



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

Implicación de las drogas de abuso en el área insular del cerebro

Alumno/a: **Alejandro Sánchez García**

Tutor/a: Prof. D. Antonio D.R. Aragüera
Dpto.: Psicología

Junio, 2019

Índice

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	6
3. MÉTODO	9
4. RESULTADOS.....	13
V. DISCUSIÓN	27
VI. CONCLUSIÓN	31
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	33

1. RESUMEN

IMPLICACIÓN DE LAS DROGAS DE ABUSO EN EL ÁREA INSULAR DEL CEREBRO

Introducción

El principal objetivo del presente trabajo es el de comprobar la implicación que tiene el consumo de drogas de abuso en la corteza insular, a través de la revisión de diferentes estudios.

Para comprobar estas implicaciones, se ha realizado una revisión sistemática de diferentes artículos, en tres bases de datos distintas: Medline, PubMed y WOS (Web of Science), sin restricción en la fecha de inicio hasta el máximo de 2018 tanto en inglés como en español y en los casos en los que fuera posible se ha dado preferencia a aquellos artículos en los que se trabajase con humanos, seleccionando un total de catorce artículos con los que se ha realizado este trabajo.

Los estudios revisados acerca de la relación entre la ínsula y las drogas de abuso, arrojan resultados favorables en cuanto a que existe una relación entre el consumo de dichas drogas y la activación de zonas específicas dentro del área insular.

PALABRAS CLAVE: corteza insular, droga, drogas de abuso, implicación

IMPLICATION OF ABUSE DRUGS IN THE INSULAR CORTEX OF THE BRAIN

Abstract

The main objective of this study is to verify the implication of the consumption of drugs of abuse in the insular cortex, through the review of different studies.

To verify these implications, a systematic review of different articles has been carried out in three different databases: Medline, PubMed and WOS (Web of Science), without restriction on the start date until the 2018 maximum in both English and Spanish. Spanish and in those cases in which it was possible, preference was given to those articles in which they worked with humans, selecting a total of fourteen articles with which this work was carried out.

The studies reviewed on the relationship between the insula and the drugs of abuse show favorable results in that there is a relationship between the consumption of said drugs and the activation of specific zones within the insular area.

KEY WORDS: insular cortex, drug, drugs of abuse, implication

2. INTRODUCCIÓN

Introducción

Las cifras que se publican desde las Naciones Unidas como desde la Unión Europea no da pie a dudas. Un gran número de la población, sobretodo la población más joven, consume sustancias legales y cannabis y en menor medida cocaína y drogas de síntesis. (Ministerio de Sanidad y Consumo, s.f.).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) “droga es toda sustancia que, introducida en el organismo por cualquier vía de administración, produce de algún modo una alteración del natural funcionamiento del sistema nervioso central del individuo y además es susceptible de crear dependencia, ya sea psicológica, física o ambas”.

Cuando nos referimos a drogas de abuso, nos estamos refiriendo a abusar de una droga bien sea legal o ilegal, de una forma que no es la recomendada y depender de ella, incluso llegando a que esta droga se convierta en parte de nuestra vida.

El consumo de drogas de abuso produce una anulación de la expresión de formas específicas de depresión sináptica a largo plazo, en las sinapsis glutamatergicas del estriado dorsal, produciendo exclusivamente en las entradas de la corteza insular anterior. (Muñoz, B, 2018).

Por otro lado, el lóbulo insular, que es la zona del cerebro con la que se pretenden buscar implicaciones se puede encontrar al abrir manualmente la cisura lateral (cisura de Silvio), ya que no es visible sobre la superficie ya que se encuentra cubierta por los opérculos frontoparietal y temporal. Se divide en dos partes, estas partes están separadas por el surco central insular. Una parte anterior en la que se encuentran tres giros breves, el posterior, medio y anterior y una parte posterior que soporta los giros posterior y anterior. (Guenot M, Isnard J, Sindou M, 2004).

La insula, aunque está relacionada funcionalmente con el ritmo cardiaco y la presión arterial (Craig AD, Rugiero EM, Evans A, Bushnell MC, 1996), también forma parte de la corteza paralímbica, por lo que está implicada en funciones sensoriales viscerales como es el gusto (Mora-Novarro OA, Sánchez JE, 1999). Tanto es así que al consumir grasas vegetales se produce una activación del área insular, que en los humanos comprende entre otras áreas la región anterior de la insula (Naidich T et al, 2004).

Varios estudios sugieren que la corteza insular, más concretamente la zona posterior, está relacionada con la recaída y con el deseo de la nicotina tanto en seres humanos como en roedores (Cosme CV, Gutman AL, LaLumiere RT, 2015).

A la par de estos estudios Naqvi et al. (2007) llevaron a cabo un estudio en el que encontró que los fumadores que habían sufrido un accidente cerebrovascular con daños en la insula, eran mas propensos a dejar el tabaco que los aquellos pacientes fumadores que no habían sufrido ningún daño en la insula. Este estudio fue el primer paso para que posteriormente Suner-Soler et al. (2012) llevara a cabo un estudio con 110 pacientes fumadores con lesiones en la corteza insular para especificar que zonas de esta estaban relacionadas con dejar de fumar.

Anteriormente a estos estudios se comenzó a estudiar los efectos que tenían los agonistas de los receptores D1 y D2 de la dopamina, ya que como podemos observar en el estudio llevado a cabo por Caine et al. (2000) los efectos de la cocaína se relacionaban como si de un agonista de la dopamina se tratase. Ya en este estudio se pudo comprobar que los efectos de los agonistas D1 y D2 son significativamente diferentes.

Incluso en 1996 de la mano de Self et al. Ya se evaluó la posibilidad del uso de agonistas del receptor tipo D1 como un posible fármaco para reducir la adicción a la cocaína.

El objetivo por tanto de este trabajo, es el de hallar todas las implicaciones posibles de las diferentes drogas de abuso en el área insular del cerebro.

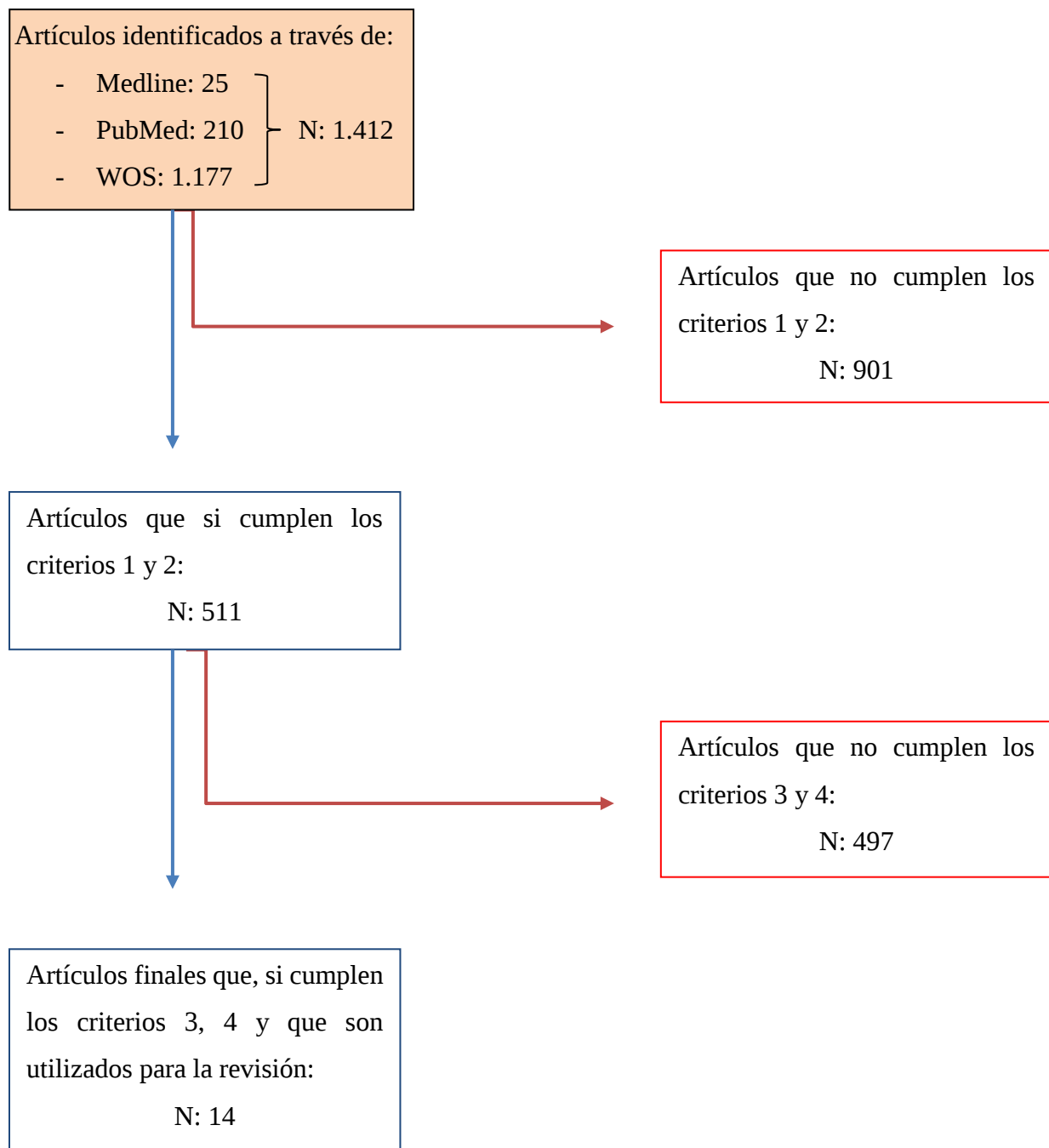
3. MÉTODO

Método

El método que se ha llevado a cabo en el presente trabajo ha sido una búsqueda exhaustiva de estudios que tratan de las implicaciones que tienen las drogas de abuso en la zona cerebral de la corteza insular. Esta búsqueda se llevó a cabo utilizando el mismo criterio de búsqueda en todas las bases de datos para ellos se usaron las palabras clave: “Insular Cortex” AND “Drug” OR “Insular Cortex” AND “drugs of abuse”, las bases de datos que se utilizaron fueron MedLine, PubMed y Web of Science (WOS). En los casos en los que las bases de datos permitían la opción de limitar la búsqueda entre humanos y animales, se han limitado a humanos. Finalmente se encontraron 1.412 artículos, 25 pertenecientes a Medline, 210 a PubMed y 1.177 a Web of Science (WOS).

Los criterios de inclusión que se usaron para la búsqueda fueron:

- I. Artículos visibles
- II. Idioma en inglés y/o español.
- III. No existencia de artículos duplicados.
- IV. Existencia de ambas palabras claves entre el título y/o resumen del artículo.

Figura 1. Proceso de selección de artículos.

Una vez realizada la búsqueda siguiendo dichos criterios de inclusión, se obtuvieron catorce artículos útiles, con los que se ha trabajado para realizar la presente revisión sistemática. Los datos de los artículos originales fueron recogidos en una tabla de datos que incluyo distintos apartados:

- I. Información general del artículo (Autor/es y año de la publicación)
- II. Muestra del estudio (en los casos en los que venga especificado, raza, tamaño, peso, tipo de animal)
- III. Diseño (diseño del estudio)
- IV. Resultados (los principales resultados que se pueden apreciar en el estudio llevado a cabo)
- V. Conclusiones (una vez analizados los resultados del estudio, señalamos aquellas conclusiones que se pueden extraer del estudio)

4. RESULTADOS

Resultados

<i>Información general del artículo</i>	<i>Muestra del estudio</i>	<i>Diseño</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
<i>Autor/es: Contreras M, Billeke P, Vicencio S, Madrid C, Perdomo G, Gonzalez M, Torrealba F</i> <i>Año: 2012</i>	Ratas Sprague-Dawley P: 293-310 g S: Machos	Experimental	Una vez administrada la anfetamina con el comportamiento aversivo (Blanco) y el negro con la solución salina, un 52% de las ratas mostraron un cambio en la preferencia del lugar, cambiando la preferencia natural por el negro.	Los resultados indican que la corteza insular, incluida su subdivisión RAIC, tiene importancia en la expresión a largo plazo que asocia el deseo de consumir drogas y el contexto en el que se encuentra.
<i>Autor/es: Pang L, Kennedy D, Wei Q, Lv L, Gao J, Li H, Quan M, Li X, Yang Y, Fan XD, Song XQ</i> <i>Año: 2017</i>	Humanos N:37 sin tratamiento previo con esquizofrenia C: 25	Cuasiexperimental	Se encontraron reducciones significativas en la conectividad cortical insular derecha con el giro de Hechl y en la corteza cingulada anterior y el caudado en comparación entre el grupo de pacientes con el grupo control.	La conectividad entre el área insular derecha y el giro de Heschl esta de manifiesto en aquellos pacientes con esquizofrenia sin tratamiento, lo que podría estar relacionado con la manifestación de síntomas clínicos.

<i>Auto/esr: Gedde RI, Han L, Baldwin AE, Norgren R, Grigson PS Año: 2008</i>	Experimento 1.				Se llevaron a cabo lesiones
	Ratas Sprague- Dawley N:70 P: 250-350 g Experimento 2. Ratas Sprague- Dawley N:37	Experimental	Las ratas suprimieron la ingesta de un estímulo condicionado preferido con sacarina (CS) al 0,15% cuando se combinaba con un agente aversivo que en este caso era el cloruro de litio (LiCl) u otras drogas de abuso.	bilaterales para examinar el papel de la corteza gustativa en la supresión de la ingesta de CS inducida por drogas de abuso, los resultados mostraron que evitan los efectos supresores con 15 y 30 mg/kg, los atenúan con 10 mg/kg y se anulan por	

<i>Autor/es: Wang F, Jing XL, Yang JY, Wang H, Xiang RW, Han WY, Liu XX, Wu CF</i> <i>Año: 2016</i>	P: 250-350			completo con una dosis de 20 mg/kg.
	Ratones Swiss-Kunming S: macho P: 250-300 N:80	Experimental	Los ratones del grupo MN mostraron una aversión condicionada significativa, mientras que los del grupo control no lo hicieron.	Estos resultados sugieren que la integridad de la corteza insular influye en la aversión de la motivación relacionada con la abstinencia de opiáceos en ratones. Este tipo de aversión produce una neuroadaptación, que se observa en el aumento de la expresión de FosB / ΔFosB en la corteza insular.
<i>Autor/es: Cosme CV, Gutman AL, LaLumiere RT</i> <i>Año: 2015</i>	Ratas Sprague-Dawley N: 82 S: Macho P: 250-275 g	Experimental	De un total de 82, solo 44 fueron válidas. La inactividad del Area insular anterior dorsal disminuyó la búsqueda de cocaína, pero no tuvo efectos en la reincorporación de cocaína prima, por el contrario, la inactivación de la región	Este estudio proporciona evidencias significativas de la naturaleza del Area insular anterior dorsal en el circuito que subyace al restablecimiento de la conducta en la búsqueda de cocaína.

<i>Autor/es: Ostrowsky K, Isnard J, Ryvlin P, Guenot M, Fischer C, Mauguire F</i> Año: 2000			posterior no tuvo efectos en el restablecimiento de señales.	El daño de la corteza insular en humanos produce una gran pérdida de ansias de consumir nicotina y de recaída.
	Humanos N:14	Experimental	En los 14 pacientes, 27 electrodos trasoperculares implantados estereotacticamente alcanzaron la corteza insular (11 la parte derecha y 16 la izquierda), mostrando una clara especificidad topográfica dentro de la corteza insular.	Al estimular el área insular anterior las respuestas fueron similares a las respuestas viscerales y viscerosensible, y la sensación somestésica, provocada por la estimulación del área posterior del área insular, similar a las provocadas por la estimulación de la corteza opercular
	Ratas Sprague-Dawley N: 266 (42 fueron excluidos) S: Macho P: 225-250	Experimental	Se encontró que las infusiones de 8-Br-cAMP mejoraban la aversión al gusto. Y que tanto para la CTA y la IA las infusiones que se realizaron de propanolol, antagonista β -adrenérgico en la amígdala	Esto estudio indica que el IC esta tanto involucrado tanto en la consolidación de memoria para IA como para el CTA y esto requiere una actividad noradrenérgica intacta en el BLA.

<i>Autor/es: Cisler JM, Elton A, Kennedy AP, Young J, Smitherman S, James GA, Kilts CD</i> <i>Año: 2013</i>	Humanos N: 41 drogodependientes (9 mujeres) C:19 (11 mujeres) sin antecedentes de consumo	Cuasiexperimental	basolateral bloquearon el efecto de retención de 8-Br-cAMP o oxotremorina que se hubieran infundido en el IC. Los sujetos drogodependientes de la cocaína demostraron que tenían una conectividad alterada de la corteza insular, predominantemente del lado derecho, con las 8 redes en estado de reposo relacionadas con el área prefrontal. No se encontraron pruebas de que la conectividad de la corteza insular difiriera entre los grupos para las redes que no estaban relacionadas con el área	Este estudio sostiene la hipótesis de que la interacción del área insular con la corteza prefrontal esta alterada por culpa de la dependencia a la cocina.

<i>Autor/es: Livneh Y, Ramesh RN, Burgess CR, Levandowski KM, Madara JC, Fenselau H, Goldey GJ, Diaz VE, Jikomes N, Resch JM, Lowell BB, Andermann ML</i> Año: 2017	Ratones S: Machos N: 6	Experimental	prefrontal. La parte derecha era la región neuronal con más diferencias entre los grupos. Aquellas neuronas que pertenecen a la corteza insular se ven sesgadas hacia aquellos alimentos que se eliminan hasta la saciedad, mientras que muchas de las señales viscerales que están relacionadas con la saciedad convergen en la corteza insular (CI). La activación de las “neuronas del hambre” hipotalámicas, llevada a cabo a través de quimiogenética pasa por alto estas señales.	Gracias al mapeo de dichos circuitos neuronales y las manipulaciones pertinentes se descubre una vía de las neuronas AgRP que lleva a la corteza insular a través del tálamo paraventricular y la amígdala basolateral. Esto resultados revelan una base neuronal específica para el procesamiento sesgado procedente del estado de señales motivacionales relevantes.
<i>Autor/res Di Pietro NC, Mashhoon Y, Heaney C, Yager LM, Kantak KM</i>	Ratas	Experimental	La administración de SKF 81297 (agonista del receptor D1) provocó una reducción de respuestas en la palanca activa	Los agonistas y los antagonistas del receptor D1 en la subregión insular agranular dorsal no tienen las mismas consecuencias

Año: 2008

durante los primeros 30 minutos de sesiones de 1 hora, aunque no influyo en el consumo de cocaína. Sin embargo, la infusión de 4.0 µg / side SCH 23390 redujo tanto las respuestas de la palanca activa como el consumo de cocaína. Además, esta última dosis interrumpió la respuesta y la ingesta mantenida.

ni los mismos tiempos de acción. La estimulación del receptor D1 en el AId puede producir una reducción de la influencia motivadora de los estímulos relacionados con la cocaína, mientras que cuando se produce un bloqueo del receptor D1 esto produce trastornos globales en el comportamiento.

*Autor/res: Lin JY,
Roman C, Reilly S
Año: 2009*

Ratas CD-IGS
S: Macho
P: 290-320

Experimental

La morfina consiguió suprimir la ingesta de un olor acuoso, igual que cualquier estimulo en ratas que no habían sido operadas.

En las que si se lesiono la corteza insular (CI) interrumpieron la supresión inducida por la morfina, pero no la señal del olor acuoso.

El consumo de un estímulo gustativo incondicionado en este caso la sacarina, se reducía mediante la administración de un fármaco de abuso. Estos resultados que se obtuvieron señalan que el valor de recompensa innata que se percibe de la CS no es un factor

<i>Autor/res: Suner-Soler R, Grau A, Gras ME, Font-Mayolas S, Silva Y, Davalos A, Cruz V, Rodrigo J, Serena J</i> Año: 2012	Humanos	Estudio longitudinal	determinante en la supresión de la ingesta inducida por fármacos.	
	N:110 pacientes con accidente cerebrovascular que eran fumadores		Al darles el alta un 69,1% había dejado de fumar, pero al término del primer año solo el 40% continuaba sin fumar. De los 110 sujetos, 27 tenían una lesión aguda en la corteza insular, de los cuales 19 eran no fumadores al término del año un 70,3%. Los factores que se asociaron para dejar de fumar fueron la ubicación de la lesión dentro de la corteza insular y tener la intención de rendirse antes del accidente.	4 de cada 10 pacientes habían dejado de fumar al término del primer año después del ingreso. Los resultados muestran que una de las variables que mejor se relaciona y predice el abandono total de dejar de fumar es el daño en el área insular y la intención de detener el ataque cerebral.
<i>Autor/res: Abdolahi, A, Acosta G, Breslin FJ, Hemby SE, Lynch WJ</i> Año: 2010	Ratas	Experimental	Las ratas que pertenecían al grupo de abstinencia de 7 días tardaron más en extinguirse que aquellas que pertenecían al	Los resultados de este estudio nos vienen a sugerir que la señalización mejorada de proteína quinasa A (PKA) en la corteza insular a través de la

			grupo de reincorporación de 1 día. Las del grupo de abstinencia de 7 días tenían niveles más altos de DARPP-32 (fosforilados en el sitio de la quinasa A en la corteza insular).	fosforilación de DARPP-32 en Thr34 y en el núcleo accumbens a través también de la fosforilación en Thr75 se asocian con una búsqueda de nicotina una vez pasado un periodo de abstinencia prolongado de autoadministración de la nicotina. Por lo que la lesión de PKA-DARPP-32 en la corteza insular puede, en cierta parte, explicar los hallazgos de la interrupción de la adicción al tabaco en aquellos pacientes que tienen lesionada dicha zona.
<i>Autor/res: Kutlu MG, Burke D, Slade S, Hall BJ, Rose JE, Levin ED</i>	Ratas Sprague-Dawley S: Hembras	Experimental	La dosis de 2 y 4 µg / side del antagonista D1 SCH-23390 disminuyo la autoadministración de nicotina.	Este estudio sugiere que el umbral para que tenga efecto el antagonista SCH-23390 en la

Año: 2013

La dosis de 1 µg / side ni la mas corteza agranular esta en torno a
baja afecto al comportamiento los 1 y 2 µg / side.
de la autoadministración.

Podemos observar con estos resultados como existen evidencias significativas de la implicación que producen el consumo de las drogas de abuso en el área insular, afirmando así, la cuestión que planteamos en este estudio.

Podemos ver esta relación en varios de los estudios como por ejemplo en el que llevaron a cabo Gedder et al. (2008) a través de tres experimentos. En el primero de ellos observaron si las lesiones de la corteza gustativa del área insular produciría una alteración en el efecto supresor de la cocaína, en el segundo probaron si estas mismas lesiones que interrumpían la supresión inducida por el fármaco de la ingesta del estímulo condicionado con sacarina (CS) cuando servía de EE una dosis alta de morfina, por último en el tercer experimento probaron si estas mismas lesiones interrumpían el aprendizaje de la ATC cuando se usaba una dosis baja o estándar de Cloruro de Litio (LiCL). Los resultados mostraron que (1) las ratas evitaban totalmente los efectos supresores de una dosis de morfina de 15 y 30 mg/kg, (2) atenuaban el efecto supresivo de una dosis de 10 mg/kg de cocina, y por último (3) anulaban una dosis de 30 mg/Kg del medicamento, mostrando que las lesiones en la zona insular gustativa desempeñan un papel importante en la evitación inducida por un fármaco de un CS gustativo.

Otro de los estudios que pone de manifiesto esta implicación de las drogas de abuso en el área insular y más específicamente en la región posterior (Plc) es el de Cosme et al. (2015), en el que realizaron un experimento para abordar la hipótesis de que la Plc está involucrada en el deseo y la recaída de la nicotina tanto en humanos como en roedores. De un total de 82 ratas se incluyeron 44 en los datos finales, de las cuales se pudo observar como la inactivación de la zona dorsal más posterior de la corteza insular (IAd) disminuyo la búsqueda de cocaína cuando se usaba una reincorporación con claves, pero no tuvo ningún efecto para la reincorporación de la cocaína prime. Al contrario que la inactivación de la zona más anterior de la corteza insular (AId) que no tuvo ningún efecto en la recuperación con claves. De manera adicional a los hallazgos que se encontraron con la inactivación del AId, el bloqueo de los receptores de corticotropina (CRF1) redujeron la reincorporación,

La cocaína es una de las drogas de abuso que se asocia con niveles muy altos de dependencia, por ello es que mucho de los estudios se realizan usando como sujetos a drogodependientes de este tipo de droga, como el que llevo a cabo Cisler, Elton, Kennedy et al. (2013), en el que los resultados muestran como los sujetos adictos a la cocaína en comparación con sujetos sanos, demostraban una integración alterada de la corteza insular, mas específicamente la corteza insular derecha, siendo este, el sitio que predominaba en las diferencias entre ambos grupos. La ínsula media derecha ay la anterior ventral derecha eran los sitios protagonistas de las diferencias entre grupos, siendo estos los únicos lugares del cerebro

donde se apreciaban. Dada dichas evidencias realizaron una prueba de seguimiento de la conectividad funcional, lo que demostró que los sujetos drogodependientes tenían una mayor conectividad de la ínsula anterior ventral derecha con el giro frontal inferior derecha y la PFC dorso medial, mientras que por otro lado tenían una conectividad más débil con la corteza insular posterior dorsal.

Junto con este último estudio Di Pietro et al. (2008) llevaron a cabo un estudio con ratas para ver el papel de los receptores de dopamina D (1) en la corteza insular agranular dorsal prefrontal en la mediación de la autoadministración de cocaína. Los resultados obtenidos fueron que la infusión de SKF 81297 (0.2 y 0.4 μg / lado) redujo las respuestas que llevaban a cabo las ratas de la palanca activa durante los primeros 30 minutos de las sesiones de prueba (de 1 hora) pero no tuvo ninguna influencia en la ingesta de la cocaína. Sin embargo, la infusión de 4.0 μg / lado SCH 23390 redujo tanto la respuesta de la palanca como la ingesta de cocaína durante las sesiones de prueba. Además, esta última dosis, interrumpió también la respuesta y la ingesta mantenidas por los alimentos.

A parte de observar como las diferentes lesiones dentro de la corteza insular revelan diferentes conductas a la hora de la ingesta de las drogas de abuso, también hay que tener en cuenta las señales contextuales que en muchas de las ocasiones derivan en esa dependencia por consumir la droga, gracias al estudio que llevo a cabo Contreras et al. (2012) encontramos que cuando se microinfundió Anisomicina (ANI) en la corteza insular agranular rostral de alto orden (RAIC) se produjo una pérdida duradera pero de preferencia del lugar condicionada por anfetamina (CPP) pero no permanente. Se observó como estas ratas tenían una reducida expresión de zif268 (una proteína involucrada en la reconsolidación de la memoria). Por otro lado, cuando se infundió anisomicina (ANI) en el RAIC, pero no se llevó a cabo una reactivación de la memoria, no se produjo ninguna pérdida de memoria. Y se encontró una breve pérdida de CPP cuando se les inyectó un bloqueador del receptor NMDA en el RAIC después de haberlas sometido a una reactivación de la memoria o cuando se les inyectó ANI en la ínsula posterior interoceptiva primaria (Pic) después de la reactivación. Por último, también encontraron una pérdida de CPP que duró alrededor de 24 días después del último condicionamiento, provocada por la inactivación de la insular interoceptiva primaria durante el proceso de extinción.

El tabaco al igual que el alcohol son drogas legales, muy fácilmente accesibles y esto hace que se eleve el riesgo de consumo (según informes de la Unodc, un 40% de adolescente ha consumido o consume alguna droga legal). Además, según explica Elisado Becoña, profesor del departamento de Psicología Clínica y Psicobiología en la Universidad de Santiago de

Compostela en su estudio “*Los adolescentes y el consumo de drogas*”, varias de las principales causas del consumo de drogas se encuentran tanto en la predisposición, problemas familiares y problemas y/o trastornos psicobiológicos. Además de causas generales específicas de la adolescencia que tienen que ver con estar en una etapa de desarrollo físico, emocional, psicológico y sociológico. Es por ello importante observar como la predisposición de una persona para dejar de consumir una droga es un factor de protección muy importante para reducir y/o inhibir la probabilidad de consumo, como podemos ver en el estudio de Suñer-Soler et al (2012).

Suñer-Soler et al. (2012) analizaron las variables sociodemográficas y psicológicas relacionadas con las lesiones cerebrovasculares en un grupo de sujetos hospitalizados para identificar cuáles eran los factores que estaban asociados a dejar de fumar durante el primer año después de sufrir el accidente. Los resultados de este estudio volvieron a demostrar una relación entre la ínsula y la recaída en las drogas de abuso, al salir del hospital casi un 70% había dejado de fumar, pero al finalizar el primer año, solo un 40% seguía sin fumar. De 110 pacientes, 27 (24,5%) tenían una lesión aguda en la corteza insular, de los cuales 19 (70,3%) no volvieron a fumar pasado el primer año desde el accidente. Los factores que estos autores asociaron al dejar de fumar fueron la ubicación de la lesión en la corteza insular (OR, 5,42; 95% CI, 1,95-15,01; $P = 0,001$) y, por otro lado, tener la intención de dejarlo antes del accidente cerebrovascular.

Otro de los estudios que se llevó a cabo con humanos recientemente fue el de Pang et al. (2017) en el que más allá de buscar la implicación de las drogas de abuso con el área insular, intento explorar la conectividad funcional cortical insular en pacientes con esquizofrenia que no habían sido tratados con fármacos. Estos autores descubrieron que había reducciones significativas en la conectividad entre el área insular derecha con el giro de Heschl (corresponde a las áreas 41 y 42 de la corteza cerebral y se ubica en el giro superior del lóbulo temporal), la corteza cingulada anterior (ACC) y el núcleo caudado, en el grupo de pacientes en comparación con el grupo control (grupo sano). La conectividad disminuida entre el área insular derecha y el giro de Heschl se confirmó aún más en el análisis de morfometría basado en voxel (VBM).

V. DISCUSIÓN

Discusión

Una vez descritos y analizados los resultados de los diversos artículos encontrados sobre la implicación que tiene el consumo de drogas de abuso con el área insular del cerebro, procedemos a discutir dichos resultados hallados y a comparar todos ellos en busca de un factor común entre todos.

En todos ellos se ha podido observar como la corteza insular del cerebro esta relacionada de manera directa a través de diversas conexiones con las recaídas y las ansias de consumir drogas.

Varios de los estudios muestran, a parte de una relación entre las drogas y la ínsula otros factores que intervienen en las recaídas, dependencia y ansias por el consumo de drogas como en el estudio llevado a cabo por Contreras et al (2012) en el que se confirma que las señales contextuales, por ejemplo el lugar en el que se encuentra la droga, son poderosos inductores del consumo de drogas, ya que cuando se expone el contexto, este trae a la conciencia sensación y sentimientos corporales que se han vivido en ese lugar, en este caso serian recuerdos vinculados a las drogas, que a su vez se resume en recuerdos placenteros/gustativos. Gracias a este estudio también podemos comprobar como se produce una perdida prolongada pero no permanente de la asociación drogas-contexto cuando se microinyecta anisomicina en el área insular agranural rostral de alto orden durante la recuperación y una perdida prolongada de la asociación del contexto condicionado por anfetamina cuando se inactiva el área posterior interoceptivo primario de la ínsula. Por lo que se le podría añadir una función de memoria relacionada con la droga al área insular.

Esto evidencia también la podemos comprobar gracias al estudio de Wang et al (2016) en el que se partía de que las emociones negativas (síndrome de abstinencia) generado por la retirada de la droga era un factor clave para que desencadenara el consumo, y ya que la ínsula es una zona muy importante para la modulación de las emociones negativas se comprobó si la integridad de esta era importante para la aversión motivacional asociada con la abstinencia de morfina. Fue la primera vez que se estableció un modelo de aversión al lugar (CPA) condicionado por la retirada de morfina y se usaron ratas a las que se les lesiono bilateralmente la corteza insular. Estas lesiones siguiendo los pasos del estudio anterior inhibían completamente la expresión del modelo sensible de aversión al lugar. Los hallazgos indicaron que el tener una corteza insular sana e integra es esencial para la aversión motivacional asociada a la retirada de una droga y que este tipo de aversión produce neuroadaptación como se pudo comprobar a través de un aumento de la expresión FosB / deltaFosB en la corteza insular.

Por otra parte, y concretando un poco mas dentro de la corteza insular, gracias al estudio que realizaron Cisler et al (2013) se puede observar como personas drogodependientes a la cocaína mostraban una alteración de la corteza insular, concretamente de la zona derecha de la corteza insular. El presente estudio por lo tanto nos muestra una alteración en la integración de la corteza insular en las redes prefrontales en aquellos individuos dependientes de la cocaína, con sitios específicos alterados como son la insular anterior ventral y la anterior/medial dorsal, aunque como bien indican se necesitaría una investigación a mayor escala para poder delimitar las conductas que se llevan a cabo por culpa de estas alteraciones en la conectividad funcional, así como la relación que puedan tener con el consumo de drogas y la respuesta a un posible tratamiento.

Un año antes de que Cisler llevara a cabo su estudio con personas drogodependientes de la cocaína, Contreras et al (2012) llevaron a cabo un estudio con ratas entrenadas en autoadministrarse cocaína, en el que se les infundió intra-AId (subregión insular agranular dorsal) un agonista del receptor D1 SKF 81297 y como antagonista del mismo receptor SCH 23390. Los resultados mostraron que los agonistas y los antagonistas del receptor D1 en la AId tienen diferentes consecuencias. La estimulación mediante el agonista del receptor D1 puede reducir la influencia motivacional de los estímulos relacionados con la cocaína mientras que el bloqueo a través del antagonista del receptor D1 puede producir trastornos globales que afecten al comportamiento. Por lo que se vio que estos receptores pueden llegar a mediar la influencia motivacional de aquellos estímulos relacionados con la cocaína en los momentos en la que esta no este presente (momentos de abstinencia).

Dentro del consumo de las drogas legales Suñer-Soler et al (2012) llevo a cabo un estudio longitudinal con una muestra de 110 pacientes que hubiesen sufrido un accidente cerebrovascular agudo y que fueran fumadores en el momento de que les ocurriera el accidente. Gracias a este estudio se pudo observar como solo 4 de cada 10 pacientes había dejado de fumar pasado 1 año después de su ingreso. Los resultados mostraron que los factores que mejor predecían la no recaída al tabaco era el daño insular y la intención de detener el accidente cerebral.

En la misma línea sobre la relación entre la lesión del área insular y las recaídas con el tabaco que realizo Suñer-Soler, se encuentra el estudio llevado a cabo por Abdolahi et al (2010) en el que llevaron a cabo un modelo animal de adicción a la nicotina y con el que poder examinar la posibilidad de cambios en los niveles de dopamina en la corteza insular (DA) y fosfoproteína regulada por AMPc de 32 kDa (DARPP-32) se examino en grupos separados de ratas con intervalos diferentes de abstinencia (unos 1 y otros 7 días). Los resultados mostraron

que la señalización de proteína quinasa A (PKA) mejorada en la corteza insular a través de DARPP-32 en Thr34 y en el núcleo accumbens a través de DARPP-32 en Thr75 se asocio con un comportamiento mejorado en la búsqueda de nicotina después de haber pasado por un periodo prolongado de abstinencia. Por lo tanto, este estudio sugiere que las lesiones producidas de PKA-DARPP-32 en la corteza insular, puede, al menos en parte, explicar los hallazgos de la interrupción de la adicción al tabaco en los fumadores con daños en esta zona del cerebro.

Por ultimo y para reafirmar lo visto en los dos artículos anteriores como el daño de ciertas zonas de la corteza insular pueden explicar, en parte la reducción de la adicción al tabaco, contamos con el estudio llevado a cabo por Kutlu et al (2013) en el que muestra como los receptores D1, pero no los D2 de la corteza insular agranular desempeñan un papel muy importante en la motivación por consumir nicotina. Este estudio va de la mano con el que describió Di Pietro et al. (2008), poniendo de manifiesto una posible y prometedora investigación futura con antagonistas del receptor D1 para tratar la dependencia a la nicotina.

VI. CONCLUSIÓN

Conclusión

Por último, para finalizar este trabajo después de haber analizado los resultados y haber discutido sobre los diversos estudios con los que se ha realizado, las conclusiones que se han obtenido han sido:

- I. La corteza insular es una zona clave para la modulación de las emociones negativas.
- II. La zona agranular dorsal mas anterior de la corteza insular esta implicada en el restablecimiento de búsqueda de cocaína.
- III. Las personas dependientes de la cocaína muestran una alteración en las conexiones entre la corteza insular y las redes prefrontales (más específicamente la insular anterior ventral y la anterior/medial dorsal).
- IV. Gracias al estudio de Liveneh et al. (2017) se descubrió una ruta desde las “neuronas del hambre” hipotalámicas hasta la corteza insular que pasa a través del tálamo paraventricular y la amígdala basolateral.
- V. Los receptores D1 desempeñan un papel crucial en la búsqueda de nicotina.
- VI. El tratamiento con agonistas del receptor D1 puede reducir la influencia de aquellos factores que estén relacionados con el consumo de drogas.
- VII. Una lesión en el área insular predice junto con la intención de detener el accidente cerebral el abandono del tabaco, en aquellos que han sufrido un accidente cerebrovascular.
- VIII. La lesión en la señalización de la proteína quinasa A (PKA-DARPP-32) dentro de la corteza insular puede también, explicar los hallazgos del abandono del tabaco en aquellas personas fumadoras con daños en esta zona cerebral.
- IX. Aquellos pacientes con esquizofrenia que no han sido tratados muestran una conectividad reducida entre la ínsula y el giro de Heschl.

En mi opinión y reafirmando a través de todos los artículos que conforman este trabajo la importancia del área insular, pienso que, si se realizaran más estudios sobre esta área y su implicación con las drogas de abuso, se podrían llegar a conseguir grandes resultados y formas de amortiguar la dependencia que generan las drogas en nuestro cuerpo.

Creo que no se debería tratar de lesionar ciertas zonas del área insular para buscar comportamientos deseados, sino que se debería de buscar antagonistas o agonistas de diferentes receptores que ocupen un lugar en la zona insular, para encontrar dichos comportamientos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Referencias Bibliográficas

1. Muñoz, B. (2018). Alcohol exposure disrupts mu opioid receptor-mediated long-term depression at insular cortex inputs to dorsolateral striatum. USA: *Indiana Univ Sch Med, Dept Psychiat*.
2. Guenot M, Isnard J, Sindou M. (2004) Surgical anatomy of the insula. *Adv Tech Stand Neurosurg* 29:265-288
3. Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC. Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 1996; 384: 258-260.
4. Mora-Novaro OA, Sánchez-Criado JE. Fisiología del olfato. In: Tresguerres JAF, Benítez de Lugo EA, Cachofeiro MV, eds. Fisiología Humana.
5. Naidich TP, Kang E, Fatterpekar GM, Delman BN, Gultekin SH, Wolfe D et al. (2004) The Insula: Anatomic Study and MR Imaging Display at 1.5 T. *Am J Neuroradiol*. 25:222-232.
6. Duque J. E, MoscosoÓ, Cubillos A. (2004). El lóbulo insular. *Acta Neurol Colomb*.
7. Cosme, CV Gutman, AL LaLumiere, RT. (2015) The Dorsal Agranular Insular Cortex Regulates the Cued Reinstatement of Cocaine-Seeking, but not Food-Seeking, Behavior in Rats. *University of Iowa*.
8. Wang, F., Jing, X., Yang, J., Wang, H., Xiang, R., Han, W., ... & Wu, C. (2016). The role of the insular cortex in naloxone-induced conditioned place aversion in morphine-dependent mice. *Physiological research*, 65(4), 701.
9. Cosme, C. V., Gutman, A. L., & LaLumiere, R. T. (2015). The dorsal agranular insular cortex regulates the cued reinstatement of cocaine-seeking, but not food-seeking, behavior in rats. *Neuropsychopharmacology*, 40(10), 2425.
10. Miranda, M. I., & McGaugh, J. L. (2004). Enhancement of inhibitory avoidance and conditioned taste aversion memory with insular cortex infusions of 8-Br-cAMP: involvement of the basolateral amygdala. *Learning & Memory*, 11(3), 312-317.
11. Cisler, J. M., Elton, A., Kennedy, A. P., Young, J., Smitherman, S., James, G. A., & Kilts, C. D. (2013). Altered functional connectivity of the insular cortex across prefrontal networks in cocaine addiction. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 213(1), 39-46.
12. Geddes, R. I., Han, L., Baldwin, A. E., Norgren, R., & Grigson, P. S. (2008). Gustatory insular cortex lesions disrupt drug-induced, but not lithium chloride-induced, suppression of conditioned stimulus intake. *Behavioral neuroscience*, 122(5), 1038.

13. Livneh, Y., Ramesh, R. N., Burgess, C. R., Levandowski, K. M., Madara, J. C., Fenselau, H., ... & Lowell, B. B. (2017). Homeostatic circuits selectively gate food cue responses in insular cortex. *Nature*, 546(7660), 611.
14. Di Pietro, N. C., Mashhoon, Y., Heaney, C., Yager, L. M., & Kantak, K. M. (2008). Role of dopamine D 1 receptors in the prefrontal dorsal agranular insular cortex in mediating cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 200(1), 81-91.
15. Lin, J. Y., Roman, C., & Reilly, S. (2009). Morphine-induced suppression of conditioned stimulus intake: effects of stimulus type and insular cortex lesions. *Brain research*, 1292, 52-60.
16. Contreras, M., Billeke, P., Vicencio, S., Madrid, C., Perdomo, G., González, M., & Torrealba, F. (2012). A role for the insular cortex in long-term memory for context-evoked drug craving in rats. *Neuropsychopharmacology*, 37(9), 2101.
17. Suner-Soler, R., Grau, A., Gras, M. E., Font-Mayolas, S., Silva, Y., Dávalos, A., ... & Serena, J. (2012). Smoking cessation 1 year poststroke and damage to the insular cortex. *Stroke*, 43(1), 131-136.
18. Abdolahi, A., Acosta, G., Breslin, F. J., Hemby, S. E., & Lynch, W. J. (2010). Incubation of nicotine seeking is associated with enhanced protein kinase A-regulated signaling of dopamine-and cAMP-regulated phosphoprotein of 32 kDa in the insular cortex. *European Journal of Neuroscience*, 31(4), 733-741.
19. Kutlu, M. G., Burke, D., Slade, S., Hall, B. J., Rose, J. E., & Levin, E. D. (2013). Role of insular cortex D1 and D2 dopamine receptors in nicotine self-administration in rats. *Behavioural brain research*, 256, 273-278.
20. Pang, L., Kennedy, D., Wei, Q., Lv, L., Gao, J., Li, H., ... & Song, X. (2017). Decreased Functional Connectivity of Insular Cortex in Drug Naïve First Episode Schizophrenia: In Relation to Symptom Severity. *PloS one*, 12(1), e0167242.
21. Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H., & Bechara, A. (2007). Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science*, 315(5811), 531-534.
22. Caine, S. B., Negus, S. S., & Mello, N. K. (2000). Effects of dopamine D 1-like and D 2-like agonists on cocaine self-administration in rhesus monkeys: rapid assessment of cocaine dose-effect functions. *Psychopharmacology*, 148(1), 41-51.
23. Self, D. W., Barnhart, W. J., Lehman, D. A., & Nestler, E. J. (1996). Opposite modulation of cocaine-seeking behavior by D1-and D2-like dopamine receptor agonists. *Science*, 271(5255), 1586-1589.