

Aprendizaje aversivo gustativo: Características, paradigma y mecanismos cerebrales

Andrés Molero Chamizo*

Universidad de Huelva (España)

Resumen: El aprendizaje de la asociación entre un estímulo gustativo y malestar gastrointestinal puede ser vital para numerosas especies, dado que la aversión aprendida puede impedir los efectos de un continuo envenenamiento. Este condicionamiento presenta una serie de peculiaridades con respecto a la práctica totalidad de aprendizajes asociativos. El aprendizaje aversivo gustativo es un paradigma muy empleado en experimentación animal sobre el aprendizaje y la memoria. Aunque en menor medida, también en humanos se ha estudiado el condicionamiento de una aversión gustativa. En esta revisión se describirá el paradigma de aprendizaje aversivo gustativo en modelos animales, así como los resultados obtenidos en el estudio de sus fundamentos biológicos. Posteriormente, se comentarán algunos recientes hallazgos acerca de los mecanismos cerebrales humanos de la conducta alimentaria y su relación con la neurobiología del aprendizaje aversivo gustativo.

Palabras clave: Aversión gustativa; condicionamiento; conducta alimentaria; envenenamiento; mecanismo neural.

Title: Taste aversion learning: Characteristics, paradigm and brain mechanisms.

Abstract: The acquisition of the association between a taste and visceral disease can be vital for numerous species, because of the learned aversion could prevent the effects of a continuous poisoning. This conditioning has some special features with regard to the most of associative learnings. Taste aversion learning is a paradigm very used in animal research about learning and memory. Although lesser frequently, conditioning taste aversion has been researched in human as well. The present review evaluates the taste aversion learning paradigm in animals, and the results of the research about his biological bases. Also, they will be discussed some current finds about the human brain mechanisms of the food behaviour and theirs relationship with the neurobiology of taste aversion learning.

Key words: Conditioning; food behaviour; neural mechanism; poisoning; taste aversion.

Introducción

El aprendizaje aversivo gustativo (AAG) es un peculiar condicionamiento objeto de numerosa investigación (Bernstein, 1999; Chambers, 1990; Gallo, Ballesteros, Molero y Morón, 1999a; Parker, 2003; Riley y Freeman, 2004; Scalera, 2002; Welzl, D'Adamo y Lipp, 2001). Este aprendizaje desempeña una función determinante en el proceso de selección de la dieta (Manabe y Fushiki, 2002), especialmente en especies omnívoras tales como el ser humano o la rata. Las especies omnívoras pueden nutrirse de prácticamente todos los potenciales alimenticios, pero al mismo tiempo asumen un gran riesgo de envenenamiento letal. El proceso de discriminación entre sustancias comestibles y aquellas otras perjudiciales, o potencialmente letales, se inicia a partir de las características sensoriales gustativas. Así, el valor hedónico de los sabores básicos determina la existencia de preferencias (por lo dulce o salado) y rechazos (por lo amargo o agrio) no aprendidos. Pero además, las consecuencias de las sucesivas experiencias con los componentes de la dieta imponen el desarrollo de preferencias o aversiones gustativas aprendidas. La respuesta de precaución típica ante un sabor nuevo, fenómeno conocido como neofobia, permite mejorar la evaluación de las consecuencias de su ingestión (Bures, Buresova y Krivanek, 1988) y, de este modo, facilita la adquisición de preferencias y aversiones condicionadas. En el caso de que las características sensoriales de la sustancia se asocien con consecuencias viscerales negativas se desarrollará una aversión al sabor. Si, por el contrario, la ingestión se asocia con consecuencias viscerales positivas, o no aversivas, el nuevo alimento será aceptado. En posteriores encuentros

con los sabores reconocidos se observará una aversión condicionada en el primero de los casos, o bien una atenuación de la neofobia y un incremento en la ingesta en el segundo de los casos.

Así pues, el AAG consiste en la adquisición de una aversión a aquellos estímulos gustativos contingentes con malestar visceral. La aversión adquirida no significa sólo el rechazo o evitación del sabor en el futuro, sino que también implica un cambio en su valor hedónico, llegando a percibirse como un estímulo desagradable. En último término, la intensidad de la aversión y la necesidad de alimento determinarán la ingestión o el rechazo de la sustancia condicionada. La evolución ha forjado los mecanismos neurales de motivación, aprendizaje y memoria indispensables para esta identificación de comestibles. Estos mecanismos ancestrales parecen estar presentes tanto en invertebrados (Gelperin, 1975) como en diversas especies de animales vertebrados, incluyendo el ser humano (Bernstein, 1999). Por lo tanto, la posibilidad de protección frente a un envenenamiento letal está presente incluso en estados primitivos de organización cerebral.

Características del aprendizaje aversivo gustativo

El paradigma de AAG es el único que exhibe simultáneamente tres importantes peculiaridades de aprendizaje asociativo, que pueden observarse por separado en otros paradigmas de condicionamiento clásico. En primer lugar, se trata de un aprendizaje que puede adquirirse en un único ensayo de asociación entre estímulos. Aunque esta característica también se observa en otras respuestas biológicamente relevantes, ciertamente la adquisición de una intensa aversión es posible tras un único emparejamiento entre un estímulo gustativo y un estímulo visceral (Gallo *et al.*, 1999a; Scalera, 2002). Por otro lado, el AAG es un ejemplo de predisposi-

* **Dirección para correspondencia [Correspondence address]:** Andrés Molero Chamizo. Facultad de Ciencias de la Educación, Departamento de Psicología. Universidad de Huelva. Campus de El Carmen, Avda de las Fuerzas Armadas s/n. 21007 Huelva (España).
E-mail: andres.molero@dpsi.uhu.es

ción biológica a asociar entre sí determinadas modalidades de estímulos relevantes. La asociación sabor-enfermedad (o aprendizaje interoceptivo) se establece con mayor facilidad que, por ejemplo, la asociación sonido-enfermedad (García, Kimmeldorf y Koelling, 1955), y la asociación sonido-descarga es más fácil de adquirir que la asociación sabor-descarga (García, Lasiter, Bermúdez-Rattoni y Deems, 1985). En condiciones experimentales se ha demostrado que la rata difícilmente asocia un sabor con señales exteroceptivas (García y Koelling, 1966). Sin embargo, en esta misma especie, los mecanismos de condicionamiento interoceptivo permiten una fácil adquisición de la asociación de un sabor con los síntomas del envenenamiento.

Por último, una tercera característica del AAG se refiere a la demora entre estímulos, o ausencia de contigüidad temporal. En efecto, la asociación entre estímulos gustativos y viscerales permite una demora en el tiempo muy superior a la observada en cualquier tipo de aprendizaje. En los procesos de condicionamiento, la asociación entre estímulos requiere habitualmente cierta contigüidad temporal. Sin embargo, el AAG permite una larga demora (de entre minutos y horas) entre los procesamientos de los estímulos condicionado (EC) e incondicionado (EI). En condiciones naturales existe un intervalo de tiempo entre la ingestión y el envenenamiento, debido al proceso de digestión. El pausado transporte de los nutrientes a través del sistema gastrointestinal y la gradual reabsorción de los productos de la digestión son necesarios para el procesamiento visceral. En consecuencia, la asociación entre estímulos gustativos y viscerales en el sistema nervioso central debe ajustarse a esta condición temporal. Por el contrario, los estímulos exteroceptivos no pueden asociarse de manera efectiva tras largas demoras (Bures, 1998a). La ausencia de contigüidad añade una lista de estímulos que preceden al EI, de manera que la detección de la relación causal entre dos eventos temporalmente distantes se hace improbable. Esta contaminación causal se minimiza en las asociaciones EC gustativo-EI visceral, entre otras razones porque la reacción neofóbica hace que el animal tienda a probar una sola sustancia nueva en un determinado momento (Bures *et al.*, 1988). Pero además, la ingestión de otros sabores en el intervalo EC-EI no interfiere con la adquisición de AAG a un sabor particularmente novedoso (Kalat y Rozin, 1973).

Paradigma básico del aprendizaje aversivo gustativo

El procedimiento experimental del AAG consiste en presentar un sabor identificable e inducir posteriormente malestar gastrointestinal. La asociación de ambos estímulos provoca un cambio en el valor hedónico del sabor y una aversión que será objeto de medida. El análisis en laboratorio de la magnitud de esta aversión se hace más preciso simplificando las variables. Por ejemplo, antes del condicionamiento el animal suele disponer de una dieta familiar regular, y posteriormen-

te es expuesto a un único alimento novedoso. La evaluación de la cantidad ingerida resulta más fiable si se presenta en forma de solución líquida, más fácil de registrar y de medir. Comúnmente los animales ingieren los fluidos en las propias jaulas, que suelen estar preparadas para la presentación de buretas calibradas o, en algunos casos, botellas que son pesadas antes y después de la exposición. El procedimiento requiere privación de agua y un entrenamiento con acceso a una cantidad diaria de agua, o bien durante un período de tiempo determinado. Una vez que los animales han estabilizado las cantidades de agua diaria que consumen, se les expone al nuevo estímulo gustativo (habitualmente, una solución de sacarina disuelta en agua al 1%) en la sesión de condicionamiento. Veinte o treinta minutos después de la presentación del EC el animal recibe el EI. Múltiples agentes aversivos pueden ser utilizados para inducir aversión (Ballesteros y Gallo, 2000; Eccles, Kim y O'Hare, 2005; Guitton y Dudai, 2004; Masaki y Nakajima, 2005; St. John, Pour y Boughter, 2005). Sin embargo, la inyección intraperitoneal (i.p.) de cloruro de litio (LiCl) ha sido el agente más frecuentemente utilizado. Transcurridos cinco o diez minutos los síntomas causados por el LiCl se manifiestan notablemente: el animal se tiende inmóvil, aumenta su peristaltismo, y muestra diarrea e hiporreactividad a la estimulación exterior. Después de una o dos horas los síntomas van remitiendo, y acaban desapareciendo en el intervalo de cinco a diez horas (Bures, 1998b; Spector, Breslin y Grill, 1988).

En el día de prueba (por lo común, 48 horas después del condicionamiento) se pueden emplear tests de botella única o de doble botella. La exposición al EC (y sólo a él) constituye la técnica denominada de botella única, en la cual se compara el consumo entre los grupos y/o se estima la relación entre la cantidad ingerida del estímulo gustativo en la primera presentación y en el día de prueba. El procedimiento de única botella es menos sensible para detectar aversiones débiles. Puesto que el animal sólo tiene dos opciones, beber o no beber, es posible observar cierto consumo del EC con una aversión moderada. El procedimiento de doble botella, o de elección, permite que el animal elija entre agua, u otro sabor no aversivo, y el EC. La razón entre la cantidad ingerida de EC y de fluido total indica la preferencia por el sabor condicionado y, por lo tanto, la expresión de AAG. Dado que el animal puede elegir, en estas pruebas es difícil evaluar la magnitud de la aversión; tanto si ésta es débil como si es muy intensa cabe esperar una mayor ingestión del sabor no condicionado. Por tanto, la prueba de elección permite detectar aversiones con mayor sensibilidad, si bien la magnitud de las mismas puede ser cuantificada más fácilmente empleando una prueba de estímulo único (Batsell y Best, 1993).

La reducción en el consumo del EC tras el aprendizaje no refleja únicamente una respuesta de evitación condicionada. El test de reactividad al sabor de Grill y Norgren (1978) permite comprobar cómo la aversión aprendida a un sabor implica realmente un cambio en las propiedades incen- tivas del mismo, cuyo valor hedónico pasa de placentero o

deseado a repulsivo (Ossenkopp y Eckel, 1995). Este test de reactividad contrasta la respuesta orofacial del animal provocada por la infusión de un estímulo gustativo agradable, a través de una cánula intraoral, con la respuesta inducida por la infusión de un compuesto con sabor desagradable. Además de estimar la intensidad de las aversiones aprendidas, el test de reactividad puede ser útil para realizar un seguimiento dinámico y rápido en la adquisición de AAG (Ossenkopp y Eckel, 1995; Spector *et al.*, 1988). Con este método es posible evaluar el intervalo temporal necesario para que un estímulo gustativo adquiera propiedades aversivas. Todas estas variaciones del procedimiento experimental pueden ayudar a entender el mecanismo neural subyacente al AAG.

Neurobiología del aprendizaje aversivo gustativo: implicaciones en el estudio de los mecanismos cerebrales humanos de la conducta alimentaria

El AAG depende de un complejo circuito neural que incluye áreas troncoencefálicas, subcorticales y corticales. Desde hace tres décadas, los estudios de lesiones en cerebros de roedores han implicado a muy diversas estructuras en este aprendizaje (Bermúdez-Rattoni y Yamamoto, 1998; Bernstein, 1999; Gallo *et al.*, 1999a; Spector, 1995; Yamamoto, 1993, 1994; Yamamoto, Shimura, Sakai y Ozaki, 1994a; Yamamoto, Shimura, Sako, Yasoshima y Sakai, 1994b; Yamamoto, Fujimoto, Shimura y Sakai, 1995a; Yamamoto, Shimura, Sako y Sakai, 1995b). El procesamiento de la información sensorial necesaria para la adquisición de una aversión gustativa implica varios sistemas. El sistema gustativo detecta la información procedente de las papilas linguales y del paladar mediante los pares craneales facial (VII), glossofaríngeo (IX) y vago (X). El sistema sensorial visceral recibe información a través del nervio vago y el área postrema troncoencefálica. Las informaciones de ambos sistemas sensoriales son transportadas por separado a los núcleos troncoencefálicos de relevo visceral y gustativo primarios (núcleo del tracto solitario) y secundarios (área parabraquial), así como a estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento visceral y gustativo, como el tálamo, la corteza insular y la amígdala. Dado que ambos sistemas sensoriales se superponen, la convergencia anatómica necesaria para establecer la asociación gustativa-visceral puede producirse fácilmente mediante conexiones intranúcleo desde el primer *locus* de relevo sensorial (Spray y Bernstein, 2004). Sin embargo, las características peculiares del AAG, especialmente la posibilidad de introducir largas demoras entre los estímulos a asociar, parecen depender de ciertas interacciones entre áreas topográfica y funcionalmente distintas. Estas complejas relaciones neuroanatómicas son necesarias para el procesamiento de las cualidades gustativas (Houpt, 2000) y su ulterior asociación con los efectos viscerales de la toxicidad (Coil, Rogers, García y Novin, 1978; García, Hankins y Rusiniak, 1974; García *et al.*, 1985).

Áreas troncoencefálicas

El área postrema está implicada en la detección de señales viscerales por vía sanguínea (Shapiro y Miselis, 1985; Tsukamoto y Adachi, 1994; van der Kooy y Koda, 1983). Por otra parte, el núcleo del tracto solitario (NTS) está dividido en una zona gustativa, que proyecta a la parte medial del núcleo parabraquial (Norgren, 1978, 1984), y una zona visceral general que proyecta a la parte lateral del mismo núcleo (Herbert, Moga y Saper, 1990). El núcleo parabraquial (NPB) constituye un eslabón esencial dentro del circuito neural que posibilita la adquisición de aversiones gustativas. Las divisiones visceral y gustativa del NTS envían eferencias al NPB. Recientemente se ha demostrado que en este núcleo se producen asociaciones gustativas y viscerales necesarias para el AAG (Ballesteros, González, Morón, De-Brugada, Cándido y Gallo, 2002; Gallo, Marquez, Ballesteros y Maldonado, 1999b; Reilly, Grigson y Norgren, 1993; Yamamoto, 1994), y que también participa en otras conductas relacionadas con información gustativa (Spector, 1995). Lesiones neurotóxicas y electrolíticas bilaterales del NPB visceral y gustativo impiden la adquisición de AAG (Flynn, Grill, Schulkin y Norgren, 1991; Gallo *et al.*, 1999b; Reilly *et al.*, 1993; Scalera, Spector y Norgren, 1995; Spector, Norgren y Grill, 1992; Yamamoto, Matsuo, Fujimoto, Fukunaga, Miyasaka y Imoto, 1991; Yamamoto *et al.*, 1995a). La información de la cualidad gustativa del EC transmitida por la parte medial del NPB es relevante, al parecer, para la adquisición y recuperación de aversiones condicionadas gustativas. Además, el NPB lateral es crucial para la adquisición de este aprendizaje al procesar las señales viscerales generales (Agüero, Arnedo, Gallo y Puerto, 1993a,b; Gallo *et al.*, 1999b; Sakai, Tanimizu, Sako, Shimura y Yamamoto, 1994; Yamamoto *et al.*, 1994a,b). El empleo de lesiones reversibles ha demostrado no sólo la función de relevo sensorial del NPB, sino también la función asociativa propuesta por Bures y colaboradores (1988) (Ballesteros *et al.*, 2002; Bielavska y Bures, 1994; Gallo *et al.*, 1999b; Ivanova y Bures, 1990a,b). Además de estas estructuras del troncoencéfalo, la adquisición de AAG requiere la participación de áreas superiores como la corteza insular y la amígdala.

Corteza insular

La corteza insular (CI) y sus conexiones recíprocas con el NPB son necesarias para la formación de AAG. El mecanismo cerebral de este aprendizaje permite almacenar y mantener la señal gustativa durante la demora hasta su posterior asociación con los síntomas tóxicos. En ratas que carecen de CI se ven alteradas las capacidades de adquisición y recuperación de AAG (Aggleton, Petrides e Iversen, 1981; Bermúdez-Rattoni y McGaugh, 1991; Braun, Lasiter y Kiefer, 1982; Kiefer y Orr, 1992; Kiefer, Rusiniak y García, 1982; Kiefer, Leach y Braun, 1984; Lasiter, 1982; Nachman y Ashe, 1974; Schafe y Bernstein, 1998; Yamamoto, Azuma y Kawamura,

1981). Se ha observado que lesiones de la CI anterior granular y agranular bloquean este aprendizaje, pero no cuando el área dañada ocupa la parte más posterior de la ínsula (Hankins, García y Rusiniak, 1974; Lasiter, 1982; Nerad, Ramírez-Amaya, Ormsby y Bermúdez-Rattoni, 1996). Estudios de lesiones permanentes (Kiefer *et al.*, 1982, 1984) y reversibles (Gallo, Roldán y Bures, 1992) en la CI han mostrado una interrupción en la adquisición de aversión gustativa. Este efecto ha variado en función del procedimiento conductual empleado (Kiefer, Metzler y Lawrence, 1985; Yamamoto, 1994) y del tamaño/localización de la lesión (Mackey, Keller y van der Kooy, 1986; Nerad *et al.*, 1996).

Se ha propuesto que las lesiones de la CI interfieren con la representación mnésica del sabor (Braun *et al.*, 1982; Lasiter, 1982; Nachman y Ashe, 1974). Los animales con lesión en esta región muestran consistentes déficit en la adquisición de AAG, aunque son capaces de detectar con normalidad estímulos gustativos y de rechazar sabores naturales desagradables en el test de reactividad (Kiefer y Orr, 1992). La CI no es necesaria por sí misma para el proceso asociativo; la inactivación reversible de la corteza insular gustativa mediante microinyecciones de tetrodotoxina (TTX) interrumpe la adquisición de aversiones gustativas cuando precede a, o coincide con, la exposición al sabor. Cuando la inactivación es posterior al procesamiento del sabor, el aprendizaje no se interrumpe (Gallo *et al.*, 1992). Recientes hallazgos obtenidos mediante registros de proteína c-fos también sugieren un papel crítico de esta área en procesos de memoria gustativa (Koh y Bernstein, 2005).

Amígdala

Diversas áreas subcorticales (como la amígdala, hipotálamo y tálamo) que reciben información potencialmente relevante para la adquisición de aversiones gustativas han sido relacionadas con los procesos asociativos troncoencefálicos del AAG (Bermúdez-Rattoni y Yamamoto, 1998; Gallo *et al.*, 1999a; Welzl *et al.*, 2001). La amígdala es quizá la zona que hoy día recibe más atención experimental (Bahar, Samuel, Hazvi y Dudai, 2003; Bahar, Dorfman y Dudai, 2004; Ge, Chiesa y Peña de Ortiz, 2003; Han, Yan, Luo, Liu y Wang, 2003; McGaugh, Introini-Collison, Cahill, Munsoo y Liang, 1992; Reilly y Bornova, 2005). En general, las grandes lesiones amigdalinas que han comprometido a este aprendizaje han afectado esencialmente al núcleo basolateral de la amígdala (AmBl) (Miranda, LaLumière, Bue, Bermúdez-Rattoni y McGaugh, 2003; Yasoshima, Yamamoto, Kobayashi, 2005).

La mayor parte de los trabajos que han empleado un procedimiento de lesión electrolítica de la AmBl ha informado de una alteración en la adquisición de aversiones gustativas. Sin embargo, el efecto no ha sido siempre consistente. Los primeros estudios de lesión amigdalina mostraron tanto una atenuación como una interrupción del AAG (Borsini y Rolls, 1984; Buresova, 1978; Dunn y Everitt, 1988). Dado que en ocasiones se ha observado también un efecto

sobre neofobia (Kesner, Berman y Tardif, 1992; Nachman y Ashe, 1974), algunos investigadores han propuesto que en realidad la lesión de la AmBl afecta a la adecuada apreciación que el animal tiene de la novedad de la señal gustativa, lo que puede atenuar la subsiguiente expresión de aversión condicionada (Aggleton *et al.*, 1981). Si bien ambos efectos se siguen observando en la actualidad con lesiones de la AmBl (Rollins, Stines, McGuire y King, 2001), existen informes que muestran un efecto selectivo de la lesión de este núcleo amigdalino sobre el AAG (Kolakowska, Larue-Achagiotis y Le Magnen, 1984).

No obstante, la lesión electrolítica del núcleo basolateral de la amígdala no siempre ha ido asociada a un déficit en la formación de aversiones gustativas (Dunn y Everitt, 1988; Fitzgerald y Burton, 1981; Galaverna, Seeley, Berridge, Grill, Epstein y Schulkin, 1993). En algunos casos, los resultados contradictorios obtenidos con lesiones amigdalinas han sido atribuidos al hecho de que son las conexiones de esta área con otras regiones, como el núcleo del tracto solitario (Schafe y Bernstein, 1996; Schafe, Fitts, Thiele, LeDoux y Bernstein, 2000) o la corteza insular (Dunn y Everitt, 1988; Fitzgerald y Burton, 1981), lo que realmente interviene en el aprendizaje aversivo gustativo. Pero además de los estudios de lesión, otras técnicas de registro y manipulación cerebral han implicado igualmente al núcleo basolateral de la amígdala en la adquisición de AAG (Bermúdez-Rattoni, Ramírez-Lugo, Gutiérrez y Miranda, 2004; Escobar, Alcocer y Chao, 1998; Josselyn, Kida y Silva, 2004; Lamprecht, Hazvi y Dudai, 1997; Miranda y McGaugh, 2004; Pennanen, Welzl, D'Adamo, Nitsch y Gotz, 2004).

Por otra parte, el empleo de lesiones excitotóxicas de la AmBl en el paradigma de AAG suele reproducir generalmente los efectos obtenidos con técnicas de lesión electrolítica (Morris, Frey, Kasambira y Petrides, 1999; Sakai y Yamamoto, 1999; Yamamoto, 1993; Yamamoto *et al.*, 1995a), si bien no siempre se ha deteriorado este aprendizaje (Bermúdez-Rattoni y McGaugh, 1991; Dunn y Everitt, 1988). En cambio, sí parece demostrado que la lesión excitotóxica de la amígdala central no afecta a la formación de aversiones gustativas (Galaverna *et al.*, 1993; Morris *et al.*, 1999; Touzani, Taghzouti y Velley, 1997; Yamamoto *et al.*, 1995a). También el empleo de técnicas reversibles sugiere que la amígdala, o alguno de sus núcleos, interviene en el mecanismo neural que subyace al AAG. La inactivación amigdalina empleando tetrodotoxina (TTX) o muscimol ha confirmado la participación de esta estructura en la adquisición y recuperación de aversiones gustativas (Ferry, Sandner y Di Scala, 1995; Gallo *et al.*, 1992; Roldán y Bures, 1994).

En resumen, numerosa evidencia indica que la amígdala forma parte de la neurobiología del AAG (Reilly y Bornova, 2005; Yamamoto y Fujimoto, 1991). El mecanismo exacto se desconoce, pero los datos experimentales hacen pensar que las relaciones anatomofuncionales entre la amígdala y la corteza insular son necesarias para la adquisición de una aversión condicionada (Yamamoto, Azuma y Kawamura, 1984). Igualmente, los resultados revisados sugieren que

las proyecciones de la amígdala hacia el hipotálamo (Bernardis y Bellinger, 1996) y, sobre todo, hacia los núcleos troncoencefálicos implicados en AAG (Bielavska y Roldán, 1996; Gallo y Bures, 1991; Schafe y Bernstein, 1996; Schafe *et al.*, 2000; Tokita, Karadi, Shimura y Yamamoto, 2004) podrían desempeñar una función relevante en este tipo de condicionamiento.

Estos resultados descritos obtenidos en modelos animales han ayudado a entender los mecanismos neurobiológicos de aprendizaje y memoria en nuestra conducta alimentaria (Bernstein, 1999; Sandner, 2004). En humanos, los estudios conductuales, neurofisiológicos y de neuroimagen funcional están aportando gran cantidad de información acerca de los mecanismos cerebrales del procesamiento de estímulos gustativos (Zald y Pardo, 2000). En algunas investigaciones con humanos se ha empleado el paradigma de AAG para conocer los sustratos neurales de este condicionamiento (Scalera, 2002), y en otros casos, este paradigma ha servido para el estudio de la neurobiología del aprendizaje alimentario (Benoit *et al.*, 2003; Louis-Sylvestre, 1976) u otros aprendizajes (Coppens, Vansteenwegen, Baeyens, Vandenbulcke, Van Paesschen y Eelen, 2006). Dado que numerosos síndromes metabólicos y enfermedades están muy relacionados con los mecanismos biológicos de la conducta alimentaria humana (Bellisle, 2003; Berteretche, Dalix, Cesar d'Ornano, Bellisle, Khayat y Faurion, 2004; Scalera, 2002), el paradigma de AAG parece ser hoy día una herramienta útil en el estudio de la neurobiología de la alimentación. Así por ejemplo, se ha demostrado en humanos, mediante tomografía de emisión de positrones (PET), que la amígdala y la corteza orbitofrontal anterior se activan significativamente ante el procesamiento de estímulos gustativos aversivos (Zald, Lee, Fluegel y Pardo, 1998; Zald, Hagen y Pardo 2002). Además, el componente emocional negativo de este procesamiento parece implicar a la corteza cingulada anterior (Zald *et al.*, 1998). El empleo de resonancia magnética funcional (fMRI) ha confirmado la participación de la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada anterior, la corteza insular y la amígdala en el procesamiento de sabores altamente aversivos (Sarinopoulos, Dixon, Short, Davidson y Nitschke, 2006). Estos estudios neurofuncionales están siendo complementados por numerosa investigación acerca de la neuroquímica de la sensación aversiva gustativa. Por ejemplo, se ha informado de la participación de los sistemas mensajeros opioides y dopaminérgicos, así como de otras moléculas mensajeras tales como el inhibidor del sitio de unión del diazepam (DBI), en el procesamiento aversivo gustativo (Manabe y Fushiki, 2002).

Estas tecnologías están permitiendo conocer aspectos sorprendentes del aprendizaje y la memoria en la conducta

alimentaria humana. Recientemente, incluso, algunos estudios comparativos de genética molecular han sugerido que los cambios evolutivos en nuestra dieta han inducido notables mutaciones en aquellos genes responsables de los receptores para la percepción aversiva gustativa (Wang, Thomas y Zhang, 2004), en comparación con otros mamíferos (Matsunami, Montmayeur y Buck, 2000). Se ha propuesto que estas variaciones genéticas han dado lugar en el ser humano a un sistema sensorial menos efectivo en la detección de sabores aversivos, respecto a otras especies omnívoras (Wang *et al.*, 2004). Así pues, el estudio comparado en animales y humanos debe ayudar a definir los complejos mecanismos biológicos de nuestra conducta alimentaria. Puesto que la adquisición de aversiones gustativas se observa en prácticamente todos los mamíferos, incluido el ser humano, el empleo del paradigma de aprendizaje aversivo gustativo, tanto en modelos animales como en humanos, puede servir para aclarar numerosos aspectos aún desconocidos de la neurobiología del aprendizaje alimentario.

Conclusiones

El aprendizaje de la asociación entre un estímulo gustativo y malestar visceral es un peculiar condicionamiento presente en numerosas especies. En el estudio de los mecanismos del aprendizaje y la memoria, el condicionamiento aversivo gustativo es uno de los modelos experimentales más frecuentemente utilizados debido a su robustez y su facilidad en el procedimiento.

Los resultados obtenidos en investigación animal empleando este paradigma han resultado de enorme interés para el estudio de algunas enfermedades y trastornos en humanos. La anorexia, la obesidad, la diabetes, y otros síndromes metabólicos parecen guardar cierta relación con los mecanismos cerebrales de aprendizaje en la conducta alimentaria (Bellisle, 2003; Sandner, 2004; Sparkes, Grant y Lett, 2003). Cada vez más, el paradigma de aprendizaje aversivo gustativo está siendo empleado en nuestra especie para comprender la neurobiología de este condicionamiento. Además, el conocimiento acerca de los sustratos neurales del AAG en humanos puede ayudar a entender los fundamentos biológicos de nuestra conducta nutricional. En definitiva, podemos concluir que los últimos descubrimientos en investigación con humanos acerca del procesamiento aversivo gustativo (Zald *et al.*, 1998) han mostrado que el paradigma de AAG es una herramienta de gran utilidad en el estudio de la neurobiología, fisiopatología y psicopatología de la alimentación humana.

Referencias

- Aggleton, J. P., Petrides, M. e Iversen, S.D. (1981). Differential effects of amygdaloid lesions on conditioned taste aversion learning by rats. *Physiology and Behavior*, 27, 397-400.
- Agüero, A., Arnedo, M., Gallo, M., y Puerto, A. (1993a) The functional relevance of the lateral parabrachial nucleus in lithium chloride-induced aversion learning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 45, 973-978.

- Agüero, A., Arnedo, M., Gallo, M., y Puerto, A. (1993b). Lesions of the lateral parabrachial nuclei disrupt aversion learning induced by electrical stimulation of the area postrema. *Brain Research Bulletin*, 30, 585-592.
- Bahar, A., Samuel, A., Hazvi, S. y Dudai, Y. (2003). The amygdalar circuit that acquires taste aversion memory differs from the circuit that extinguishes it. *European Journal of Neuroscience*, 17(7), 1527-1530.
- Bahar, A., Dorfman, N. y Dudai, Y. (2004). Amygdalar circuit required for either consolidation or extinction of taste aversion memory are not required for reconsolidation. *European Journal of Neuroscience*, 19, 1115-1118.
- Ballesteros, M.A. y Gallo, M. (2000). Bilateral tetrodotoxin blockade of the rat vestibular nuclei substitutes the natural unconditioned stimulus in taste aversion learning. *Neuroscience Letters*, 279, 161-164.
- Ballesteros, M.A., González, F., Morón, I., DeBrugada, I., Cándido, A. y Gallo, M. (2002). Dissociation of the associative and visceral sensory components of taste aversion learning by tetrodotoxin inactivation of the parabrachial nucleus in rats. *Neuroscience Letters*, 322, 169-172.
- Batsell, W.R. y Best, M. (1993). One bottle too many? Method of testing determines the detection of overshadowing and retention of taste aversions. *Animal Learning and Behavior*, 21, 154-158.
- Bellisle, F. (2003). Why should we study human food intake behaviour? *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 13, 189-193.
- Benoit, S.C., Air, E.L., Wilmer, K., Messerschmidt, P., Hodge, K.M.B., Jones, M.B., Eckstein, D.M.M., McOsker, C.C., Seeley, R.J., Woods, S.C. y Sheldon, R.J. (2003). Two novel paradigms for the simultaneous assessment of conditioned taste aversion and food intake effects of anorexic agents. *Physiology and Behavior*, 79, 761-766.
- Bermúdez-Rattoni, F. y McGaugh, J.L. (1991). Insular cortex and amygdala lesions differentially affect acquisition of inhibitory avoidance and conditioned taste aversion. *Brain Research*, 549, 165-170.
- Bermúdez-Rattoni, F., Ramírez-Lugo, L., Gutiérrez, R. y Miranda, M.I. (2004). Molecular signals into the insular cortex and amygdala during aversive gustatory memory formation. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 24, 25-36.
- Bermúdez-Rattoni, F. y Yamamoto, T. (1998). Neuroanatomy of CTA: lesions studies. En J. Bures, F. Bermúdez-Rattoni y T. Yamamoto (Eds.), *Conditioned Taste Aversion: Memory of a Special Kind* (pp. 28-44). New York: Oxford University Press.
- Bernardis, L.L. y Bellinger, L.L. (1996). The lateral hypothalamic area revisited: ingestive behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 20, 189-287.
- Bernstein, I.L. (1999). Taste aversion learning: a contemporary perspective. *Nutrition*, 15, 229-234.
- Berteretche, M.V., Dalix, A.M., Cesar d'Ornano, A.M., Bellisle, F., Khayat, D. y Faure, A. (2004). Decreased taste sensitivity in cancer patients under chemotherapy. *Support Care Cancer*, 12, 571-576.
- Bielavska, E. y Bures, J. (1994). Universality of parabrachial nucleus mediation of taste aversion learning. *Behavioral Brain Research*, 60, 35-42.
- Bielavska, E. y Roldán, G. (1996). Ipsilateral connections between the gustatory cortex, amygdala and parabrachial nucleus are necessary for acquisition and retrieval of conditioned taste aversion in rats. *Behavioral Brain Research*, 81, 25-31.
- Borsini, F. y Rolls, E.T. (1984). Role of noradrenaline and serotonin in the basolateral region of the amygdala in food preferences and learned taste aversion in the rat. *Physiology and Behavior*, 33, 37-43.
- Braun, J.J., Lasiter, P.S., y Kiefer, S.W. (1982). The gustatory neocortex of the rat. *Physiological Psychology*, 10, 13-45.
- Bures, J. (1998a). Ethology, physiological psychology, and neurobiology of CTA. En J. Bures, F. Bermúdez-Rattoni y T. Yamamoto (Eds.), *Conditioned taste aversion: Memory of a Special Kind* (pp. 1-10). New York: Oxford University Press.
- Bures, J. (1998b). The CTA paradigm: terminology, methods, and conventions. En J. Bures, F. Bermúdez-Rattoni y T. Yamamoto (Eds.), *Conditioned taste aversion: Memory of a Special Kind* (pp. 14-25). New York: Oxford University Press.
- Bures, J., Buresova, O. y Krivanek, J. (1988). *Brain and Behavior. Paradigms for research in neural mechanisms*. Chichester: Wiley.
- Buresova, O. (1978). Neocortico-amygdalar interaction in the conditioned taste aversion in rats. *Acta Nervosa Superior*, 20, 224-230.
- Chambers, K.C. (1990). A neural model for conditioned taste aversions. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 373-385.
- Coil, J.D., Rogers, R.C., García, J. y Novin, D. (1978). Conditioned taste aversion: vagal and circulatory mediation of the toxic unconditioned stimulus. *Behavioral Biology*, 24, 509-519.
- Coppens, E., Vansteenwegen, D., Baeyens, F., Vandenbulcke, M., Van Paesschen, W. y Eelen, P. (2006). Evaluative conditioning is intact after unilateral resection of the anterior temporal lobe in humans. *Neuropsychologia*, 44, 840-843.
- Dunn, L.T. y Everitt, B.J. (1988). Double dissociations of the effects of the amygdala and insular cortex lesions on conditioned taste aversion, passive avoidance and neophobia in the rat using the excitotoxin ibotenic acid. *Behavioral Neuroscience*, 102, 3-23.
- Eccles, S., Kim, E.-M. y O'Hare, E. (2005). Granisetron attenuates exercise-induced conditioned taste aversion in the rat. *Appetite*, 44, 325-328.
- Escobar, M.L., Alcocer, I. y Chao, V. (1998). The NMDA receptor antagonist CPP impairs conditioned taste aversion and insular cortex long-term potentiation *in vivo*. *Brain Research*, 812, 246-251.
- Ferry, B., Sandner, G. y Di Scala, G. (1995). Neuroanatomical and functional specificity of the basolateral amygdaloid nucleus in taste-potentiate odor aversion. *Neurobiology of Learning and Memory*, 64, 169-180.
- Fitzgerald, R.E. y Burton, M.J. (1981). Effects of small basolateral amygdala lesions on ingestion in the rat. *Physiology and Behavior*, 27, 431-437.
- Flynn, F.W., Grill, H.J., Schulkin, J., y Norgren, R. (1991). Central gustatory lesions, II. Effects on sodium appetite, taste aversion learning, and feeding behaviors. *Behavioral Neuroscience*, 105, 944-954.
- Galaverna, O.G., Seeley, R.J., Berridge, K.C., Grill, H.J., Epstein, A.N. y Schulkin, J. (1993). Lesions of the central nucleus of the amygdala: I. Effects on taste reactivity, taste aversion learning and sodium appetite. *Behavioral Brain Research*, 59, 11-17.
- Gallo, M. y Bures, J. (1991). Acquisition of conditioned taste aversion in rats is mediated by ipsilateral interaction of cortical and mesencephalic mechanisms. *Neuroscience Letters*, 133, 187-190.
- Gallo, M., Ballesteros, M.A., Molero, A. y Morón, I. (1999a). Taste aversion learning as a tool for the study of hippocampal and non-hippocampal brain memory circuits regulating diet selection. *Nutritional Neuroscience*, 2, 277-302.
- Gallo, M., Marquez, S.L., Ballesteros, M.A. y Maldonado, A. (1999b). Functional blockade of the parabrachial area by tetrodotoxin disrupts the acquisition of conditioned taste aversion induced by motion-sickness in rats. *Neuroscience Letters*, 265, 57-60.
- Gallo, M., Roldán, G. y Bures, J. (1992). Differential involvement of gustatory cortex and amygdala in the acquisition and retrieval of conditioned taste aversion in rats. *Behavioral Brain Research*, 52, 91-97.
- García, J., Hankins, W.G., y Rusiniak, K.W. (1974). Behavioral regulation of the milieu interne in man and rat. *Science*, 185, 824-831.
- García, J., Kimmeldorf, D.J. y Koelling, R.A. (1955). Conditioned aversion to saccharin resulting from exposure to gamma radiation. *Science*, 122, 157-158.
- García, J. y Koelling, R.A. (1966). Relation of cue to consequence in avoiding learning. *Psychonomic Science*, 4, 123-124.
- García, J., Lasiter, P.S., Bermúdez-Rattoni, F. y Deems, D.A. (1985). A general theory of aversions learning. En M.S. Braveman y P. Bronstein (Eds.), *Experimental assessments and clinical applications of conditioned food aversions* (pp. 8-21). Annals of the New York Academy of Sciences.
- Ge, H., Chiesa, R. y Pena de Ortiz, S. (2003). Hzf-3 expression in the amygdala after establishment of conditioned aversion. *Neuroscience*, 120(1), 1-4.
- Gelperin, A. (1975). Rapid food-aversion learning in a terrestrial mollusk. *Science*, 189, 520-567.
- Grill, H.J. y Norgren, R. (1978). The taste reactivity test I: Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats. *Brain Research*, 143, 263-279.
- Guillon, M.J. y Dudai, Y. (2004). Anxiety-like state associates with taste to produce conditioned taste aversion. *Biological Psychiatry*, 56, 901-904.
- Han, Z., Yan, J.Q., Luo, G.G., Liu, Y. y Wang, Y.L. (2003). Leptin receptor expression in the basolateral nucleus of amygdala of conditioned taste aversion rats. *World Journal of Gastroenterology*, 9(5), 1034-1037.
- Hankins, W.G., García, J. y Rusiniak, K.W. (1974). Cortical lesions: flavor-illness and noise-shock conditioning. *Behavioral Biology*, 10, 173-181.

- Herbert, H., Moga, M.M. y Saper, C.B. (1990). Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tract and the medullary reticular formation in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 293, 540-580.
- Houpt, T.A. (2000). Molecular neurobiology of ingestive behavior. *Nutrition*, 16(10), 827-836.
- Ivanova, S.F. y Bures, J. (1990a). Acquisition of conditioned taste aversion in rats is prevented by tetrodotoxin blockade of a small midbrain region centered around the parabrachial nuclei. *Physiology and Behavior*, 48, 543-549.
- Ivanova, S.F. y Bures, J. (1990b). Conditioned taste aversion is disrupted by prolonged retrograde effects of intracerebral injection of tetrodotoxin in rats. *Behavioral Neuroscience*, 104, 948-954.
- Josselyn, S.A., Kida, S. y Silva, A.J. (2004). Inducible repression of CREB function disrupts amygdala-dependent memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 159-163.
- Kalat, J.W. y Rozin, P. (1973). "Learned safety" as a mechanism in long-delay taste-aversion learning in rats. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 83, 198-207.
- Kesner, R.P., Berman, R.F. y Tardif, R. (1992). Place and taste aversion learning: role of basal forebrain, parietal cortex and amygdala. *Brain Research Bulletin*, 29, 345-353.
- Kiefer, S.W., Leach, L.R. y Braun, J.J. (1984). Taste agnosia following gustatory neocortex ablation: dissociation from odor and generality across taste qualities. *Behavioral Neuroscience*, 98, 590-608.
- Kiefer, S.W., Metzler, C.W. y Lawrence, G.J. (1985). Neocortical involvement in the acquisition and retention of learned alcohol aversions in rats. *Alcohol*, 2, 597-601.
- Kiefer, S.W. y Orr, M.R. (1992). Taste avoidance, but not aversion, learning in rats lacking gustatory cortex. *Behavioral Neuroscience*, 106, 140-146.
- Kiefer, S.W., Rusiniak, K.W. y García, J. (1982). Flavor, illness aversions: gustatory neocortex ablations disrupt taste but not taste-potentiated odor cues. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 96, 540-548.
- Koh, M.T. y Bernstein, I.L. (2005). Mapping conditioned taste aversion associations using c-Fos reveals a dynamic role for insular cortex. *Behavioral Neuroscience*, 119, 388-398.
- Kolakowska, L., Larue-Achagiotis, C. y Le Magnen, E.T.J. (1984). Effets comparés de la lésion du noyau latéral de l'amygdale sur la néophobie et l'aversion gustative conditionnée chez la rat. *Physiology and Behavior*, 32, 647-651.
- Lamprecht, R., Hazvi, S. y Dudai, Y. (1997). cAMP response element-binding protein in the amygdala is required for long-but not short-term conditioned taste aversion memory. *Journal of Neuroscience*, 17, 8443-8450.
- Lasiter, P.S. (1982). Cortical substrates of taste aversion learning: direct amygdalocortical projections to the gustatory cortex do not mediate conditioned taste aversion learning. *Physiological Psychology*, 10, 377-383.
- Louis-Sylvestre, J. (1976). Mechanisms of dietary selection in man: preferences and aversions. *Annales de la Nutrition et de l'alimentation*, 30, 331-339.
- Mackey, W.B., Keller, J. y van der Kooy, D. (1986). Visceral cortex lesion block conditioned taste aversions induced by morphine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24, 71-78.
- Manabe, Y. y Fushiki, T. (2002). Aversive sensation in the brain after eating unpalatable food. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 48(2), 81-88.
- Masaki, T. y Nakajima, S. (2005). Further evidence for conditioned taste aversion induced by forced swimming. *Physiology and Behavior*, 84, 9-15.
- Matsunami, H., Montmayeur, J.P. y Buck, L.B. (2000). A family of candidate taste receptors in human and mouse. *Nature*, 404, 601-604.
- McGaugh, J.L., Introini-Collison, I. B., Cahill, L., Munsoo, K. y Liang, K.C. (1992). Involvement of the Amygdala in Neuromodulatory influences on Memory Storage. En J.P. Aggleton (Ed.), *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction* (pp. 431-451). Wiley-Liss, Inc.
- Miranda, M.I., LaLumiere, R.T., Bue, T.V., Bermúdez-Rattoni, F. y McGaugh, J.L. (2003). Blockade of noradrenergic receptors in the basolateral amygdala impairs taste memory. *European Journal of Neuroscience*, 18, 2605-2610.
- Miranda, M.I. y 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 and Memory*, 11, 312-317.
- Morris, R., Frey, S., Kasambira, T. y Petrides, M. (1999). Ibotenic acid lesions of the basolateral, but not the central, amygdala interfere with conditioned taste aversion: Evidence from a combined behavioral and anatomical tract-tracing investigation. *Behavioral Neuroscience*, 113 (2), 291-302.
- Nachman, M. y Ashe, J.H. (1974). Effects of basolateral amygdala lesions on neophobia, learned taste aversions, and sodium appetite in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 87, 622-643.
- Nerad, L., Ramírez-Amaya, V., Ormsby, C.E. y Bermúdez-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.
- Norgren, R. (1978). Projections from the nucleus of the solitary tract in the rat. *Neuroscience*, 3, 207-218.
- Norgren, R. (1984). Central neural mechanisms of taste. En I. Darian-Smith (Ed.), *Handbook of physiology, Section I, The nervous system, Vol. III, Sensory processes, Part 2* (pp. 1087-1128). Bethesda: American Physiological Society.
- Ossenkopp, K.P. y Eckel, L.A. (1995). Toxin induced conditioned changes in taste reactivity and the role of the chemosensitive area postrema. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 19, 99-108.
- Parker, L.A. (2003). Taste avoidance and taste aversion: evidence for two different processes. *Learning and Behaviour*, 31(2), 165-172.
- Pennanen, L., Welzl, H., D'Adamo, P., Nitsch, R.M. y Gotz, J. (2004). Accelerated extinction of conditioned taste aversion in P301L tau transgenic mice. *Neurobiology of Disease*, 15, 500-509.
- Reilly, S. y Bornova, M.A. (2005). Conditioned taste aversion and amygdala lesions in the rat: a critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 1067-1088.
- Reilly, S., Grigson, P.S. y Norgren, R. (1993). Parabrachial nucleus lesions and conditioned taste aversion: evidence supporting an associative deficit. *Behavioral Neuroscience*, 107, 1005-1017.
- Riley, A.L. y Freeman, K.B. (2004). Conditioned taste aversion: a database. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 77, 655-656.
- Roldán, G. y Bures, J. (1994). Tetrodotoxin blockade of amygdala overlapping with poisoning impairs acquisition of conditioned taste aversion in rats. *Behavioral Brain Research*, 65, 213-219.
- Rollins, B.L., Stines, S.G., McGuire, H.B. y King, B.M. (2001). Effects of amygdala lesions on body weight, conditioned taste aversion, and neophobia. *Physiology and Behavior*, 72, 735-742.
- Sakai, N., Tanimizu, T., Sako, N., Shimura, T. y Yamamoto, T. (1994). Effects of lesions of the medial y lateral parabrachial nuclei on acquisition and retention of conditioned taste aversion. En K. Kurihara, N. Suzuki y H. Ogawa (Eds.), *Olfaction and taste*, XI (pp. 495-496). Tokyo: Springer-Verlag.
- Sakai, N. y Yamamoto, T. (1999). Possible routes of visceral information in the rat brain in formation of conditioned taste aversion. *Neuroscience Research*, 35, 53-61.
- Sandner, G. (2004). Lower animal conditioning studies help in the understanding of human memory and its disorders: the merits of conditioned taste, odor, and flavor aversion research. *The American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 286, 251-253.
- Sarinopoulos, I., Dixon, G.E., Short, S.J., Davidson, R.J. y Nitschke, J.B. (2006). Brain mechanisms of expectation associated with insula and amygdala response to aversive taste: Implications for placebo. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20, 120-132.
- Scalera, G. (2002). Effects of conditioned food aversions on nutritional behavior in humans. *Nutritional Neuroscience*, 5(3), 159-188.
- Scalera, G., Spector, C.A. y Norgren, R. (1995). Excitotoxic lesions of the parabrachial nuclei prevent conditioned taste aversion and sodium appetite. *Behavioral Neuroscience*, 109, 997-1008.
- Schafe, G.E. y Bernstein, I.L. (1996). Forebrain contribution to the induction of a brainstem correlate of conditioned taste aversion: I. The amygdala. *Brain Research*, 741, 109-116.

- Schafe, G.E. y Bernstein, I.L. (1998). Forebrain contribution to the induction of a brainstem correlate of conditioned taste aversion: II. Insular (gustatory) cortex. *Brain Research*, 800, 40-47.
- Schafe, G.E., Fitts, D.A., Thiele, T.E., LeDoux, J.E. y Bernstein, I.L. (2000). The induction of c-Fos in the NTS after taste aversion learning is not correlated with measures of conditioned fear. *Behavioral Neuroscience*, 114, 99-106.
- Shapiro, R.E. y Miselis, R.R. (1985). The central neural connections of the area postrema of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 234, 344-364.
- Sparkes, S., Grant, V.L. y Lett, B.T. (2003). Role of conditioned taste aversion in the development of activity anorexia. *Appetite*, 41, 161-165.
- Spector, A.C. (1995). Gustatory function in the parabrachial nuclei: implications from lesion studies in rats. *Reviews in Neurosciences*, 6, 143-175.
- Spector, A.C., Breslin, P. y Grill, H.J. (1988). Taste reactivity as a dependent measure of the rapid formation of conditioned taste aversion: a tool for the neural analysis of taste-visceral associations. *Behavioral Neuroscience*, 102, 942-952.
- Spector, A.C., Norgren, R. y Grill, H.J. (1992). Parabrachial gustatory lesions impair taste aversion learning in rats. *Behavioral Neuroscience*, 106, 147-161.
- Spray, K.J. y Bernstein, I.L. (2004). Afferent and efferent connections of the parvicellular subdivision of iNTS: defining a circuit involved in taste aversion learning. *Behavioural Brain Research*, 154, 85-97.
- St. John, S.J., Pour, L. y Boughter, J.D. (2005). Phenylthiocarbamide produces conditioned taste aversion in mice. *Chemical Senses*, 30, 377-382.
- Tokita, K., Karadi, Z., Shimura, T. y Yamamoto, T. (2004). Centrifugal inputs modulate taste aversion learning associated parabrachial neuronal activities. *Journal of Neurophysiology*, 92, 265-279.
- Touzani, K., Taghzouti, K. y Velley, L. (1997). Increase of the aversive value of taste stimuli following ibotenic acid lesion of the central amygdaloid nucleus in the rat. *Behavioral Brain Research*, 88, 133-142.
- Tsukamoto, G. y Adachi, A. (1994). Neural responses of rat area postrema to stimuli producing nausea. *Journal of Autonomic Nervous System*, 49, 55-60.
- Van der Kooy, D. y Koda, L.Y. (1983). Organization of the projections of a circumbentricular organ: the area postrema in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 219, 328-338.
- Welzl, H., D'Adamo, P. y Lipp, H.P. (2001). Conditioned taste aversion as a learning and memory paradigm. *Behavioral Brain Research*, 125, 205-213.
- Wang, X., Thomas, S.D. y Zhang, J. (2004). Relaxation of selective constraint and loss of function in the evolution of human bitter taste receptor genes. *Human Molecular Genetics*, 13, 2671-2678.
- Yamamoto, T. (1993). Neural mechanism of taste aversion learning. *Neuroscience Research*, 16, 181-185.
- Yamamoto, T. (1994). A neural model for taste aversion learning. En K. Kurihara y N. Suzuki (Eds.), *Olfaction and taste, XI* (pp. 471-474). Tokyo: Springer-Verlag.
- Yamamoto, T., Azuma, S. y Kawamura, Y. (1981). Significance of cortical-amygdalar-hypothalamic connections in retention of conditioned taste aversion in rats. *Experimental Neurology*, 74, 758-768.
- Yamamoto, T., Azuma, S. y Kawamura, Y. (1984). Functional relations between the cortical gustatory area and the amygdala: electrophysiological and behavioral studies in rats. *Experimental Brain Research*, 56, 23-31.
- Yamamoto, T. y Fujimoto, Y. (1991). Brain mechanisms of taste aversion learning in the rat. *Brain Research Bulletin*, 27, 403-408.
- Yamamoto, T., Fujimoto, Y., Shimura, T. y Sakai, N. (1995a). Conditioned taste aversion in rats with excitotoxic brain lesions. *Neuroscience Research*, 22, 31-49.
- Yamamoto, T., Matsuo, R., Fujimoto, Y., Fukunaga, I., Miyasaka, A. y Imoto, T. (1991). Electrophysiological and behavioral studies on the taste of umami substances in the rat. *Physiology and Behavior*, 49, 919-925.
- Yamamoto, T., Shimura, T., Sakai, N. y Ozaki, N. (1994a). Representation of hedonics and quality of taste stimuli in the parabrachial nucleus of the rat. *Physiology and Behavior*, 56, 1197-1202.
- Yamamoto, T., Shimura, T., Sako, N. y Sakay, N. (1995b). c-fos immunohistochemical study on brainstem mechanisms of conditioned taste aversion in the rat. *Abstracts of the Fourth IBRO Congress at Kyoto*, 393.
- Yamamoto, T., Shimura, T., Sako, N., Yasoshima, Y. y Sakai, N. (1994b). Neural substrates for conditioned taste aversion in the rat. *Behavioural Brain Research*, 65, 123-137.
- Yasoshima, Y., Yamamoto, T. y Kobayashi, K. (2005). Amygdala-dependent mechanisms underlying memory retrieval of conditioned taste aversion. *Chemical Senses*, 30, 158-159.
- Zald, D.H., Lee, J.T., Fluegel, K.W. y Pardo, J.V. (1998). Aversive gustatory stimulation activates limbic circuits in humans. *Brain*, 121, 1143-1155.
- Zald, D.H., Hagen, M.C. y Pardo, J.V. (2002). Neural correlates of tasting concentrated quinine and sugar solutions. *Journal of Neurophysiology*, 87, 1068-1075.
- Zald, D.H. y Pardo, J.V. (2000). Cortical activation induced by intraoral stimulation with water in humans. *Chemical Senses*, 25, 267-275.

(Artículo recibido: 31-7-2006; aceptado: 30-4-2007)