. Por otra parte los datos de la expresión del ARNm de c-fos en la CI sugieren por primera vez, que la fuerza de la asociación entre el EC-EI puede ser tomada como un predictor de la extinción del AAG, es decir de la recuperación de la ingesta normal de líquidos. Ya que el consumo de un sabor novedoso produce un aumento en la expresión de c-fos en la CI mayor que la inducida por un sabor familiar, porque un sabor familiar produce asociaciones EC-EI más débiles que las producidas por un sabor novedoso. De ahí la participación de la CI en el procesamiento de los EC-EI indicando según la fuerza del procesamiento cómo será el AAG que experimentará el animal tras su exposición a un nuevo estímulo. (Hadamitzky et al., 2015).

4.2. Otras regiones involucradas en el AAG.

Las principales estructuras involucradas en el AAG son las 4 anteriormente nombradas, sin embargo hay más estructuras que participan en este tipo de condicionamiento como por ejemplo el núcleo del lecho de la estra terminal. Encontramos que tras realizar una inyección intraperitoneal de LiCl en esta estructura, aumenta la actividad de la proteína c-fos y también vemos que recibe inputs de estímulos gustativos que provienen del NPB, aunque los estudios concluyen que una lesión en esta región no tiene una influencia directa sobre el AAG (Reilly, 2009). Por lo tanto los nuevos estudios encuentran que no hay grandes cambios en la expresión de la

c-fos consecuente al consumo de estímulos novedosos. Además las lesiones de esta estructura no causa ni el exceso de consumo en un encuentro inicial con un EC ni influyen en la adquisición de un AAG de un sabor novedoso (Lin, Roman, Arthurs y Reilly, 2012). Además no solo el núcleo del lecho de la estra terminal recibe aferencias del NPB, el tálamo posteromedial también recibe, el cual está conectado con la corteza insular. Los estudios sobre esta región no encuentran una conclusión exacta sobre si la lesión en esta región mitiga o no el AAG. Esto puede deberse a que se lesionan diferentes subnúcleos del tálamo o que las lesiones afecten a diferentes fibras que unen la CI y el PBN (Yamamoto et al., 2011).

Otra estructura implicada en el AAG es el área tegmental ventral (VTA) que está involucrada con el efecto producido tras consumir un fluido (motivación del incentivo). Encontramos que cesa o se elimina la ingesta de una sustancia preferida sin influir en el consumo de sustancias con otros sabores o el agua, cuando se lesiona esta estructura. Lo que sugiere que está implicada en la valoración hedónica de los estímulos gustativos en el AAG (Meye y Adan, 2014). El núcleo acubmens (Nacb) es una región cerebral localizada dentro del cuerpo estriado ventral y tiene un papel crítico en el AAG, en concreto está relacionado con el sistema de la recompensa, con la conducta de consumir alimentos altamente palatables. Este núcleo proyecta al hipotálamo lateral que se relaciona con la regulación del hambre y la conducta alimenticia (Núñez-Jaramillo, et al., 2012). Por lo que está involucrado en el control neural de la ingesta de alimentos con un papel significativo en la regulación de la recompensa y aversión durante la reactividad emocional/hedónica al estímulo gustativo (Núñez-Jaramillo et al., 2010 y Roitman, Wheeler, Tiesinga, Roitman y Carelli, 2010).

En último lugar otra estructura que también puede estar relacionada con este tipo de aprendizaje es la corteza prefrontal medial, la cual está formada por varias estructuras con distintas funciones interconectadas las unas con las otras, que es necesario tener presente a la hora de estudiar las regiones cerebrales involucradas en el AAG, porque aunque no tengan una función clara, sí que cumplen una función moduladora. Ya que se requiere una actividad neuronal y síntesis de proteínas en la CPFm (dorsal) para la formación de la memoria del AAG (González, Villar, Igaz, Viola y Medina, 2015). La corteza infralímbica recibe información de la CI implicándose en la actividad visceral y también está relacionada con el sistema límbico influyendo en procesos relacionados con la memoria, aspectos emocionales y

cognitivos. La corteza prefrontal, está involucrada en procesos cognitivos de forma general (Núñez-Jaramillo et al., 2010). Y por último mencionar a la corteza cingulada que es una pieza de los circuitos opioides y que está implicado en la experiencia afectiva del dolor y otras sensaciones. Se ha encontrado la activación de la corteza cingulada en respuesta a estímulos térmicos dolorosos y un descenso de dicha actividad tras la administración de agonistas de los receptores μ opiáceos como el remifentanilo. Este efecto se da por la presencia de receptores μ opiáceos en estas estructuras. Estudios recientes demuestran la activación de esta estructura con la administración de remifentanilo por lo proponen que es probable que la activación registrada pueda deberse a la implicación de esta estructuras en el circuito neural que module la experiencia afectiva de los estímulos sensoriales.

5. CONCLUSIONES

El aprendizaje aversivo gustativo es una forma de condicionamiento característica de gran cantidad de Seres Vivos. Además es uno de los modelos experimentales más usados para el estudio del aprendizaje y la memoria con animales debido al control exhaustivo, preciso y menos costoso que si se realizase con humanos. En concreto el animal de experimentación más utilizado ha sido la rata. Consiste en un rechazo adquirido mediante un proceso de aprendizaje, a estímulos gustativos debido a la asociación entre un estímulo gustativo y las consecuencias viscerales negativas producto de su ingesta.

Desempeña una función en esencial en el proceso de selección de la dieta de los animales porque permite que elijan, entre las opciones y disponibilidad que el entorno les proporciona, entre aquellos alimentos (que tras experiencias previas) son seguros o no de comer para evitar un posible envenenamiento.

El AAG despertó un gran interés entre los investigadores del aprendizaje debido a sus tres características diferenciales del condicionamiento clásico, que lo convertían en un aprendizaje asociativo distinto por su adquisición en un único ensayo, la ausencia de contigüidad temporal entre la aparición del EC (sabor) y el EI (malestar gastrointestinal) y la predisposición a asociar estímulos de determinadas modalidades sensoriales (especificidad de la relación clave-consecuencia).

Las investigaciones realizadas han puesto de manifiesto que las aversiones gustativas dependen de procesos de convergencia de información gustativa-visceral en el SNC. Existen varios complejos circuitos implicados en el procesamiento de los estímulos del AAG. Las proyecciones aferentes de los estímulos comienzan en las regiones más caudales en el núcleo del Tracto Solitario (NTS) y/o el núcleo Parabraquial (NPB) y después hacia los centros encefálicos más rostrales, la corteza insular (CI) y la amígdala (AMY). También hay otras estructuras menos esenciales implicadas en este aprendizaje.

Por medio de técnicas de neuroimagen, anatómicas o las más utilizadas como las lesiones en regiones concretas y el análisis de genes de expresión temprana c-fos estudiamos y conocemos más las áreas del cerebro relacionadas con el valor hedónico de reforzamiento o aversión que le damos a un sabor. Las regiones relacionadas con el sistema de la recompensa son principalmente el área tegmental ventral y el núcleo accumbens. Las regiones encargadas del sistema del sabor, el núcleo del tracto solitario, el tálamo posteromedial, la corteza insular y el núcleo parabraquial. La amígdala y el prefrontal actuarán como intermediarios de estos dos sistemas.

En general, la modificación del valor emocional inicial de un determinado estímulo gustativo que produce la adquisición del AAG se debe a la función de cada una de las estructuras que participan en este circuito: primero la información del sabor llega a los nervios faciales, glossofaríngeo y vagal llegando al núcleo del tracto solitario (NTS) que sería la primera estación de relevo de los estímulos. La segunda actuación sería el núcleo parabraquial haciendo llegar a la información de forma ascendente hasta el tálamo posteromedial para la discriminación de las cualidades gustativas del estímulo. El tálamo enviará la información a las zonas corticales involucradas con el procesamiento del sabor y los estímulos viscerales, como la corteza insular. La parte dorsomedial de la CI enviará aferencias a la corteza prefrontal conectada con el sistema límbico. Al mismo tiempo al CI le llega información del núcleo accumbens (implicado en el reforzamiento), que recibe aferencias del ATV (implicada en la valoración hedónica y conectada con el núcleo parabraquial).

Como conclusión, actualmente el estudio de este tipo de aprendizaje nos permite conocer más acerca de las conductas alimenticias del ser humano, de forma que su neurología despierta un gran interés en el estudio de enfermedades y trastornos.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Agüera, A.D., y Puerto, A.. (2015). Lesions of the central nucleus of the amygdala only impair flavor aversion learning in the absence of olfactory information. *Acta Neurobiologie Experimentalis*, 75, 381-390.
- Arrieta, M. D. E., de la Torre Vacas, M. L., & Zapata, A. A. (2004). El aprendizaje de aversión al sabor como paradigma de investigación: concepto y procedimientos experimentales. *Seminario médico*, 56(2), 53-66.
- Ashe, J. H. (2013). In Taste Aversion Learning. *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*, 233..
- Awad, W., Ferreira, G., y Maroun, M. (2015). Dissociation of the Role of Infralimbic Cortex in Learning and Consolidation of Extinction of Recent and Remote Aversion Memory. *Neuropsychopharmacology*.
- Ballesteros, M. A., López, A. M., y Gallo, M. (2001). Detección de aversiones gustativas inducidas por estímulos incondicionados débiles como la rotación. *Psicológica: Revista de metodología y psicología experimental*, 22(2), 217-234.
- Bermudez-Rattoni, F. (2014). The forgotten insular cortex: its role on recognition memory formation. *Neurobiology of learning and memory*, 109, 207-216.
- Berthoud, H.R. (2008). The vagus nerve, food intake and obesity. *Regulatory Peptides*, 149: 15-25.
- Bielavska, E. y Bures, J. (1994) Universality of parabrachial nucleus mediation of taste aversion learning. *Behavioral Brain Research*, 60, 35-42.
- Braun, J.J. y McIntosh J.R.H. (1973). Learned taste aversion induced by rotational stimulation. *Physiological Psychology*, 1 (4), 301-304.
- Bures, J., Bermúdez-Rattoni, F., y Yamamoto, T. (1998). *Conditioned taste aversion: Memory of a special kind*. Oxford University Press.
- Byrne, J. H. (2010). *Concise Learning and Memory: The Editor's Selection*. Academic Press.
- Coil, J., Rogers, R.C., García, J. y Novin, D. (1978) Conditioned taste aversion: vagal and circulatory mediation of the toxic unconditioned stimulus. *Behavioral Biology*, 24, 509-519.
- Critchley, H. D., y Harrison, N. A. (2013). Visceral influences on brain and behavior. *Neuron*, 77(4), 624-638.

- Freeman, K. B., y Riley, A. L. (2008). The origins of conditioned taste aversion learning: a historical analysis. En Reilly S y Schachtman (Eds), *Conditioned taste aversions: Neural and behavioral processes*, 9-36. Oxford University Press
- Galef, B.G., Wishking, E.E., y Bielavska, E. (1997). Interaction with demonstrator rats changes observer rats affective responses to flavors. *Journal of comparative Psychology*, 111, 393-398
- Gallo, M. y Puerto, A. (1986). Efectos de la estimulación eléctrica sobre el área postrema en el aprendizaje interoceptivo. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 41 (3), 495-503.
- García, J. y Buchwald, N.A. (1963). Perception of ionizing radiation: A study of behavioral and electrical response to very low doses of x-ray. *Boletín del Instituto de Estudios Médicos y Biológicos*, 21, 391-405.
- García, J., Kimeldorf, D.J. y Koelling, U.A. (1955). Conditioned Taste Aversion to saccharin resulting from exposure to gamma radiation. *Science*, 122, 157-158.
- García-Medina, N. E., Vera, G., y Miranda, M. I. (2015). Chemical stimulation or glutamate injections in the nucleus of solitary tract enhance conditioned taste aversion. *Behavioural brain research*, 278, 202-209.
- Gonzalez, M. C., Villar, M. E., Igaz, L. M., Viola, H., y Medina, J. H. (2015). Dorsal medial prefrontal cortex contributes to conditioned taste aversion memory consolidation and retrieval. *Neurobiology of learning and memory*, 126, 1-6.
- Hadamitzky, M., Bösch, K., Engler, A., Schedlowski, M., y Engler, H. (2015). Extinction of conditioned taste aversion is related to the aversion strength and associated with c-fos expression in the insular cortex. *Neuroscience*, 303, 34-41.
- Inui, T., Shimura, T., Yoshioka, Y., Inui-Yamamoto, C., y Ohzawa, I. (2014, August). Neural substrates for the retrieval of conditioned taste aversion revealed by manganese-enhanced MRI. In *World Automation Congress (WAC), 2014* (pp. 225-229). IEEE.
- Jian-You, L; Joe, A y Steve, R, (2014). Conditioned taste aversion, drugs of abuse and palatability. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 45, 28-45.
- Jian-You, L; Joe, A y Steve, R. (2015). Gustatory insular cortex, aversive taste memory and taste neophobia. *Neurobiology of Learning and Memory*, 119, 77-84.
- Justel, N y Ruetti, E. (2012). La Memoria del Sabor. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, Vol. 4, nº 31, 31-43.

- Kwok, Dorothy W.S.; y Boakes, Robert Alan. (2015). Taste aversion learning despite long delays: How best explained?. *International Journal of Comparative Psychology*, 28, 1-15.
- Lett, B.T.; Grant, V.L. y Gaborko, L.L. (1998). Wheel running simultaneously induces CTA and facilitates feeding in non-deprived rats. *Appetite*, 31, 351-360.
- Levine, A.S. y Billington, C.J. (1997) Why Do We Eat? A Neural Systems Approach. *Annual Rev. Nutr.*, 17, 597-619.
- Lin, J. Y., Arthurs, J., y Reilly, S. (2015). Gustatory insular cortex, aversive taste memory and taste neophobia. *Neurobiology of learning and memory*, 119, 77-84.
- Lin, J. Y., Roman, C., Arthurs, J., y Reilly, S. (2012). Taste neophobia and c-Fos expression in the rat brain. *Brain research*, 1448, 82-88.
- Lundy, R. F., y Norgren, R. (2001). Pontine gustatory activity is altered by electrical stimulation in the central nucleus of the amygdala. *Journal of neurophysiology*, 85(2), 770-783.
- Matsumoto, I. (2013). Gustatory neural pathways revealed by genetic tracing from taste receptor cells. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 77(7), 1359-1362.
- Mediavilla, C., Molina, F. y Puerto, A (2001). Effects of a flavor-placement reversal test after different modalities of taste aversion learning. *Neurobiol. Of Learn. And Mem.*, 76(2), 209-224
- Meye, F. J., y Adan, R. A. (2014). Feelings about food: the ventral tegmental area in food reward and emotional eating. *Trends in pharmacological sciences*, 35(1), 31-40.
- Molero Chamizo, A. (2007). Aprendizaje aversivo gustativo: Características, paradigma y mecanismos cerebrales. *Anales de psicología*, 23, 57-64.
- Moraga-Amaro, R., Cortés-Rojas, A., Simon, F., Stehberg, J.. (2014). Role of the insular cortex in taste familiarity. *Neurobiol Learn Mem*, 109, 37-45.
- Moreno, A. G. M., López-Espinoza, A., de León López, I., Santos, L. V. S., y Hernández-Leonardo, F. (2014). Conditioned Taste Aversion Diminishes Sugar Intake. *Food and Nutrition Sciences*, 5(11), 997.
- Myers, K.P. y Sclafani, A. (2006). Development of learned flavor preferences. *Developmental Psychobiology*, 48, 380-388.

- Nachman, M. y Hartley, P.L. (1975). Role of illness in producing learned taste aversions in rats: a comparison of several rodenticides. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89, 1010-1018.
- Núñez-Jaramillo, L., Ramírez-Lugo, L., Herrera-Morales, W., y Miranda, M. I. (2010). Taste memory formation: latest advances and challenges. *Behavioural brain research*, 207(2), 232-248.
- Núñez-Jaramillo, L., Rangel-Hernández, J.A., Burgueño-Zúñiga, B., y Miranda, M.I. (2012). Activation of nucleus accumbens NMDA receptors differentially affects appetitive or aversive taste learning and memory. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6, 1-7.
- O'Donnell, K. C., y Gould, T. D. (2007). The behavioral actions of lithium in rodent models: leads to develop novel therapeutics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 31(6), 932-962.
- Ossenkopp, K. y Giugno, L. (1990). Nicotine-induced conditioned taste aversions are enhanced in rats with lesions of the area postrema. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 36, 625-630.
- Ossenkopp, K., Macrae, L., Bettin, M.A. y Krvaliers, M. (1988). Body rotation induced analgesia in Male mice: Effects of duration and tipe of rotation procedure. *Brain Research Bulletin*, 21, 967-972.
- Razumiejczyk, E., Macbeth, G. E., y López Alonso, A. O. (2013). La percepción gustativa y su organización neurocognitiva. *Psicología y Psicopedagogía*, 6(16)
- Reilly, S. (2009). Central gustatory system lesions and conditioned taste aversion. In S. Reilly & T. R. Schachtman (Eds.), *Conditioned taste aversion. Behavioral and neural processes* (pp. 92-113). New York, NY: Oxford University Press.
- Reilly, S. y Bornovalona, M.A. (2005). Conditioned taste aversion and amygdala lesions in the rat: a critical review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 29 (7); p. 1067-88
- Roitman, M. F.,Wheeler, R. A., Tiesinga, P. H., Roitman, J. D., y Carelli, R. M. (2010). Hedonic and nucleus accumbens neural responses to a natural reward are regulated by aversive conditioning. *Learn. Mem.* 17, 539–546.
- Ruiz, F. G., y Torre, M. G. (2012). *Sistemas neurales implicados en aprendizaje aversivo gustativo complejo: comparación con otros tipos de memoria y efecto de la edad*. Editorial de la Universidad de Granada.

- Sahley, C., Rudy, J. W., y Gelperin, A. (1981). Analysis of associative learning in a terrestrial mollusc *Limax Maximus*. II. Appetitive learning. *Journal of Comparative Physiology*, 144, 1-8.
- Sarinopoulos, I., Dixon, G.E., Short, S.J., Davidson, R.J. y Nitschke, J.B. (2006). Brain mechanisms of expectation associated with insula and amygdala response to aversive taste: Implications for placebo. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20, 120-132.
- Scalera, G. (2002). Effects of conditioned food aversions on nutritional behavior in humans. *Nutritional neuroscience*, 5(3), 159-188.
- Schwartz, G. J., y Zeltser, L. M. (2013). Functional organization of neuronal and humoral signals regulating feeding behavior. *Annual review of nutrition*, 33, 1.
- Schwartz, M.W., Woods, S.C., Porte, D., Seeley, R.J., Baskin, D.G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404, 661-671.
- Soto Sánchez, A. (2015). Condicionamiento de preferencias gustativas y respuestas hedónicas (tesis doctoral). Universidad de Oviedo, Oviedo.
- Spray, K. J., & Bernstein, I. L. (2004). Afferent and efferent connections of the parvocellular subdivision of iNTS: defining a circuit involved in taste aversion learning. *Behavioural brain research*, 154(1), 85-97.
- Swank, M. W., Schafe, G. y Bernstein, I.L. (1995). c-Fos induction in response to taste stimuli previously paired with amphetamine or LiCl during taste aversion learning. *Brain Research*, 673, 251-261.
- Torre Vacas, M. L., y Zapata, Á. A. (2008). The role of the dorsal-most part of the lateral parabrachial nucleus in the processing of hypertonic NaCl using different conditioned flavor avoidance paradigms. *Experimental brain research*, 186(3), 481-491.
- Torre, M. L., y Agüero, Á. (2009). The role of the medial-external subnucleus of the medial parabrachial nucleus in hypertonic NaCl-induced concurrent and delayed-sequential flavor avoidance learning. *Experimental brain research*, 194(2), 207-218.
- Torre-Vacas, L. y Agüero-Zapata, A. (2006). Bases neurales del aprendizaje aversivo gustativo: formación de las representaciones gustativas hedónicas adquiridas. *Revista de Neurología*, 43, 25-31.

- Verendeev, A., y Riley, A. L. (2012). Conditioned taste aversion and drugs of abuse: History and interpretation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(10), 2193-2205.
- Yamamoto, T. (2006). Neural substrates for the processing of cognitive and affective aspects of taste in the brain. *Archives of histology and cytology*, 69(4), 243-255.
- Yamamoto, T. y Ueji, K. (2011). Brain mechanisms of flavor learning. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5, 1-7.
- Yasoshima, Y., Scott, T.R y Yamamoto, T. (2006). Memory-dependent c-fos expression in the nucleus accumbens and extended amígdala following the expression of conditioned taste aversive behavior in the rat. *Neuroscience*, 141, 34-35.
- Zafra, M.A., Simón, M.J., Molina, F. y Puerto, A. (2002). The role of the external lateral parabrachial subnucleos in flavor preferences induced by predigested food administered intragastrically. *Brain Res., Sep 20; 950 (1-2): 155-64*
- Zafra-Stone, S., Yasmin, T., Bagchi, M., Chatterjee, A., Vinson, J. A., y Bagchi, D. (2007). Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention. *Molecular nutrition & food research*, 51(6), 675-683.

7. ABREVIATURAS

AAG: Aprendizaje aversivo gustativo

AMY: Amígdala

AP: Área postrema

BHE: Barrera Hemato-Encefálica

CI: Corteza insular

CIGA: Corteza Insular gustativa anterior

EC: Estímulo condicionado

EI: Estímulo incondicionado

HT: Hipotálamo

IX: Nervio Glosofaríngeo

NAcb: Núcleo accumbens

NET: Núcleo de la estría terminal

NPB: Núcleo parabraquial

NTS: Núcleo del tracto solitario

PBl: Núcleo Parabraquial lateral

PBm: Núcleo Parabraquial Medial

PFC: Corteza prefrontal medial

SNC: Sistema Nervioso Central

VBPT: Complejo Ventrobasal Posterior del Tálamo

VIII: Nervio Facial

VPM: Tálamo posteromedial

VTa: Área tegmentoventral

X: Nervio Vago