



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**Luchar o correr: participación
de la corteza insular posterior
en el conflicto motivacional**

TESIS

Que para obtener el título de

Licenciado en Psicología

P R E S E N T A

Axel Guillermo Rivera Bolaños

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Francisco Sotres Bayón

REVISORA DE TESIS

Dra. Carolina Escobar Briones

Ciudad Universitaria, CDMX, 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo se realizó bajo la dirección del Dr. Francisco Sotres Bayón en conjunto con la Dra. Leticia Ramírez Lugo en el laboratorio AL-303 de la División de Neurociencias del Instituto de Fisiología Celular de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Esta tesis forma parte del proyecto de investigación apoyado por el donativo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, PN2463), así como de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM, IN205417 y IN214520) y “The International Brain Research Organization (Return Home fellowship)” para Francisco Sotres Bayón.

A mi hermana por todo su apoyo y amor...

Agradecimientos académicos

A la Dra. Leticia Ramírez Lugo

Por guiarme y apoyarme en todo momento durante la realización de ese proyecto. Agradezco toda la asesoría teórica y técnica por la que pude aprender tanto. Además, por ser una gran maestra y amiga que facilitó mucho mi formación como psicólogo y neurocientífico. Por impulsarme a seguir trabajando y no dejarme a un lado. Por todo, agradezco infinitamente poder trabajar contigo. Muchas gracias, Lety.

Al laboratorio del Dr. Sotres

Agradezco al Dr. Francisco y a su grupo de investigación por hacerme parte de su trabajo, por su ayuda y por los valiosos comentarios y sugerencias que hicieron que este trabajo evolucionara.

Al comité sinodal

Al Dr. Antonio Paulino Zainos Rosales, Dra. Carolina Escobar Briones, Dr. David Natanael Velázquez Martínez y el Dr. Óscar Prospero García por sus valiosos comentarios que enriquecieron esta tesis.

Al Instituto de Fisiología Celular

Por brindarme los espacios para realizar los experimentos que hicieron posible este trabajo. Agradezco a todas y todos los trabajadores que hacen funcionar al instituto todos los días. Particularmente quiero agradecer a Daniela Rodríguez de la unidad de histología por el apoyo brindado para terminar este trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Por darme acceso a la educación que me hizo formarme como Psicólogo.

Agradecimientos personales

A mi hermana

Ossiris, gracias por siempre estar a mi lado y apoyarme incondicionalmente en todo. Gracias por todos los sacrificios que hiciste por mi y por mi formación académica. Por ayudarme a cumplir mis metas y motivarme a no rendirme a pesar de las dificultades. Sin ti, no habría sido posible nada.

A Fernando

Por estar a mi lado en los momentos difíciles permitiendo que yo pudiera continuar con la academia. Por escucharme siempre y ayudarme a salir adelante. Sin ti y tu mamá, no habría podido terminar este proceso. Además, por realizar todos los dibujos de este trabajo que quedaron increíbles.

A mi abuelita

Por brindarme ayuda siempre que la necesitaba y por darme un espacio de confianza en todo momento. Por procurarme y cuidar de mi siempre te voy a estar agradecido.

A mi hermano

Por ayudarme y estar presente en toda mi vida.

A Kary

Por ser una gran amiga de toda la vida y ayudarme incondicionalmente en todo momento.

A mis perritos

Roxie, Tobías, Boster y Bagheera fueron un gran apoyo emocional en mi vida y me ayudaron a darle un sentido a mantenerme bien y avanzar siempre.

A Brenda

Por cuidar de mi desde que te conocí en la facultad. Siempre voy a recordar todos los momentos que pasamos juntos y te agradezco por apoyarme cuando te necesitaba.

A mis amigas de la facultad

Mafer, Made, Feri, Pawi y Shellye por acompañarme en mi travesía por la facultad de Psicología y quedarse conmigo para toda la vida. Les agradezco su ayuda y su amistad.

A Ana

Por apoyarme y comprenderme siempre que podías desde que te conocí en el laboratorio. Me ayudaste mucho a terminar este trabajo.

A las ratas

Por su sacrificio que ha llevado a la ciencia a grandes descubrimientos.

Índice

Contenido

<i>Resumen</i>	9
<i>Lista de abreviaturas</i>	11
<i>Introducción</i>	12
Placer y Miedo	13
Innato o Aprendido	15
Respuestas apetitivas.....	17
Respuestas de evitación.....	19
Conflicto Motivacional	22
El cerebro en el conflicto motivacional	26
Corteza Insular	28
<i>Planteamiento del problema</i>	33
Pregunta de investigación.....	33
Hipótesis.....	33
Objetivo general.....	33
<i>Materiales y Métodos</i>	34
Sujetos.....	36
Cirugía	37
Entrenamiento conductual	37
Infusión farmacológica	40
Histología.....	41
Análisis	41
<i>Resultados</i>	42

Experimento de conflicto CIP	42
Experimento de no conflicto CIP	45
Experimento de conflicto CIA.....	50
<i>Discusión</i>	53
La CIP previene el acto de ir por una recompensa ante el conflicto de dos motivaciones opuestas.	53
CIP en la expresión e inhibición del miedo.....	54
¿Es la CIP una estructura importante en la elección de la respuesta ante el conflicto cuando hay elementos únicamente aprendidos o únicamente innatos?	57
Corteza insular posterior y anterior	59
CIP y desórdenes de ansiedad.....	60
Al día con el conflicto motivacional	61
<i>Conclusión</i>	63
<i>Bibliografía</i>	64

Resumen

Para los organismos es de gran importancia evitar los estímulos aversivos que ponen en riesgo la supervivencia, así como acercarse a los estímulos apetitivos que les benefician. Sin embargo, estos estímulos no se encuentran aislados. Se encuentran juntos generando competencias entre las conductas de acercamiento y de evitación, algo que se conoce como conflicto motivacional. En muchos casos, en este conflicto los organismos tienen que evitar acercarse a un estímulo apetitivo debido a que el riesgo es muy alto. En otros casos, un animal se puede ver beneficiado si afronta su miedo y busca la recompensa. No obstante, a nivel de sistema nervioso el estudio se enfoca de manera individual a las respuestas de acercamiento y de evitación por separado. Por lo que se desconoce mucho sobre lo que ocurre cuando estas respuestas están presentes al mismo tiempo en conflicto. Una estructura que llama la atención dentro de este campo por su contribución a respuestas de búsqueda de recompensa, de miedo y de toma de decisiones, es la Corteza Insular (CI). Estas características convierten a la CI en una estructura que podría participar en la regulación del control de la conducta cuando existe un conflicto motivacional. Asimismo, se ha sugerido que la porción anterior de la CI (CIA) está más involucrada en las respuestas apetitivas, mientras que la porción posterior (CIP) es la parte que podría estar más involucrada en la expresión e inhibición del miedo. Para estudiar esto, se evaluó en una tarea donde se modela un conflicto motivacional, si la desactivación temporal de la CI (posterior o anterior) participa en afrontar el miedo por obtener una recompensa, en donde existen dos estímulos que generan respuestas opuestas (evitación y aproximación). De manera interesante aquellos animales con la actividad de la CIP inhibida resuelven el conflicto motivacional acercándose a la recompensa más rápido en comparación con los animales del grupo control. Además, este resultado no se explica por un posible efecto de la desactivación sobre la evocación del miedo, puesto que en una tarea donde no existe el conflicto motivacional no se observan diferencias. De la misma manera, la desactivación de la CIA no tuvo ningún efecto en el conflicto motivacional. En conjunto, nuestros resultados sugieren que la

corteza insular posterior, pero no la anterior, previene la búsqueda de una recompensa ante una amenaza.

Lista de abreviaturas

Corteza insular (CI)

Corteza insular posterior (CIP)

Corteza insular anterior (CIA)

Amígdala (AMI)

Núcleo acumbens (NA)

Núcleo acumbens core (Nac)

Corteza prefrontal (CPF)

Corteza prelímbica (PL)

Corteza infralímbica (IL)

Área tegmental ventral (ATV)

Introducción

Los organismos se encuentran rodeados por cientos de estímulos en su medio ambiente día a día. Sin embargo, cada animal es capaz de filtrar la información relevante de su entorno porque sería imposible atender a tantos estímulos existentes a la vez. Pongamos un ejemplo. Recuerde la última vez que salió de casa para ir al trabajo, escuela o cualquier lugar. Tan sólo al poner un pie en el exterior de casa, ¿recuerda cuantas personas había?, ¿podría mencionar cuántos carros había, dando detalle de la marca y color de cada uno?, ¿sería capaz de describir al menos 5 sonidos presentes en ese momento? En la actualidad, se ha estudiado cómo hace el cerebro para procesar la información que llega del exterior y dar respuestas que lleven a la supervivencia. Algunas de las respuestas que más se han estudiado no sólo por estar presentes en muchos organismos, sino por tener un gran valor de adaptación, son las respuestas ante situaciones recompensantes o ante situaciones aversivas (respuestas apetitivas o de evitación). De manera más interesante, se ha descrito que el cerebro es capaz de asignar un valor emocional a los estímulos que se presentan en el ambiente. Lo que permite a los organismos buscar los estímulos recompensantes mientras que tratan de evitar aquellos estímulos que resulten en situaciones aversivas (Bravo-Rivera & Sotres-Bayon, 2020). Es muy fácil pensar en ejemplos en la naturaleza sobre situaciones con consecuencias recompensantes o aversivas. Hay que imaginar que cuando un animal se encuentra hambriento y busca comida para satisfacerse, seguramente el alimentarse será una situación muy recompensante. Y si pensamos en el lado contrario, se debe imaginar un animal en peligro de ser devorado por un depredador, lo más seguro es que intente alejarse de la situación aversiva. De esta manera, al pensar en un organismo en busca de alimento o a punto de huir del peligro, es coherente describir que se encuentra “motivado” para ello. Es decir, dirigirá su conducta hacia la búsqueda de alimento o el afrontar el peligro. Para entender mejor este proceso, podemos referirnos a los conceptos clásicos del conductismo de Skinner en donde se habla de una Operación de establecimiento (Michael, 1993). Una operación de establecimiento es cuando un animal se encuentra dispuesto a recibir un entrenamiento. Pensemos en una caja de condicionamiento operante, un

instrumento de laboratorio empleado para estudiar o analizar la conducta en animales. En este caso se busca entrenar a una rata a presionar una palanca para recibir alimento. Hay que remarcar que en este tipo de entrenamiento se busca que el alimento promueva la conducta de palanquear. Así entonces, se dice que una rata está en operación de establecimiento cuando se encuentra hambrienta. En otras palabras, se encuentra motivada.

A continuación, se hará una breve descripción de los elementos que juegan un papel importante en los conflictos motivacionales cuando hay dos estímulos que generan respuestas conductuales opuestas. Tendrá lugar una breve descripción histórica de los modelos teóricos que se han propuesto para acercarse al estudio de lo que conocemos como placer y miedo. Se abordará el origen del tipo de respuesta, aprendida e innata. Así mismo se describirán las características de las respuestas apetitivas y las respuestas de miedo

Placer y Miedo

Las respuestas apetitivas y de evitación no son un objeto de estudio actual. De hecho, se ha reflexionado sobre lo entendido como miedo y el placer desde los primeros tiempos de la filosofía, ya en Homero encontrábamos a *phobos* (miedo) que retiraba a Ares de las batallas (Domínguez, 2003). Después, con el nacimiento de las corrientes de pensamiento en Grecia, Platón enuncia que el placer es una de las más importantes razones para hacer algo pues todo lo que cubre una necesidad ocasiona placer, enfatizando la relación entre dolor y placer (Fletcher, 2018). Posteriormente surgieron algunas escuelas helénicas, como la cirenaica, cuya ética apostaba por el placer inmediato, y la epicúrea, que buscaba aproximarse al placer, al tiempo que evitaba el dolor, no solo físico, sino aquel causado por el miedo (Parry, 2018). En la actualidad se toma al placer como uno de los mayores procesos evolutivos ya que llevó a los organismos a buscar el bienestar y así sobrevivir (Berridge & Kringelbach, 2015). Mientras que el miedo es entendido ya sea como un estado humano subjetivo que representa una emoción individual, o como un conjunto de comportamientos defensivos de supervivencia cuando se encuentra una amenaza presente (Mobbs et al., 2019). Además, se han hecho múltiples

estudios sobre cómo funcionan el miedo y el placer en el cerebro, desde estudios con animales hasta imagenología cerebral en personas, así como los mecanismos que promueven el miedo o el placer (Berridge & Kringelbach, 2015a; Mobbs et al., 2019) De la misma manera se ha estudiado, además de los procesos inherentes a los organismos, algunas propiedades de los estímulos en sí. Por ejemplo, si un estímulo genera respuestas aprendidas o respuestas innatas. Otra cualidad que se ha estudiado es la saliencia de un estímulo, que es, la cualidad de un estímulo de destacar entre los demás. Más recientemente, también se han estudiado los estímulos con relación a lo que aprendemos sobre ellos. Por ejemplo, si aprendemos algo aversivo de un estímulo, trataremos de evitarlo. A este valor “emocional” que obtiene un estímulo se la he denominado valencia. Esto se refiere al grado en el que algo es placentero o reforzante (valencia positiva) o aversivo (valencia negativa). Estas valencias se dan a un estímulo presente en el ambiente que resulta en una conducta de acercamiento o de evitación según sea el caso (Tye, 2018). Es decir, en un lenguaje matemático, el valor de un estímulo se puede referir a cualquier número entero a lo largo de un espectro continuo, mientras que la valencia se refiere sólo al signo de ese número entero: a manera de un código binario (positivo o negativo) (Tye, 2018). Así, a lo largo del tiempo, los atributos otorgados a los estímulos que nos rodean han sido basados en las emociones o estados emocionales de cada sujeto, pues desde Darwin con su “Teoría evolutiva de las emociones” (Darwin, 1872), en donde propuso que las emociones han evolucionado junto con el cerebro y el cuerpo en donde está implicado que las emociones que ayudan a la supervivencia están fuertemente conservadas. Pero ahora, la definición más simple de estas “emociones primitivas” es entendida como aquello que nos permite escapar de las amenazas y buscar las recompensas (Adolphs & Anderson, 2018). Sin embargo, un gran problema recae sobre el estudio de las emociones puesto que, para estudiarlas, incluso en humanos, no se cuenta con una medida cuantitativa que permita dar pauta de la realidad de estas ya que es un estado interno atribuido a estructuras mentales (Kay M. Tye, 2018). Además, existen cuestionamientos filosóficos sobre las emociones como si los animales poseen emociones, por ejemplo. Esto debido a que hasta las últimas décadas se

desconocía el funcionamiento del sistema nervioso y con ello, se ignoraba que existía un procesamiento cerebral sobre las emociones. Pero ahora, el estudio del procesamiento emocional en el cerebro avanza de manera exponencial en el campo de la psicología y las neurociencias.

Innato o Aprendido

Si bien, hoy en día los procesos de respuestas apetitivas y respuestas aversivas resultan un poco más sencillos de entender gracias a los estudios que existen, en la modernidad se han comenzado a estudiar otras particularidades de estos fenómenos. Una distinción importante cuando hablamos de estudios sobre este tipo de respuestas es lo innato y lo aprendido. Para entender mejor esta distinción pongamos algunos ejemplos. Hay que pensar en el condicionamiento clásico de Pávlov (Pavlov, 2010). Él observó que cuando les presentaba comida a los perros, estos tenían una respuesta de salivación. Posteriormente hizo tocar una campana cada vez que la comida se encontrara presente frente al perro. Al final, lo que observó es que el sonido solo de la campana desencadenaba la respuesta de salivación pues esta había sido asociada con el alimento. La comida por si sola es un estímulo que desencadena una respuesta apetitiva, ya que nadie le enseñó al perro a salivar cuando se encontraba la comida en frente. Es una respuesta innata. Pero sí se le enseñó a salivar en presencia del sonido una campana. Esto es una respuesta resultada del aprendizaje. Ahora imagine a una persona adulta con gusto por las bebidas alcohólicas, no es difícil pensar en el placer que esta persona siente al consumir dichas bebidas, pero ¿siempre le ocasionó placer el beber? Seguramente no, hay que pensar en la primera vez que probamos una bebida alcohólica, lo más probable es que fuera desagradable al gusto. Sin embargo, con el tiempo y con otros factores en juego, estas bebidas resultan en ocasionar placer, puesto que es algo que aprendimos. Lo mismo puede suceder con el café, tabaco, etcétera. Ahora pensemos en el lado opuesto, Las respuestas de evitación. Podemos referirnos al famoso ejemplo del pequeño Albert de John B. Watson y Rosalie Rayner (Watson & Rayner, 1920) en donde enseñan un bebé a tener miedo a estímulos que anteriormente no le ocasionaba mayor preocupación. La manera en que lo hicieron fue muy sencilla. Es bien sabido que a los bebés lactantes les

ocasiona miedo el escuchar ruidos intensos. Lo que Watson y Rayner hicieron fue mostrar objetos neutrales al bebé y al momento que dicho niño interactuara con esos objetos, se hacía sonar una barra metálica ocasionando miedo en el niño. Esto se hacía con la finalidad de generar un miedo aprendido. Después, el niño presentaba miedo a los estímulos sin la presencia del ruido ya que había asociado al estímulo con el ruido que le ocasionaba el miedo. Es decir, cuando algo que no ocasionaba una situación recompensante o aversiva y ahora sí lo hace, es algo aprendido. No está de más mencionar que los estímulos que generan respuestas apetitivas o de evitación de manera innata son aquellos que no fueron aprendidos. Por ejemplo, saciar la sed con agua. Además, los estímulos hacia los que tenemos motivaciones innatas o aprendidas pueden estar en convergencia constante durante toda la vida de un organismo.

Asimismo, si retomamos la teoría del condicionamiento de Skinner y otros estudios posteriores (Skinner, 1965 & Malott, 1996) que nos presentan a las contingencias de Reforzamiento y Castigo como un mecanismo adaptativo, que permite a los organismos utilizar el aprendizaje para figurar una respuesta ante nuevos problemas en el ambiente. Podemos entender de mejor manera los mecanismos que permiten acercarnos a las recompensas y alejarnos de las amenazas, desde la relación entre la conducta y los estímulos aprendidos o las respuestas innatas. Dado esto, si tenemos una conducta de acercamiento, suponemos la existencia de un estímulo con una valencia positiva. Es decir, se obtiene una recompensa (a través del aprendizaje) o una situación de placer (respuestas innatas) al interactuar con dicho estímulo y, si regresamos a este estímulo y la situación recompensante o placentera regresa, la probabilidad de querer acercarnos cuando este estímulo se encuentre presente aumentará, dando como resultado, respuestas apetitivas. Pero ¿qué sucede si la situación que provoca este estímulo no es apetitiva sino todo lo contrario, un estímulo que provoca una situación aversiva? Entonces diríamos que tiene una valencia negativa que, en un organismo sano, la situación aversiva provocaría una conducta de evitación pues ningún organismo desea acercarse a algo que le ocasiona malestar o miedo. Al igual que las respuestas apetitivas, habrá estímulos que naturalmente generen respuesta de evitación. En el caso del

aprendizaje si esta situación de aversión se vuelve a presentar al volver a interactuar con dicho estímulo, lo más probable es que dejemos de acercarnos cada vez que este estímulo se encuentre presente en el ambiente. Así, cada que una situación aversiva disminuye la probabilidad de que una conducta ocurra, estamos hablando de Castigo que se consigue a través del aprendizaje (Malott, 1996). Esto, en conjunto con otros tipos de aprendizaje como el condicionamiento clásico o los fenómenos innatos, nos permiten tener una aproximación más clara al estudiar los fenómenos que envuelve el acercarse o alejarse ante un estímulo específico (McNally, 2021).

Respuestas apetitivas

Imagine una situación en donde se haya sentido inmensamente feliz. Podría pensar en el día que tenía mucha hambre, llegó a casa y se encontró con su comida favorita esperándole ¿Qué sintió? Seguramente se sintió diferente antes y después de comer. Digamos que eso es una situación recompensante. Este fenómeno tiene su base en el bien conocido “sistema de recompensa”, un sistema neurobiológico conformado por diversas estructuras y circuitos cerebrales relacionado a todo aquello que contenga un componente hedónico o placentero (Berridge & Kringelbach, 2015). En 1950, los investigadores James Olds y Peter Milner descubrieron que al implantar electrodos en ratas y dejar que estas se autoestimulen eléctricamente mediante una palanca, en ciertas áreas del cerebro, la conducta de presionar dicha palanca se ve aumentada. Lo que llevó a confirmar que existen regiones específicas para controlar las respuestas apetitivas (Olds & Milner, 1954). Hoy día, con estudios consecuentes, sabemos que este “placer” está mediado, entre otros, por un sistema mesoencefálico dopaminérgico dentro del cerebro (Carlson, 2018). Para nosotros es común escuchar que la dopamina es un neurotransmisor encargado de darnos la experiencia del placer. Pero esto no era bien conocido hasta que, en diversos experimentos parecidos al experimento de Olds y Milner, se empleaba un antagonista o bloqueador dopaminérgico que cesaba la conducta de palanqueo. De la misma manera, con ratas hambrientas que palanquean para obtener comida, los antagonistas de dopamina disminuyen la conducta apetitiva o de búsqueda. El sistema dopaminérgico se origina dentro del

área tegmental ventral (ATV), mejor conocida como VTA por sus siglas en inglés. Está localizada en el Mesencéfalo y está conectada de manera importante con el Núcleo Accumbens (Nac), que forma parte del estriado ventral, entre otras estructuras como la amígdala (AMI). Además, se ha visto mediante estudios de imagenología que estas estructuras son compartidas entre diferentes especies, incluyendo al ser humano (Berridge & Kringelbach, 2015). De hecho, la evidencia hasta hoy ha demostrado que en estudios con drogas y de autoadministración, el circuito dopaminérgico que va del VTA al Nac es el encargado de dar los estímulos recompensantes como el alimento (Fields et al., 2007; Leyton et al., 2007). Asimismo, se sabe que las conexiones cerebrales del Nac con la corteza motora, premotora, motora suplementaria y otras estructuras como la corteza prefrontal, permite una respuesta motora apetitiva para acercarse a un estímulo recompensante (Carlson, 2014). Sin embargo, estudios posteriores se han enfocado en el papel homeostático que juegan los estímulos apetitivos para un organismo. Hasta ahora hemos hablado de como se ve elevado el nivel de dopamina cuando una rata hambrienta palanquea por comida. Pero en un sistema ecológico no es tan simple como eso. Cuando un organismo se encuentra dispuesto a forrajear (ir en búsqueda de alimento), hay cosas en juego como el nivel de hambre, el valor hedónico de la comida que se encuentre, el esfuerzo que se debe realizar para obtener el alimento, etcétera. Pero pueden existir más factores dentro del forrajeo. Con esta información, las aproximaciones hacia el estudio de la búsqueda de recompensa se han ido hacia estructuras en el cerebro asociadas con fenómenos afines al forrajeo y al balance de energía del organismo. Algunas áreas responsables de esto se encuentran dentro del hipotálamo, estructura ampliamente asociada a las conductas motivadas (Gentry, 2018). Un claro ejemplo de esto es cuando al estimular eléctricamente el área perifornical del hipotálamo se observa un efecto reforzante. Asimismo, este efecto reforzante se incrementa cuando se estimula en un animal con una pérdida de peso. Es decir, el efecto “hedónico” ocasionado por la estimulación eléctrica es mayor cuando un organismo se encuentra en una necesidad incrementada de alimento (Shizgal, 1997 & Shizgal, 2001). En este sentido, se ha observado dentro del laboratorio que cuando un

organismo da una respuesta de acercamiento, se pueden ver activadas diferentes regiones en el cerebro. Algunas asociadas a eventos placenteros como la vía VTA al Nac y la corteza prefrontal, otras áreas involucradas en la búsqueda de alimento como el hipotálamo y diferentes estructuras asociadas a la búsqueda de una recompensa.

Respuestas de evitación

Para pensar en respuestas de evitación tenemos que situarnos en un momento de la vida que haya puesto nuestra integridad en riesgo de amenaza. Imagine que alguien en la calle le señala que tiene una araña gigante en el hombro ¿Qué sentiría? Seguramente sentiría cambios en su cuerpo. Es probable que el latir del corazón se acelere o que los sentidos se agudicen. Seguramente se paralizaría o se congelaría del pavor. El miedo, de igual manera que el placer, es un estado subjetivo de un organismo que suponemos mediante la expresión de conductas. Sin embargo, es definido funcionalmente como una emoción que sirve como mecanismo de defensa ante una amenaza en el ambiente. Asimismo, se estudian las respuestas de evitación en función de las conductas del organismo (Adolphs, 2013). El miedo se caracteriza por mostrar diferentes respuestas en función de la especie o el contexto, de acuerdo con qué resulta más adaptativo en un momento dado. Estas respuestas pueden ser pasivas o activas y activan diferentes sistemas fisiológicos y conductuales. Como en el ejemplo inicial, las respuestas pasivas son de congelamiento o inmovilización. Estas respuestas suelen ser utilizadas para “pasar desapercibido”. Por su lado, las respuestas activas son las que caracterizan la huida del peligro (Steimer, 2002).

En 1937 los investigadores Klüver y Bucy (Klüver H, 1937) realizaron estudios con monos Rhesus en donde lesionaban el lóbulo temporal y los monos reducían su respuesta de evitación o miedo a serpientes. Esta investigación dio hincapié para los estudios de los mecanismos cerebrales relacionados a este tipo de conductas. Después de los trabajos de Klüver y Bucy, se hicieron diferentes lesiones en estructuras dentro del lóbulo temporal. Por ejemplo, Weiskrantz (Weiskrantz, 1956) descubrió que la AMI fue la estructura responsable de reducir las respuestas de

miedo de los monos ante serpientes. Hoy en día se sabe que la AMI es la estructura más importante cuando se habla de memorias de miedo ya que, se ha observado involucrada durante la adquisición, expresión e incluso durante la extinción de estas memorias (Maren & Quirk, 2004). Esto se observó claramente en los estudios de Blanchard & Blanchard (Blanchard & Blanchard, 1972) en donde al lesionar la AMI en ratas, estas tuvieron una disminución de las respuestas de miedo como congelamiento o inmovilización ante estímulos naturalmente aversivos como un gato y ante estímulos aprendidos como un tono asociado a un choque eléctrico en las patas. De la misma manera Helmstetter y Bellgowan (1994), en un condicionamiento clásico de miedo, inactivaron temporalmente la misma estructura antes de la adquisición del entrenamiento y después de la adquisición durante la prueba. En ambos casos observaron una reducción significativa de las respuestas de miedo. Sin embargo, es erróneo pensar que el control de las respuestas de evitación o de miedo sólo está regulado por una estructura y nada más. En la actualidad se han estudiado otras estructuras que pueden estar procesando la información relacionada a las memorias de miedo. Una región importante para regular la expresión de miedo es la corteza prefrontal medial, particularmente la corteza prelímbica (PL) que, además, se encuentra conectada con la AMI y la corteza infralímbica (IL) que ayuda a inhibir el miedo (Sotres-Bayon & Quirk, 2010). Asimismo, existen áreas específicas para la expresión del miedo, como la materia gris periacueductual que permite la inmovilización (Maren and Quirk 2004, Sotres-Bayon, Cain et al. 2006).

Cuando nos referimos al miedo, usualmente pensamos en respuestas de alejamiento y evitación. Y aunque ciertamente es una ventaja adaptativa evitar las cosas en el ambiente que ponen en riesgo la vida, muchas veces resulta innecesario o desadaptativo huir de ciertas cosas. Por ello, regular la expresión del miedo puede ser un mecanismo adaptativo y esto puede ocurrir de dos maneras. La primera de ellas es la extinción del miedo pasiva. La extinción es definida como la interrupción del reforzamiento (ya sea contingencia de castigo o reforzamiento) de una respuesta previamente reforzada que hace que dicha respuesta disminuya. Como en el experimento de Watson y Rayner (1920) explicado anteriormente, en donde realizan

un aprendizaje de miedo en un niño y posteriormente, extinguen este miedo al dejar de reforzar la conducta. Esto puede ser útil en momentos de la vida diaria como cuando dejamos de marcar el número de celular del amigo que nunca contesta o cuando dejamos de esperar al transporte que siempre tarda en pasar (Mallot, 1996). Particularmente en el miedo, cuando un perro inicialmente les tiene miedo a las personas, al tener que vivir en una familia, resultaría totalmente desadaptativo mantener el miedo latente. Por ello, las conductas de evitación se irán extinguiendo al dejar de reforzarse. Al principio, se creía que la extinción era un proceso de olvido. Sin embargo, más recientemente se ha sugerido que es un aprendizaje nuevo. Esto se basa en que se han descrito mecanismos cerebrales específicos que permiten la adquisición de la memoria de extinción. Una estructura bien estudiada en este campo, cómo ya se mencionó anteriormente, es la AMI. Particularmente en la extinción, se ha estudiado que la amígdala basolateral es importante en la regulación de la adquisición de la extinción (Sotres-Bayon, 2004). Asimismo, se ha estudiado específicamente que la corteza prefrontal medial, en particular la IL, es un área de suma importancia en la extinción del miedo. Esto se evaluó en un experimento donde se entrenaba a ratas a extinguir el miedo adquirido en un condicionamiento de miedo y sólo aquellas ratas que tenían lesionadas la IL, eran incapaces de recordar el entrenamiento de extinción (Sotres-Bayon, 2010). Por supuesto, se sugiere que la comunicación entre estas estructuras puede ser uno de los mecanismos principales en la regulación de la extinción del miedo.

En general, se ha hablado de cómo los organismos aprenden gradualmente que un estímulo ya no es aversivo y se inhibe la expresión del miedo de manera pasiva. Pero esto depende de la presentación y ausencia de estímulos en el ambiente. Sin embargo, se ha estudiado que el miedo se puede inhibir de manera activa. Es decir, la conducta del animal de evitación es lo que inhibe la expresión del miedo. Pongamos un ejemplo. Vladimir Bechterev fue un estudioso del aprendizaje asociativo, al igual que Pavlov. Particularmente realizó un experimento con personas en donde entrenaba a asociar una señal (un tono o una luz) con una descarga eléctrica en un dedo. En los primeros ensayos las personas quitaban el dedo al momento del choque. Pero al pasar de los ensayos, las y los participantes

comenzaban a quitar el dedo con la presentación de la señal que precedía el choque. Es decir, evitaban de manera activa el estímulo aversivo al aprender que había una señal que lo precedía (Domjan, 2010., Vila-Carranza, 2020). De igual manera que en la extinción, en la evitación del miedo también participa de manera importante la comunicación entre la AMI y la corteza prefrontal medial. De hecho, se ha estudiado cómo la comunicación inhibitoria de la IL hacia la parte central de la AMI facilita la conducta de evitación (Fonberg, 1965., Lazaro-Muñoz, 2010, Moscarello, 2013). Asimismo, resulta interesante cómo los organismos son capaces de evitar de manera activa el miedo con tal de obtener una recompensa.

Conflicto Motivacional

Como hemos observado, las situaciones aversivas o apetitivas guían nuestra conducta hacia estímulos que son “buenos” para nosotros y nos alejan del peligro. Sin embargo, estos estímulos no se encuentran disponibles de manera individual separados del resto de la naturaleza. Además, estos estímulos pueden generar de manera innata respuestas aversivas o apetitivas, o pueden existir otros estímulos de los que hayamos aprendido y otorgado una valencia positiva o negativa. Por ello, muchas veces tenemos que tomar decisiones entre varios estímulos. Para esto, hay muchos ejemplos en la vida diaria. Basta con pensar en la hora de la comida, no existe un solo alimento disponible para comer. La mayoría de las veces tenemos que tomar una decisión para finalmente elegir qué alimento consumir. Así, podemos tomar decisiones entre estímulos con diferentes características. En el ejemplo anterior estaríamos decidiendo entre estímulos que son positivos para nosotros. En donde ambos tienen una valencia positiva. Es decir, si elegimos entre una pera y una manzana, sabemos que ambos estímulos nos ocasionan placer, pero nos basamos en otras características particulares para elegir uno. Por otro lado, también podría existir una situación en que tengamos que elegir entre dos estímulos con una valencia negativa. Por ejemplo, si nos ofrecen dos comidas que no nos gustan, pero debemos elegir una. Basaríamos nuestra decisión en algunos factores como qué comida nos disgusta menos, por ejemplo. Asimismo, existen situaciones en donde tenemos que tomar una decisión entre un estímulo con una valencia positiva y un estímulo con una valencia negativa, generando un conflicto.

Al hablar de un conflicto, se puede referir a varios tipos de conflictos. La conducta está guiada por los estímulos presentes en el ambiente, de los cuales aprendemos y predecimos nuestra conducta con base en ellos. Por ello, cuando existe una incongruencia entre una conducta guiada y el estímulo, se habla de un conflicto. Por ejemplo, el efecto “stroope” en donde, existe una interferencia en la conducta de leer guiada por el estímulo de letras. Este es un clásico ejemplo de un conflicto en donde se muestra en palabras los nombres de diferentes colores, coloreadas con colores distintos a los de la palabra (e.g., la palabra ROJO está escrita con color azul). En esta tarea, las y los participantes tardan gran tiempo de resolución al sufrir de esta incongruencia semántica (Littman et al., 2019). Un conflicto motivacional se genera cuando se produce una competencia entre dos respuestas que son incompatibles entre sí. Esto es, cuando un organismo tiene que tomar una decisión entre seguir una motivación hacia un estímulo positivo o una motivación hacia un estímulo negativo (Milner, 1944). Entonces si buscamos modelos en la naturaleza para entender un conflicto motivacional, podríamos referirnos al clásico ejemplo donde una joven cebra se encuentra sedienta. Pensemos que lleva un largo tiempo sin tener agua y está realmente necesitada. En su búsqueda de agua, al encontrarse con un río se percata de que dentro hay un cocodrilo hambriento que comparte la necesidad de satisfacerse. Se encuentra ante dos estímulos muy fuertes, uno de ellos que le ocasiona un miedo innato incesante porque pone en riesgo su vida que, además, despierta la motivación de huir o evitarlo. Y otro que le puede brindar una recompensa extrema que, considerando lo necesitada que está, la motivación de saciar su necesidad es muy alta. ¿Qué decisión debería tomar la cebrilla? Existen 2 salidas fáciles: ir a consumir el agua arriesgando su vida y afrontando el miedo o aguantar la sed incontrolable que tiene y sucumbir ante la situación. Es decir, sólo puede acercarse o evitar la situación. Ahora pensemos que en el río que se encuentra la cebrilla no hay cocodrilos ni amenaza alguna visible, la decisión de tomar agua sería totalmente simple. Con esto, podemos entender a dicho conflicto como una decisión necesaria entre dos cosas: una conducta de acercamiento influenciada por un estímulo positivo y una conducta de miedo o evitación influenciada por un estímulo negativo. Es importante remarcar que ambos estímulos (positivo y

negativo) deben estar en equilibrio para generar una competencia ya que, si alguno de estos fuera más saliente que el otro, no se necesitaría una decisión y automáticamente pesaría más uno que otro, por lo que no habría conflicto alguno. Por ejemplo, si nos dan un delicioso chocolate a cambio de una puñalada en el estómago, el chocolate ya no parece tan atractivo.

Tareas para estudiar el conflicto motivacional

En el laboratorio existen diferentes aproximaciones para estudiar los fenómenos de conflicto. Por ejemplo (Piantadosi et al., 2017) estudian la participación de la AMI y el NA en un conflicto. Estas personas utilizan una tarea conductual en donde entrenan a ratas a presionar una palanca por comida. En esta tarea, se diseñó una fase en la que, al presionar la palanca, había 50% de probabilidad de recibir un choque eléctrico en las patas, por lo que se generaba un conflicto y las ratas disminuían el número que presionaban la palanca durante esta etapa de conflicto. En comparación con las etapas en donde no existía el choque eléctrico y los animales presionaban la palanca constantemente. Asimismo, en el trabajo de Burgos-Robles y colaboradores (Burgos-Robles et al., 2017) en donde también se estudia este tipo de conflicto, utilizan una tarea conductual en donde entrenan a ratas a introducir el hocico en un espacio donde recibirán un pellet, cada que se presenta una luz. Y también les entrenan a asociar un tono con un choque eléctrico. En el ensayo donde existe el conflicto, ambos estímulos (tono y luz) son presentados simultáneamente, por lo que el animal reduce el número de entradas por la comida y aumenta el congelamiento por el miedo. Por otro lado, para estudiar este fenómeno en el presente trabajo, se emplea un equipo conductual de acuerdo con Illescas-Huerta (2021), que permite modelar el conflicto motivacional en el laboratorio, enfocada en estudiar la conducta de afrontar el miedo con tal de obtener una recompensa. Esta tarea simula una competencia entre una motivación positiva (ir por el bebedero que contiene agua cuando el animal tiene sed) y una negativa (huir de un choque eléctrico que se encuentra en una región intermedia de la caja). Con esta tarea se observa cómo los sujetos resuelven el conflicto motivacional. En donde se evalúa la respuesta del sujeto ante el conflicto motivacional que, en

condiciones normales, el entrenamiento permite que la mayoría de los sujetos busquen la satisfacción de su sed a pesar de su miedo a un contexto peligroso. Esta búsqueda genera respuestas de evaluación de riesgo que permiten estimar el peligro ante la sed que tiene el animal, hasta que después de un rato, los animales bajan de la plataforma y sacian su sed. Así, con este tipo de modelos, se indaga en el cerebro en busca de áreas que puedan estar regulando este conflicto.

Por ello, para este trabajo se hace uso de agonistas gabaérgicos para desactivar temporalmente la actividad de una estructura de interés durante la ocurrencia de un conflicto motivacional. En esta tesis se usó el modelo propuesto por Illescas-Huerta y colaboradores. Entonces, la combinación de estrategias experimentales permitió discernir si la estructura estudiada participa en este fenómeno cuando su inactivación farmacológica durante el conflicto tenga un efecto sobre la conducta esperada, diferente de un grupo control. La interpretación de tal efecto está sujeta en la evaluación de algunos componentes que forman parte de la misma tarea. Por lo tanto, para evaluar esos factores como el aprendizaje, la respuesta al miedo o la respuesta a la recompensa, se tiene otra tarea donde están involucrados estos elementos, pero sin el conflicto presente. La tarea de No Conflicto, que tiene exactamente las mismas características que la anterior tarea, pero en esta no existe una privación de agua, por lo que las ratas no están sedientas. Por tanto, no existe una motivación apetitiva que compita con la motivación aversiva, evitando el conflicto motivacional. Y siguiendo la misma idea lógica, se espera que, si una inactivación farmacológica durante la tarea de conflicto tiene un efecto, y este efecto es realmente sobre el procesamiento cerebral durante el conflicto, entonces se espera que durante la tarea de no conflicto no se observa ninguna diferencia entre los grupos experimentales y control. Si se observa el efecto en ambas tareas, el fenómeno podría deberse a un efecto sobre otros componentes que están involucrados en ambas tareas, que a afectar alguna parte del conflicto motivacional. En consecuencia, la inhibición de una estructura que sea necesaria en la modulación del conflicto motivacional tendrá un efecto en la respuesta conductual ante el conflicto y no ante situaciones similares en las que no se da el conflicto

motivacional. En conjunto, todas estas tareas nos pueden dar una aproximación del funcionamiento cerebral durante el conflicto motivacional.

El cerebro en el conflicto motivacional

Al tener un modelo conductual que nos permite modelar un conflicto motivacional, es de interés para este trabajo, indagar en qué estructuras o partes del cerebro pudieran estar participando para mediar el conflicto motivacional. Por ello, se hace una breve revisión sobre cómo el cerebro puede estar procesando la información durante el conflicto motivacional y qué estructura o estructuras podrían estar involucradas en este procesamiento.

Con el conflicto motivacional, debemos recordar que existen dos principales componentes; el componente positivo o la motivación de acercarse a una recompensa y el componente negativo o la motivación de querer alejarse del peligro. Asimismo, la capacidad de tomar una decisión cuando ambos estímulos están presentes. Con esto como base, se piensa que las estructuras que podrían estar participando en este conflicto, son aquellas que sean capaces de procesar información de ambos componentes, tanto positivo como negativo, así como la toma de decisiones. Sin embargo, se han descrito estructuras cerebrales más inclinadas a la función de un componente u otro (positivo o negativo) que también pueden estar participando durante un conflicto motivacional. Por ello, a continuación, se hará una breve descripción sobre las estructuras que procesan, por un lado, el componente aversivo y, por otro lado, las estructuras asociadas al componente positivo.

Una de estas estructuras es la bien conocida amígdala. La AMI, como ya se ha mencionado, es una de las primeras estructuras nombradas al hablar de lo relacionado al miedo. Esta estructura subcortical está conformada por 12 núcleos celulares aproximadamente. Pero la AMI central, lateral y basal son las regiones más importantes observadas en condicionamiento al miedo. Dentro de la AMI en el condicionamiento de miedo, se asocia una descarga eléctrica con un tono y esta información converge dentro de la AMI Lateral, que se comunica de manera directa e indirecta mediante la AMI basal con la central. Mientras que la AMI central es la encargada de controlar las expresiones de miedo que se observan. Esto gracias a

que la central envía información a áreas específicas encargadas de desencadenar estas respuestas de miedo. Tal como la materia gris periacueductual encargada, entre otras, de las respuestas de inmovilización (Janak & Tye, 2015; LeDoux, 2003; Maren & Quirk, 2004). La AMI recibe información principalmente desde el tálamo, la corteza prefrontal y el hipocampo y a su vez envía señales a las estructuras encargadas de movilizar las respuestas de miedo (Kim & Jung, 2006).

De la misma manera, recientemente se ha encontrado que existen más estructuras relacionadas con la expresión del miedo. La corteza prefrontal, en particular la corteza prefrontal medial (mPFC), se ha visto envuelta en el control de miedo. De esta manera, la IL está en un sitio de la mPFC involucrado en la inhibición del miedo después de la extinción. Mientras que otra región de esta misma zona, la PL se ha asociado con la producción de respuestas de miedo. Estas 2 regiones se encuentran influenciadas por la AMI, por lo que se sugiere que tanto la AMI como la mPFC pueden estar orquestando, en conjunto, las respuestas de miedo. Así, los mecanismos cerebrales que permiten a los organismos adquirir y expresar las memorias de miedo dependen de la comunicación entre áreas corticales como la mPFC y áreas subcorticales como la AMI (Sotres-Bayon & Quirk, 2010) Además, se ha estudiado que la PL es una estructura que regula el conflicto motivacional sólo cuando se trata de estímulos aprendidos (Illescas-Huerta E., 2018). Sin embargo, estos hallazgos pueden sugerir que existen más áreas corticales que podrían participar también en la regulación de estas respuestas.

Por otro lado, existen también estructuras cerebrales más asociadas a los componentes positivos. En las últimas décadas, se han estudiado partes en el cerebro activándose de manera similar ante situaciones recompensantes. En estudios con personas y con animales, han demostrado que puede existir una red específica para estas funciones que implica la recompensa. Se ha observado la participación de la corteza prefrontal en algunas porciones de la ínsula, la corteza orbitofrontal, entre otras. De igual forma, estructuras subcorticales como el NA (Nac), el pálido ventral y, más recientemente, la AMI (Berridge & Kringelbach, 2015). Asimismo, otra área bien conocida por su regulación dopaminérgica en el control

del comportamiento y procesamiento de estímulos asociados a las recompensas es el ATV. Esta estructura envía proyecciones dopaminérgicas hacia el Nac, la corteza prefrontal y la AMI que, en conjunto, coordinan las respuestas apetitivas hacia estímulos con valencias positivas (Bouarab et al., 2019). Además, esto también podría censar no sólo procesos de recompensa, ya que también se ha estudiado cómo desde el VTA se podrían estar procesando estímulos no recompensantes e, incluso, aversivos (Bromberg-Martin et al., 2010). Así, se puede entender que en el cerebro pueden existir áreas específicas para el procesamiento de motivaciones apetitivas y otras áreas para lo relacionado a lo aversivo. Mientras que pueden también existir partes en el cerebro que puedan regular ambos componentes. Una de estas estructuras es la CI. Un área que se encuentra involucrada en el procesamiento de las valencias positivas y negativas, el control cognitivo y algunas otras funciones que la hacen ser candidata para participar en el procesamiento en el conflicto motivacional.

Corteza Insular

La CI o ínsula, se encuentra cubierta dentro del surco lateral de ambos hemisferios. Está oculta detrás del lóbulo parietal, frontal y temporal. De manera visible, la CI se encuentra dividida en anterior y posterior, seccionada por el surco insular central. Estas partes de la CI difieren de manera importante en la conectividad con otras áreas cerebrales, mientras que la parte central puede contener una mezcla entre la conectividad de la parte anterior y la parte posterior. En especies lisencefálicas, como las ratas, la CI se encuentra de manera expuesta en la superficie lateral de cada hemisferio por encima de la fisura rinal. En muchas especies, la CI también se encuentra subdividida en 3 diferentes áreas de acuerdo con su citoarquitectura: la parte granular, disgranular y agranular. En el cerebro de una persona esta corteza no se encuentra visible en la superficie (ver figura 1). No obstante, en un roedor encontramos a la CI sobre la superficie, en la parte ventral del cerebro (Gogolla, 2017 y Gogolla, 2021).

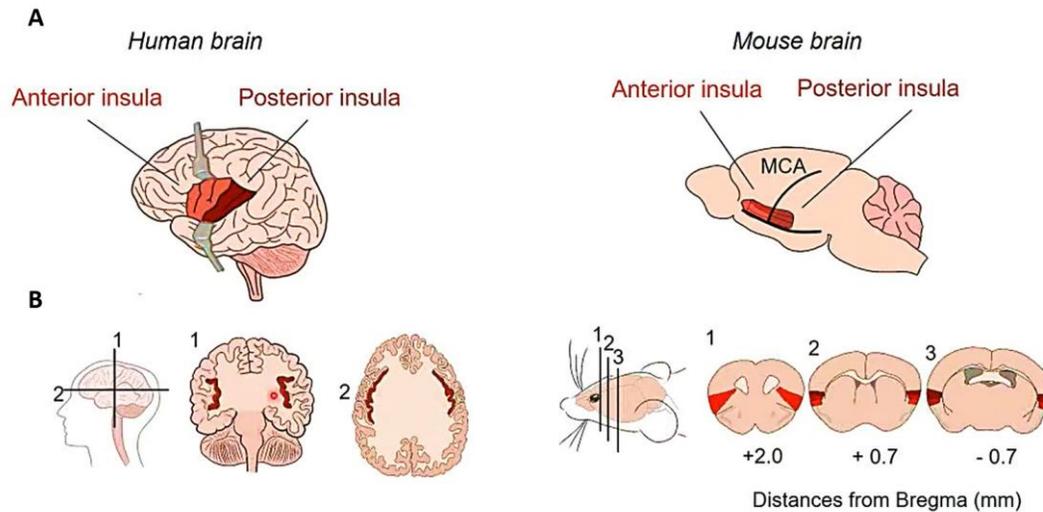


Figura 1. Ubicación de la corteza insular en el cerebro humano y de roedor. A. En este diagrama observamos que la ínsula, aunque es una estructura cortical, no se encuentra visible en la superficie del cerebro. Mientras que, en el cerebro del roedor, podemos observar a la CI en la parte ventral. Se distingue con un color rojo intenso a la CIP y con un rosado a la CIA en ambos diagramas. **B.** Se observa como en el cerebro humano la ínsula se encuentra como si fuese un lóbulo dentro del cerebro, a la altura del surco lateral. Por otro lado, en el diagrama de roedor, se observa como la CI abarca una gran área a lo largo del eje anteroposterior del cerebro (Editado de Gogolla, 2021).

La CI es un centro de integración con una gran cantidad de entradas y salidas de información de estructuras corticales y subcorticales. Esta red de información está principalmente relacionada con funciones sensoriales en todas sus modalidades, funciones emocionales, motivacionales y cognitivas. Inicialmente, la ínsula recibe información directamente del tálamo y de estructuras corticales horizontales, brindando información desde fuera del cuerpo en todas las modalidades (información auditiva, olfatoria, somatosensorial, gustativa y visual). Además, recibe información desde el propio cuerpo (interoceptiva), una de las funciones mayormente asociadas a esta estructura cerebral. Así, a pesar de que en la mayoría de las regiones de la ínsula se reciben aferencias de diferentes regiones y modalidades sensoriales, se han descrito topográficamente algunas regiones sensoriales principales: la CI visceral; la corteza gustativa (la corteza gustativa

primaria), la CI auditiva y algunas regiones somatosensoriales (Gehrlach et al., 2020; Gogolla, 2017).

Entre otras estructuras, la CI tiene una conexión recíproca con la AMI. Esta corteza recibe información en sus partes granular y disgranular desde las partes lateral y basolateral de la AMI. Y a su vez, la ínsula envía una gran cantidad de eferentes a los núcleos lateral, basolateral y central de la AMI. Esto, principalmente desde la parte posterior y central de la CI. Asimismo, la CI se conecta con el estriado (principalmente desde la porción anterior de la ínsula), el hipotálamo lateral y con regiones hipocampales, así como con regiones del sistema límbico. De la misma manera, la ínsula tiene una conexión recíproca con regiones frontales del cerebro. Esta se conecta con la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada anterior y con regiones de la corteza prefrontal medial. Involucradas en funciones ejecutivas y emocionales. Por otro lado, la CI está implicada en funciones del sistema nervioso autónomo como la regulación de los latidos del corazón, presión sanguínea y motilidad gástrica (Gehrlach et al., 2019; Gogolla, 2017).

Entre todas las funciones de la CI, esta estructura cerebral cuenta con una gran variedad de entradas y salidas de información de diferentes modalidades. Por ello, está asociada a múltiples funciones. Una de las principales, es que la ínsula está implicada en la interocepción, que es la capacidad de los organismos de poder dar cuenta del estado del cuerpo. Esto permite a los organismos sentir los propios órganos, brindando información visceral, de dolor, temperatura, hambre, sed, etcétera (Benarroch, 2019; Gogolla, 2017). Por ejemplo, en un estudio de Schulz en 2016 se observa que en sujetos humanos a los que se les pide poner atención al latir de su propio corazón, la actividad de la CIP se ve incrementada. De la misma manera, se ha asociado también a la ínsula con la sensación de las propias emociones. En algunos estudios, se ha observado que, en personas con lesiones en la CIA, esta función se ve afectada (Jones et al., 2010). Además, hay que recordar que la ínsula se encuentra en comunicación directa con estructuras relacionadas al procesamiento emocional como la AMI. Reforzando la idea sobre la CI en el procesamiento de información emocional. Asimismo, se piensa que la

relación entre la emoción y la interocepción es debido a que las emociones no pueden existir sin la propia representación física de nuestro cuerpo. Así, la CI es un sitio crítico para la interocepción y autopercepción como organismos capaces de sentir (Benarroch, 2019; Gogolla, 2017). Otra función importante en la que la CI se encuentra involucrada es en el procesamiento de las valencias. Como se ha revisado, la ínsula es capaz de procesar información tanto de emociones entendidas como positivas y negativas. Esto puede incluir enojo, tristeza, miedo, felicidad, etcétera. De igual manera, la ínsula recibe información sensorial en todas sus modalidades; visual, olfativa, gustativa, táctil, etcétera. Por lo que, al recibir información también de áreas límbicas, la CI es capaz de participar en la asignación de un valor emocional a un estímulo (Gogolla, 2017; Nieuwenhuys, 2012).

Recordado que las estructuras que podrían participar en el conflicto motivacional son aquellas que sean capaces de procesar estímulos aversivos, apetitivos y la toma de decisiones, la CI es una gran opción. Sin embargo, es de interés de este trabajo determinar si toda la ínsula participa en este proceso, o sólo una parte de esta corteza. En esta tesis se considera la disociación anteroposterior de la CI, pues parece existir una diferencia importante al momento de afrontar el miedo para obtener una recompensa. Principalmente en la parte anterior de la CI se pueden procesar todos los requerimientos que exige un conflicto motivacional. Es decir, la CIA responde a estímulos con valencias positivas como agua con sacarina y ante valencias negativas y toma de decisiones (Jones et al., 2010., Gogolla, 2017., Ramírez-Lugo et al, 2017 y Shi et al, 2019). Pero la porción posterior es una gran candidata en el procesamiento cerebral para el acto de afrontar el miedo para ir por una recompensa ya que, se ha visto involucrada en el procesamiento de valencias (positivas y negativas) y el estado interoceptivo de las mismas, como se ha mencionado. Esto se demostró en estudios donde se identifican en la CIP células respondientes a estímulos aversivos, y vías neuronales específicas con la AMI, asociadas con la adquisición, expresión y evocación de un choque eléctrico o un estímulo aversivo (Berret et al., 2019; Gehrlach et al., 2019). Además, se han descrito células que se activan no sólo al entregarse una recompensa, sino también antes de la entrega, cuando los organismos se encuentran a la expectativa de un

estímulo recompensante. Siendo así, la CIP, una estructura capaz de predecir una recompensa (Asahi et al., 2006). Por otro lado, también se ha observado que, al inyectar opioides, moléculas altamente involucradas en el componente hedónico, la CIP no sólo aumenta las respuestas apetitivas ante agua con sacarina, sino que también se ve un incremento en la actividad neuronal en esta área, en contraste con otras estructuras (Castro y Berridge, 2017). Además, en un estudio (Foilb et al., 2016), observaron que sólo la porción posterior de la ínsula es necesaria para la inhibición condicionada del miedo. Asimismo, la CIP se ha estudiado con personas acerca de cómo esta porción de la ínsula se ve significativamente más activa en una tarea en donde existe una toma de decisiones que implican riesgo o seguridad, dando también indicios de su participación en el procesamiento de valencias positivas y negativas (Wittmann, 2007). Por lo tanto, dada la participación de la CIP en el procesamiento de estímulos aversivos y positivos, así como su papel en la inhibición condicionada del miedo y su comunicación con circuitos que participan en procesos motivacionales, es una estructura que cumple con las características para regular la conducta de inhibir el miedo por una recompensa.

Planteamiento del problema

Se ha estudiado de manera independiente los circuitos involucrados en el procesamiento de las respuestas motivacionales apetitivas y aversivas. Se sabe poco de los circuitos involucrados cuando existen dos estímulos que generan respuestas opuestas y queda por describir aquellos circuitos necesarios y suficientes que juegan un papel importante cuando un organismo inhibe la expresión del miedo con tal de obtener una recompensa. Mientras la CIA se sugiere mayormente en la regulación de conductas apetitivas, la CIP es una estructura que participa tanto en el procesamiento de estímulos apetitivos como aversivos. Además, la CIP se activa cuando existe una toma de decisiones que implican riesgo. Por ello, resulta de interés estudiar el papel de corteza insular cuando un organismo toma la decisión de inhibir la expresión del miedo con tal de obtener una recompensa.

Pregunta de investigación

¿Es necesaria la actividad de la corteza insular para prevenir el acto de confrontar una amenaza ante una recompensa?

Hipótesis

De trabajo: La actividad de la CIP, pero no de la CIA, es necesaria para prevenir la búsqueda de un estímulo apetitivo cuando se encuentra presente un riesgo.

Nula: La actividad de la CI no es necesaria para prevenir la búsqueda de un estímulo apetitivo cuando se encuentra presente un riesgo.

Objetivo general

El objetivo general de esta investigación es determinar si la desactivación temporal de la CIP y/o la CIA promueve que los animales confronten una amenaza ante una recompensa cuando estén presentes al mismo tiempo dos estímulos que compiten por el control de la conducta.

Objetivos específicos

1. Determinar si la desactivación temporal de la CIP afecta el conflicto motivacional haciendo que los animales busquen el estímulo apetitivo cuando se encuentra presente un riesgo.
2. Determinar si la desactivación temporal de la CIP hace que los animales busquen un estímulo apetitivo cuando se encuentra presente un riesgo sin la existencia de un conflicto motivacional.
3. Determinar si la desactivación temporal de la CIA afecta el conflicto motivacional haciendo que los animales busquen el estímulo apetitivo cuando se encuentra presente un riesgo.

Materiales y Métodos

Equipo conductual

El equipo conductual se empleó de acuerdo con Illescas-Huerta (2021) sin ninguna modificación. A continuación, se describe el aparato conductual que permitió la realización de este proyecto.

Caja de entrenamiento

Se utilizó una caja (50 cm de largo x 25 cm de ancho x 25 cm de alto) que está dividida en 3 secciones: Una zona segura en el extremo izquierdo, una zona de peligro a la derecha de la zona segura, separadas por una compuerta y en el extremo derecho un bebedero. Esta caja se encontraba ubicada en un cubículo de aislado del ruido (61,5 cm de largo x 62,5 cm de ancho x 65 cm de alto) (ver figura 2).

La zona segura está compuesta por una plataforma de madera (20 cm de largo x 23.5 cm de ancho x 6 cm de alto), con una superficie de acrílico. La zona de peligro se compone de una parrilla (30 cm de largo x 25 cm de ancho), con barras de acero inoxidable (4,8 mm de diámetro) que daba un choque eléctrico (Coulbourn Instruments, Estados Unidos). En medio de la zona segura y de peligro, se colocó una compuerta acrílica. Y del lado opuesto a la zona segura, pasando por la zona de peligro, se colocó un bebedero que puede contener 12 ml (ver figura 2).



Figura 2. Caja de entrenamiento del conflicto motivacional. En este esquema se puede observar de lado izquierdo la plataforma (zona segura) coloreada de verde, enseguida de lado derecho observamos la parrilla o zona de peligro y seguido de esto se observa el bebedero.

Video

La conducta de los animales se grabó mediante una cámara de video digital, colocada en la parte superior de la caja. La cámara se encontraba conectada a una computadora personal mediante USB. Para la visualización, almacenamiento y análisis del material grabado, se utilizó un software de seguimiento (ANY-maze; Stoelting, Estados Unidos).

Procedimientos

Sujetos

Se utilizaron 40 ratas macho de la cepa Wistar, adquiridas en el bioterio del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM. Tenían una edad de 3 meses y con un peso inicial entre los 250 y 280 gramos. Los animales fueron mantenidos en cajas individuales de acrílico transparente, en un cuarto con la temperatura controlada ($22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) y con una humedad relativa del 40% al 79%. Todas las ratas tuvieron libre acceso

a comida y agua hasta antes del entrenamiento y se mantuvieron bajo un ciclo de luz-oscuridad de 12/12 horas, mientras que las manipulaciones se realizaron durante la fase de luz. Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad Nacional Autónoma de México en cumplimiento de las pautas de la Secretaria de Salud para el uso y cuidado de animales de laboratorio.

Cirugía

Todos los animales fueron anestesiados usando un sistema de anestesia inhalada (isofluorano 0.5%) e implantados con cánulas guía de calibre 23 (acero inoxidable hipodérmico de 15 mm; sistemas AM) dirigidas a la CIP; anteroposterior: -1.8, lateral-medial: \pm 6.2, dorsal-ventral: -6.2 o a la CIA; anteroposterior: +2.7, lateral-medial: \pm 3.9, dorsal-ventral: -5.2. Todas las coordenadas se tomaron con respecto a bregma (Paxinos y Watson, 1998). Las cánulas se fijaron con cemento acrílico dental y se aseguraron con dos tornillos quirúrgicos colocados en el cráneo. Se insertaron, además, obturadores de acero inoxidable en las cánulas guía para evitar la obstrucción hasta el día de la infusión farmacológica. Las cánulas quedaron 1 mm por encima de la estructura deseada dejando espacio para el inyector. Todos los animales recibieron libre acceso a comida y agua durante al menos 5 días después de la cirugía para permitir una completa recuperación antes del entrenamiento conductual.

Entrenamiento conductual

Restricción de agua

Debido a que se utilizó agua con sacarina como recompensa, los animales fueron privados al iniciar el entrenamiento para mantenerlos en operación de establecimiento. Las ratas fueron habituadas a consumir agua sólo durante 3 momentos del día. El primer consumo se daba por la mañana (08:00 hrs.) con suficiente tiempo entre el consumo y el entrenamiento para mantener la sed en los animales. El segundo consumo se encontraba durante la fase de entrenamiento (entre las 13:00 y las 17:00 hrs.) en donde los animales tenían acceso a la recompensa de agua con sacarina. Mientras que el tercer y último consumo venía

al terminar la fase de entrenamiento (18:00 hrs.). Así se mantuvo durante los días posteriores.

Habitación

La habitación constó de un día que fue el primero del entrenamiento. Durante este día, los animales se encontraban saciados de agua al entrar a la caja pues sólo se buscaba que cada rata se familiarizara con cada componente del contexto. La tarea consistió en 2 fases: 5 minutos dentro de la zona segura, separado de la zona de peligro y la recompensa por una compuerta cerrada durante esta primera fase. Pasados los primeros 5 minutos se abría la compuerta y se daban 10 minutos para que el animal pudiera bajar de la plataforma. Por ser el primer día y puesto que los animales no se encontraban sedientos, sólo se colocó el bebedero vacío, además, el objetivo de la habitación sólo era la familiarización con la caja de entrenamiento. Era de suma importancia que los animales conocieran toda la caja por lo que, si alguna rata no bajaba de la plataforma por sí sola, se le tenía que ayudar a bajar de manera manual. Al terminar la fase de habitación, las ratas eran devueltas a su hogar y terminado el tiempo de la última rata en la caja de entrenamiento, se comenzó con la privación de agua para todos los animales.

Línea base

La línea base constó de 5 días empezando el día posterior a la habitación. Las condiciones del entrenamiento fueron las mismas que en el día anterior, pero como para este día los animales se encontraban privados de agua, se colocó el bebedero de agua con sacarina al 0.1%, buscando que las ratas encontraran la recompensa. Durante los días 1 a 4 de la línea base se ayudó manualmente a aquellos animales que no bajaban solos de la plataforma una vez que la compuerta estaba abierta, pues se esperaba que para el día 5 todos los animales fueran capaces de bajar solos por la recompensa. Los animales que no encontraron la recompensa o no bajaron solos de la zona segura en el día 5 fueron descartados para el análisis estadístico puesto que no presentaron la conducta esperada. A lo largo de la línea base, además, se registró la cantidad (ml) de agua consumida, así como el tiempo

transcurrido hasta que los animales bajaban de la plataforma. Sin embargo, sólo se consideró el tiempo de bajada del día 5 de la línea base para la formación de grupos.

Entrenamiento de miedo

El entrenamiento de miedo comenzó una vez que el último día de la línea base terminó. Este constaba de 2 días en los cuales se daba un choque eléctrico (0.5 mA) a las ratas cada vez que bajaran por completo de la plataforma. Es decir, el choque se daba sólo si las 4 patas de la rata estaban en la parrilla o zona de peligro para establecer el miedo en esta zona y generar la competencia de estímulos con valencias opuestas, ya que esta zona se encuentra en medio de la recompensa. De igual manera que en la línea base, se registró el tiempo transcurrido hasta que los animales bajaban de la plataforma durante todos los días y se tomó para la formación de los grupos.

Formación de grupos

Durante este experimento se formaron 2 grupos; un grupo experimental al que se le infundió el cóctel de drogas (MYB) y un grupo control al que sólo se le inyectó solución salina. Para generar estos grupos se tomó en cuenta el tiempo de bajada durante la línea base 5 y el entrenamiento de miedo 1 y 2. Los animales se dividieron en 2 grupos y se buscó que no hubiera diferencias significativas entre ambos respecto al tiempo de bajada, así como la homogeneidad entre un grupo y otro. Asimismo, la cantidad de animales por grupo dependió de cada experimento (ver sección de resultados).

Prueba

En el día de la prueba se realizó la infusión farmacológica 15 minutos antes de que cada animal entrara a la caja de entrenamiento. Durante este día no se dio ningún choque eléctrico, porque sólo se buscaba observar la conducta para confirmar si la inactivación de la estructura cerebral deseada tenía un efecto sobre la competencia de estímulos con valencias opuestas. De igual manera se registró el tiempo de bajada y los mililitros de agua, si alguna rata consumía. Asimismo, al día siguiente

se realizó una prueba 2 con la finalidad de observar si la infusión farmacológica del día anterior tenía un efecto temporal o prolongado.

Protocolo de la tarea de no conflicto

En el protocolo de la tarea de no conflicto se realiza el mismo procedimiento que en la tarea de conflicto motivacional. Sin embargo, como en este modelo se busca descartar que un efecto en la tarea de conflicto motivacional no se deba a una inhibición farmacológica de miedo o a algún otro elemento involucrado en la realización de la tarea. Las ratas no son privadas de agua en ningún momento, por lo que el conflicto motivacional no existe para la etapa de prueba.

Experimento de control de consumo de sacarina

El consumo de sacarina se evaluó calculando la cantidad de solución de sacarina (agua azucarada) disponible en la casa hogar de la rata. Este experimento tuvo lugar durante 6 días. En los primeros 5 días, se le presentó a cada rata una botella que contenía 50 ml de solución de sacarina al 0,1%. Para calcular la ingesta de sacarina, se pesó la botella de agua antes y después de 30 minutos de presentación de la botella. En el día 6 se realizó la infusión farmacológica de MYB en la estructura de interés y se evaluó si hubo algún efecto sobre el consumo de sacarina.

Infusión farmacológica

Se realizó la infusión bilateral de un cóctel de drogas Muscimol y Baclofeno (MYB; Sigma-Aldrich) con la finalidad de incrementar la actividad de los receptores GABA_A y GABA_B e inactivar temporalmente la estructura cerebral deseada. Un día antes de la infusión, las ratas fueron habituadas para esta colocando los inyectores dentro de las cánulas guía sin infundir nada. La punta del inyector sobresalió de la cánula guía 1 mm. El cóctel de drogas se preparó el día de la infusión usando solución salina filtrada como vehículo y se infundió 15 minutos antes de la prueba conductual. Se inyectó muscimol (250 ng/ μ l) y baclofeno (250 ng/ μ l). Se infundió un volumen total de 0.5 μ l en cada hemisferio cerebral a una velocidad de 0.4 μ l/s. Después de la infusión, los inyectores permanecieron en las cánulas durante 2 minutos más para permitir la difusión de las drogas. Las cánulas guía se encontraban conectadas por

una manguera de polietileno a jeringas de 10 μ l (Hamilton) accionadas por una bomba de microinfusión programable (KD Scientific). Las dosis y volumen de estos agonistas gabaérgicos se basan en experimentos piloto de nuestro laboratorio.

Histología

Al finalizar los experimentos, los animales fueron sacrificados mediante una dosis letal de pentobarbital y se realizó una perfusión intracardiaca con solución salina al 0.9%. Inmediatamente después, se obtuvo el cerebro y se fijó en flotación con formalina durante 24 horas a una temperatura de 4° C. Posteriormente, los cerebros se colocaron en sacarosa al 30% y se almacenaron hasta que fueron cortados. Los cerebros fueron cortados en rebanadas coronales de 40 μ m en un criostato a -20 °C y se montaron los cortes en laminillas previamente gelatinizadas, desde 5 milímetros anterior y posteriormente con respecto a la estructura de interés. Los cortes fueron teñidos mediante la tinción de Nissl para verificar los sitios de inserción de las cánulas en un microscopio de campo claro (Nikon).

Análisis

El análisis de los datos para todos los experimentos comenzó con una evaluación de normalidad usando la prueba de Kolmogorov–Smirnov para una muestra. De no cumplir con una distribución normal, se realizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Mientras que, si se cumplía con una distribución normal, se realizó la prueba T de student. En ambos casos, para ver si existen diferencias estadísticas entre el grupo control y el grupo experimental con desactivación durante el día del entrenamiento 2 o pre-prueba y el día de la prueba para ambos experimentos (conflicto y no conflicto).

Resultados

A continuación, se presentan los resultados obtenidos de los experimentos de conflicto y de no conflicto y de CIP y CIA, respectivamente.

Experimento de conflicto CIP

Desde el inicio hacia el final del experimento, 3 animales tuvieron que ser descartados debido a que no tuvieron una óptima recuperación de la cirugía o porque en el análisis histológico no hubo coincidencia con la CIP. Por lo que fueron sacrificados y no se tomaron en cuenta para ningún análisis.

Para este experimento, era de interés observar si la CIP era necesaria para mediar la conducta cuando se generaba el conflicto. Para ello, un grupo de ratas con la inserción de cánulas en la CIP se entrenó en el protocolo de conflicto motivacional descrito previamente y se evaluó de manera independiente a cada rata después de la infusión farmacológica como se muestra en la figura 3.

Durante la pre-prueba, ambos grupos, tanto el grupo al que se les infundió solución salina como control (SAL) y al que se le infundió muscimol y blaclofen para inhibir temporalmente la CIP (MYB), mostraron tiempos similares de bajada de la plataforma (pre- prueba, SAL: 259.8; MYB: 309.916667; $t_{(18)} = -0.435347$; $p = 0.668486$). En promedio las ratas de ambos grupos, en la pre-prueba pasaban entre 250 y 300 segundos (alrededor de 68.3% del tiempo total). Asimismo, durante este día de entrenamiento, se observa en la gráfica que el mismo número de animales de cada grupo bajaron de la plataforma (SAL= 30%, MYB= 41.6%). Es decir, en ambos grupos la conducta era similar sin manipulaciones.

Al día siguiente, en la prueba, cuando se realizó la infusión farmacológica, los animales del grupo MYB presentaron un tiempo de bajada significativamente menor (39% del tiempo total), en comparación a los del grupo control (94.15% del tiempo total) (PBA, SAL: 564.9; MYB: 235.833333; $t_{(18)} = 4.457965$; $p = 0.000304$). Asimismo, como se puede observar en la figura 3, se muestra que en este día de prueba sólo una rata del grupo SAL (10%) bajó de la plataforma, mientras que en el grupo MYB fueron 10 ratas (83.3%) en total las que bajaron de la plataforma. De acuerdo con la hipótesis de este trabajo, al desactivar la CIP se esperaba que los

animales bajaran mucho más de la plataforma en comparación que al grupo control. Por lo que se valida uno de nuestros principales objetivos. Por otro lado, sólo se consideraron para el análisis aquellos animales en los que las cánulas se encontraron en la CIP durante la histología.

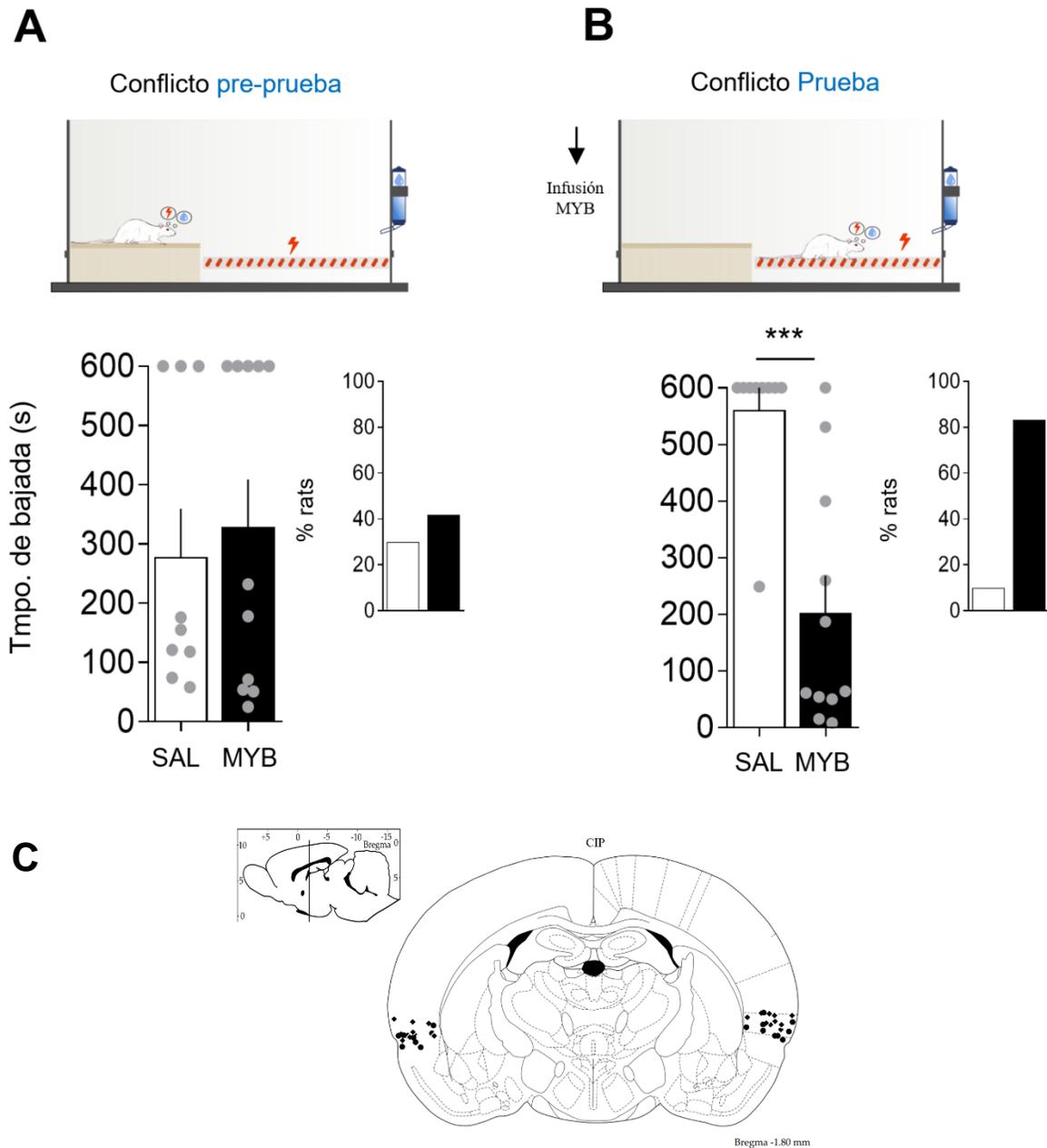


Figura 3. La desactivación de la corteza insular posterior promueve el acto de afrontar el miedo para obtener una recompensa. A. Pre-prueba. En donde un grupo de ratas

sedientas muestra latencias altas de bajada, ante una situación de conflicto. No se muestran diferencias entre el grupo Salina (SAL n=9) y el grupo experimental (MYB=11) antes de la manipulación farmacológica. **B.** Prueba. Al día siguiente, en la prueba, las ratas del grupo experimental, tratadas con muscimol y baclofen, presentaron latencias menores de bajada con respecto al grupo control que recibió solución salina, sugiriendo que la CIP es necesaria para prevenir el acto de búsqueda de una recompensa ante una amenaza. Para ambos días se muestra el porcentaje de ratas que bajó de la plataforma en el día correspondiente. **C.** Se muestra un esquema representativo de los sitios de infusión de SAL o MYB en el cerebro. A la izquierda, se observa un corte sagital con la inserción de la cánula a lo largo del eje anteroposterior. A la derecha, se observan los lugares en donde quedó la cánula insertada en una vista coronal. Los círculos representan el grupo control (SAL), mientras que el grupo experimental está representado con los rombos. Todas las gráficas muestran el promedio y ESM. " $p < 0.001$.

Experimento de no conflicto CIP

Durante el experimento de no conflicto, 4 animales tuvieron que ser descartados de la prueba ya que no presentaron la conducta esperada (bajar de la plataforma) debido a factores desconocidos.

Durante el experimento de no conflicto, los animales presentaron tiempos similares (alrededor de 94.4% del tiempo total) en el día de la pre- prueba (pre- prueba, SAL: mediana=600; rango= 567. MYB: media= 600; rango= 37. U= 27; p= 0.955089355). Asimismo, sólo una rata para cada grupo bajó de la plataforma durante este día de entrenamiento (SAL 11.11%, MYB=12.5%). Lo que, una vez más, nos habla de que ambos grupos se encontraban en iguales condiciones antes de la prueba.

En contraste con el experimento de conflicto, como se puede observar en la figura 4, el día de la prueba ambos grupos presentaron un tiempo de bajada similar (alrededor de 85% del tiempo total para ambos grupos) (PBA, SAL: mediana= 600; rango= 136. MYB: mediana= 600; rango= 559. U= 20; p= 0.396891997). De la misma manera el número de ratas que bajaron de la plataforma después de la desactivación de la CIP no fue tan diferente en ambos grupos (SAL= 11.11, MYB= 37.5%). Lo que demuestra que sólo en condiciones cuando existen dos estímulos en conflicto motivacional, la desactivación de CIP facilita el acto de afrontar el miedo por una recompensa. De igual manera que en el experimento de conflicto, sólo se consideraron para el análisis aquellos animales en los que las cánulas se encontraron en la CIP durante la histología.

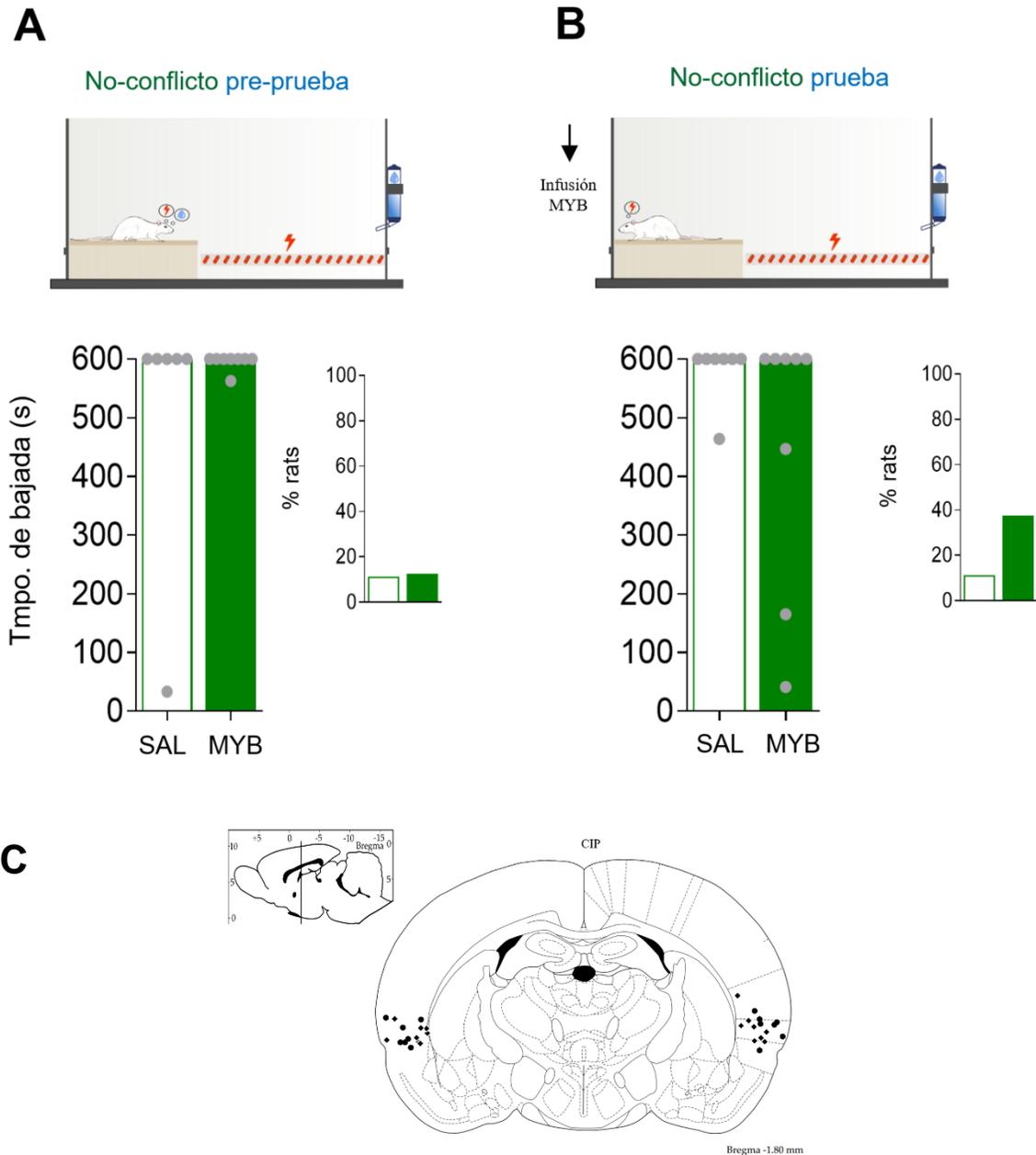


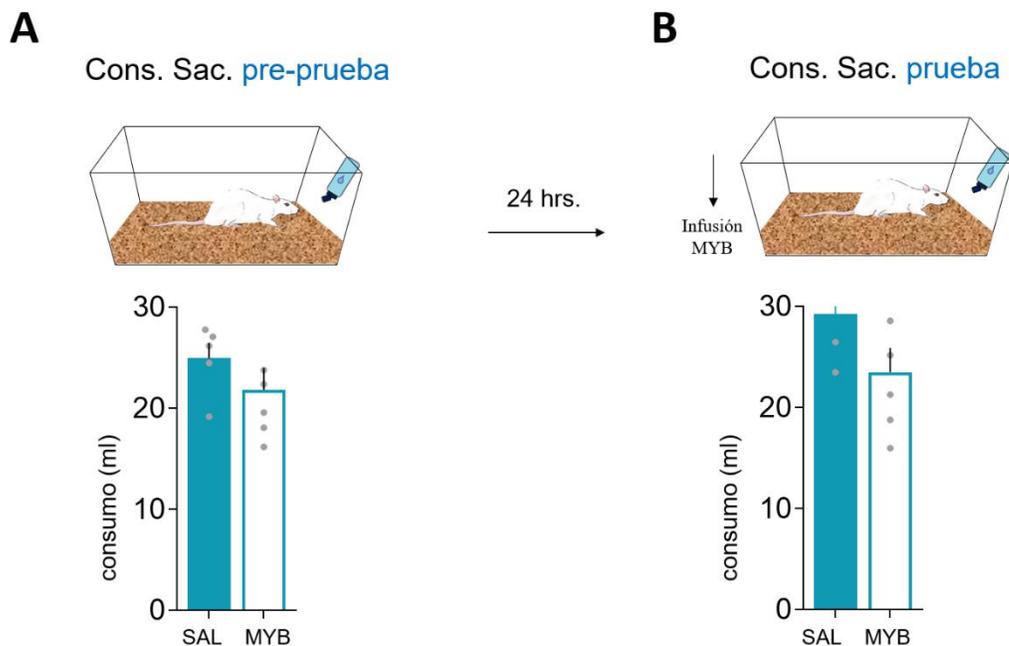
Figura 4. La desactivación de la corteza insular posterior no afecta la memoria de miedo en una tarea de no conflicto. A. Pre-prueba. En donde un grupo de ratas sin sed muestra latencias altas de bajada, ante una situación de conflicto. No se muestran diferencias entre el grupo Salina (SAL n=7) y el grupo experimental (MYB=8) antes de la manipulación farmacológica. **B.** Prueba. Al día siguiente, en la prueba, las ratas del grupo control que recibió solución salina y el grupo experimental que recibió muscimol y baclofen, mostraron tiempos de bajada similares, en contraste con el experimento del conflicto, sugiriendo que la CIP no afecta la evocación de la memoria de miedo en este paradigma.

Para ambos experimentos se muestra el porcentaje de ratas que bajó de la plataforma. **C.** Se muestra un esquema representativo de los sitios de infusión de SAL o MYB en el cerebro. A la izquierda, se observa un corte sagital con la inserción de la cánula a lo largo del eje anteroposterior. A la derecha, se observan los lugares en donde quedó la cánula insertada en una vista coronal. Los círculos representan el grupo control (SAL), mientras que el grupo experimental está representado con los rombos. Esta gráfica muestra la mediana $p < 0.001$.

Experimento de control de consumo de sacarina

Debido a que durante la prueba de no conflicto los animales no se encontraban sedientos en ningún momento. Resultaba difícil disociar si el efecto obtenido durante la prueba de conflicto fuera por incrementar el valor reforzante de la sacarina de alguna manera con la manipulación farmacológica. Para ello, un grupo de ratas con la inserción de cánulas en la CIP se entrenó en el protocolo de control de consumo de sacarina descrito previamente y se evaluó de manera independiente a cada rata después de la infusión farmacológica, como se muestra en la figura 5.

Durante el experimento de control de consumo de sacarina, los animales presentaron un consumo similar durante la pre-prueba (pre- prueba, SAL: 24.96; MYB: 21.85; $t_{(9)}= 1.12841338$; $p= 0.288326054$). De la misma manera, el día de la prueba ambos grupos presentaron un consumo similar de agua con sacarina (pre-prueba, SAL: 29.28; MYB: 23.5166667; $t_{(9)}= 1.83489561$; $p= 0.0997172066$).



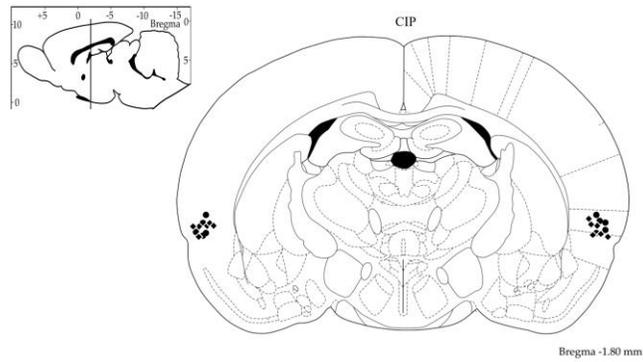


Figura 5. La desactivación de la corteza insular posterior no aumenta el consumo de solución con sacarina. A. Pre-prueba. En donde un grupo control de ratas (SAL n=5) sedientas muestran un consumo de solución con sacarina similar al grupo experimental (MYB=6) antes de la manipulación farmacológica. **B.** Prueba. Al día siguiente, en la prueba, el promedio de consumo de sacarina se muestra similar en ambos grupos. Reflejando que no hay efecto sobre el consumo de sacarina cuando se desactiva la CIP **C.** Se muestra un esquema representativo de los sitios de infusión de SAL o MYB en el cerebro. A la izquierda, se observa un corte sagital con la inserción de la cánula a lo largo del eje anteroposterior. A la derecha, se observan los lugares en donde quedó la cánula insertada en una vista coronal. Los círculos representan el grupo control (SAL), mientras que el grupo experimental está representado con los rombos. Todas las gráficas muestran el promedio y ESM. * $p < 0.001$.

Experimento de conflicto CIA

Para este experimento, 2 animales fueron sacrificados puesto que no tuvieron una óptima recuperación después de la cirugía y no se tomaron en cuenta para ningún análisis.

En este experimento era de interés observar, si la CIA tenía un efecto parecido al de la CIP durante un conflicto motivacional. Para ello, un grupo de ratas con la inserción de cánulas en la CIA se entrenó en el protocolo de conflicto motivacional descrito previamente y se evaluó de manera independiente a cada rata después de la infusión farmacológica, como se muestra en la figura 6.

Durante la pre-prueba, ambos grupos (SAL y MYB), mostraron tiempos similares de bajada de la plataforma (pre- prueba, SAL: 483.8; MYB: 584; $t_{(9)} = 0.596458668$; $p = 0.565568$). En promedio las ratas de ambos grupos, en la pre-prueba pasaban tiempos similares en la plataforma (alrededor de 70% del tiempo total). Asimismo, durante este día de entrenamiento, se observa en la gráfica que un número similar de animales de cada grupo bajaron de la plataforma (SAL= 40%, MYB= 66.6%). Es decir, en ambos grupos la conducta era similar sin manipulaciones.

Al día siguiente, en la prueba, cuando se realizó la infusión farmacológica, los animales del grupo MYB presentaron un tiempo de bajada similar al del grupo SAL (84.1% del tiempo total), en comparación a los del grupo control (97.3% del tiempo total) (PBA, SAL: 402.6666667; MYB: 505; $t_{(9)} = 0.745178633$; $p = 0.475173$). Asimismo, como se puede observar en la figura 6, se muestra que en este día de prueba sólo una rata de cada grupo bajó de la plataforma. Esto confirma que la participación de CI en el acto de afrontar una amenaza para obtener una recompensa es exclusiva de la porción posterior. Igualmente, que en los experimentos anteriores, en este caso, sólo se consideró para el análisis a los animales cuyo análisis histológico demostrara que las cánulas se encontraban en la CIA. Asimismo, no se realizó un experimento de no conflicto para la CIA pues no se observó ninguna diferencia en este experimento de conflicto.

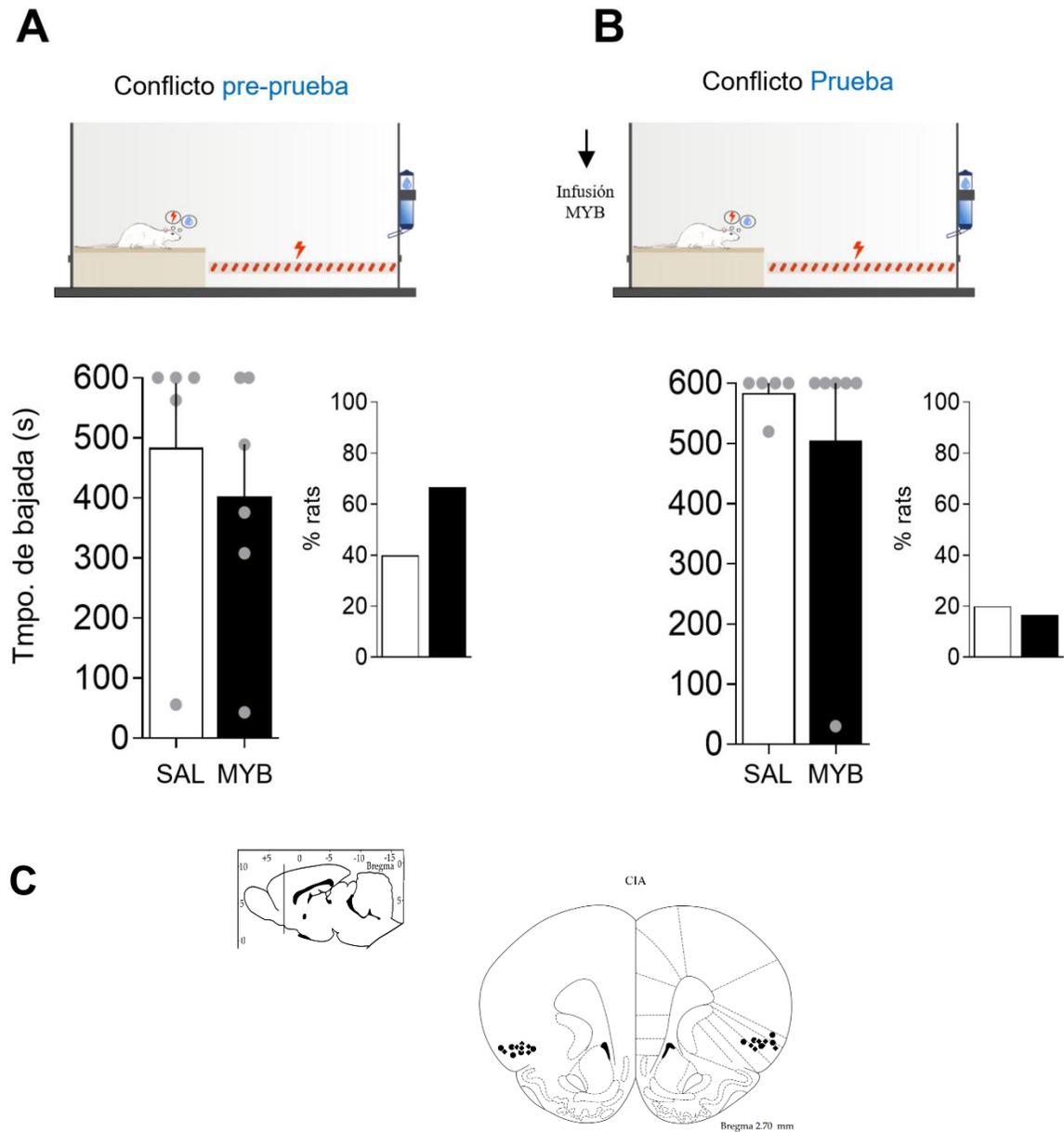


Figura 6. La desactivación de la corteza insular anterior no promueve el acto de confrontar una amenaza por una recompensa. A. Pre-prueba. En donde un grupo de ratas sedientas muestra latencias altas de bajada, ante una situación de conflicto. No se muestran diferencias entre el grupo Salina (SAL n=5) y el grupo experimental (MYB=6) antes de la manipulación farmacológica **B.** Prueba. Al día siguiente, en la prueba, ambos grupos mostraron tiempos de bajada similares, en contraste con el experimento de conflicto en la CIP. Para ambos experimentos se muestra el porcentaje de ratas que bajó de la plataforma en el día correspondiente. **C.** Se muestra un esquema representativo de los

sitios de infusión de SAL o MYB en el cerebro. A la izquierda, se observa un corte sagital con la inserción de la cánula a lo largo del eje anteroposterior. A la derecha, se observan los lugares en donde quedó la cánula insertada en una vista coronal. Los círculos representan el grupo control (SAL), mientras que el grupo experimental está representado con los rombos. Todas las gráficas muestran el promedio y ESM. * $p < 0.001$.

Con los resultados obtenidos, se sugiere que la CIP es necesaria para la resolución del conflicto motivacional haciendo que los animales enfrenten el miedo para obtener una recompensa. Durante el experimento de conflicto, los animales bajaron más rápido de la plataforma en comparación con los animales del grupo control, en contraste con los animales desactivados bilateralmente en la CIP del experimento de no conflicto en donde las latencias de bajada no se diferenciaron de su grupo control. Estos resultados, nos permiten descartar que el efecto obtenido por el grupo experimental de la tarea de conflicto pueda ser por inhibir la evocación de la memoria de miedo. Asimismo, aportan información sobre la idea en donde la CI tiene diferentes funciones a lo largo de su eje anteroposterior. En este caso, sólo la CIP previene afrontar el miedo para obtener una recompensa.

Discusión

En este trabajo se evaluó el papel de la CIP durante un conflicto motivacional. Se hizo uso de una tarea que permite modelar el conflicto motivacional, en donde animales restringidos de agua tienen la opción de afrontar un choque eléctrico en las patas para acceder a un bebedero de solución de agua con sacarina. Así, con inactivaciones temporales de la estructura, se encontró que la CIP es un elemento necesario durante la existencia de un conflicto motivacional, haciendo que los animales disminuyan su tiempo de bajada en comparación con los animales que recibieron salina en el grupo control. El efecto conductual tras la manipulación farmacológica que observamos no explica otros factores como alterar una memoria de miedo o incrementar el valor de la sacarina. Durante una tarea de no conflicto, que contiene los mismos elementos, pero los animales están saciados, no se observó ningún efecto, es decir, los animales tardan mucho tiempo en buscar la sacarina. En conjunto, estos resultados sugieren que la CIP, bajo nuestras condiciones, participa en la resolución del conflicto motivacional siendo una estructura necesaria en la regulación de la conducta de acercarse o alejarse ante una recompensa cuando existe una amenaza presente al mismo tiempo.

[La CIP previene el acto de ir por una recompensa ante el conflicto de dos motivaciones opuestas.](#)

Existen varios trabajos que colocan a la CI como una estructura importante en lo que respecta a la modulación de la toma de decisiones. Por ejemplo, Pattij y colaboradores (Pattij et al., 2014) sugirieron que la CI participa en decisiones que son impulsivas. Asimismo, en estudios donde se inactiva temporalmente la CIA, los animales disminuyen la preferencia de afrontar riesgos por una recompensa. (Ishii et al., 2013). Además, en estudios con personas en resonancia magnética funcional, se determinó que la CIP se encuentra activa cuando existe una decisión de riesgo (Von Siebenthal Z et al., 2020). Así, tomando en cuenta nuestros resultados y la evidencia en la literatura, podemos sugerir que la CI tiene un papel importante en la elección de una respuesta conductual ante un conflicto de motivaciones opuestas. Particularmente en nuestro paradigma que se conforma de dos tareas conjuntas: I) la tarea donde los animales se enfrentan a dos motivaciones opuestas al mismo

tiempo, bajo conflicto motivacional y II) la tarea donde los animales no tienen un conflicto motivacional, pero son entrenados en la misma caja y con las mismas motivaciones. La inactivación de la CIP durante la prueba de conflicto motivacional promueve que los animales experimentales bajen de la plataforma en tiempos menores en comparación con el grupo control que recibió solución salina. Por otro lado, aquellos animales con la CIP desactivada temporalmente, pero que son probados en la tarea de no conflicto, bajan de la plataforma en tiempo mayores y no se encontraron diferencias estadísticas contra el grupo control. Del mismo modo, en el experimento de control de consumo de sacarina, no se observa que la CIP tenga ningún efecto sobre la cantidad que una rata consume sacarina, en comparación con un grupo control. De igual manera los efectos obtenidos durante los experimentos de conflicto y no conflicto en la CI podrían ser explicados por una afectación motora. Es decir, que la infusión farmacológica pudiese tener un efecto sobre el control motor del animal. Sin embargo, en estudios similares en donde se desactiva la corteza insular, los tiempos de exploración en las ratas son similares a un grupo control. Lo que demuestra que no hay ninguna afectación sobre la locomoción de las ratas al desactivar la CI (Rogers-Carter, 2018). Asimismo, dentro de nuestros propios experimentos, no es observable ninguna afectación motora durante la prueba. Pero se sugiere tener un experimento control en donde se evalúe de manera rígida, que la desactivación de la CI no produce ninguna afectación motora. Así, tomando en cuenta los resultados de los experimentos realizados en esta tesis, se sugiere el papel que tiene la CIP durante la resolución del conflicto motivacional es prevenir el acto de afrontar una amenaza para obtener una recompensa.

CIP en la expresión e inhibición del miedo

Aunque en este trabajo se observó que la inactivación temporal de la CIP no afectó la memoria de miedo generada por el contexto de la caja de condicionamiento, existen estudios en donde se observa que esta misma estructura se muestra necesaria para la adquisición y expresión de conductas de inmovilización por miedo (Berret et al., 2019; de Paiva et al., 2021; Foilb et al., 2016; Gehrlach et al., 2019; Pickavé, 2018). Sin embargo, en estos estudios, los comportamientos evaluados

son respuestas pasivas ante el miedo. Por ejemplo, al silenciar mediante optogenética la CIP, los animales son incapaces de aprender un condicionamiento de miedo, así como de evocar la memoria un día después (Berret et al., 2019). Además, la CIP genera una disminución del porcentaje del freezing al ser inactivada en un condicionamiento de miedo a un tono (de Paiva et al., 2021). Por otro lado, la conducta que se estudia en nuestro paradigma es completamente activa y, aunque existe poca información del papel que tiene la CIP en este tipo de respuestas, sin duda habría que explorar si la CIP juega un papel diferencial ante las respuestas de inhibición de miedo pasivas y activas. Asimismo, es posible que la CIP sólo se vea envuelta en la evocación de memorias de miedo cuando no hay dos estímulos presentes al mismo tiempo, como en nuestro paradigma. Así, se tendría una aproximación más clara de nuestro resultado en el experimento de no conflicto.

Por otra parte, se ha observado que la CIP sólo participa en una memoria de miedo cuando existe un estímulo discriminativo auditivo que señala la llegada de un choque eléctrico, y no cuando existe miedo al contexto donde no hay ningún estímulo discriminativo (de Paiva et al., 2021). En nuestro paradigma utilizamos un condicionamiento contextual, es decir, el miedo generado al animal es al contexto sin existir un estímulo discriminativo que anuncie la llegada del choque eléctrico. Por lo que se puede plantear la posibilidad de que, dependiendo de las características del aprendizaje involucrado en el conflicto motivacional, la CIP podría tener un papel en: I) la regulación de la conducta durante el conflicto motivacional o II) la respuesta de miedo y, por lo tanto, afectar el conflicto. Tomando este papel diferencial de la CIP ante el tipo de condicionamiento aversivo, es fácil suponer que dependiendo de la condición de conflicto en donde el evento aversivo contenga un estímulo que señalice o no la llegada del choque eléctrico, el resultado puede variar. La inactivación de la CIP provocaría una respuesta donde los animales buscarían muy rápido conseguir la recompensa por estar interviniendo en la respuesta condicionada si el evento aversivo es señalizado. Este resultado no lo podríamos distinguir de un efecto sobre la expresión de miedo o sobre la modulación de las respuestas ante el conflicto motivacional. Hasta ahora, en estudios similares, en donde se evalúa el conflicto motivacional, en otras estructuras cerebrales como la

corteza prefrontal o el núcleo accumbens (Illescas Huerta, 2021), no parece existir diferencia sobre si las memorias de miedo que forman parte del conflicto motivacional son generadas por un tono o por el contexto. Entonces surge la pregunta: ¿es posible que dependiendo del tipo de condicionamiento aversivo involucrado en el conflicto motivacional la CIP participe diferencialmente? Si la respuesta es sí, también cabe preguntar si existe una estructura que modula la respuesta del conflicto motivacional, cuando existe un estímulo discriminativo como parte del aprendizaje aversivo. Estos son aspectos que se podrían evaluar para poder hacer una mejor descripción del papel que juega la CIP durante la expresión de miedo condicionado dentro de un conflicto motivacional.

Asimismo, con el experimento de no conflicto también se puede dissociar que el efecto obtenido sobre el conflicto motivacional no es debido a incrementar el valor de la recompensa o sobre obligar al animal a ir a buscarla. No se observó ninguna diferencia entre el grupo control y experimental que recibió inactivación temporal de la CIP durante la condición en donde no existía un conflicto. Existen estrategias experimentales que nos permitirían tener una idea más clara del papel de la CIP y se propone tener más experimentos controles para descartar del todo la naturaleza del efecto. Por la parte del miedo, es posible realizar un condicionamiento de miedo al contexto con una inactivación en la CIP y observar si hay una disminución en el porcentaje de congelamiento. Mientras que, por el lado de lo positivo, realizar un control de consumo de sacarina con la inactivación de la CIP también brindaría más información sobre el efecto observado en esta tesis. Asimismo, se puede realizar un conteo de otras conductas observadas durante los experimentos realizados, además del tiempo de la bajada de los animales de la plataforma. Comportamientos como evaluaciones de riesgo, traducido como el número de veces que una rata intenta bajar de la plataforma, pero sin poner las 4 patas, podrían proporcionar más información sobre los resultados finales en los experimentos y darnos mayor poder de interpretación.

¿Es la CIP una estructura importante en la elección de la respuesta ante el conflicto cuando hay elementos únicamente aprendidos o únicamente innatos?

Durante el conflicto motivacional, cuando se generan las competencias de estímulos con valencias opuestas, dichos estímulos pueden generar respuesta que son aprendidas o respuestas que se dan de manera innata. Es decir, pueden existir competencias en donde ambos estímulos que compiten sean innatos, competencias en donde ambos estímulos sean aprendidos o competencias en donde exista la combinación de respuestas aprendidas e innatas. Por ejemplo, en los estudios de Illescas-Huerta y colaboradores (Illescas Huerta, 2021) se describió que existen estructuras como la PL, que procesan el conflicto motivacional únicamente cuando al menos existe un estímulo que genera respuestas aprendidas. Mientras otras estructuras como el NA core, regula la conducta en conflictos en donde existen estímulos que generan respuestas innatas o aprendidas. Esto abre la incógnita sobre si existen otras estructuras del cerebro necesarias sólo cuando hay componentes innatos, sólo cuando hay componentes aprendidos, o sólo cuando hay una combinación de ambos. Recientemente Rodríguez y sus colaboradores (2020) describen que, al inactivar la CI, el porcentaje de congelamiento en ratas se reduce ante un estímulo aprendido (un tono que predice la llegada de un choque eléctrico) y ante el olor de un gato, un estímulo de naturaleza innata. Por lo que estudiar el papel de la CI durante el conflicto motivacional en donde se involucren estímulos innatos y/o aprendidos puede dar información de gran relevancia para entender mejor su participación durante un conflicto motivacional. Además, en el laboratorio se cuenta con paradigmas conductuales que permiten modelar diferentes tipos de conflictos que cuentan con características en las cuales los animales están en conflicto motivacional ante dos estímulos que generan respuestas aprendidas o bien dos estímulos que generan respuestas innatas o la combinación de estímulos aprendidos e innatos; en todos los casos ambos estímulos compiten por la respuesta conductual final que da el sujeto.

En el presente trabajo se evaluó el conflicto en una tarea en donde existe un componente innato (agua con sacarina que naturalmente les gusta a los animales) y un componente aprendido (miedo a un contexto específico provocado por la

asociación de un choque en las patas y el área donde es recibido). Por lo que, hasta el momento, nuestros resultados sugieren que la CIP es necesaria en un conflicto en donde hay un componente aprendido y otro innato. Sin embargo, en uno de los paradigmas usados por Illescas-Huerta (2021) existe la posibilidad de tener dos estímulos de naturaleza aprendida. Uno de ellos es una luz que indica la posibilidad de palanquear por un pellet dulce y el otro estímulo es un sonido que indica la llegada de un choque eléctrico. En esta tarea el animal es colocado en un extremo de la caja de condicionamiento y al otro lado se encuentra la palanca delante de la parrilla donde se presenta el choque eléctrico. En el conflicto, ambos estímulos son presentados al mismo tiempo y el animal, restringido de alimento, debe decidir sobre si cruzar la zona de peligro hacia la recompensa o no cruzar. Este paradigma podría brindarnos información sobre si la CIP es necesaria cuando todas las partes del conflicto motivacional son aprendidas. Hay que tomar en cuenta, como se discutió anteriormente, el papel que se ha propuesto tiene la CIP en la expresión del miedo cuando un estímulo discriminativo predice la llegada de un choque eléctrico. De ser el caso, se tendría que buscar algún paradigma que permita identificar el papel de la CIP durante la resolución de un conflicto motivacional donde ambos estímulos generen respuestas aprendidas y ninguno de ellos sea un condicionamiento señalado. Por otra parte, se tiene otro paradigma (Illescas-Huerta, 2021) en donde ambos estímulos son innatos. En esta tarea se coloca al animal restringido de alimento en un campo abierto en donde, en el centro se coloca comida (estímulo positivo) dentro de un área intensamente iluminada que, naturalmente es algo aversivo para las ratas pues son fotofóbicas (estímulo negativo). Aquí se evalúa, de la misma manera, si el animal decide acercarse a la comida a pesar de la luz o no. Y de igual forma, este paradigma nos podría brindar información sobre si la CIP participa en un conflicto motivacional en donde todos los componentes son innatos. Recientemente se reportó que la CI tiene un papel importante en las respuestas innatas, antes de realizar el experimento donde se evalúa el conflicto motivacional, sería necesario evaluar si podremos distinguir la participación de la CIP ante estímulos que generan respuestas innatas del papel que esta corteza pueda tener en la resolución del conflicto motivacional.

Corteza insular posterior y anterior

Como se describió en la introducción, la CI es una estructura de gran tamaño. Por lo menos en roedores, abarca casi todo el eje anteroposterior del cerebro. Por ello es muy fácil disociar esta estructura en diferentes porciones, pero una de las principales divisiones estudiadas es la anterior y posterior. Esto no sólo debido a su tamaño, sino que en diversos estudios (Foilb et al., 2016) se ha encontrado una diferencia funcional importante entre estas dos partes de la CI. Entre las diferentes aferencias y eferencias de la CI, es de suma importancia para este trabajo remarcar aquellas estructuras relevantes para el conflicto motivacional. Una de ellas es el estriado, que, aunque no envía mucha información hacia la CI, si recibe gran inervación desde esta estructura. Específicamente, el estriado ventral se encuentra mayormente inervado por la porción anterior de la CI, en comparación con la CIP. Y de manera más interesante, la CIA también tiene un mayor porcentaje de inervación en el núcleo accumbens core. Lo que podría dar algún indicio de la participación de la CIA en el conflicto motivacional, de acuerdo con los resultados de Illescas-Huerta (2021) en donde se evalúa la participación del núcleo accumbens durante el conflicto motivacional. Sin embargo, en nuestro paradigma, la CIA no tuvo ningún efecto sobre la conducta del animal. Por otro lado, también la AMI es un centro de integración importante para la regulación conductual del conflicto motivacional pues, cómo ya se ha mencionado, es partícipe en el procesamiento emocional de estímulos tanto aversivos como apetitivos. Por ello, la vía entre la CIP y la AMI se ha propuesto como clave en el procesamiento de valencias, en la regulación emocional, etcétera. Y, aunque se encuentra en comunicación recíproca a lo largo de toda la CI, es la CIP la que se encuentra con mayor número de aferencias y eferencias con todas las partes de la AMI (Gehrlach et al., 2020). Lo cual también nos habla de que la comunicación entre la AMI y la CIP podría ser clave en su participación durante el conflicto motivacional. De la misma manera la corteza cerebral se ha observado en comunicación con la CI. Particularmente; la corteza prefrontal, estructura implicada en el control y flexibilidad cognitiva, se encuentra inervando sobre todo a la CIA Mientras que la CIP tiene una mayor cantidad de inputs de cortezas asociativas (Gehrlach et al., 2020). Sin embargo, a

lo largo de este trabajo, se ha remarcado que es la CIP la porción de la CI mayormente asociada con las conductas de miedo, en comparación con la CIA. Lo que daría una aproximación más clara del porqué sólo la CIP es la encargada de prevenir el afrontar una amenaza con tal de obtener una recompensa.

CIP y desórdenes de ansiedad

Cómo se encontró en esta tesis, la CIP es una estructura de suma importancia para la sobrevivencia pues previene confrontar el peligro al ir por una recompensa. Esto en condiciones de organismos sanos. Sin embargo, en un estudio con pacientes diagnosticados con trastornos de ansiedad, se evaluó una tarea de elección en donde había una “zona segura” y una “zona de peligro”. En este trabajo se encontró que cuando se tomaba la elección en esta “zona de peligro” la actividad de la ínsula se veía incrementada en los participantes con ansiedad patológica, en comparación con personas sanas (Suarez-Jimenez, 2021). Este estudio, en conjunto con nuestros resultados sugiere que la CI es una estructura encargada de regular esta toma de decisiones que involucran un componente de peligro. Asimismo, una sobreactividad de esta podría desencadenar las patologías de ansiedad patológica. Por lo que nuestros resultados pueden dar pie a nuevos objetivos terapéuticos en estos trastornos.

Otras estructuras estudiadas en este proyecto

A lo largo de ese trabajo, se estudiaron un par de estructuras cerebrales además de la CI. Sin embargo, por motivos de la pandemia por COVID-19, los resultados no pudieron ser presentados de manera formal a lo largo de esta tesis. Estas estructuras son la Habénula y la Corteza Orbitofrontal (COF). Ambas, como la CI son capaces de procesar lo relacionado a lo aversivo, lo apetitivo y participan en la toma de decisiones, por lo que son buenas candidatas para regular el acto de afrontar el miedo para obtener una recompensa. Por ello, se realizaron los mismos procedimientos hechos en la CI para evaluar si estas dos áreas participan en el fenómeno en el que estamos interesados.

La Habénula es una estructura que además de lo mencionado anteriormente, es un área filogenéticamente conservada a lo largo de las especies (Bianco y Wilson,

2009). La encontramos tanto en roedores como en las personas. Esta, además se ha visto participando en un tipo de conflicto (Velázquez-Hernández y Sotres-Bayón, 2021). Sin embargo, en nuestras manipulaciones encontramos que no es una estructura necesaria en el acto de afrontar el miedo para obtener una recompensa (ver Apéndice A). Por otro lado, la corteza orbitofrontal también parecía ser una gran candidata para regular el fenómeno de afrontar el miedo y obtener una recompensa, ya que también se ha visto que esta parte del cerebro resulta muy importante cuando se tiene que tomar una decisión ante diferentes estímulos con naturalezas opuestas (positiva o negativa) (Ramírez-Lugo, 2016). De igual modo que con la habénula, la COF no demostró resultados positivos con nuestra manipulación (ver Apéndice B), descartando que esta estructura participe en afrontar el miedo para obtener una recompensa. En conjunto, esos dos experimentos sugieren que, aunque hay áreas capaces de procesar los componentes en el conflicto motivacional, no son necesarias para afrontar el miedo y obtener una recompensa. Asimismo, esta tesis sugiere que hay áreas específicas como la CIP encargadas de regular este fenómeno.

Al día con el conflicto motivacional

Cómo se sabe, la CIP no es la única estructura cerebral estudiada para el conflicto motivacional. Recientemente, estudios del laboratorio han mostrado como algunas otras estructuras y vías cerebrales contribuyen de diferentes maneras en la regulación conductual durante un conflicto motivacional. En el trabajo de Illescas-Huerta (2021) se estudió cómo la PL en comunicación con el Nac core, son necesarios para la regulación del fenómeno del conflicto sólo cuando existe por lo menos un componente aprendido. Es decir, sólo si alguno de los dos estímulos en competencia (positivo o negativo) es aprendido, está vía se encontrará participando. Asimismo, también se observó que la inactivación temporal de la AMI basolateral disminuye la latencia de tiempo en que un animal decide bajar para obtener una recompensa, sugiriendo que también participa durante la regulación de un conflicto motivacional, aunque en este caso es a través de interferir con la evocación del condicionamiento aversivo y por tanto se ve afectada la toma de decisiones en el conflicto motivacional. Recientemente, también se estudió como la inactivación de

la habénula lateral reduce el porcentaje de congelamiento de los animales, sólo cuando se encuentran en competencia un estímulo positivo y uno negativo (Velázquez-Hernández & Sotres-Bayon, 2021). En conjunto, todos estos hallazgos sugieren que más de una estructura cerebral es necesaria para la regulación y procesamiento de un conflicto motivacional y que, además, la comunicación con algunas otras estructuras puede dar indicios de un circuito entero para esta regulación que implica componentes emocionales, de procesamiento de valencias y respuestas operacionales, así como el tipo de respuestas ya sean innatas o aprendidas. Por ello, cabe la duda sobre qué otras estructuras y vías cerebrales se encuentran necesarias para este procesamiento de un conflicto motivacional.

Conclusión

Los resultados presentados en este trabajo nos sugieren que sólo la porción posterior de la corteza insular es una estructura necesaria para la regulación del acto de afrontar una amenaza cuando hay una recompensa presente al mismo tiempo. Además, esta regulación es exclusiva del conflicto motivacional pues no se observaron diferencias conductuales en un paradigma donde no existe un conflicto.

Bibliografía

<https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.11.055>

Adolphs, R., & Anderson, D. (2018). *The Neuroscience of Emotion*. Princeton University Press. <https://doi.org/10.23943/9781400889914>

Asahi, T., Uwano, T., Eifuku, S., Tamura, R., Endo, S., Ono, T., & Nishijo, H. (2006). Neuronal responses to a delayed-response delayed-reward go/nogo task in the monkey posterior insular cortex. *Neuroscience*, 143(2). <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.08.008>

Benarroch, E. E. (2019). Insular cortex. *Neurology*, 93(21). <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008525>

Berret, E., Kintscher, M., Palchoudhuri, S., Tang, W., Osypenko, D., Kochubey, O., & Schneggenburger, R. (2019). Insular cortex processes aversive somatosensory information and is crucial for threat learning. *Science*, 364(6443). <https://doi.org/10.1126/science.aaw0474>

Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2015). Pleasure Systems in the Brain. *Neuron*, 86(3). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.018>

Bianco IH, Wilson SW. The habenular nuclei: a conserved asymmetric relay station in the vertebrate brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009 Apr 12;364(1519):1005-20. doi: 10.1098/rstb.2008.0213. PMID: 19064356; PMCID: PMC2666075.

Blanchard, D. C., & Blanchard, R. J. (1972). Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 81(2). <https://doi.org/10.1037/h0033521>

Bouarab, C., Thompson, B., & Polter, A. M. (2019). VTA GABA Neurons at the Interface of Stress and Reward. *Frontiers in Neural Circuits*, 13. <https://doi.org/10.3389/FNCIR.2019.00078>

Bravo-Rivera, C., & Sotres-Bayon, F. (2020). From Isolated Emotional Memories to Their Competition During Conflict. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14.

<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00036>

Bromberg-Martin, E. S., Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2010). Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*, *68*(5), 815. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2010.11.022>

Burgos-Robles, A., Kimchi, E. Y., Izadmehr, E. M., Porzenheim, M. J., Ramos-Guasp, W. A., Nieh, E. H., Felix-Ortiz, A. C., Namburi, P., Leppla, C. A., Presbrey, K. N., Anandalingam, K. K., Pagan-Rivera, P. A., Anahtar, M., Beyeler, A., & Tye, K. M. (2017). Amygdala inputs to prefrontal cortex guide behavior amid conflicting cues of reward and punishment. *Nature Neuroscience*, *20*(6). <https://doi.org/10.1038/nn.4553>

Carlson, N. R. & B. M. A. (2018). *Fisiología de la conducta* (1st ed.). Pearson.

Castro DC, Berridge KC. Opioid and orexin hedonic hotspots in rat orbitofrontal cortex and insula. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Oct 24;114(43): E9125-E9134. doi: 10.1073/pnas.1705753114. Epub 2017 Oct 9. PMID: 29073109; PMCID: PMC5664503.

Darwin, C. (1872). *The expression of the emotions in man and animals*. John Murray. <https://doi.org/10.1037/10001-000>

de Paiva, J. P. Q., Bueno, A. P. A., Dos Santos Corrêa, M., Oliveira, M. G. M., Ferreira, T., & Fornari, R. V. (2021). The posterior insular cortex is necessary for the consolidation of tone fear conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory*, *179*. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107402>

Domínguez, V. (2003). El miedo en Aristóteles. *Psicothema*, *15*, 662–666. www.psycothema.com

Domjan, M., J. W. Grau and M. A. Krause (2010). *The principles of learning and behavior*. Australia ; Belmont, CA, Wadsworth Cenage Learning.

Fields, H. L., Hjelmstad, G. O., Margolis, E. B., & Nicola, S. M. (2007). Ventral Tegmental Area Neurons in Learned Appetitive Behavior and Positive Reinforcement. *Annual Review of Neuroscience*, *30*(1).

<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094341>

Fletcher, E. (2018). Two Platonic Criticisms of pleasure. In L. Shapiro (Ed.), *Pleasure. A history.* (1st ed., Vol. 1, pp. 46–87). Oxford University Press.
<https://lccn.loc.gov/2017047686>

Foilib, A. R., Flyer-Adams, J. G., Maier, S. F., & Christianson, J. P. (2016). Posterior insular cortex is necessary for conditioned inhibition of fear. *Neurobiology of Learning and Memory*, 134(Part B), 317–327.
<https://doi.org/10.1016/J.NLM.2016.08.004>

Fonberg, E. (1965). "Effect of partial destruction of the amygdaloid complex on the emotional-defensive behaviour of dogs." *Bulletin de l'Académie polonaise des sciences. Série des sciences biologiques* 13(7): 429.

Gehrlach, D. A., Dolensek, N., Klein, A. S., Roy Chowdhury, R., Matthys, A., Junghänel, M., Gaitanos, T. N., Podgornik, A., Black, T. D., Reddy Vaka, N., Conzelmann, K.-K., & Gogolla, N. (2019). Aversive state processing in the posterior insular cortex. *Nature Neuroscience*, 22(9).
<https://doi.org/10.1038/s41593-019-0469-1>

Gehrlach, D. A., Weiland, C., Gaitanos, T. N., Cho, E., Klein, A. S., Hennrich, A. A., Conzelmann, K.-K., & Gogolla, N. (2020). A whole-brain connectivity map of mouse insular cortex. *ELife*, 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.55585>

Gentry, R. N., Schuweiler, D. R., & Roesch, M. R. (2019). Dopamine signals related to appetitive and aversive events in paradigms that manipulate reward and avoidability. *Brain research*, 1713, 80–90.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.10.008>

Gogolla, N. (2017). The insular cortex. *Current Biology*, 27(12).
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.05.010>

Gogolla, N. (18 de marzo de 2021). Keeping the balance: a role for the insular cortex in emotion homeostasis [Seminario]. *Neurobiology of Addiction*, WWN. Alemania.

- H, I., K, T., & T, I. (2013). [Risk taking and the insular cortex]. *Brain and Nerve = Shinkei Kenkyu No Shinpo*, 65(8), 965–972. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23917499/>
- Helmstetter, F. J., & Bellgowan, P. S. (1994). Effects of muscimol applied to the basolateral amygdala on acquisition and expression of contextual fear conditioning in rats. *Behavioral Neuroscience*, 108(5). <https://doi.org/10.1037/0735-7044.108.5.1005>
- Illescas-Huerta E., Ramírez-Lugo L., Ordoñez-Sierra R., Sotres-Bayón F. (2018). *Prelimbic Prefrontal Cortex is Necessary to Face Threats During a Motivational Conflict Guided by Learned, But Not Innate, Stimuli*. CA: Society for Neuroscience.
- Illescas-Huerta, Sotres-Bayón F. (2021). *La vía prefrontal-accumbens regula el acto de confrontar amenazas en búsqueda de una recompensa* [Tesis de doctorado, Universidad Nacional Autónoma de México] <http://132.248.9.195/ptd2021/mayo/0812291/Index.html>
- Illescas-Huerta E, Ramírez-Lugo L, Sierra RO, Quillfeldt JA, Sotres-Bayon F. Conflict Test Battery for Studying the Act of Facing Threats in Pursuit of Rewards. *Front Neurosci*. 2021 May 4;15:645769. doi: 10.3389/fnins.2021.645769. PMID: 34017234; PMCID: PMC8129192.
- Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 517(7534). <https://doi.org/10.1038/nature14188>
- Jones, C. L., Ward, J., & Critchley, H. D. (2010). The neuropsychological impact of insular cortex lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(6). <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.193672>
- Kay M. Tye. (2018). Review Neural Circuit Motifs in Valence Processing. *Neuron*, 100, 436–452. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.001>
- Kim, J. J., & Jung, M. W. (2006). Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: A critical review. *Neuroscience & Biobehavioral*

Reviews, 30(2). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.06.005>

Klüver H, B. P. (1937). "Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. *Am J Physiol*, 352–353.

Lazaro-Munoz, G., J. E. LeDoux and C. K. Cain (2010). "Sidman instrumental avoidance initially depends on lateral and basal amygdala and is constrained by central amygdala-mediated Pavlovian processes." *Biological psychiatry* 67(12): 1120-1127.

LeDoux, J. E. (2003). Emotion Circuits in the Brain. *Http://Dx.Doi.Org/10.1146/Annurev.Neuro.23.1.155*, 23, 155–184. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.NEURO.23.1.155>

Leyton, M., Booij, L., Baker, G. B., Young, S. N., & Benkelfat, C. (2007). Mood-elevating effects of d-amphetamine and incentive salience: the effect of acute dopamine precursor depletion. In *J Psychiatry Neurosci* (Vol. 32, Issue 2).

Littman, R., Keha, E., & Kalanthroff, E. (2019). Task Conflict and Task Control: A Mini-Review. *Frontiers in Psychology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01598>

Malott, R. W... W. D. L... & M. M. E. (1996). *Elementary Principles of Behavior* (3rd ed.). Prentice Hall College Div.

Maren, S., & Quirk, G. J. (2004). Neuronal signalling of fear memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(11). <https://doi.org/10.1038/nrn1535>

Michael, J. (1993). Establishing Operations. *The Behavior Analyst*, 16(2). <https://doi.org/10.1007/BF03392623>

McNally GP. Motivational competition and the paraventricular thalamus. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Jun;125:193-207. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.02.021. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33609570.

Milner, N. E. (1944). Experimental studies of conflict. In J. M. Huny (Ed.), *Personality and the behaviour disorders* (pp. 431–465). New York: Ronald.

- Mobbs, D., Adolphs, R., Fanselow, M. S., Barrett, L. F., LeDoux, J. E., Ressler, K., & Tye, K. M. (2019). Viewpoints: Approaches to defining and investigating fear. *Nature Neuroscience*, 22(8). <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0456-6>
- Moscarello, J. M. and J. E. LeDoux (2013). "Active avoidance learning requires prefrontal suppression of amygdala-mediated defensive reactions." *The Journal of Neuroscience* 33(9): 3815-3823
- Nieuwenhuys, R. (2012). The insular cortex: A review. *Progress in Brain Research*, 195, 123–163. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53860-4.00007-6>
- Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47(6). <https://doi.org/10.1037/h0058775>
- Parry, R. H. T. (2018). Ancient Ethical Theory. In E. N. Zalta (Ed.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*.
- Pattij, T., Schettters, D., & Schoffeleers, A. N. M. (2014). ARTICLE IN PRESS G Model Dopaminergic modulation of impulsive decision making in the rat insular cortex. *Behavioural Brain Research*. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.05.010>
- Pavlov, I. P. (2010). Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. *Annals of Neurosciences*, 17(3). <https://doi.org/10.5214/ans.0972-7531.1017309>
- Piantadosi, P. T., Yeates, D. C. M., Wilkins, M., & Floresco, S. B. (2017). Contributions of basolateral amygdala and nucleus accumbens subregions to mediating motivational conflict during punished reward-seeking. *Neurobiology of Learning and Memory*, 140. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.02.017>
- Pickavé, M. (2018). Pleasure in Medieval Latin Philosophy: The case of Thomas Aquinas. In L. Shapiro (Ed.), *Pleasure. A history*. (1st ed., Vol. 1, pp. 101–122). Oxford University Press. <https://lccn.loc.gov/2017047686>
- Ramírez-Lugo L, Peñas-Rincón A, Ángeles-Durán S, Sotres-Bayon F. Choice Behavior Guided by Learned, But Not Innate, Taste Aversion Recruits the

- Orbitofrontal Cortex. *J Neurosci*. 2016 Oct 12;36(41):10574-10583. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0796-16.2016. PMID: 27733609; PMCID: PMC6601934.
- Rodríguez, M., Ceric, F., Murgas, P., Harland, B., Torrealba, F., & Contreras, M. (2020). Interoceptive Insular Cortex Mediates Both Innate Fear and Contextual Threat Conditioning to Predator Odor. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00283>
- Rogers-Carter, M. M., Varela, J. A., Gribbons, K. B., Pierce, A. F., McGoey, M. T., Ritchey, M., & Christianson, J. P. (2018). Insular cortex mediates approach and avoidance responses to social affective stimuli. *Nature neuroscience*, 21(3), 404–414. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0071-y>
- Schulz, S. M. (2016). Neural correlates of heart-focused interoception: a functional magnetic resonance imaging meta-analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371(1708). <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0018>
- Shi T, Feng S, Wei M, Zhou W. Role of the anterior agranular insular cortex in the modulation of fear and anxiety. *Brain Res Bull*. 2020 Feb;155:174-183. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.12.003. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31816406.
- Shizgal P, Fulton S, Woodside B. Brain reward circuitry and the regulation of energy balance. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Dec;25 Suppl 5:S17-21. doi: 10.1038/sj.ijo.0801906. PMID: 11840209.
- Shizgal P. Neural basis of utility estimation. *Curr Opin Neurobiol*. 1997 Apr;7(2):198-208. doi: 10.1016/s0959-4388(97)80008-6. PMID: 9142755.
- Skinner, B. F. (1965). *Science and Human Behavior*. Free Press.
- Sotres-Bayon F, Bush DE, LeDoux JE. Emotional perseveration: an update on prefrontal-amygdala interactions in fear extinction. *Learn Mem*. 2004 Sep-Oct;11(5):525-35. doi: 10.1101/lm.79504. PMID: 15466303.
- Sotres-Bayon, F., & Quirk, G. J. (2010). Prefrontal control of fear: more than just extinction. *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2).

<https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.005>

- Steimer, T. (2002). The biology of fear- and anxiety-related behaviors. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 4(3). <https://doi.org/10.31887/DCNS.2002.4.3/tsteimer>
- Suarez-Jimenez B, Balderston NL, Bisby JA, Leshin J, Hsiung A, King JA, Pine DS, Burgess N, Grillon C, Ernst M. Location-dependent threat and associated neural abnormalities in clinical anxiety. *Commun Biol*. 2021 Nov 4;4(1):1263. doi: 10.1038/s42003-021-02775-x. PMID: 34737386; PMCID: PMC8568971.
- Velazquez-Hernandez, G., & Sotres-Bayon, F. (2021). Lateral Habenula Mediates Defensive Responses Only When Threat and Safety Memories Are in Conflict. *Eneuro*, 8(2). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0482-20.2021>
- Vila Carranza, Javier, Domínguez Martínez, Josué, & Rojas Iturria, Fátima. (2020). Comparación de Tres Procedimientos de Extinción de la Evitación Discriminada en Humanos. *Acta de investigación psicológica*, 10(2), 80-90. Epub 05 de marzo de 2021. <https://doi.org/10.22201/fpsi.20074719e.2020.2.348>
- Von Siebenthal Z, Boucher O, Lazzouni L, Taylor V, Martinu K, Roy M, Rainville P, L. Fn. D. (2020). Expected value and sensitivity to punishment modulate insular cortex activity during risky decision making. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-020-68644-5>
- Watson, J. B., & Rayner, R. (1920). Conditioned emotional reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 3(1). <https://doi.org/10.1037/h0069608>
- Weiskrantz, L. (1956). Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 49(4). <https://doi.org/10.1037/h0088009>
- Wittmann M, Leland DS, Paulus MP. Time and decision-making differential contribution of the posterior insular cortex and the striatum during a delay discounting task. *Exp Brain Res*. 2007 Jun;179(4):643-53. doi: 10.1007/s00221-006-0822-y. Epub 2007 Jan 10. PMID: 17216152

Apéndice A

Experimento de conflicto Habénula

En este experimento era de interés observar, si la Habénula tenía un efecto en la tarea de conflicto. Para ello, un grupo de ratas con la inserción de cánulas en la Habénula se entrenó en el protocolo de conflicto motivacional descrito previamente y se evaluó de manera independiente a cada rata después de la infusión farmacológica, como se muestra en la figura A.

Durante la pre-prueba, ambos grupos (SAL y MYB), mostraron tiempos similares de bajada de la plataforma (pre- prueba, SAL: 578.714286; MYB: 529.857143; $t_{(12)}= 0.666523585$; $p= 0.517686475$). Asimismo, durante este día de entrenamiento, se observa en la gráfica que un número similar de animales de cada grupo bajaron de la plataforma (SAL= 85.7142857%, MYB= 100%). Es decir, en ambos grupos la conducta era similar sin manipulaciones.

Al día siguiente, en la prueba, cuando se realizó la infusión farmacológica, la misma cantidad de animales del grupo MYB y del grupo SAL bajaron de la plataforma (14.2857143% en el grupo MYB y 14.2857143% del grupo SAL). Asimismo, no existieron diferencias después de la manipulación farmacológica (PBA, SAL: 459.857143; MYB: 518.285714; $t_{(12)}= -0.525965809$; $p= 0.608495272$). Esto confirma que la Habénula no es una estructura necesaria en el acto de afrontar el miedo para obtener una recompensa.

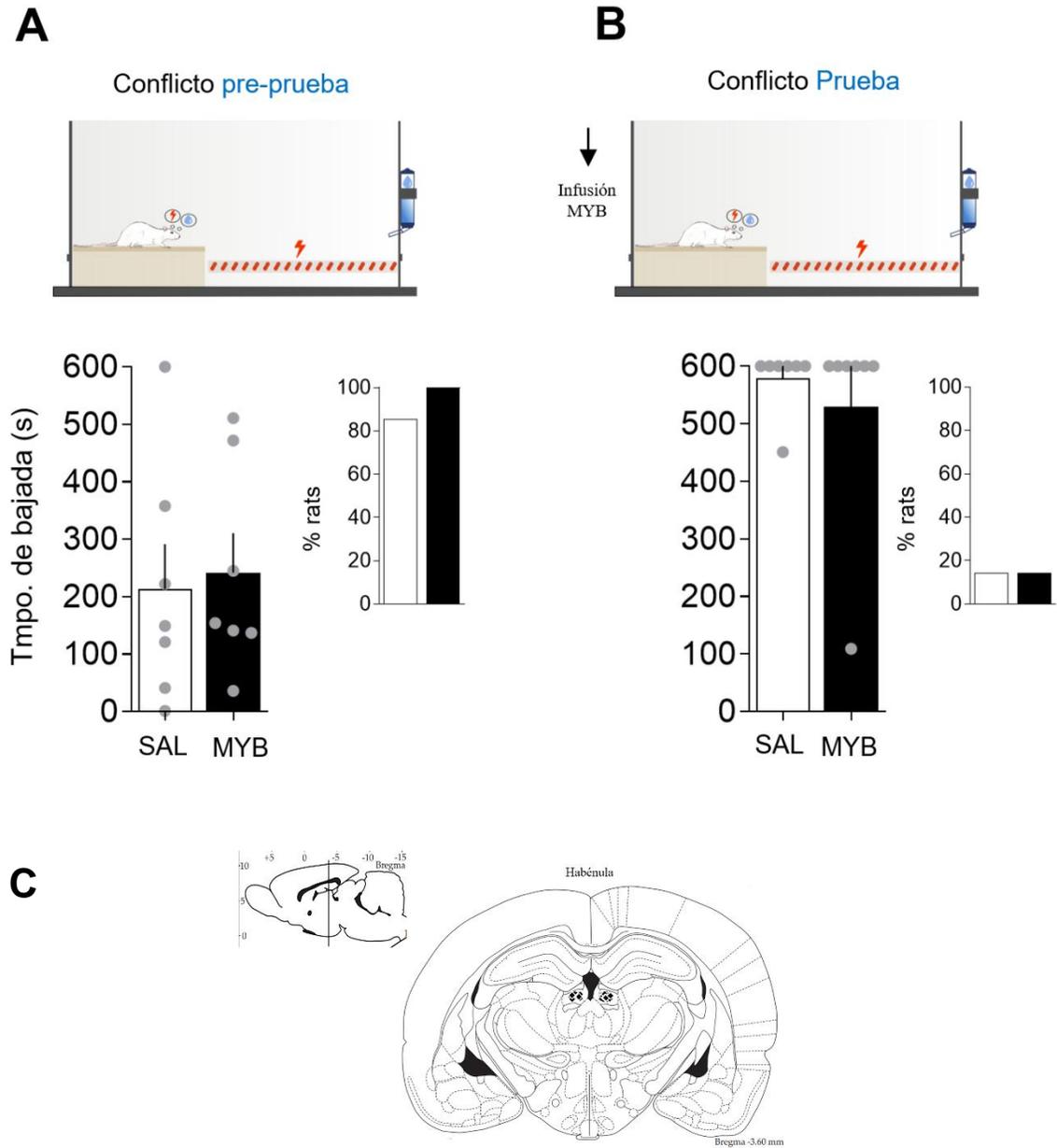


Figura A. La desactivación de la Habénula no promueve el acto de confrontar una amenaza por una recompensa. A. Pre-prueba. En donde un grupo de ratas sedientas muestra latencias altas de bajada, ante una situación de conflicto. No se muestran diferencias entre el grupo Salina (SAL n=7) y el grupo experimental (MYB n=7) antes de la manipulación farmacológica **B.** Prueba. Al día siguiente, en la prueba, ambos grupos mostraron tiempos de bajada similares, en contraste con el experimento de conflicto en la CIP. Para ambos experimentos se muestra el porcentaje de ratas que bajó de la plataforma en el día correspondiente. **C.** Se muestra un esquema representativo de los sitios de

infusión de SAL o MYB en el cerebro. A la izquierda, se observa un corte sagital con la inserción de la cánula a lo largo del eje anteroposterior. A la derecha, se observan los lugares en donde quedó la cánula insertada en una vista coronal. Los círculos representan el grupo control (SAL), mientras que el grupo experimental está representado con los rombos. Todas las gráficas muestran el promedio y ESM. ** $p < 0.001$.

Apéndice B

Experimento de conflicto COF

En este experimento era de interés observar, si la COF tenía un efecto en la tarea de conflicto. Para ello, un grupo de ratas con la inserción de cánulas en la COF se entrenó en el protocolo de conflicto motivacional descrito previamente y se evaluó de manera independiente a cada rata después de la infusión farmacológica, como se muestra en la figura B.

Durante la pre-prueba, ambos grupos (SAL y MYB), mostraron tiempos similares de bajada de la plataforma (pre- prueba, SAL: 232.4; MYB: 315.625; $t_{(11)} = -0.616391094$; $p = 0.55017962$). Asimismo, durante este día de entrenamiento, se observa en la gráfica que un número similar de animales de cada grupo bajaron de la plataforma (SAL= 80%, MYB= 62.5%). Es decir, en ambos grupos la conducta era similar sin manipulaciones.

Al día siguiente, en la prueba, cuando se realizó la infusión farmacológica, la misma cantidad de animales del grupo MYB y del grupo SAL bajaron de la plataforma (25% en el grupo MYB y 40% del grupo SAL). Asimismo, no existieron diferencias después de la manipulación farmacológica (PBA, SAL: 403.4; MYB: 504.375; $t_{(11)} = -0.789214745$; $p = 0.446664033$). Esto confirma que la Habénula no es una estructura necesaria en el acto de afrontar el miedo para obtener una recompensa.

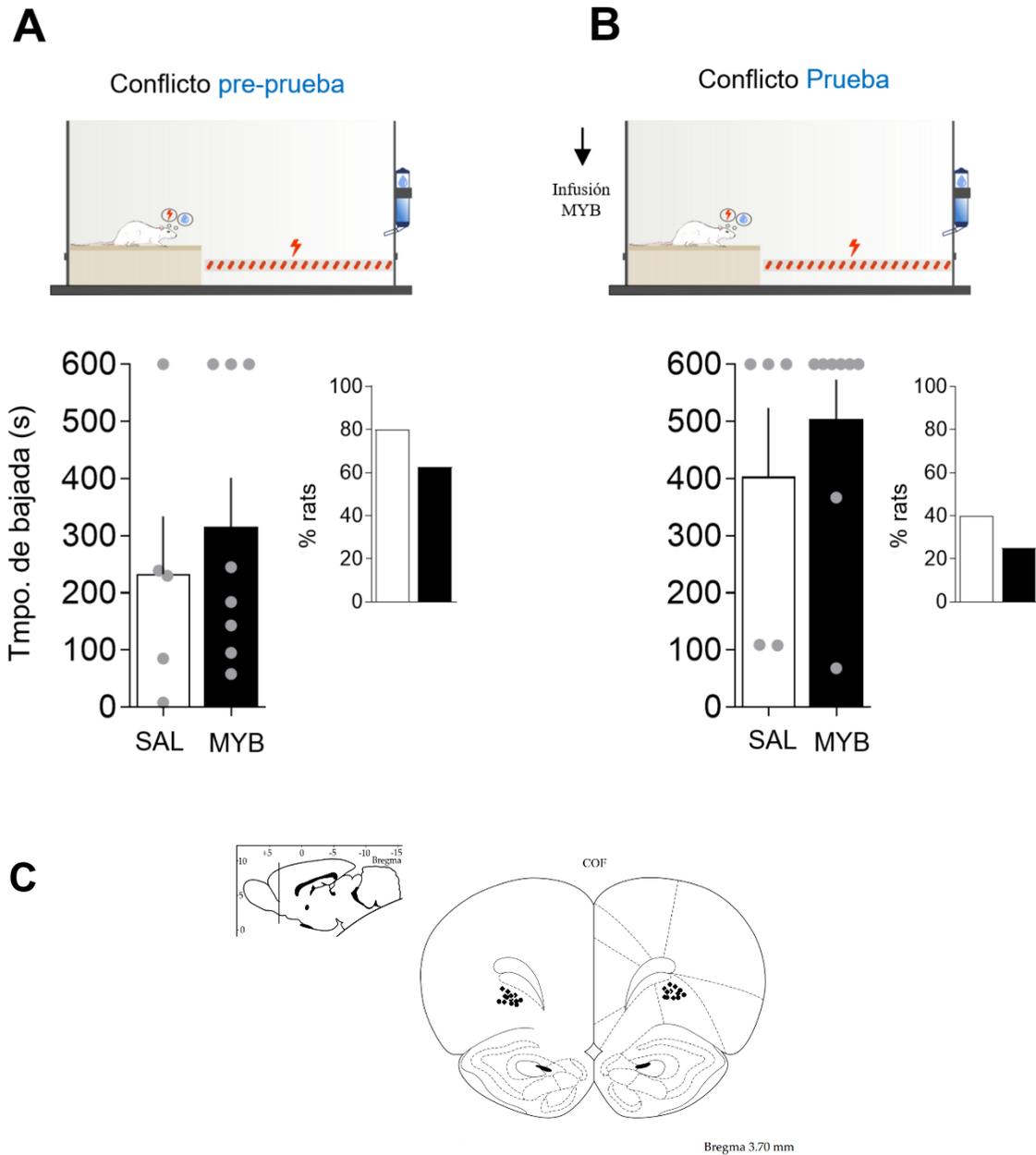


Figura B. La desactivación de la corteza orbitofrontal no promueve el acto de confrontar una amenaza por una recompensa. A. Pre-prueba. En donde un grupo de ratas sedientas muestra latencias altas de bajada, ante una situación de conflicto. No se muestran diferencias entre el grupo Salina (SAL n=5) y el grupo experimental (MYB n=8) antes de la manipulación farmacológica **B.** Prueba. Al día siguiente, en la prueba, ambos grupos mostraron tiempos de bajada similares, en contraste con el experimento de conflicto en la CIP. Para ambos experimentos se muestra el porcentaje de ratas que bajó de la plataforma en el día correspondiente. **C.** Se muestra un esquema representativo de los

sitios de infusión de SAL o MYB en el cerebro. A la izquierda, se observa un corte sagital con la inserción de la cánula a lo largo del eje anteroposterior. A la derecha, se observan los lugares en donde quedó la cánula insertada en una vista coronal. Los círculos representan el grupo control (SAL), mientras que el grupo experimental está representado con los rombos. Todas las gráficas muestran el promedio y ESM. * $p < 0.001$.