



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

Revisión bibliográfica sistemática sobre las conexiones aferentes de la corteza insular anterior y posterior

Alumno/a: Elena de la Cuerda López

Tutor/a: Prof. D. Antonio D. R. Agüera
Prof. Dña. Ángeles A. Zapata

Dpto.: Psicología

Enero, 2020

Índice

1. RESUMEN.....	2
2. OBJETIVOS.....	4
3. INTRODUCCIÓN.....	4
4. METODOLOGÍA.....	9
5. RESULTADOS.....	11
6. DISCUSIÓN.....	18
7. CONCLUSIÓN.....	19
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

1. RESUMEN

El paradigma del aprendizaje gustativo en su modalidad apetitiva y aversiva ha resultado ser de suma utilidad en cuanto al estudio de las bases neurales del aprendizaje y la memoria. En este sentido, una de las estructuras cerebrales principalmente implicadas en los procesos de memoria gustativa, tanto para la modalidad apetitiva como aversiva, es la corteza insular (CI). La CI se puede subdividir en una región anterior y una posterior, observándose que estas áreas están implicadas en el procesamiento de los estímulos gustativos dulce y amargo, respectivamente. De hecho, se ha observado que la activación del área “dulce” y el área “amargo” induce preferencia y aversión condicionadas, considerándose la ínsula anterior y posterior como uno de los componentes del sistema de recompensa y aversión, respectivamente. A partir de estos planteamientos, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sistemática sobre las conexiones aferentes de la región anterior y posterior de la ínsula con el objetivo de corroborar la siguiente hipótesis: el circuito cerebral de recompensa envía aferencias a la región anterior de la CI, mientras que el sistema de aversión lo hace a su región posterior. Algunos resultados de la presente búsqueda bibliográfica sistemática han permitido apoyar esta hipótesis, mientras que otros la contradicen en cierto modo o no aportan información suficiente, motivo por el cual sería conveniente continuar llevando a cabo investigaciones centradas en esta temática.

Palabras clave: Aprendizaje preferente o aversivo gustativo, corteza insular anterior, corteza insular posterior, aferencias.

ABSTRACT:

The gustatory learning paradigm in its appetitive and aversive modality has proved to be very useful in the study of the neural bases of learning and memory. In this sense, one of the brain structures mainly involved in the processes of gustatory memory, both for the appetitive and aversive modality, is the insular cortex (IC). The IC can be subdivided into an anterior and a posterior region, observing that these areas are involved in the processing of sweet and bitter taste stimuli, respectively. In fact, it has been observed that the activation of the “sweet” area and the “bitter” area induces conditioned preference and aversion, considering the anterior and posterior insula as one of the components of the reward and aversion system, respectively. Based on these approaches, a systematic bibliographic review has been carried out on the afferent connections of the anterior and posterior region of the IC in order to corroborate the following hypothesis: the reward brain system sends afferences to the anterior region of the insula, while the aversion system makes it to its posterior region. Some results of this systematic bibliographic search have allowed to support this hypothesis, while others contradict it in some way or do not provide sufficient information, reason why it would be convenient to continue carrying out research focused on this topic.

Key Words: Appetitive or aversive gustatory learning, anterior insular cortex, posterior insular cortex, afferences.

2. OBJETIVOS

- **Objetivo general:**

Llevar a cabo una búsqueda bibliográfica sistemática que permita corroborar la siguiente hipótesis: las áreas cerebrales implicadas en el sistema de recompensa cerebral proyectan hacia la región anterior de la CI, mientras que el sistema de aversión cerebral proyecta hacia su área posterior.

- **Objetivos específicos:**

- Realizar una búsqueda bibliográfica de las conexiones aferentes de la CI anterior.
- Realizar una búsqueda bibliográfica de las conexiones aferentes de la CI posterior.

3. INTRODUCCIÓN

El aprendizaje apetitivo o aversivo gustativo es un tipo de condicionamiento que consiste en la asociación de un estímulo gustativo con sus consecuencias post-ingestivas recompensantes o aversivas, respectivamente (Núñez-Jaramillo *et al.*, 2012). La evolución ha forjado los mecanismos neurales subyacentes a este aprendizaje, los cuales parecen estar presentes en diversas especies de animales invertebrados y vertebrados, incluyendo al ser humano (Chamizo, 2007). Estos mecanismos ancestrales poseen un claro componente adaptativo, ya que a través de ellos, estas especies son capaces de discriminar las sustancias comestibles de aquellas que resultan nocivas o incluso mortales para el organismo (Lin *et al.*, 2015; Chikazoe *et al.*, 2019).

A este respecto, se sabe que una de las estructuras cerebrales implicadas en el trazo de memoria de este aprendizaje, tanto para la modalidad apetitiva como aversiva, es la corteza insular (CI) (Justel y Ruetti, 2012), también denominada corteza gustativa primaria (Couto *et al.*, 2012), la cual comprende una gran complejidad estructural y funcional respecto a la que el modelo del aprendizaje preferente o aversivo gustativo, como se verá a continuación, ha proporcionado grandes aportaciones.

En este sentido, Peng *et al.* (2015) llevaron a cabo un experimento con ratones basado en la implicación de ciertas regiones de la CI en el aprendizaje preferente o aversivo gustativo.

Partían con el conocimiento de que el proceso de codificación de la información química y la percepción del gusto se extiende desde sus receptores hasta la CI, en la cual la información sensorial procedente de estímulos gustativos se encuentra representada gustotópicamente (Accolla *et al.*, 2007; Peng *et al.*, 2015). Parece ser que existe una disociación antero-posterior de la CI con respecto al procesamiento de la preferencia o aversión al gusto, de manera que la información procedente de estímulos gustativos dulces (cuyo sabor resulta innatamente placentero) se encuentra representada en la CI anterior, mientras que la información que procede de estímulos amargos (cuyo sabor es innatamente desagradable), está representada en la CI posterior. Concretamente, se ha localizado en ratones un dominio de aproximadamente 2,5 mm² en la CI en el que se representan las respuestas gustativas, ubicado ~1 mm por encima de la intersección de la arteria cerebral media y las venas rinales, y se extiende ~1 mm en sentido anterior, 1,5 mm en la parte posterior y 1 mm dorsoventralmente. En la región posterior de la CI, ~1 mm dorsal a las venas rinales y ~1 mm posterior a la arteria cerebral media, se encuentran numerosas células que responden a estímulos amargos. En una región más anterior, aproximadamente 2,5 mm rostródorsal al campo amargo, se localiza el campo cortical dulce (Chen *et al.*, 2011).

En base a esta disociación de la CI, Peng Peng *et al.* (2015), hipotetizaron que “si estos campos corticales representan percepciones dulces y amargas, su activación directa evocaría una sensación amarga y dulce, incluso en ausencia de un estímulo amargo o dulce real.” (Peng *et al.*, 2015). En su experimento, se activaron mediante optogenética los campos gustativos de lo dulce y lo amargo utilizándose un test de preferencia al lugar para comprobar el efecto en su comportamiento. Los ratones mostraron una fuerte preferencia al compartimento en el que su campo cortical dulce era estimulado, en contraposición a otro compartimento en el que no recibían ninguna estimulación. Por el contrario, cuando el campo estimulado en una de las cámaras era el de lo amargo, los animales desarrollaron una gran aversión hacia ella. Estos resultados permitieron concluir que “las neuronas en los campos corticales dulce y amargo generan respuestas atractivas y aversivas, respectivamente.” (Peng *et al.*, 2015).

Sin embargo, podría ser que los resultados obtenidos a través de este experimento no se deban exclusivamente a un efecto puramente perceptivo-gustativo, sino más bien a un efecto del aprendizaje apetitivo o aversivo gustativo en el que los sistemas cerebrales de recompensa y aversión juegan un papel crucial. Esto podría explicarse por la posible implicación que posee la CI en ambos sistemas motivacionales (Sell *et al.*, 2000; Rodríguez-Ortiz *et al.*, 2011).

De hecho, la estimulación eléctrica de la CI induce tanto preferencias como aversiones hacia el lugar y los sabores con los que se asocia, sugiriendo que dicha estimulación activaría algunos de los sistemas de recompensa/aversión cerebral relevantes en el procesamiento de ciertos estímulos (García *et al.*, 2013; Agüera *et al.*, 2016; Hurtado *et al.*, 2016). En consonancia con esta idea, se ha comprobado que solo se genera preferencia o aversión hacia el lugar asociado con un estímulo gustativo dulce (sacarina) o amargo (quinina), respectivamente, si éste posee consecuencias postingestivas recompensantes (Agüera y Bermúdez-Rattoni, manuscrito en preparación) o aversivas (White y Carr, 1985) respectivamente, pero no si carece de dichas consecuencias. Por lo tanto, dicha preferencia o aversión al lugar se atribuye a la activación de los sistemas motivacionales de recompensa y aversión, más que a la mera activación gustativa de la CI. En base a este conocimiento y, dada la disociación de la CI anterior y posterior con respecto a la representación de la información procedente de estímulos gustativos dulces y amargos, respectivamente, surge la hipótesis de que el sistema cerebral de recompensa proyectaría a la región anterior de la CI, mientras que el sistema de aversión lo haría hacia su región posterior.

Partiendo de estos planteamientos, surge la posibilidad de realizar una búsqueda bibliográfica sistemática sobre las conexiones aferentes de las regiones anterior y posterior de la CI, cuyos resultados serán recogidos en una tabla (Figura 4) y posteriormente discutidos con el objetivo de corroborar la hipótesis formulada.

Antes de comenzar con los resultados de la búsqueda bibliográfica propiamente dicha, dado el planteamiento de la hipótesis, es conveniente mencionar la importancia de los sistemas cerebrales de recompensa y aversión, así como las áreas implicadas en cada uno de ellos. La existencia de estos circuitos posee especial relevancia ya que sus mecanismos se encuentran implicados en la conducta motivada, la cual guía el comportamiento en una infinidad de situaciones de la vida, resultando cruciales para la supervivencia del individuo (Bromberg-Martin *et al.*, 2010; Razón *et al.*, 2018). Así, numerosos estudios han tratado de hallar las áreas cerebrales implicadas en ambos sistemas con el objetivo de obtener una mayor comprensión de ellos y, consecuentemente, del comportamiento. Por una parte, el sistema cerebral de la recompensa permanece integrado por dos estructuras esenciales, como son el área tegmental ventral (principalmente su región medial) y el núcleo accumbens, las cuales se encuentran moduladas por otras áreas como el núcleo basolateral amigdalino, el hipocampo y el hipotálamo lateral, destacándose además otras estructuras del sistema límbico como el pálido ventral,

sustancia negra y núcleos motores mesencefálicos, y conexiones claves como las que van de la corteza olfatoria, el septum, el hipocampo y la amígdala al NAc (Ulloque, 1999; Lammel y Malenka, 2014; Razón Hernández *et al.*, 2018). Otras áreas también han sido subrayadas en cuanto a su implicación en este circuito, tales como el núcleo mediodorsal del tálamo, núcleo caudado, el putamen, la corteza prefrontal medial (Barrós-Loscertales *et al.*, 2010), parte del estriado ventral (Jessup y O'Doherty, 2014) y el área 13 de Brodmann de la corteza orbitofrontal medial (Cheng *et al.*, 2016).

Por su parte, el sistema cerebral de aversión está compuesto por estructuras como la región lateral del área tegmental ventral, el núcleo central de la amígdala, el núcleo ventromedial del tálamo, el hipocampo y los cíngulos posteriores y anteriores (Barrós-Loscertales *et al.*, 2010). Más aún, otros autores añaden la región paraventricular del tálamo e hipotálamo, el estriado dorsal (pálido), la sustancia gris mesencefálica, el fórnix (Gil-Verona *et al.*, 2003) y el área 47/12 de Brodmann de la corteza orbitofrontal lateral (Cheng *et al.*, 2016).

Por último, dado que la presente revisión bibliográfica se centra en las aferencias de la CI, resulta preciso realizar una breve descripción de esta compleja estructura atendiendo a su localización, subdivisiones y funciones. La CI es un área cerebral multifuncional que constituye un lóbulo cortical ubicado en la cara lateral del prosencéfalo, en la profundidad de la cisura de Silvio. Está unida anteriormente por la corteza prefrontal orbital, y está cubierta dorsalmente por el opérculo frontoparietal y ventralmente por el opérculo temporal (Evrard, 2019) (figura 1). Se han identificado numerosas funciones en las que está implicada esta estructura, entre las que destacan el procesamiento gustativo y visceral, aprendizaje, memoria y mantenimiento de las drogadicciones, interocepción, sensación vestibular, empatía, autoconciencia, procesamiento del dolor y la temperatura, el miedo, la ira, el asco, la felicidad y la tristeza, así como los deseos conscientes (Mutschler, 2009; Kalani *et al.*, 2009). Numerosos autores han propuesto una subdivisión de la CI según su morfología que se localizan en la dimensión dorso-ventral. De este modo, se distingue un área granular, un área disgranular y un área agranular, aunque no parece existir una delimitación anatómica clara en cuanto a estas tres subdivisiones, ya que presentan una división gradual (Droutman *et al.*, 2015). Además, se diferencia un área anterior y otra posterior en cada una de ellas (Chen *et al.*, 2011; Kalani *et al.*, 2019; Evard, 2019). Debido al interés por hallar la relación de ambas regiones con el sistema cerebral de recompensa y de aversión, respectivamente, la presente revisión se centrará en esta subdivisión antero-posterior a la hora de hallar las aferencias insulares.

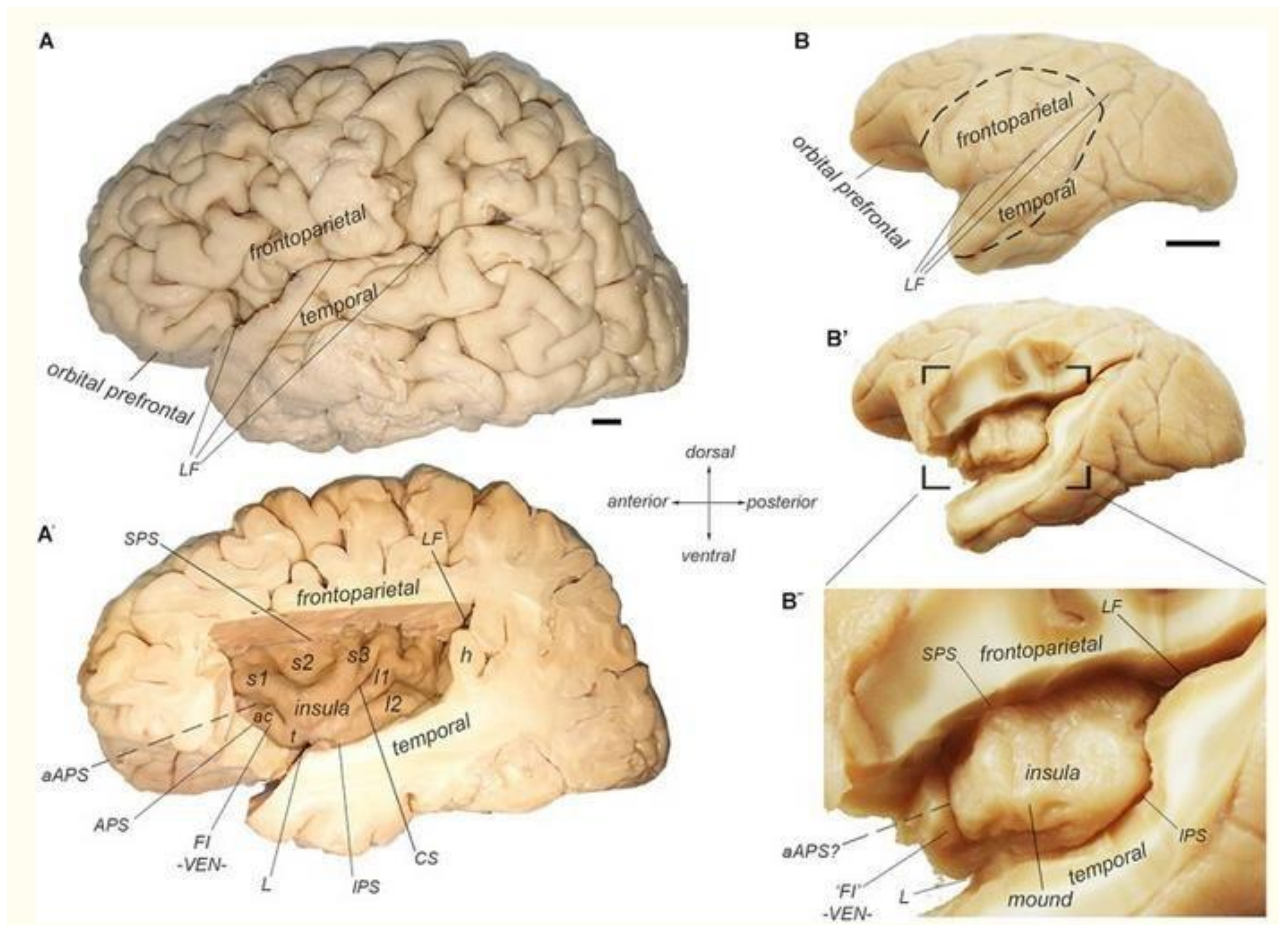


Figura 1. Delineación morfológica de la ínsula y sus principales hitos estructurales en el ser humano.
(Imagen tomada de Evrard, 2019)

4. METODOLOGÍA

El método que se ha seguido para realizar la presente revisión sistemática ha sido una búsqueda exhaustiva de estudios científicos que describen conexiones aferentes de la región anterior y/o posterior de la CI. Las bases de datos que se han utilizado han sido PubMed, ScienceDirect y Medline, utilizando la misma cadena de búsqueda en todas ellas a partir de las palabras clave “anterior insular cortex” AND “afferences” OR “posterior insular cortex” AND “afferences”. A través de las diferentes bases de datos se identificaron 2016 artículos, de los cuáles tan sólo 14 cumplían todos los criterios de inclusión (Figura 2).

Los **criterios de inclusión** que se han aplicado en la búsqueda han sido:

1. Artículos de acceso libre.
2. Artículos pertenecientes al rango de fechas comprendidas entre el año 1980 y la actualidad.
3. Artículos publicados en español y/o inglés.
4. Artículos que describen aferencias a las regiones anterior y/o posterior de la CI.

Los **criterios de exclusión** han sido:

1. Artículos que describen eferencias, pero no aferencias, de la CI.
2. Artículos que describen aferencias insulares, pero no diferencian entre la región anterior y/o posterior.

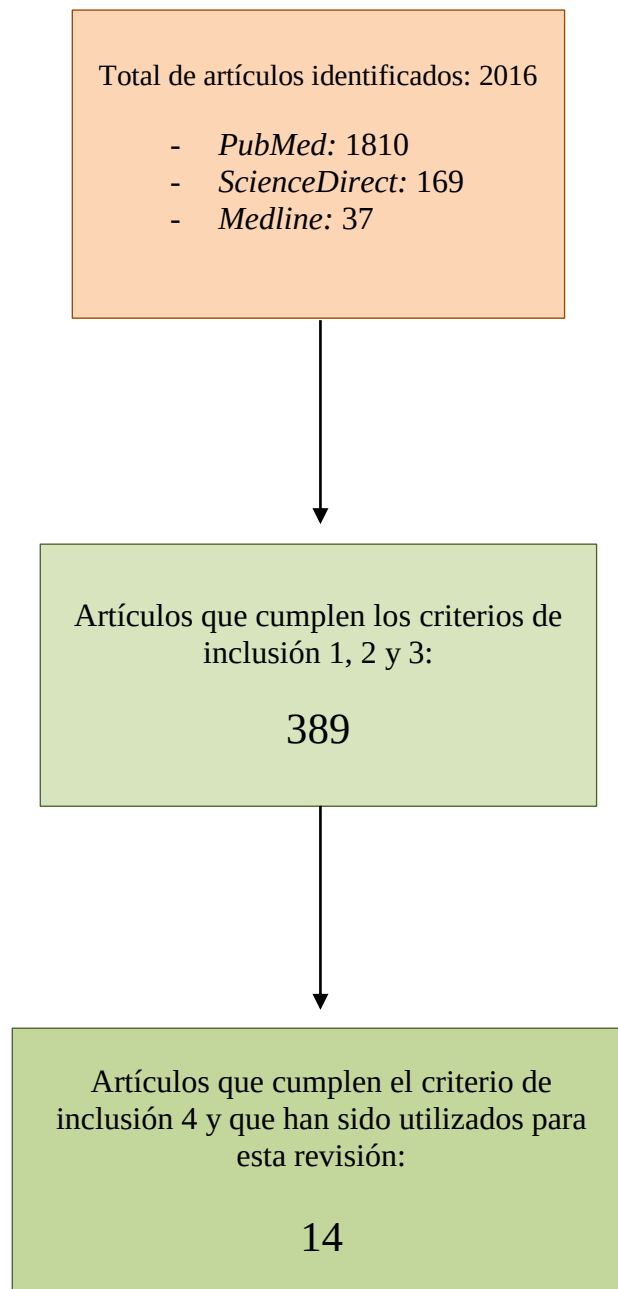


Figura 2. Proceso de selección de artículos.

5. RESULTADOS

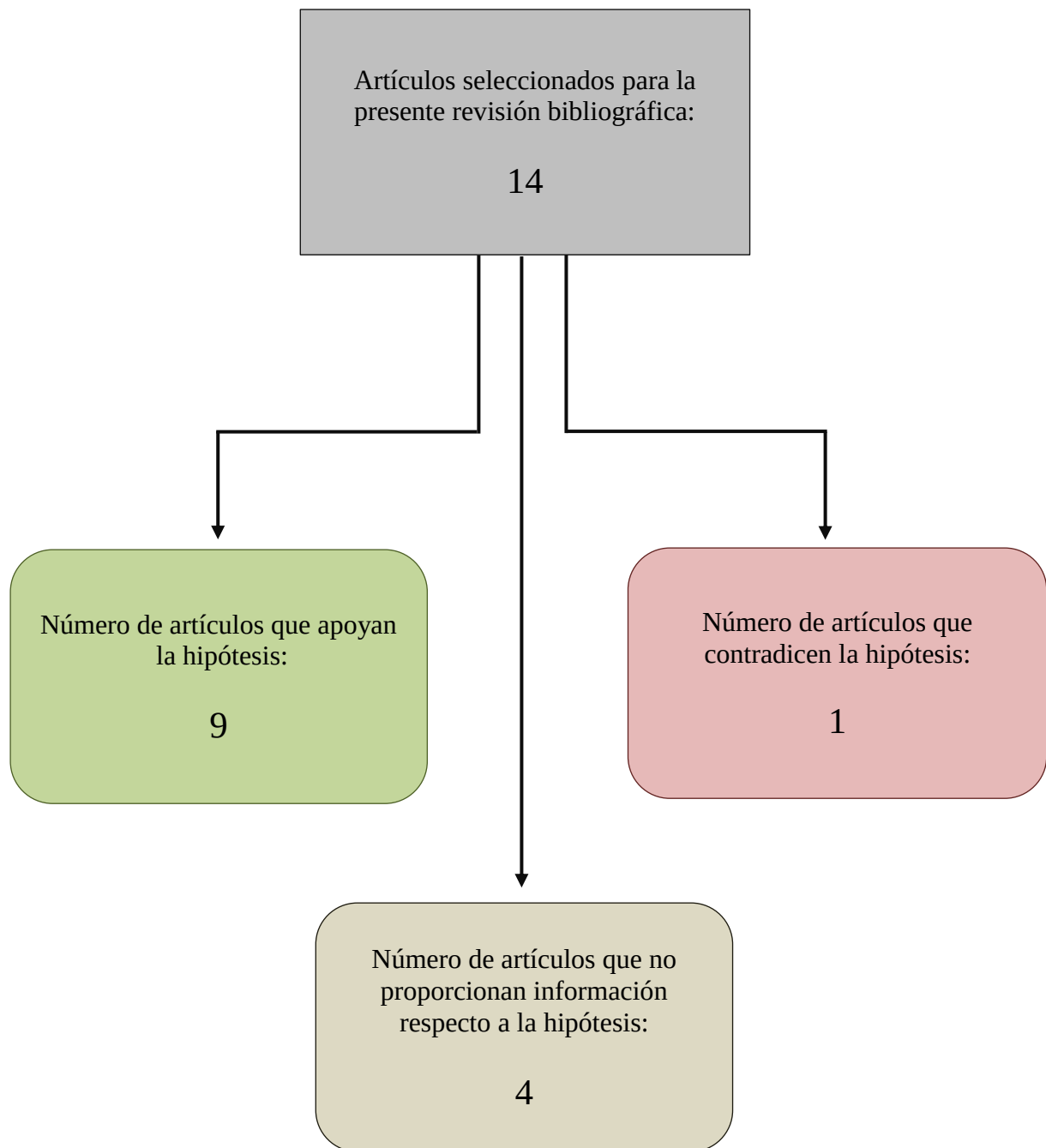


Figura 3. Artículos científicos que permiten corroborar la hipótesis planteada, así como los que la contradicen o no aportan información al respecto.

<i>Información general del Artículo</i>	<i>Sujetos</i>	<i>Método</i>	<i>Resultados</i>
<i>Autor/es:</i> Shi, C.-J., y Cassell, M. D. <i>Año:</i> 1998	25 ratas macho Sprague-Dawley (225–250 g)	Transporte anterógrado de biocitina en la corteza bajo guía estereotáxica.	La CI anterior recibe inputs de la división medial del núcleo mediodorsal talámico, los núcleos parafascicular y central medial. La CI posterior granular y disgranular conecta con el núcleo talámico gustativo. Las proyecciones amigdaloides de la CI posterior se organizan paralelamente hacia delante, apuntando a todos los niveles de las conexiones intraamigdaloides que unen los núcleos lateral, basolateral y central.
<i>Autor/es:</i> Kalani, M. Y. S., Kalani, M. A., Gwinn, R., Keogh, B., y Tse, V. C. K. <i>Año:</i> 2009	Humanos	Tractografía basada en imágenes de tensor de difusión y otros métodos como el trazado de colorantes y técnicas enzimáticas.	La parte anteroventral de la CI se conecta con la corteza entorrinal, los núcleos cingulados y periamigdalinos y se especializa en funciones olfativas, gustativas y viscero-autónomas. La parte posterodorsal de la CI se conecta con el área retroinsular, la corteza temporal, el área motora suplementaria y las cortezas somatosensoriales primarias y secundarias y se especializa en movimientos auditivos y motores. La ínsula posterior recibe información del núcleo ventromedial del tálamo. La ínsula tiene una circunvolución accesoria con conexiones de fibra a las áreas olfativas orbitofrontal y lateral en su porción anteroinferior.
<i>Autor/es:</i> Brooks, J. C., Zambreanu, L., Godinez, A., y Tracey, I. <i>Año:</i> 2005	Humanos	Imágenes funcionales de alta resolución.	El núcleo específico del dolor del tálamo proyecta somatotópicamente a la porción posterior del núcleo ventromedial del tálamo y alcanzan la corteza dorsal de la ínsula posterior.

<i>Autor/es:</i> Nakashima, M., Uemura, M., Yasui, K., Ozaki, H. S., Tabata, S., y Taen, A. <i>Año:</i> 2000	37 ratas Wistar machos	Inyección estereotáxica del trazador anterógrado dextranamina biotinilada en el núcleo talámico ventral posteromedial y del trazador retrógrado Fluoruro-Gold en la CI.	Áreas posteriores granulares y disgranulares en la CI (entre bregma y 2 mm anterior a bregma) se proyectaron en la parte parvocelular del núcleo talámico ventral posteromedial.
<i>Autor/es:</i> Guldin, W.O., Markowitsch, H., J. <i>Año:</i> 1984	12 gatos (1,6 - 3,3 kg)	Inyección de peroxidasa de rábano picante retrógrada en la CI anterior y posterior.	El núcleo posterior ventromedial del tálamo proyecta a la CI anterior. Proyecciones de las partes medial y dorsal del núcleo geniculado medial llegan a la CI posterior.
<i>Autor/es:</i> Allen, G. V., Saper, C. B., Hurley, K. M., y Cechetto, D. F. <i>Año:</i> 1991	43 ratas	Transporte anterógrado y retrógrado de la peroxidasa de rábano picante.	Los núcleos ventroposterolateral parvocelular y ventroposteromedial del tálamo proyectan a las zonas insulares granulares y disgranulares posteriores, respectivamente. El núcleo parabraquial proyecta a la corteza disgranular posterior y, en menor medida, con la CI disgranular y granular anterior. La corteza prefrontal medial y el núcleo mediodorsal del tálamo envía aferencias principalmente en la corteza agranular anterior.
<i>Autor/es:</i> Björnsdotter, M., Loken, L., Olausson, H., Vallbo, A., y Wessberg, J. <i>Año:</i> 2009	Humanos (3 mujeres y 3 hombres de edades comprendidas entre los 22 y 28 años y un hombre de 56 años con síndrome de neuronopatía tiroidea sensorial)	Resonancia magnética funcional.	El núcleo ventromedial posterior del tálamo proyecta a la CI posterior.

<i>Autor/es:</i> Zucker, N. L., Kragel, P. A., Wagner, H. R., Keeling, L., Mayer, E., Wang, J., LaBar, K. S. <i>Año:</i> 2017	Humanos (21 adolescentes)	Resonancia magnética estructural. Los volúmenes corticales insulares (regiones bilaterales anterior y posterior) fueron identificados usando rastreo manual. La CI posterior recibe la entrada interoceptiva visceral transmitida a través de los núcleos del tracto solitario y el tálamo. Diversas áreas límbicas como la amígdala, la corteza orbitofrontal posterolateral y el área tegmental ventral, conectan con una región anterior ventral de la ínsula. La CI anterior dorsal está funcionalmente conectada a la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal dorsolateral.
<i>Autor/es:</i> Kurth, F., Zilles, K., Fox, P. T., Laird, A. R., y Eickhoff, S. B. <i>Año:</i> 2010	Monos	Resonancia magnética funcional y tomografía por emisión de positrones. La parte anterobasal de la CI muestra conexiones densas con áreas límbicas como la amígdala, periamigdaloides y corticales entorrinales, así como con el polo temporal. La ínsula anterior participa en una red estructuralmente conectada formada junto con la corteza orbitofrontal, entorrinal, piriforme y olfatoria, que se dedica al procesamiento olfativo y gustativo. Las regiones medio-posteriores de la CI están densamente conectadas a las áreas sensoriales y motoras primarias y secundarias, mientras que las áreas dorsales anteriores están preferiblemente conectadas a las regiones frontales.
<i>Autor/es:</i> Reep, R. L., y Winans, S. S. <i>Año:</i> 1982	Hamster Mesocricetus Auratus	Inyección en la CI agranular anterior del trazador retrógrado Peroxidasa de rábano picante. La CI agranular anterior ventral recibe aferencias de áreas olfatorias del sistema límbico (corteza olfatoria primaria posterior, núcleo amigdaloides cortical posterolateral y corteza entorrinal lateral). La CI agranular anterior dorsal recibe aferencias de áreas no olfatorias del sistema límbico (núcleos amigdaloides lateral y basolateral).

<i>Autor/es:</i> Evrard, H. C.	Mono Macaco	Estudio neuroanatómico y funcional.	La región basal del núcleo ventromedial del tálamo proyecta a la CI anterior.
<i>Año:</i> 2019			La parte posterior del núcleo ventromedial del tálamo proyecta a la CI posterior.
<i>Autor/es:</i> Mufson, E. J. y Mesulam, M. M.	18 monos Rhesus macho	Inyección de peroxidasa de rábano libre o conjugada con aglutinina de germen de trigo en la ínsula. Autorradiografía de aminoácidos y análisis histoquímico.	La ínsula anterior conecta con el núcleo mediodorsal del tálamo. La ínsula posterior conecta con el núcleo ventral posterior del tálamo.
<i>Año:</i> 1984			
<i>Autor/es:</i> Jasmin, L., Granato, A., y Ohara, P.T.	Ratas macho Sprague-Dawley (270-320g)	Inyección del trazador retrógrado Fluoro-Gold en la CI agranular anterior.	La CI anterior recibe proyecciones de: - Córtex orbital ventrolateral - Córtex orbital lateral - Córtex infralímbico - Núcleo basolateral amigdalino. - Tálamo medial ipsilateral - Núcleo parvocelular posterior ventral del tálamo. - Hipotálamo lateral - Sustancia negra - Área tegmental ventral - Núcleo Accumbens - Núcleo dorsal del rafe - Núcleo del tracto solitario No se encontraron aferencias desde el núcleo central de la amígdala ni los núcleos laterales del tálamo.
<i>Año:</i> 2003			
<i>Autor/es:</i> McDonald, A. J., y Jackson, T. R.	30 ratas adultas Sprague-Dawley	Inyección del trazador anterógrado aglutinina de germen de trigo conjugada con HRP (WGA-HRP) en la ínsula agranular posterior.	La CI agranular posterior recibe aferencias de los núcleos lateral, basolateral y basomedial amigdalinos, así como en la corteza periamigdaloides.
<i>Año:</i> 1987			

Figura 4. Tabla resumen de los estudios presentes en los artículos incluidos en la revisión atendiendo a su autor/es, año de publicación, sujetos, método y resultados de interés.

Entre los artículos hallados en la presente búsqueda bibliográfica (Figura 4) se destacan algunos estudios cuyos resultados aportan información valiosa respecto a la hipótesis planteada, en los cuales se basará esta revisión para describir las principales conexiones aferentes de las regiones anterior y posterior de la ínsula (Figura 5).

De este modo, se encontró que Allen *et al.* (1991), a través del marcaje retrógrado de peroxidasa de rábano picante en las regiones anteriores y posteriores insulares, y el marcaje anterógrado en otras regiones cerebrales de la rata, afirmaron la existencia de densas conexiones talámicas con la CI. Concretamente, el núcleo mediodorsal del tálamo proyecta a la CI anterior, mientras que el núcleo ventromedial, principalmente su región posterior, lo hace a la CI posterior. Además, destacaron conexiones procedentes de la corteza prefrontal medial a la CI anterior, respecto a las cuales parece haber bastante consenso en la literatura al respecto. Por otro lado, Reep *et al.* (1982) señalaron en su estudio con *hamsters* aferencias insulares desde la amígdala, destacando proyecciones desde los núcleos basolateral y posterolateral amigdalino a la CI anterior. Por su parte, Jasmin *et al.* (2003) hallaron diversas aferencias de la CI anterior a través de la inyección del trazador retrógrado Fluoro-Gold (FG) en la CI agranular anterior de ratas Sprague-Dawley. Así, afirmaron que esta región recibe proyecciones del área tegmental ventral, núcleo accumbens, núcleo basolateral (pero no central) de la amígdala, núcleo dorsal del rafe, sustancia negra, hipotálamo lateral, tálamo medial ipsilateral y núcleo del tracto solitario.

Por otro lado, se han señalado además otras proyecciones hacia la CI anterior tales como las que proceden de la corteza entorrinal, la corteza cingulada anterior, la corteza orbitofrontal posterolateral y la corteza olfatoria primaria posterior, así como el núcleo parabraquial (aunque en menor medida que en la ínsula posterior), el núcleo parafascicular y núcleos cingulados (Reep y Winans, 1982; Allen *et al.*, 1991; Shi y Cassell, 1998; Kalani *et al.*, 2009; Zucker *et al.*, 2017). Del mismo modo, se hallaron también otras conexiones hacia la CI posterior procedentes de regiones como el núcleo talámico gustativo, partes medial y dorsal del núcleo geniculado, núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario, cortezas somatosensorial y motora primarias y secundarias y el córtex temporal (Guldin y Markowitsch, 1984; Allen *et al.*, 1991; Shi y Cassell, 1998; Zucker *et al.* 2007; Kalani *et al.*, 2009).

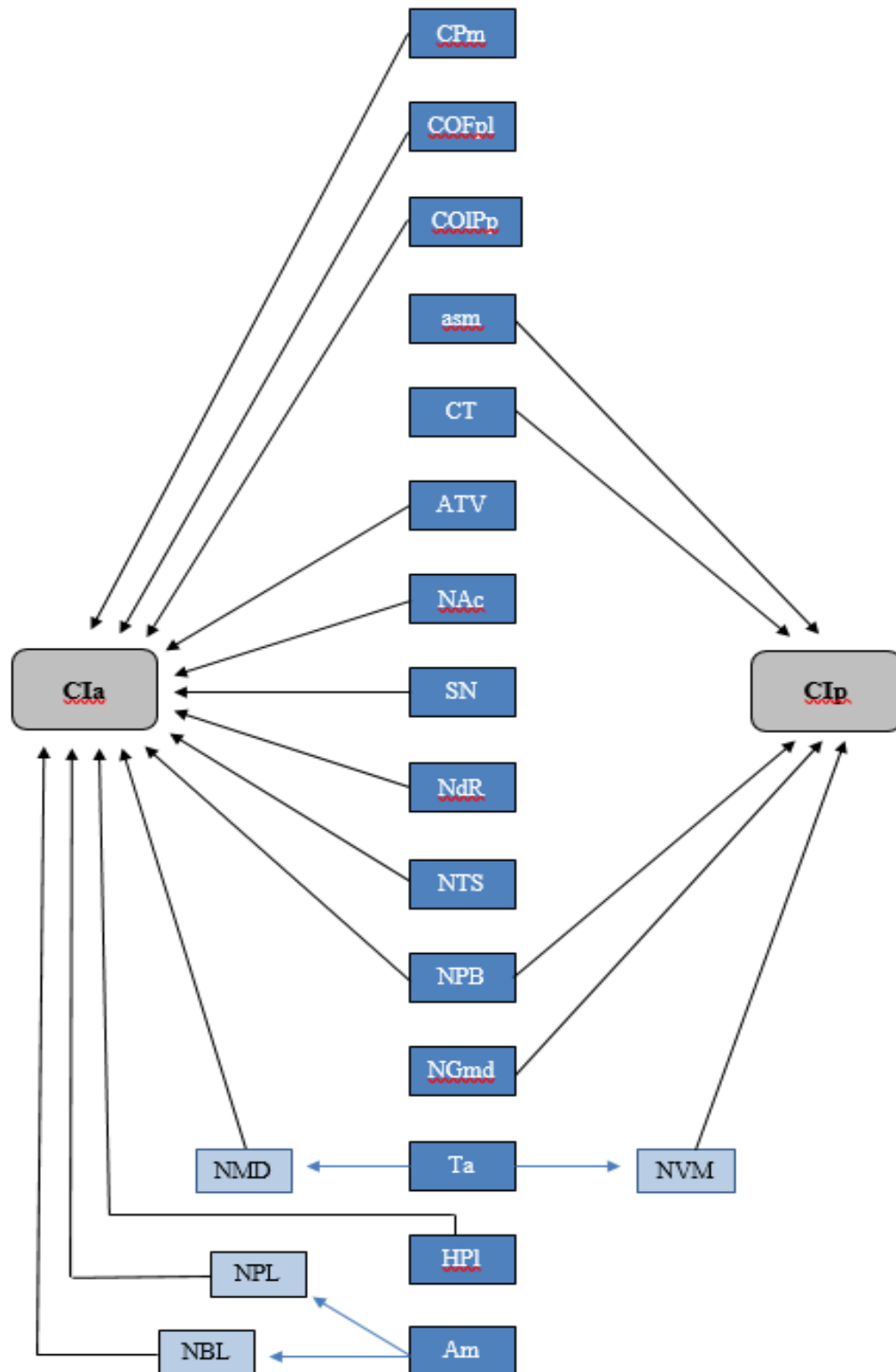


Figura 5. Principales aferencias que llegan a la ínsula anterior y posterior. **Am:** amígdala; **asm:** áreas sensoriomotoras primarias y secundarias; **ATV:** área tegmental ventral; **CIa:** corteza insular anterior; **CIp:** corteza insular posterior; **COFpl:** corteza orbitofrontal posterolateral; **COIPp:** corteza olfatoria primaria posterior; **CPm:** corteza prefrontal medial; **CT:** córtex temporal; **HPI:** hipotálamo lateral; **NAc:** núcleo accumbens; **NBL:** núcleo basolateral amigdalino; **NdR:** núcleo dorsal del rafe; **NGmd:** núcleo geniculado medial y dorsal; **NMD:** núcleo mediodorsal del tálamo; **NPB:** núcleo parabraquial; **NPL:** núcleo posterolateral amigdalino; **NTS:** núcleo del tracto solitario; **NVM:** núcleo ventromedial del tálamo; **SN:** sustancia negra; **Ta:** Tálamo.

6. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en la presente búsqueda bibliográfica permiten destacar diversas conexiones aferentes que proyectan hacia la CI centrándose en su división antero-posterior. Con respecto a la CI anterior, se sabe que recibe proyecciones de ciertas áreas corticales tales como la corteza entorrinal, la corteza cingulada anterior y la corteza orbitofrontal posterolateral, así como otras regiones subcorticales como el núcleo parabraquial, el núcleo parafascicular y núcleos cingulados (Reep y Winans, 1982; Allen et al., 1991; Shi y Cassell, 1998; Kalani et al., 2009; Zucker et al., 2017;). Estos datos resultan de gran utilidad a la hora de conocer ciertas aferencias insulares, sin embargo, no aportan información en relación a la hipótesis que se plantea en esta revisión. A este respecto, además, se han hallado diferentes artículos que permiten confirmar la hipótesis en mayor o menor medida. De este modo, se encontraron proyecciones a la CI anterior procedentes de diferentes estructuras cerebrales implicadas en el circuito de recompensa, entre las que destacan el área tegmental ventral, núcleo accumbens, sustancia negra, corteza olfatoria y regiones del sistema límbico como el tálamo, principalmente el núcleo mediodorsal, el hipotálamo lateral y la amígdala, concretamente los núcleos basolateral y posterolateral amigdalino (Reep et al., 1982; Mufson et al., 1984; Allen et al., 1991; Shi y Cassell, 1998; Jasmin et al., 2003).

Del mismo modo, se han encontrado diversas regiones cerebrales que proyectan a la CI posterior, aunque en este caso se posee escasa información respecto a la hipótesis. Así, se han descubierto aferencias procedentes del núcleo talámico gustativo, partes medial y dorsal del núcleo geniculado, núcleo parabraquial, cortezas somatosensorial y motora primarias y secundarias y el córtex temporal (Guldin y Markowitsch, 1984; Allen et al., 1991; Shi y Cassell, 1998; Kalani et al., 2009; Kurth et al., 2010). Sin embargo, tan sólo se halló una región que envía aferencias a la CI posterior que parece estar implicada en el circuito cerebral de aversión, como es el núcleo ventromedial del tálamo (Brooks et al., 2005; Björnsdotter et al., 2009; Kalani et al., 2009; Evrard, 2019). Además, algunos de los datos obtenidos parecen contradictorios, dificultando la confirmación de la hipótesis. En esta línea, Guldin y Markowitsch (1984) afirman que el núcleo ventromedial del tálamo proyecta a la CI anterior en vez de a su región posterior. En este sentido, pudiera ser que las conexiones de ciertas áreas cerebrales no se distribuyan topográficamente en la CIa o CIp, sino más bien que ambas regiones compartan algunas estructuras que envían aferencias a ambas regiones, lo cual complica aún más el establecimiento de una clara disociación antero-posterior de la CI en cuanto a las aferencias procedentes de ciertas áreas cerebrales.

En resumen, estos resultados parecen corroborar en cierto modo la hipótesis planteada, especialmente en el caso de que el sistema de recompensa cerebral proyecta hacia la CI anterior. Sin embargo, no se debe precipitar su total confirmación, ya que los resultados obtenidos no resultan suficientes.

7. CONCLUSIÓN

Tras obtener los resultados de la presente búsqueda bibliográfica sistemática y discutir sobre ellos, las conclusiones que pueden derivarse de ella son:

- I. Existe literatura científica que permite apoyar la hipótesis de que el circuito cerebral de recompensa proyecta hacia la región anterior de la CI, mientras que el sistema de aversión lo haría hacia su región posterior.
- II. La información recaudada, sin embargo, no resulta suficiente para confirmar al completo esta hipótesis, sobre todo en el componente aversivo.
- III. Resultaría conveniente continuar llevando a cabo investigaciones en torno a esta temática con el objetivo de proporcionar mayor validez a la hipótesis planteada.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Accolla, R., Bathellier, B., Petersen, C. C. H., & Carleton, A. (2007). Differential Spatial Representation of Taste Modalities in the Rat Gustatory Cortex. *Journal of Neuroscience*, 27(6), 1396–1404.
- Agüera, A. D. R., García, R., & Puerto, A. (2016). Differential effects of naloxone on rewarding electrical stimulation of the central nucleus of the amygdala and parabrachial complex in a place preference study. *Brain Research Bulletin*, 124, 182–189.
- Allen, G. V., Saper, C. B., Hurley, K. M., & Cechetto, D. F. (1991). Organization of visceral and limbic connections in the insular cortex of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 311(1), 1–16.
- Barrós-Loscertales, A., Ventura-Campos, N., Sanjuán-Tomás, A., Belloch, V., Parcet, M.-A., & Ávila, C. (2010). Behavioral activation system modulation on brain activation during appetitive and aversive stimulus processing. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 5(1), 18–28.
- Björnsdotter, M., Löken, L., Olausson, H., Vallbo, Å., & Wessberg, J. (2009). Somatotopic organization of gentle touch processing in the posterior insular cortex. *Journal of Neuroscience*, 29(29), 9314-9320.
- Bromberg-Martin, E. S., Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2010). Dopamine in Motivational Control: Rewarding, Aversive, and Alerting. *Neuron*, 68(5), 815–834.
- Brooks, J.C., Zambreaunu, L., Godinez, A., & Tracey, I. (2005). Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *Neuroimage*, 27(1), 201-209.
- Chamizo, A. M . (2007). Aprendizaje aversivo gustativo: Características, paradigma y mecanismos cerebrales. *Anales de Psicología/Annals of Psychology*, 23(1), 57-64.
- Cheng, W., Rolls, E. T., Qiu, J., Liu, W., Tang, Y., Huang, C. C., ... & Pu, J. (2016). Medial reward and lateral non-reward orbitofrontal cortex circuits change in opposite directions in depression. *Brain*, 139(12), 3296-3309.
- Chen, X., Gabitto, M., Peng, Y., Ryba, N. J. P., & Zuker, C. S. (2011). A Gustotopic Map of Taste Qualities in the Mammalian Brain. *Science*, 333(6047), 1262–1266.

- Chikazoe, J., Lee, D. H., Kriegeskorte, N., & Anderson, A. K. (2019). Distinct representations of basic taste qualities in human gustatory cortex. *Nature communications*, 10(1), 1048.
- Couto, J. B., Sedeño, L., & Ibáñez, A. (2012). Interocepción y corteza insular: convergencia multimodal y surgimiento de la conciencia corporal. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 7(1), 21-25.
- Droutman, V., Bechara, A., & Read, S. J. (2005). Role of the different subregions of the insular cortex in various phases of the decision-making process. *Frontiers in behavioural neuroscience*, 9, 309.
- Evrard, H. C. (2019). The Organization of the Primate Insular Cortex. *Frontiers in Neuroanatomy*, 13.
- Gallo, M., & Manrique, T. (2005). Neurobiología del aprendizaje aversivo gustativo. *Mente y cerebro*, (11), 39-40.
- García, R., Simón, M. J., & Puerto, A. (2013). Conditioned place preference induced by electrical stimulation of the insular cortex: effects of naloxone. *Experimental brain research*, 226(2), 165-174.
- Gil-Verona, J. A., Pastor, J. F., De Paz, F., Barbosa, M., & Macías-Fernández, J. A. (2003). LLJAA-Neurobiología de la adicción a las drogas de abuso. *Rev neurol*, 36(4), 361-365.
- Guldin, W. O., & Markowitsch, H. J. (1984). Cortical and thalamic afferent connections of the insular and adjacent cortex of the cat. *The Journal of Comparative Neurology*, 229(3), 393-418.
- Hurtado, M. M., García, R., & Puerto, A. (2016). Tolerance to repeated rewarding electrical stimulation of the insular cortex. *Brain research*, 1630, 64-72.
- Jasmin, L., Granato, A., & Ohara, P. T. (2003). Rostral agranular insular cortex and pain areas of the central nervous system: A tract-tracing study in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 468(3), 425-440.
- Jessup, R. K., & O'Doherty, J. P. (2014). Distinguishing informational from value-related encoding of rewarding and punishing outcomes in the human brain. *European Journal of Neuroscience*, 39(11), 2014-2026.
- Justel, N., & Ruetti, E. (2012). La memoria del sabor. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento (RACC)*, 4(1), 31-43.

- Kalani, M. Y. S., Kalani, M. A., Gwinn, R., Keogh, B., & Tse, V. C. K. (2009). Embryological development of the human insula and its implications for the spread and resection of insular gliomas. *Neurosurgical Focus*, 27(2), E2.
- Kurth, F., Zilles, K., Fox, P. T., Laird, A. R. & Eickhoff, S. B. (2010). A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 519-534.
- Lammel, S., Lim, B. K., & Malenka, R. C. (2014). Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology*, 76, 351–359.
- Lin, J.-Y., Arthurs, J., & Reilly, S. (2015). *Gustatory insular cortex, aversive taste memory and taste neophobia. Neurobiology of Learning and Memory*, 119, 77–84.
- McDonald, A. J., & Jackson, T. R. (1987). Amygdaloid connections with posterior insular and temporal cortical areas in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 262(1), 59–77.
- Mufson, E. J. & Mesulam, M. M. (1984). Thalamic connections of the insula in the rhesus monkey and comments on the paralimbic connectivity of the medial pulvinar nucleus. *The Journal of Comparative Neurology*, 277(1), 109-120.
- Mutschler, I., Wieckhorst, B., Kowalewski, S., Derix, J., Wentlandt, J., Schulze-Bonhage, A., & Ball, T. (2009). Functional organization of the human anterior insular cortex. *Neuroscience letters*, 457(2), 66-70.
- Nakashima, M., Uemura, M., Yasui, K., Ozaki, H. S., Tabata, S., & Taen, A. (2000). An anterograde and retrograde tract-tracing study on the projections from the thalamic gustatory area in the rat: distribution of neurons projecting to the insular cortex and amygdaloid complex. *Neuroscience Research*, 36(4), 297–309.
- Núñez-Jaramillo, L., Rangel-Hernández, J. A., Burgueño, B., & Miranda, M. I. (2012). Activation of nucleus accumbens NMDA receptors differentially affects appetitive or aversive taste learning and memory. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 6, 13.
- Peng, Y., Gillis-Smith, S., Jin, H., Tränkner, D., Ryba, N. J., & Zuker, C. S. (2015). Sweet and bitter taste in the brain of awake behaving animals. *Nature*, 527(7579), 512.
- Razón Hernández, K. C., Rodríguez Serrano, L. M., & León Jacinto, U. (2018). Neurobiología del sistema de recompensa en las conductas adictivas: consumo de alcohol. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*, 20(4).

- Reep, R. L., & Winans, S. S. (1982). Afferent connections of dorsal and ventral agranular insular cortex in the hamster *Mesocricetus auratus*. *Neuroscience*, 7(5), 1265-1288.
- Ripoll, D. R. (2008). Consolidación de la memoria, sustrato nervioso del refuerzo y adicción. *Psiquiatría Biológica*, 15(4), 109-124.
- Rodriguez-Ortiz, C. J., Balderas, I., Saucedo-Alquicira, F., Cruz-Castañeda, P., & Bermudez-Rattoni, F. (2011). Long-term aversive taste memory requires insular and amygdala protein degradation. *Neurobiology of learning and memory*, 95(3), 311-315.
- Sell, L. A., Morris, J. S., Bearn, J., Frackowiak, R. S. J., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2000). Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin in opiate addicts. *Drug and alcohol dependence*, 60(2), 207-216.
- Shi, C.-J., & Cassell, M. D. (1998). Cortical, thalamic, and amygdaloid connections of the anterior and posterior insular cortices. *The Journal of Comparative Neurology*, 399(4), 440-468.
- Ulloque, R. A. (1999). Sistema cerebral del placer y de la drogodependencia. *Biomédica*, 19(4), 321-30.
- White, N. M., & Carr, G. D. (1985). The conditioned place preference is affected by two independent reinforcement processes. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 23(1), 37-42.
- Zucker, N. K., Kragel, P. A., Wagner, H. R., Keeling, L., Mayer, E., Wand, J., ... & LaBar, K. S. (2017). The Clinical Significance of Posterior Insular Volume in Adolescent Anorexia Nervosa. *Psychosomatic Medicine*, 79(9), 1025-1035.