



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

**Diferenciación anatómica
y funcional de la corteza
insular: implicaciones en
el aprendizaje y
consumo de drogas.**

Alumno/a: Juan Carlos Martín Villa

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

**Dpto.: Departamento de Psicología (Área de
Psicobiología)**

Mayo, 2019

Índice

1. Introducción	4
1.1 Localización y división de la Corteza insular (CI)	4
1.2 Principales funciones de la CI	5
2. Resultados y discusión	7
2.1. Estudios animales	7
2.2. Estudios humanos	11
3. Conclusión	15
4. Referencias bibliográficas	16

Resumen

La corteza insular (CI) ha mostrado ser de gran relevancia a la hora de procesar los estímulos gustativos y recientemente se está postulando como un importante centro cerebral integrativo para el procesamiento y aprendizaje de las adicciones. Por otro lado, la CI parece ser una estructura cerebral primordial a la hora de procesar los estímulos viscerales e interoceptivos, por lo que su análisis resulta de gran importancia para comprender cómo se llegan a asociar estos índices sensoriales con diversos contextos y sabores, permitiendo así desarrollar una teoría sobre la formación y mantenimiento de las adicciones. Por último, debido a la gran cantidad de drogas consumidas oralmente y a la facilidad que tiene la información gustativa de ser asociada con sus consecuencias viscerales, parece relevante ahondar también sobre la implicación de la CI en estos procesos de aprendizaje y memoria.

1. Introducción.

1.1 Localización y división de la corteza insular (CI).

La CI es una estructura cerebral que se encuentra invaginada bajo la cisura de Silvio por lo que para poder acceder a ella es necesario retirar el opérculo cerebral. La CI recibe aferencias procedentes de distintos núcleos cerebrales como, entre otros, el tálamo o la amígdala (Carleton et al. 2010, Gauriau y Bernard 2004), además de mantener conexiones directas con la corteza prefrontal (Abdolahi et al. 2017), por lo que debido a sus múltiples conexiones debe tener importantes funciones a la hora de procesar distintos tipos de estímulos. Así, estudios recientes han implicado a la CI en la integración multisensorial mostrándose como una estructura involucrada en el procesamiento nociceptivo, gustativo, emocional, visceral e incluso en ciertas tareas de memoria (Kurth et al. 2010).

Asimismo, La CI se puede subdividir en función de varios criterios. Por ejemplo, existen estudios que diferencian las distintas áreas de la CI siguiendo un criterio anatómico, dividiéndola así en CI posterior, central y anterior (Nerad et al. 1996).

Por otra parte, la CI suele dividirse en 3 áreas principales según las características morfológicas: el área granular (situada en la zona más posterior), el área disgranular (situada en la zona medial) y el área agranular (situada en la zona más anterior) (Fig. 1). No obstante, estas 3 áreas presentan una división gradual, no existiendo una delimitación anatómica precisa (Droutman et al. 2015).

Finalmente, dada la activación diferencial de las distintas áreas de la CI en el procesamiento de diversos estímulos, existen estudios que muestran 7 zonas diferenciadas (Fig. 2): el límite del surco inferior (ILS), el límite del surco superior (SLS), el límite del surco anterior (ALS), el surco insular central (CIS), el surco insular postcentral (Post CIS), el giro precentral (prcg), el giro corto medial (msg) y el giro corto anterior (asg) (Kurth et al. 2010). Sin embargo, otros estudios muestran un gran solapamiento entre todas estas áreas, siendo difícil poder determinar la función específica de cada una de ellas (Chang et al. 2015, Dalenberg et al. 2015, Droutman et al. 2015). De esta manera, la mayoría de estudios basados en la activación diferencial inducida por distintos estímulos solo postulan 3 principales áreas insulares: el área ventral anterior (AVA), el área dorsal anterior (ADA) y la CI posterior (CIP) (Fig.1) (Chang et al. 2015).

Fig. 1

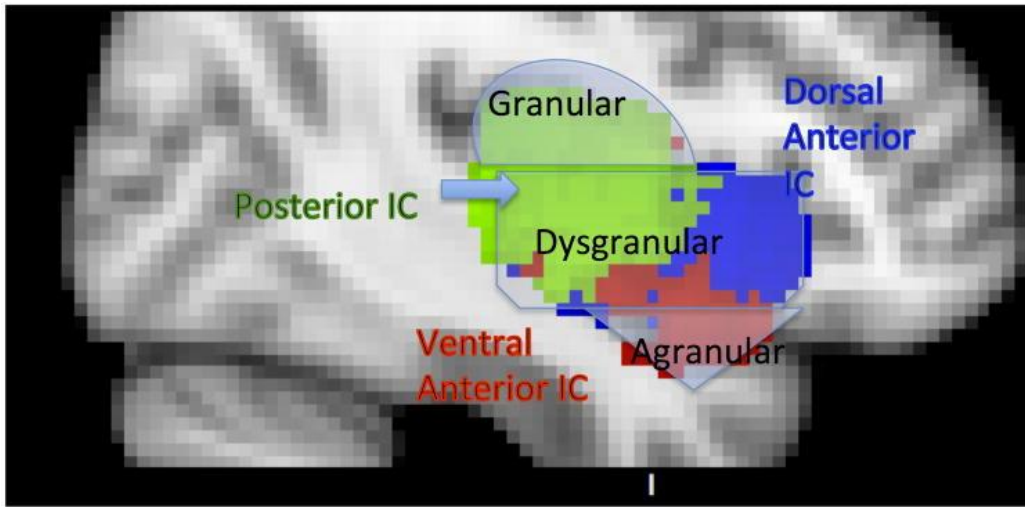


Imagen donde se muestra la división de la CI según sus características morfológicas (figuras geométricas) y funcionales (colores). Imagen tomada de Droutman et al. (2015).

Fig. 2

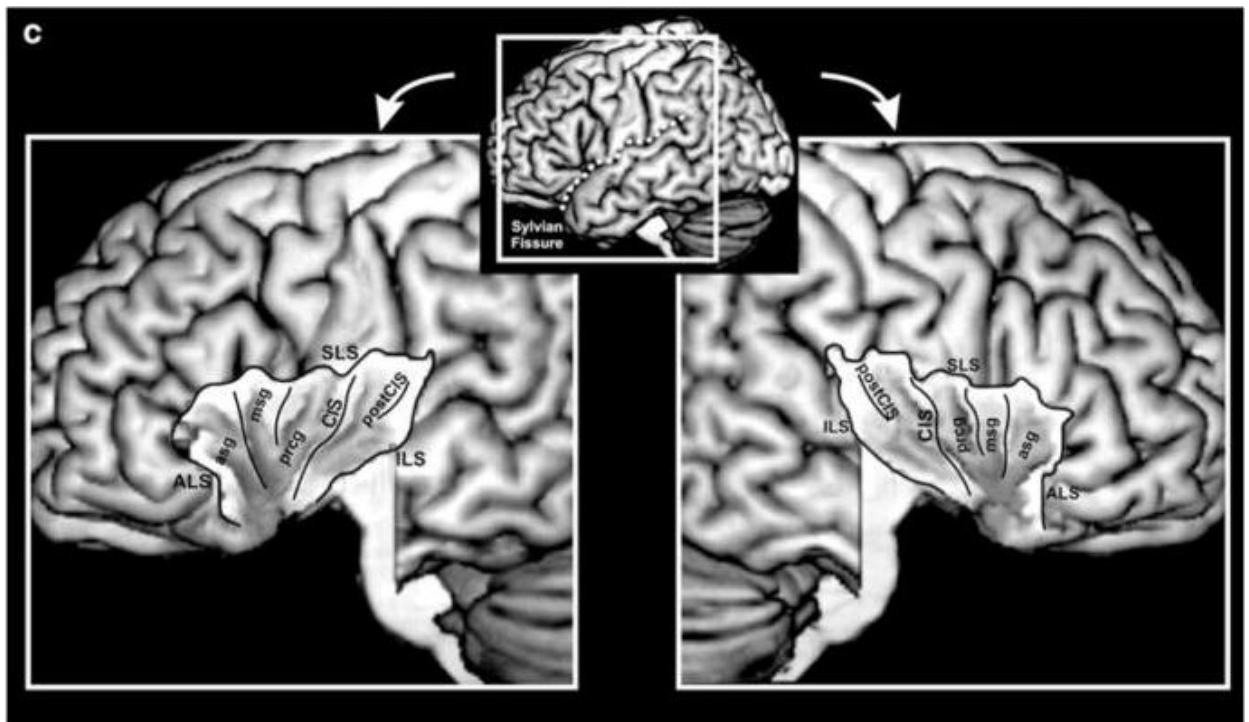


Imagen que muestra la CI dividida en 7 zonas según su activación diferencial a distintos estímulos. Imagen tomada de Kurth et al. (2010).

1.2 Principales funciones de la CI.

Aunque el interés principal por la CI se ha centrado en sus funciones de procesamiento gustativo y visceral, diversas investigaciones apuntan a la CI como una

de las áreas relevantes en el aprendizaje y mantenimiento de las drogadicciones, mostrando que la actividad de la CI es muy distinta cuando se realizan asociaciones con comida a cuando esas mismas asociaciones se realizaban con drogas como la cocaína (Cosme et al. 2015).

En este sentido, existen estudios que muestran que la lesión o inactivación de ciertas áreas de la CI inducía efectos diferenciales sobre ciertos tipos de aprendizajes como, por ejemplo, el condicionamiento de preferencia/aversión hacia el lugar (CPL/CAL), el aprendizaje aversivo gustativo, la disminución de las sensaciones de ansia por la droga y la conducta de búsqueda movida por reforzamiento negativo (craving) tanto en animales como en humanos drogadictos (Nerad et al. 1996, Contreras et al. 2012, Li et al. 2013, Droutman et al. 2015). Así, existen estudios que muestran que las lesiones posteriores y centrales de la CI afectaban sustancialmente a la latencia de aprendizaje en una tarea espacial en el laberinto acuático de Morris (Nerad et al. 1996).

Otros estudios se han centrado más en la capacidad de la CI para procesar y representar estímulos gustativos y sus asociaciones con los estímulos viscerales, observando cómo la presentación de dichos estímulos, activa distintas zonas de la CI en función de la cualidad de cada estímulo (Dalenberg et al. 2015). Los resultados de este tipo de estudios remarcan la importancia de la CI como centro integrador de distintos tipos de estímulos, acrecentando el interés por diferenciar cada zona de la CI, revelar cómo lleva a cabo todos estos procesos y averiguar si existen zonas especializadas o, si por el contrario, existe solapamiento anatómico a la hora de procesar los distintos estímulos.

En esta línea, se han desarrollado diversos estudios centrados en investigar qué zonas específicas de la CI posterior están implicadas en el procesamiento del condicionamiento aversivo-gustativo (Schier et al. 2016). En este sentido algunos autores se han centrado más en estudiar de qué manera se procesa cada tipo de sabor, dando lugar a 2 hipótesis principales sobre el procesamiento del sabor. La primera de ellas defiende un etiquetado en línea, según el cual existen neuronas específicas organizadas topográficamente dependiendo de la cualidad del sabor y modulando la intensidad en función del aumento de la actividad neuronal (Okubo et al. 2009). Por otro lado, una segunda hipótesis sostiene que existe un solapamiento entre todas estas neuronas específicas del sabor y que, en función de su tasa de disparo y la forma de combinar su actividad, determinan la percepción de cada tipo de sabor (Smith y John 1999).

2. Resultados y discusión.

2.1. Resultados en estudios animales.

La mayoría de los estudios se han centrado en estudiar el paradigma de CPL/CAL, mostrando interesantes resultados sobre el papel de la CI en estos procesos de aprendizaje y memoria. Por ejemplo, algunos estudios han analizado las regiones de la CI involucradas en los procesos de asociar el contexto con las sensaciones viscerales (Contreras et al. 2012). Con este objetivo, lesionaron la CI posterior en un grupo y la CI anterior (área que incluye tanto AVA como ADA) en otro, para después exponer a cada grupo a la situación experimental de CPL. En el primer experimento de dicha investigación, la lesión de la CI se realizó después de que las ratas aprendieran a preferir el compartimento con el que se asoció el efecto de la droga mostrando que la lesión de la CI anterior provocaba una pérdida casi completa de dicha preferencia, manteniéndose estos resultados a largo plazo. Sin embargo, aunque la lesión de la CI posterior tenía unos efectos similares a corto plazo a los mostrados con la lesión del CI anteriores, éstos desaparecían pocos días después y las ratas volvían a mostrar una gran preferencia por el compartimento asociado con la droga. Por lo tanto, estos autores postularon que las lesiones de la CI posterior solo afectaban reduciendo las sensaciones de ansia pero no afectaban a la reconsolidación de la memoria como en el caso de las lesiones de la CI anterior. Estos resultados postulan a la CI anterior como un importante núcleo para la expresión de la memoria a largo plazo y la reactivación de la memoria, estando en concordancia con sus conexiones con otras áreas relevantes en los procesos mnésico como son el hipocampo y la corteza prefrontal medial (Carleton et al. 2010).

Posteriormente, en este mismo estudio, quisieron ahondar más en los resultados de la lesión de la CI posterior, postulando que, si esta mediaba las sensaciones interoceptivas aversivas como el ansia por la droga, su lesión debería acelerar la extinción al aprender que el compartimento asociado previamente a los efectos de la droga, no provoca la sensación de ansia y por consiguiente evitaría la conducta de búsqueda de la droga (craving). De esta manera, se observó que la lesión de la CI posterior aceleraba en gran medida la extinción (Contreras et al. 2012).

Estos resultados han sido replicados en otros estudios en los que el bloqueo de la CI posterior disminuía la autoadministración de nicotina en ratas, y en los que las lesiones anteriores provocaban una pérdida del CPL aun más marcada que con las lesiones

posteriores, postulando a las áreas anteriores como las precursoras para iniciar el recuerdo del patrón somático, mientras que la CI posterior sería necesaria para iniciar las conductas de búsquedas de incentivo provocadas por el refuerzo negativo (craving), es decir, para evitar el malestar de la abstinencia (Droutman et al. 2015).

Con respecto a cómo afectan las distintas lesiones insulares a la hora de comenzar el aprendizaje, se encuentra que las lesiones de la CI posterior interrumpen tanto el aprendizaje CPL como de CAL, mientras que las lesiones de la CI anterior solo interrumpían por completo los aprendizajes de CAL movidos por la abstinencia (Droutman et al. 2015). Estos mismos resultados ya habían sido observados en estudios previos, apoyando la idea de que hay diferentes mecanismos implicados en el aprendizaje de recompensa y castigo (Li et al. 2013).

De esta manera, se puede postular que es la CI posterior la que procesa en primer lugar las sensaciones interoceptivas asociadas a estados hedónicos (placer/aversión) para después enviar estas señales a la CI anterior donde los marcadores somáticos llegan a la consciencia e interaccionan con la memoria, generando así un aprendizaje de los efectos afectivos de la droga y su contexto. Sin embargo, cuando este aprendizaje se consolida la vía original se invierte, de forma que la presencia del contexto activa las áreas anteriores de la CI, en concreto el ADA activa el patrón somático asociado a la droga, el AVA activa la consciencia y estas a su vez activan la CIP iniciando la búsqueda de la droga movida por un reforzamiento negativo.

Resulta interesante destacar que parece haber mecanismos distintos a la hora de realizar estos mismos experimentos utilizando estímulos gustativos seguidos de refuerzo (sabor apetitivo) o castigo (malestar inducido por litio). Por ejemplo, algunas investigaciones han lesionado la CI más posterior y la CI posterior-medial, esta última correspondería a parte de la CIP y parte de la AVA denominada en los anteriores estudios ya que variaron un poco las coordenadas, en concreto utilizaron AP 0'5, ML 5'9, DV -6'8 para la CI posterior-medial, y AP -0'4, ML 6'0, DV -6'7 para la CI posterior, encontrando que la lesión de la CI posterior dificultaba mucho más el aprendizaje de la aversión condicionada al sabor (ACS), mientras que la lesión de la CI posterior-medial afectaba mucho menos al ACS, siendo esto sustancialmente distinto a los resultados encontrados en los ensayos con drogas, donde las áreas más anteriores eran las que más afectaban al ACS (Schier et al. 2016). Una de las explicaciones de esto es que la ACS con drogas se basa en los síntomas provocados por la misma abstinencia, es decir, el no poder consumirla es lo que produce malestar. Mientras que en el ACS con estímulos

gustativos los síntomas aversivos son inducidos artificialmente pudiendo asociar directamente el propio consumo al malestar, de esta forma no existiría ningún reforzamiento negativo que mediar.

Corroborando estos resultados existen algunas investigaciones que, utilizando las mismas coordenadas, se interesaron también por lesionar la CI anterior localizándola según las siguientes coordenadas: AP +3'7, ML 3'5, DV, 4.5 (Fig. 3). Añadiendo también un nuevo paradigma para comprobar si las lesiones, además de afectar al ACS, podían afectar al aprendizaje espacial ya que, la asociación con el contexto es clave para este tipo de aprendizajes y si las lesiones de la CI afectan al aprendizaje espacial, pondría de manifiesto que la CI no solo es una estructura clave en el procesamiento de la información visceral, sino que también es una estructura importante a la hora de establecer aprendizajes espaciales independientemente de la información visceral. De esta forma sometieron a las ratas a un laberinto de piscina de Morris. En este experimento encontraron que las lesiones posteriores tenían un gran impacto en la latencia del aprendizaje espacial en la piscina de Morris, sugiriendo así la posibilidad de que los efectos de los daños de la CI en el consumo de drogas, no sean solo con respecto a la capacidad de experimentar las sensaciones de ansia, si no a la capacidad de establecer aprendizajes con el contexto que puedan despertar esas sensaciones. Por otro lado, las lesiones anteriores apenas tenían efectos sobre el aprendizaje espacial, y en los experimentos de ACS encontraron resultados similares a los descritos anteriormente (Nerad et al. 1996).

Fig. 3

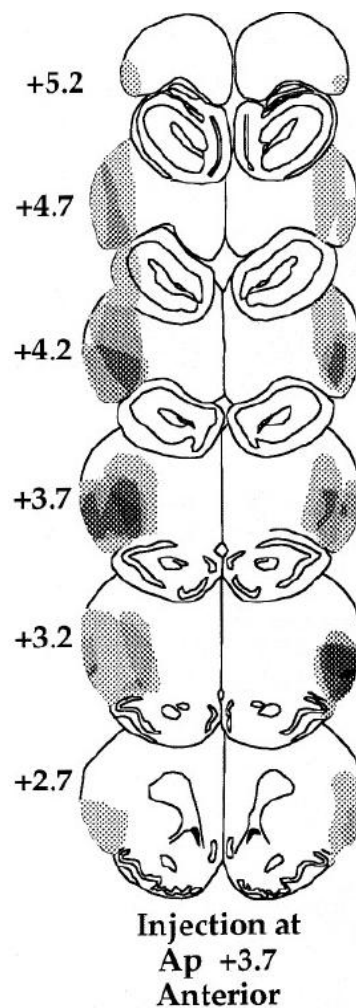


Imagen que muestra el área lesionada de la CI anterior en los estudios de Ludik Nerad. Las zonas oscurecidas corresponden a la lesión. Imagen tomada de Nerad et al. (1996).

Observando estos estudios sobre la asociación entre estímulos gustativos y sus consecuencias, resulta interesante descubrir la influencia que tiene la CI a la hora de diferenciar, ya no solo las consecuencias viscerales, si no la propia experiencia sensorial de sabor y su diferenciación gustativa. Así como ya habíamos mencionado antes, la CI forma parte del Cortex Gustativo (CG), y la principal teoría de su forma de procesar los sabores es que lo hace organizada topográficamente según la cualidad del sabor (Dalenberg et al. 2015) sin embargo es difícil aislar por completo la información gustativa, ya que siempre irá acompañada de algún tipo de información somatosensorial. Por lo general se postula que el CG se encuentra en la ADA y diversos estudios encuentran zonas específicas de activación para cada sabor (Chikazoe et al. 2019) e incluso logran diferenciar pequeños grupos de neuronas concretas especializadas en cada sabor (Xiao et al. 2011). Además todos parecen confluir en que

la CI medial es la encargada de procesar la intensidad. Sin embargo el mayor problema de estos estudios es que encuentran una gran variabilidad intersujetos, es decir, a pesar de que cada sujeto muestra muy claramente zonas específicas para la percepción de sabor, la localización de estas zonas varían sustancialmente de un sujeto a otro. A pesar de esto se observa que tanto la CI anterior como la CI medial responden diferencialmente a los 4 sabores, lo cual es consistente con las proyecciones que recibe del tálamo gustatorio (Gauriau y Bernard 2004).

Apoyando estas ideas existen numerosos estudios que, basándose en que de manera innata los sabores dulce y amargo se asocian con la preferencia y aversión respectivamente, diseñaron un experimento donde sobreexpresaron el gen ChR2 sensible a la luz en las distintas zonas del CG que se postularon como específicas del dulce y del amargo. Tras esto observaron que en una cámara con luz eran capaces de crear preferencias o aversiones hacia el contexto en función de si habían activado el procesamiento del sabor amargo o el procesamiento del sabor dulce. De hecho en las ratas que sobre expresaron ChR2 para el sabor amargo, observaron claras conductas de aversión al sabor como arcadas o intentos de limpiarse la boca. Observando estos resultados diseñaron un nuevo experimento para enmascarar el sabor real del agua dulce o amarga, activando artificialmente el procesamiento del sabor contrario y pudiendo cambiar así su valencia hedónica. De nuevo los resultados apoyaron su hipótesis, logrando cambiar la preferencia de un sabor a otro tan solo con la activación artificial de ChR2 con estímulos lumínicos (Peng et al. 2015).

Además de esto, estudios posteriores encuentran a través de estudios histológicos que, aunque siguen encontrando cierto solapamiento con algunas neuronas que parecen responder a varios estímulos, algunas neuronas de la CI anterior eran específicamente selectivas a la estimulación de ciertos sabores respondiendo algunas de forma excitatoria y otras de manera inhibitoria, dando así lugar a la complejidad de la experiencia perceptiva del sabor (Hanamori et al. 1998, Wang et al. 2018).

2.2. Resultados en estudios humanos.

A la hora de extrapolar todos los resultados mencionados a estudios con humanos existen grandes impedimentos, sobre todo por la dificultad de aislar correctamente las distintas zonas de la CI para poder establecer una buena correlación entre el área específica y su funcionalidad. La mayoría de estudios utilizan técnicas de neuroimagen,

aunque existen otros que han podido acceder a pacientes con lesiones en la CI que, aunque eran poco específicas, arrojaban resultados muy interesantes sobre la funcionalidad de la misma. Por último algunos estudios han probado con la electroestimulación, observando así que al estimular las distintas zonas de la CI experimentan sensaciones tales como alucinaciones auditivas, gustativas, sensaciones de dolor, etc.

En primer lugar se encuentra un estudio que, a través de un extenso meta-análisis, arrojó interesantes datos sobre el funcionamiento de la CI en humanos. En dicho estudio dividieron la CI en 7 partes (Fig. 2) según su activación específica, y postularon que la CI es un gran centro integrativo de todo tipo de estímulos. En concreto evaluaron 13 categorías (Tabla 1). Encontraron que existe un solapamiento en la ADA, mostrando una gran activación en 11 de las 13 categorías evaluadas, por lo que se puede postular esta área como un gran centro integrativo de sensaciones. A pesar de este solapamiento, cada categoría mostró además una activación específica, por ejemplo los estímulos gustativos activaron asg y msg (ADA y parte de la ínsula dorsal medial derecha), los estímulos interoceptivos activaron PostCIS, CIS, prcg y msg (CI central y ADA) a excepción del dolor que activó prácticamente toda la CI, las tareas de memoria asg, msg y ALS (ADA) y las emociones prcg, msg, asg y ALS (AVA y una pequeña porción de la CI medial) (Kurth et al. 2010).

Además, en humanos se ha observado cómo de manera retroactiva, es decir, a través de recuerdos inducidos, pueden activarse las distintas zonas de la CI asociadas con consecuencias aversivas o placenteras, y en esta línea existen algunos estudios en los que se indujo a los participantes a pensar en las consecuencias de evitar comer un snack de manera positiva (“en la playa estaré genial”) y de forma negativa (“Evitare engordar”). Los resultados de estos estudios han mostrado que la CI anterior se activa mucho más en la condición de consecuencias negativas, o lo que es lo mismo, al pensar en un castigo positivo, lo que es congruente con los estudios descritos anteriormente con animales, en los que la CI anterior parece ser la que media sobre todo las consecuencias negativas y el CAL (Kruschwitz et al. 2018).

Tabla 1.

All 13 categories as defined for analysis			
Category	Papers	Subjects	Experiments Included paradigms
Emotion	83	1,383	195 All paradigms that elicited emotion in the subjects such as induction, imagination or recall of own happiness, fear, anxiety, anger, sadness, or disgust
Empathy	46	657	120 All paradigms in which the subjects had to judge emotions in faces or attend to pain in others. This thus involved feeling with the emotions in others, not the more cognitive aspects of "theory of mind"
Olfaction	12	175	31 All olfactory stimuli, no stimuli that elicited trigeminal afferents, no gustatory stimuli
Gustation	13	162	31 All gustatory tasks. Subjects had to taste tastants compared to a tasteless baseline. No odors
Interoception	43	638	105 All visceral sensation, hunger/thirst, sexual arousal, air hunger, changing core temperature or urge to void
Pain	46	573	79 All painful stimuli applied to subjects by temperature, electrical or physical stimulation or hypersensation. Pain was applied to different parts of the subject's body
Somatosensation	34	421	46 All somatosensation, no painful or visceral stimuli. Again, different modalities and body parts
Motion	64	731	125 All motor tasks, including movement of face, mouth and tongue, and hands/feet irrespective of side
Attention	125	1,918	264 Spatial attention, sorting/matching, Stroop/Flanker/Simon/gonogo/switching tasks, cues
Language	129	1,704	297 Semantic, syntactic, phonological, orthographic decisions and listening to language
Speech	51	709	130 All motor speech
Working memory	96	1,337	213 All short-term memory, working memory, n-back tasks, encoding and recall
Memory	69	1,188	131 Memory tasks, recall of information learned previous to the experiment
Sum	811	11,796	1,768

Tabla que muestra las 13 categorías analizadas para comprobar la activación específica de la CI. Tabla tomada de Kurth et al. (2010).

Estas investigaciones muestran el papel que tiene la CI a la hora de mediar los patrones y las conductas de adicción ya que, además de los estudios animales que muestran a esta como un centro importante a la hora tanto de mediar y procesar las adicciones como de anticipar las consecuencias positivas o negativas, también existen claras pruebas de pacientes humanos en los que, tras la lesión de la CI, se altera por completo su conducta de consumo. Por ejemplo, existen estudios que han observado que pacientes con lesiones en la CI reducían considerablemente el consumo de tabaco e informaban de

sentir mucha menos sensación de ansia que les impulsara a consumir además de experimentar menos síntomas de abstinencia (Abdolahi et al. 2017). En esta misma línea, se encuentran estudios centrados en analizar más específicamente cómo afectaban las regiones posteriores y anteriores a la conducta de consumo de tabaco en pacientes con daños isquémicos. Encontrando que tanto la lesión anterior como la posterior reducía la conducta de fumar, resultados que apoyan el papel somático de la CI en el que el daño anterior afectaría a la memoria del patrón somático, y el daño posterior afectaría a la sensación de ansia (craving), siendo ambos pasos necesarios para iniciar la búsqueda de la droga (Droutman et al. 2015).

Además de esto se ha postulado en los estudios animales la existencia de un cambio en la vía para procesar las recompensas por el consumo de drogas una vez la conducta se ha habituado, sugiriendo que es la CI posterior la que media y procesa las señales interoceptivas de recompensa cuando la conducta de consumo aun se mueve por refuerzo positivo, para después enviar estas señales a la CI anterior donde interaccionan con la memoria generando un aprendizaje sobre las consecuencias del consumo, sin embargo, con la consolidación del aprendizaje y la habituación a la droga, existe un claro cambio en la conducta y es que empieza a ser mediada por un refuerzo negativo, es decir, para evitar los síntomas de la abstinencia, y con ello la vía parece cambiar siendo la CI anterior la que se activa ante la presencia del contexto asociado, generando todo el patrón somático e iniciando la búsqueda de la droga movida por el reforzamiento negativo (craving). En los estudios humanos también existen estudios que sugieren estos mecanismos. Por ejemplo, en algunas investigaciones analizaron diversos estudios de neuroimagen de pacientes adictos, donde encontraron que había un gran descenso en la cantidad de materia gris de la CI posterior mostrando una correlación negativa entre el tiempo que llevaban consumiendo y la cantidad de materia gris. Además mostraban mucha menor activación de la CI en general a la hora de evaluar estímulos placenteros. Concretamente la CI posterior mostro mucha menor actividad a la hora de evaluar estímulos placenteros como comida apetecible y la ADA también mostro un descenso en el nivel de actividad a la hora de procesar estímulos negativos, siendo esto evidencias de que existe un cambio tanto anatómico como funcional en la CI a la hora de procesar los estímulos interoceptivos producidos por la droga en función de la exposición previa. (Droutman et. 2015).

2. Conclusión.

Con todos los estudios analizados se puede observar como la CI parece presentar una clara diferenciación funcional a la hora de procesar distintos tipos de estímulos. Siendo esta un gran centro integrativo por donde pasan gran variedad de estímulos que van desde la memoria, el lenguaje, las emociones e incluso el dolor. La CI parece ser prioritaria a la hora de procesar y formar aprendizajes sobre las consecuencias interoceptivas de consumir drogas y el contexto. Además también resulta ser una estructura muy importante a la hora de procesar estímulos gustativos, existiendo en ella células que responden específicamente a cada tipo de sabor. De este modo se encuentra que, a pesar de que se encuentra un gran solapamiento en distintas áreas de la CI a la hora de procesar los distintos estímulos, también se encuentran áreas concretas que solo se activan con estímulos específicos.

En concreto parece ser que la CI posterior es la principal área que procesa las señales interoceptivas tanto positivas como negativas, aunque resulta ser más específica a la hora de procesar reforzadores positivos. La CI anterior por su parte parece ser el área que consolida y genera los aprendizajes asociativos entre la droga y el contexto. Con todo esto se puede postular que, en la conducta de consumo de drogas, es la CI posterior la que procesa las señales de placer e induce a consumir en las fases iniciales gracias al reforzamiento positivo. Sin embargo, una vez la conducta de consumo se consolida y se asocia a diferentes contextos, es la CI anterior la que inicia el recuerdo del patrón somático, generando abstinencia e iniciando el consumo movido por reforzamiento negativo (craving).

Por otro lado se observa que la activación de la CI a la hora de establecer relaciones entre consumo y contexto es distinta cuando se utiliza información gustativa. Esto se puede deber a que los sabores ya tienen la capacidad de generar aversión o placer de forma innata. Así, sin necesidad de asociarlos con señales viscerales inducidas, los sabores dulces generan placer y los amargos aversión. Por otra parte, el consumo de estos sabores tampoco generaría una adicción movida por reforzamiento negativo y no provocaría los síntomas de abstinencia que pueden llegar a provocar las drogas, por lo que la forma en la que la CI media los aprendizajes con sabores y los aprendizajes con drogas es distinta, de manera que al no generar adicciones por reforzamiento negativo, la CI anterior no es tan prioritaria a la hora de establecer aprendizajes por CAL, viendo

como es la CI posterior la que más influye, y cuya lesión prácticamente imposibilita este tipo de aprendizajes.

Con los estudios en humanos se encuentran resultados similares, viendo como la CI parece actuar como un centro integrador de diversos estímulos. En concreto siendo las regiones anteriores las que procesan y median la interacción entre las sensaciones físicas o viscerales, y los procesos superiores de memoria y consciencia.

4. Referencias bibliográficas.

Abdolahi A., Williams G.C., Benesch C.G., Wang H.Z., Splitzer E.M., Scott B.E., Block R.C., Van Wijngaarden E. (2017). Immediate and sustained decrease in smoking urges after acute insular cortex damage. *Nicotine & Tobacco Research* 2017: 756-762. DOI: 10.1093/ntr/ntx046.

Carleton A., Accolla R., Simon S.A. (2010). Coding in the mammalian gustatory cortex. *Trends in neurosciences*. 33: 326-334. DOI: 10.1016/j.tins.2010.04.002.

Chang LJ, et al.(2015). Decoding the role of the insula in human cognition: functional parcellation and large-scale reverse inference. *Cereb Cortex*. 23:739–749. DOI: 10.1093/cercor/bhs065.

Cosme C.V., Gutman A.L., LaLumiere R.(2015). The dorsal agranular insular cortex regulates the cued reinstatement of cocaine-seeking, but not food-seeking, behavior in rats. *Neuropsychopharmacology* 40: 2425-2433. DOI: 10.1038/npp.2015.92.

Contreras M. et al. (2012). A role for the insular cortex in long-term memory for context-evoked drug craving in rats. *Neuropsychopharmacology* 37 (9): 2101-2108. DOI: 10.1038/npp.2012.59.

Chikazoe J., Lee D.H., Kriegeskorte N., Anderson A.K. (2019). Distinct representations of basic taste qualities in human gustatory cortex. *Nature communications* 10 (1048) DOI: 10.1038/s41467-019-08857-z.

Clare K. et al. (2012). A convergent functional architecture of the insula emerges across imaging modalities. *NeuroImage; Amsterdam* 61 (4): 1129-1142. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.021.

Droutman V., Read S.J., Bechara A. (2015). Revisiting the role of the insula in addiction. *Trends Cogn Sci* 19 (7): 414-420. DOI: 10.1016/j.tics.2015.05.005.

Dalenberg J. R., Hoogveen H. R., Renken R. J., Langers R.M., Horst G.J. (2015). Functional specialization of the male insula during taste perception. *NeuroImage* 119 210-220. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.06.062.

Gauriau C, Bernard JF. (2004) Posterior triangular thalamic neurons convey nociceptive messages to the secondary somatosensory and insular cortices in the rat. *J Neurosci.* 24,752–761.

Hanamori T., Kunitake T., Kato K., Kannan H. (1998). Neurons in the posterior insular cortex are responsive to gustatory stimulation of the pharyngolarynx, baroreceptor and chemoreceptor stimulation, and tail pinch in rats. *Brain research* 785, 97-106.

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 Struct. Funct.* 214 519–534. DOI: 10.1007/s00429-010-0255-z.

Kruschwitz J. et al. (2018). Regulating craving by anticipating positive and negative outcomes: A multivariate pattern analysis and network connectivity approach. *Frontiers in Behavioral Neuroscience.* 12. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00297.

Li C., Zhu N., Meng X., Li Y., Sui N. (2013). Effects of inactivating the agranular or granular insular cortex on the acquisition of the morphine-induced conditioned place preference and naloxone-precipitated conditioned place aversion in rats. *Journal of Psychopharmacology* 27 (9): 837-844. DOI: 10.1177/0269881113490228.

Morales AM, et al. Cigarette exposure, dependence, and craving are related to insula thickness in young adult smokers. *Neuropsychopharmacology* 2014. DOI: 10.1038/npp.2014.48.

Nakama H, et al. Methamphetamine users show greater than normal age-related cortical gray matter loss. *Addiction*. 2011;106:1474–1483.

Nerad L., Ramirez-Amaya V., Ormsby C.E., Bermudez-Rattoni F. (1996). Differential effects of anterior and posterior insular cortex lesions on the acquisition of conditioned taste aversion and spatial learning. *Neurobiology Of Learning And Memory* 66: 44-50.

Okubo, T. et al. (2009) Cell lineage mapping of taste bud cells and keratinocytes in the mouse tongue and soft palate. *Stem Cells* 27, 442–450.

Paxinos G., Watson C. (2007). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates: Hard Cover Edition*. Amsterdam: Elsevier.

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: 512-515. DOI: 10.1038/nature15763.

Pugnaghi M., et al. (2011). Features of somatosensory manifestations induced by intracranial electrical stimulations of the human insula. *Clinical Neurophysiology* 122 2049-2058.

Smith, D.V. and St John, S.J. (1999) Neural coding of gustatory information. *Curr. Opin. Neurobiol.* 9, 427–435.

Schier L.A., Blonde G.D., Spector A.C. (2016) Bilateral lesion in a specific subregion of posterior insular cortex impair conditioned taste aversion expression in rats. *J. Comp Neurol.* 524 (1): 54-73. DOI: 10.1002/cne.23822.

Uddin L.Q., Nomi J.S, Herbert-Seropian B., Ghaziri J., Boucher O. (2017). Structure and function of the human insula. *J.Clin Neurophysiol* 34 (4) 300-306.

Wang L. et al. (2018). The coding of valence and identity in the mammalian taste system. *Nature* 558: 127-131. DOI: 10.1038/s41586-018-0165-4.

Xiaoke C., Gabito M., Peng Y., Nicholas J.P., Zuker C.S. (2011). A gustotopic map of taste qualities in the mammalian brain. *PubMed* 333(6047): 1262-1266. DOI: 10.11126/science.1204076.