Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Ciencias Biológicas
Escuela Profesional de Ciencias Biológicas

Efecto de la activación de los receptores de dopamina en el núcleo accumbens antes de la evocación de la memoria aversiva

TESIS

Para optar el Título Profesional de Bióloga con mención en Zoología

AUTOR

Nieves Yulisa ATAUCUSI VARGAS

ASESOR

Olga Hilda BRACAMONTE GUEVARA

Lima, Perú

2026



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Ataucusi, N. (2026). *Efecto de la activación de los receptores de dopamina en el núcleo accumbens antes de la evocación de la memoria aversiva*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Ciencias Biológicas, Escuela Profesional de Ciencias Biológicas]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Nieves Yulisa Ataucusi Vargas
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	73463788
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-0112-9378
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Olga Hilda Bracamonte Guevara
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	06133853
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-6742-4540
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Betty Elena Shiga Oshige
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	25739354
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Wilser Andres Garcia Quispes
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	40480447
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Haydee Virginia Temoche Garcia
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09774658
Datos de investigación	

Línea de investigación	No aplica.
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	México. Universidad Nacional Autónoma de México. Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica. PAPIIT IN209122.
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Instituto de Neurobiología País: México Departamento: Querétaro Provincia: Querétaro Distrito: Juriquilla Latitud: -20.7005619 Longitud: - 100.4454110
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Julio 2025 – diciembre 2025
URL de disciplinas OCDE	Otros temas de biología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.16

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
(Universidad del Perú, Decana de América)

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ACTA DE SESIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE BIÓLOGA CON MENCIÓN EN ZOOLOGÍA (MODALIDAD: SUSTENTACIÓN PRESENCIAL DE TESIS)

Siendo las 14:19 horas del 17 de agosto de 2026, en el Salón de Grados de la Facultad de Ciencias Biológicas y en presencia del Jurado formado por los profesores que suscriben, se inició la sesión para optar al **Título Profesional de Bióloga con mención en Zoología** de **NIEVES YULISA ATAUCUSI VARGAS.**

Luego de dar lectura y conformidad al expediente **N.º UNMSM-20260041049**, la titulando expuso su tesis: **EFECTO DE LA ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA EN EL NÚCLEO ACCUMBENS ANTES DE LA EVOCACIÓN DE LA MEMORIA AVERSIVA,** y el Jurado efectuó las preguntas del caso calificando la exposición con la nota ..18.., calificativo: ...Aprobada...con...mención...honrosa

Finalmente, el expediente será enviado a la Escuela Profesional de Ciencias Biológicas y al Consejo de Facultad para que se apruebe otorgar el **Título Profesional de Bióloga con mención en Zoología** a **NIEVES YULISA ATAUCUSI VARGAS** y se eleve lo actuado al Rectorado para conferir el respectivo título, conforme a ley.

Siendo las 15:20 horas se levantó la sesión.

Ciudad Universitaria, 17 de agosto de 2026.

BETTY ELENA SHIGA OSHIGE
PRESIDENTA

OLGA HILDA BRACAMONTE GUEVARA
ASESORA

WILSER ANDRES GARCIA QUISPES
MIEMBRO

HAYDEE VIRGINIA TEMOCHE GARCIA
MIEMBRO

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Olga Hilda Bracamonte Guevara en mi condición de asesor acreditado con el Dictamen de la EPCB N°000025-2026-FCB/UNMSM de la tesis, cuyo título es, "Efecto de la activación de los receptores de dopamina en el núcleo accumbens antes de la evocación de la memoria aversiva", presentado por el (a) bachiller: Nieves Yulisa ATAUCUSI VARGAS, para optar el título profesional de Bióloga con mención en ZOOLOGIA,

CERTIFICO, que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el 5% de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del título profesional de Bióloga con mención en zoología

Lima, 24 de junio de 2026

Firma del Asesor

Nombres y Apellidos del asesor: Olga Hilda Bracamonte Guevara
DNI: 06133853

* Según corresponda: bachiller, magíster, doctor; título profesional o título de segunda especialidad

La vigencia del presente certificado corresponde a un período de noventa (90) días desde la fecha de su emisión; siempre que no haya observaciones en el texto durante el proceso de revisión por el jurado informante o surja alguna contingencia.

DEDICATORIA

A mis padres: gracias por sostenerme incluso cuando yo no sabía cómo sostenerme. Por todo lo que hicieron para que pudiera estudiar y por todo lo que dejaron de lado para darme una oportunidad. Sus sacrificios no siempre se ven, pero yo los he sentido en cada etapa, en cada decisión y en cada paso que me trajo hasta aquí.

Este logro no es solo mío; también es de ustedes. Es el resultado de su amor, de su esfuerzo constante y de la manera en que me enseñaron—con hechos— a confiar en mí, a aspirar alto y a creer que podía soñar en grande.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Isabel Miranda Saucedo, por abrirme las puertas de su laboratorio y brindarme guía, confianza y todos los recursos necesarios para llevar a cabo este proyecto.

Al Programa de Maestría en Ciencias (Neurobiología), a sus autoridades, investigadores y, en especial, a quienes fueron mis maestros, por su dedicación y enseñanza.

A la Dra. Gabriela Vera Rivera y al Lic. Alejandro Rangel Hernandez. por su invaluable ayuda, paciencia y compromiso en el trabajo de laboratorio, así como por los momentos compartidos: las comidas, pasteles, conversaciones, sabiduría y consejos que hicieron más enriquecedora esta experiencia.

Al MVZ Martín García Servin, responsable del bioterio, cuyo apoyo y trabajo constante fueron fundamentales para el desarrollo de esta investigación.

Finalmente, agradezco los apoyos económicos que hicieron posible la realización de este trabajo: el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT, CVU 1227738) y los proyectos PAPIIT IN209122 & IN203124

LISTA DE ABREVIATURAS

ADQ: Adquisición del CAS

ALT: Alta familiaridad al sabor del azúcar

ALT-APO: Alta familiaridad con administración de apomorfina

ALT-VEH: Alta familiaridad con administración de DMSO

ANOVAmr: Análisis factorial de dos vías para medidas repetidas

ATP: adenosín trifosfato

BLA: Amígdala basolateral

CAS: Condicionamiento aversivo al sabor

D1R-MSN: MSN con expresión del receptor D1

D2R-MSN: MSN con expresión del receptor D2

DA: Dopamina

DMSO: Dimetilsulfóxido

EVO: Evocación del CAS

EXT: Extinción del CAS

FAM: Familiaridad al sabor del azúcar

FAM-APO: Familiaridad con administración de apomorfina

FAM-VEH: Familiaridad con administración de DMSO

GABA: ácido gamma-aminobutírico

IC: Corteza insular

IL: Inhibición latente

IL-CAS: Inhibición latente del CAS

i. p.: Intraperitoneal

LH: Hipotálamo lateral

LiCl: Cloruro de litio

MSN: Neurona espina media

NAC: Núcleo accumbens

NACc: Núcleo accumbens core

NACsh: Núcleo accumbens shell

NOV: Novedad al sabor del azúcar

NOV-APO: Novedad con administración de apomorfina

NOV-VEH: Novedad con administración de DMSO

NTS: Núcleo del tracto solitario

OFC: Corteza orbitofrontal

PBN: Núcleo parabraquial

PFC: Corteza prefrontal

SNC: Sistema nervioso central

VP: Pálido ventral

VTA: Área ventral tegmental

ÍNDICE

i. Resumen....8
ii. Abstract....10
iii. Introducción....11
iv. Marco teórico....13
4.1. Aprendizaje y memoria....13
4.1.1. Aprendizaje....13
4.1.2. Memoria....14
4.1.3. Etapas del aprendizaje y la memoria....16
4.2. Memoria del sabor....18
4.2.1. Memoria apetitiva....19
4.2.2. Memoria aversiva....20
4.3. Condicionamiento aversivo al sabor (CAS)....20
4.4. Inhibición latente del CAS (IL-CAS)....22
4.5. Vía gustativa y nodos de integración....24
4.5.1. Organización periférica....24
4.5.2. Sistema trigeminal....26
4.5.3. Procesamiento central....27
4.5.4. Conexiones con circuitos motivacionales....28
4.5.5. Importancia adaptativa....29
4.6. Sistema de recompensa y dopamina....30
4.6.1. Sistema de recompensa....30
4.6.2. Dopamina y sus receptores....33
4.6.3. Dopamina en el NAC....35
4.7. Evidencia del rol del NAC en CAS e IL-CAS....39
v. Objetivos....42
5.1. Objetivo general....42
5.2. Objetivos específicos....42
vi. Hipótesis....42
vii. Materiales y métodos....43
7.1. Material biológico....43
7.1.1. Animales de experimentación....43
7.1.2. Consideraciones éticas....43
7.2. Materiales de laboratorio....44
7.2.1. Equipos....44

7.2.2. Insumos 44
7.2.3. Reactivos, medios y soluciones....45
7.3. Métodos....46
7.3.1. Diseño experimental....46
7.3.2. Consumo prolongado de azúcar....49
7.3.3. Cirugía estereotáxica 49
7.3.4. Recuperación post cirugía....50
7.3.5. Prueba de preferencia al sabor dulce....50
7.3.6. Manipulación farmacológica....51
7.3.7. Protocolo del CAS....53
7.3.8. Histología....54
7.3.9. Análisis estadístico....55
viii. Resultados....57
8.1. El consumo prolongado de azúcar no provoca un aumento significativo en el peso corporal....57
8.2. El consumo prolongado de azúcar reduce la ingesta de alimento sólido e incrementa la ingesta de líquido y calorías.58
8.3. La exposición al azúcar induce una respuesta apetitiva y aumenta la preferencia por el sabor dulce....62
8.4. La activación dopaminérgica modula la extinción del CAS según la historia de exposición al azúcar....65
ix. Discusión....69
x. Conclusiones....74
xi. Recomendaciones....75
xii. Referencias bibliográficas....76
xiii. Anexos....89

i. RESUMEN

Este estudio examinó cómo el consumo prolongado de azúcar en ratas Wistar influye en la conducta alimentaria, la formación de memorias apetitivas y aversivas, así como el papel modulador de la dopamina (DA) en el núcleo accumbens shell (NACsh). Los resultados mostraron que, aunque el consumo de azúcar no incrementó el peso corporal, sí modificó el patrón alimentario: las ratas redujeron la ingesta de pellets y aumentaron el consumo de azúcar, lo que inicialmente reflejó un mecanismo compensatorio. Sin embargo, con el tiempo, este patrón derivó en un mayor consumo calórico total, destacando el fuerte valor hedónico del azúcar.

Por otro lado, las pruebas de preferencia al sabor del azúcar evidenciaron que una sola exposición de azúcar es suficiente para generar memorias apetitivas robustas que se consolidan con el posterior consumo repetido. En contraste, el condicionamiento aversivo al sabor (CAS) evidenció que cuando es sabor del azúcar es un estímulo novedoso y es asociado con el malestar gástrico se produce una aversión marcada, mientras que cuando el sabor del azúcar es un estímulo familiar, tras una preexposición corta o prolongada, y es asociado con la irritación gástrica se reduce la aversión debido a la inhibición latente del CAS (IL-CAS). Adicionalmente, la manipulación dopaminérgica bilateral en el NACsh antes de la evocación de la memoria aversiva mostró un efecto selectivo en la respuesta aversiva al azúcar posterior a la asociación del sabor del azúcar con la irritación gástrica al inicio del CAS. Particularmente, en ratas sin preexposición al azúcar se dificultó la extinción de la aversión, en cambio, en ratas con preexposición al azúcar la manipulación no produjo cambios.

En conjunto, estos hallazgos evidencian que la interacción entre el grado de familiaridad con el azúcar y el momento de la modulación dopaminérgica regula la asociación entre un estímulo apetitivo (azúcar) y un estímulo aversivo (irritación gástrica). Estos resultados ofrecen nuevas perspectivas sobre los mecanismos neurobiológicos que vinculan la preferencia por alimentos dulces y el sistema de recompensa para comprender mejor la obesidad y los trastornos de la conducta alimentaria.

Palabras clave: Condicionamiento aversivo al sabor, inhibición latente, dopamina, núcleo accumbens shell.

ii. ABSTRACT

This study examined how prolonged sugar consumption in Wistar rats influences feeding behavior, the formation of appetitive and aversive memories, and the modulatory role of dopamine (DA) in the nucleus accumbens shell (NACsh). The results showed that, although sugar consumption did not increase body weight, it altered feeding patterns: rats reduced pellet intake and increased sugar consumption, initially reflecting a compensatory mechanism. However, over time, this pattern led to a higher total caloric intake, highlighting the strong hedonic value of sugar.

Furthermore, sugar preference tests revealed that a single exposure to sugar is sufficient to generate robust appetitive memories, which are subsequently strengthened through repeated consumption. In contrast, conditioned taste aversion (CTA) demonstrated that when sugar flavor is a novel stimulus and is associated with gastric malaise, a marked aversion develops. However, when sugar flavor is a familiar stimulus, following either short-term or prolonged pre-exposure, and is paired with gastric irritation, the aversive response is reduced due to latent inhibition of CTA (LI-CTA). Additionally, bilateral dopaminergic manipulation in the NACsh prior to aversive memory retrieval produced a selective effect on the aversive response to sugar after the association of sugar flavor with gastric irritation during the initial phase of CTA. Specifically, in rats without prior sugar exposure, extinction of the aversion was impaired, whereas in rats previously exposed to sugar, dopaminergic manipulation produced no significant changes.

Taken together, these findings demonstrate that the interaction between the degree of familiarity with sugar and the timing of dopaminergic modulation regulates the association between an appetitive stimulus (sugar) and an aversive stimulus (gastric irritation). These results provide new insights into the neurobiological mechanisms linking preference for sweet foods and the reward system, contributing to a better understanding of obesity and eating disorders.

Keywords: Conditioned taste aversion; latent inhibition; dopamine; nucleus accumbens shell.

iii. INTRODUCCIÓN

Tanto aprendizaje y memoria son procesos estrechamente relacionados que permiten a los organismos adaptarse a entornos dinámicos (Dudai, 2004). Aunque ambos procesos están interconectados, es crucial poder diferenciarlos para comprender cómo el cerebro procesa y almacena la información. En la actualidad, existen diversos modelos experimentales para el estudio de la memoria del sabor, entre estos modelos experimentales destaca el condicionamiento aversivo al sabor (CAS) (Garcia et al., 1955).

Desde una perspectiva evolutiva, los sabores dulces se suelen asociar con alimentos nutritivos y beneficiosos, mientras que los sabores amargos son vinculados con posibles consecuencias desagradables o incluso tóxicas (Breslin, 2013; Chambers, 2018; Yamamoto, 2006). Por ello, el cerebro ha desarrollado mecanismos eficientes para asociar los sabores con las consecuencias fisiológicas experimentadas tras la ingesta de los alimentos (Bermúdez-Rattoni, 2004; Breslin, 2013). Incluso se ha reportado que una única experiencia negativa puede generar una aversión persistente hacia un sabor específico, lo que refleja lo robusto que es el aprendizaje involucrado en el CAS (Vera-Rivera et al., 2020).

No obstante, en el CAS se presenta un fenómeno particular conocido como inhibición latente del CAS (IL-CAS) que sucede luego de una exposición repetida y no reforzada negativamente a un sabor específico. El fenómeno de la IL-CAS reduce la capacidad de asociar de manera aversiva un sabor específico con consecuencias negativas si existió una exposición previa (Lubow & Moore, 1959; Nelson et al., 2011). Este fenómeno sugiere que experiencias previas agradables pueden interferir en la formación de nuevas memorias aversivas. Por ello, es relevante estudiar la IL-CAS para comprender por qué en trastornos como la adicción, la obesidad o los atracones, no se establecen adecuadamente asociaciones entre los sabores y sus consecuencias negativas (Escobar et al., 2002).

El núcleo accumbens shell (NACsh) es una de las estructuras clave del sistema de recompensa. El NACsh participa en procesos tanto motivacionales como hedónicos y por ello estudiar el papel de esta estructura en la evocación puede aportar evidencia relevante sobre los mecanismos neurobiológicos que

permiten establecer o interferir con asociaciones aversivas. Entender cómo el NACsh media la formación de memorias aversivas podría contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a problemas de salud como el trastorno por atracones, la obesidad y las adiciones. Si bien estudios previos han demostrado la participación del NACsh en el procesamiento de recompensas y la motivación (Ramírez-Lugo et al., 2007), su papel específico en la evocación de memorias aversivas en presencia del CAS y la IL-CAS sigue siendo poco explorado. Las diferencias metodológicas y la variabilidad individual en la respuesta farmacológica constituyen limitaciones importantes. No obstante, este trabajo ofrece una aproximación novedosa para comprender la interacción entre memoria, recompensa y aprendizaje aversivo. Es por ello por lo que la presente tesis tiene como objetivo analizar el efecto de la modulación farmacológica antes de la evocación de la memoria aversiva en el NACsh.

iv. MARCO TEÓRICO

4.1. APRENDIZAJE Y MEMORIA

4.1.1. APRENDIZAJE

El aprendizaje es un complejo cuya definición varía según la disciplina desde la cual se aborde. Desde el enfoque psicológico, el aprendizaje se define como la modificación en la conducta del individuo ante una situación específica producto de la experiencia (Camina & Güell, 2017; Dudai, 2004). Esta modificación en la conducta no puede ser explicada por respuestas innatas, procesos de maduración o estados transitorios como la fatiga, la enfermedad o impulsos momentáneos (Bower, 1981). En contraste, desde el enfoque de la neurociencia el aprendizaje se define como los cambios neuronales que codifican eventos o experiencias en el cerebro y que pueden adquirirse de forma intencional o incidental (Berman et al., 2000; Camina & Güell, 2017).

Pese a sus diferencias, ambas definiciones coinciden en señalar que el aprendizaje implica procesos conductuales correlacionados con fenómenos de plasticidad neuronal y con alteraciones estructurales o funcionales en las redes sinápticas. La importancia del aprendizaje radica en que permite al individuo adaptarse a entornos dinámicos mediante modificaciones en la conducta que a veces pueden no ser expresados de manera inmediata o no ser evidentes, pero sí suelen ser duraderos estos cambios conductuales (Dudai, 2004; Dudai et al., 2015; Myers, 2007). Estos cambios conductuales producto del aprendizaje pueden ser duraderos, pero eventualmente también pueden ser olvidados o transformados luego de nuevas experiencias que también generar procesos de aprendizaje y reconfiguran las conexiones neuronales (Myers, 2007).

Al igual que en su definición, el aprendizaje se puede clasificar de distintas formas. Una de las distinciones más fundamentales lo divide en aprendizaje no asociativo y asociativo. El aprendizaje no asociativo implica un cambio en la conducta como resultado de la experiencia única o repetida con un solo estímulo, por lo cual este tipo de aprendizaje no requiere establecer asociaciones (Camina & Güell, 2017). Dentro de esta categoría destacan dos formas ampliamente estudiadas: la habituación y la sensibilización (Camina & Güell, 2017). La habituación es considerada como la forma más elemental de aprendizaje y se caracteriza por una disminución progresiva en la respuesta del individuo ante un

estímulo repetido, generalmente inofensivo (Myers, 2007; Rankin et al., 2009). Este proceso es adaptativo, ya que permite al organismo conservar energía y atención para responder a estímulos realmente significativos (Rankin et al., 2009). Por el contrario, la sensibilización implica un aumento en la respuesta ante la presentación repetida de un estímulo con consecuencias aversivas (Myers, 2007).

Por su parte, el aprendizaje asociativo se basa en la formación de vínculos entre dos estímulos o entre un estímulo y una respuesta (Camina & Güell, 2017). Este tipo de aprendizaje permite al organismo anticipar eventos y ajustar su conducta en consecuencia. La fuerza de esta asociación depende del intervalo temporal entre los estímulos (Camina & Güell, 2017). Los dos principales tipos de aprendizaje asociativo son el condicionamiento clásico y el condicionamiento instrumental (Myers, 2007). Ambos son fundamentales para comprender cómo los organismos adquieren nuevas conductas en función de las contingencias del entorno.

4.1.2. MEMORIA

Al igual que ocurre con el aprendizaje, la memoria ha sido definida de diversas maneras según el enfoque teórico y la disciplina adoptada. Una de las definiciones ampliamente aceptadas describe la memoria como la capacidad de representar, almacenar y recuperar información (Camina & Güell, 2017; Dudai et al., 2015). En este sentido. la memoria se entiende como el conjunto de procesos biológicos y químicos que se integran de forma espaciotemporal y que se consolidan de manera duradera en el cerebro, a través de modificaciones en las estructuras neuronales y en los sistemas de neurotransmisión (Bermúdez-Rattoni, 2004; Dudai et al., 2015).

Las investigaciones sobre los mecanismos subyacentes a la memoria han demostrado que la consolidación de la memoria no ocurre en una única región cerebral, sino que implica una red de estructuras interconectadas (Bermúdez-Rattoni, 2004). Estas regiones experimentan modificaciones tanto a nivel intracelular como en la morfología neuronal y las sinapsis (Bermúdez Rattoni & Prado Alcalá, 2006).

A pesar de los avances en el estudio de la memoria, no existe aún un consenso definitivo sobre su clasificación, dado que las tipologías se encuentran en constante revisión y actualización. Sin embargo. una de las propuestas más influyentes y funcionales es la presentada por Atkinson y Shiffrin, quienes plantean un modelo estructurado en tres sistemas interrelacionados: la memoria sensorial, la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo (Camina & Güell, 2017).

En primer lugar, la memoria sensorial o también llamada memoria inmediata se encarga de procesar la información proveniente de los sentidos y se caracteriza por su corta duración (Myers, 2007). Su función principal es almacenar temporalmente la información sensorial para su eventual transferencia a sistemas de memoria de mayor duración (Camina & Güell, 2017). Esta memoria se subdivide en: memoria icónica, que almacena información visual; memoria ecoica, que retiene información auditiva; y memoria háptica, que conserva información táctil (Camina & Güell, 2017; Myers, 2007).

En segundo lugar, la memoria a corto plazo se caracteriza por una capacidad limitada y una duración restringida, siendo útil únicamente durante el tiempo en que se experimenta un evento (Bermúdez Rattoni & Prado Alcalá, 2006; Camina & Güell, 2017). En este modelo, la memoria a corto plazo opera de manera independiente respecto a la memoria a largo plazo (Figura 1).

Finalmente, la memoria a largo plazo permite almacenar información durante periodos prolongados, que pueden abarcar desde días hasta toda la vida (Camina & Güell, 2017). Esta forma de memoria posibilita al individuo utilizar experiencias previas para la resolución de problemas y muestra una especial sensibilidad a los estímulos significativos o relevantes para la supervivencia, los cuales pueden ser codificados de manera rápida y duradera (Bermúdez Rattoni & Prado Alcalá, 2006). Para que los contenidos almacenados en la memoria a largo plazo se mantengan a través del tiempo, es necesario que ocurra un proceso conocido como consolidación de la memoria (Figura 1), el cual implica cambios neuronales duraderos (Dudai, 2004; Dudai et al., 2015). Dicho proceso activa mecanismos de plasticidad sináptica, como la expresión génica y la síntesis de proteínas, que contribuyen a estabilizar la información recién adquirida (Dudai, 2004).

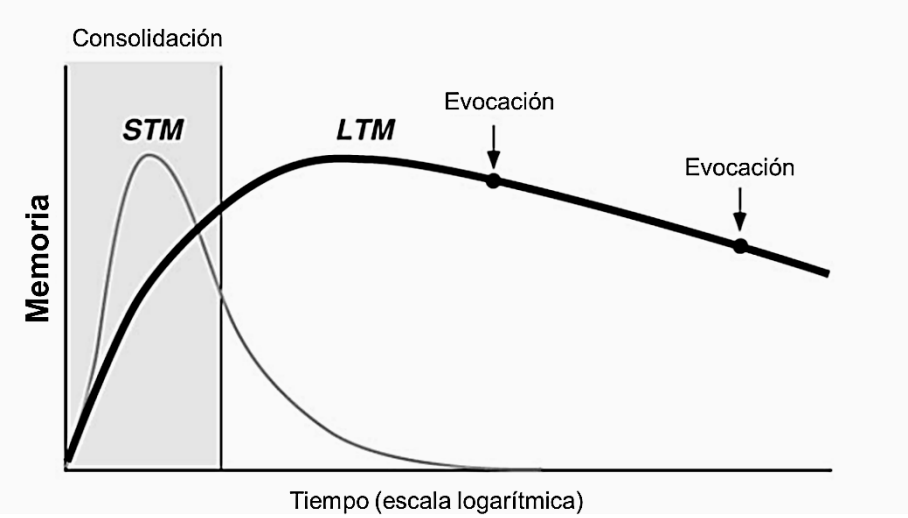


Figura 1. Representación de la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo a lo largo del tiempo. Abreviaturas: LTM = memoria a largo plazo; STM = memoria a corto plazo. Adaptado de (Dudai, 2004).

4.1.3. ETAPAS DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA DE LARGO PLAZO

Tanto el aprendizaje como la memoria constituyen procesos fundamentales para la adaptación y supervivencia del individuo (Camina & Güell, 2017). Aunque conceptualmente pueden distinguirse, en la práctica resulta difícil establecer límites precisos entre el inicio y el fin de cada uno, dado que ambos procesos están estrechamente interrelacionados. Estos procesos comprenden varias fases: adquisición, consolidación, mantenimiento, evocación y actualización.

- Adquisición, representa la etapa inicial y se desencadena con la llegada de información a los sistemas sensoriales (Bermúdez Rattoni & Prado Alcalá, 2006; Myers, 2007). Su eficacia depende de factores como la atención, el nivel de concentración, el estado emocional, la motivación y la intencionalidad del sujeto en el momento de percibir el estímulo (Bermúdez Rattoni & Prado Alcalá, 2006).
- Consolidación, es el paso de la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo. Este paso está sustentado en procesos de síntesis proteica que permiten la persistencia del aprendizaje por días, meses o años (Dudai et al., 2015; Myers, 2007). Esta etapa involucra múltiples estructuras cerebrales que organizan y categorizan la información,

recurriendo a diversas estrategias neurobiológicas para favorecer su almacenamiento duradero (Bermúdez Rattoni & Prado Alcalá, 2006; Dudai et al., 2015).

- Mantenimiento, garantiza la estabilidad de la información consolidada mediante procesos activos, como la reexposición al estímulo original o a señales asociadas con su representación interna (Haubrich & Nader, 2018).
- Evocación, es la fase en la que el individuo accede a la información previamente adquirida, consolidada y mantenida (Dudai, 2004). Este acceso o recuperación de la información almacenada puede verse facilitada por claves o estímulos relacionados, y manifestarse a través de respuestas conductuales observables (Myers, 2007).
- Actualización, es el proceso dinámico mediante el cual los recuerdos previamente consolidados pueden cambiar al ser evocados, permitiendo su actualización con nueva información (Bermúdez Rattoni & Prado Alcalá, 2006). Al igual que la consolidación inicial, la actualización requiere de síntesis proteica y de mecanismos de plasticidad sináptica para estabilizar nuevamente el trazo de memoria modificado (Haubrich & Nader, 2018).

Aunque no se considera formalmente una etapa del proceso de aprendizaje y memoria, la extinción merece ser mencionada debido a su papel antagónico al del mantenimiento. La extinción implica el debilitamiento progresivo de una asociación previamente establecida debido a exposiciones repetidas al estímulo en ausencia de reforzamiento (Brewin, 2018). Tanto el mantenimiento como la extinción dependen de mecanismos biológicos específicos que compiten entre sí, de modo que uno suele predominar sobre el otro según el contexto y la experiencia del individuo (Haubrich & Nader, 2018).

4.2. MEMORIA DEL SABOR

La capacidad de percibir el gusto, olor y textura de los alimentos que se ingieren es una característica evolutiva que permitió a diversos organismos sobrevivir al poder diferenciar entre aquellas sustancias que son benéficas y sustancias dañinas o letales (Chambers, 2018; Witt, 2019). La memoria del sabor es la capacidad de los individuos de registrar, almacenar y evocar la información obtenida del sistema sensorial del gusto con la finalidad de emplear esta información y determinar si es bueno o malo consumir un determinado alimento con relación a su sabor. Pero la memoria gustativa no solo se relaciona con el sabor, sino también con el valor hedónico (Vera-Rivera et al., 2020), la familiaridad (Caynas-Rojas et al., 2019; Miranda et al., 2017; Vera-Rivera et al., 2020) y las propiedades nutricionales o tóxicas asociados a un sabor determinado (Núñez-Jaramillo et al., 2010).

Los dos modelos comúnmente más utilizados para su estudio de la memoria del sabor son la memoria apetitiva y la memoria aversiva (Gutiérrez et al., 2004) . Ambos modelos permiten el reconocimiento de un estímulo novedoso y su procesamiento, además del sabor se evalúa las características hedónicas de la de recompensa o aversión para un mismo estímulo (Núñez-Jaramillo et al., 2010) . La información que es adquirida a través de la experiencia representa a varios estímulos que son de naturaleza apetecibles o agradables con una valencia inherentemente positiva, así como estímulos con valencia inherentemente negativa por ser naturalmente aversivos (Namburi et al., 2016) , que pueden ser asociados a otros estímulos neutrales o de diferente valor a través de aprendizajes. Evolutivamente el aprender qué comer y qué no comer es de gran utilidad para evitar toxinas es de gran importancia para la supervivencia del individuo y de la población en sí (Witt, 2019) . Uno de los paradigmas para evaluar la capacidad de aprender que un sabor o un alimento es potencialmente toxico es a través del CAS (Chambers, 2018) , en este paradigma los animales aprender a evitar un sabor cuya valencia innata es apetitiva pero que se asocia con un malestar visceral cuya valencia innata es aversiva, esta asociación produce en los animales la evitación o reducción en el consumo del alimento con el sabor asociado como un mecanismo de protección

contra el consumo de venenos o toxinas (Chambers, 2018; Gutiérrez et al., 2004).

La memoria apetitiva se encuentra dentro de la clasificación de la memoria a largo plazo. Esta memoria se observa cuando un estímulo gustativo novedoso induce en el individuo una respuesta apetitiva, ocasionando la preferencia del estímulo e incremento su consumo en presentaciones posteriores del mismo estímulo (Núñez Jaramillo et al., 2010; Vera-Rivera et al., 2020) . Este incremento se presentará cuando el estímulo no sea asociado con un malestar o algún otro síntoma de intoxicación; de esta forma la memoria apetitiva brinda al individuo la habilidad de adaptarse incrementando el rango de alimentos que se pueden consumir cuando la fuente principal de nutrientes escasea o no está disponible (Núñez-Jaramillo et al., 2010) . De forma experimental se puede evaluar este tipo de memoria con pruebas conductuales, entre los más empleados se encuentran la preferencia al sabor y la atenuación a la neofobia (Núñez-Jaramillo et al., 2010) . En el paradigma de la atenuación a la neofobia se da la presentación repetida de un sabor novedoso y el consumo observado al inicio se incrementa luego de la presentación repetida, en este paradigma se incrementa la respuesta apetitiva luego de un consumo inicialmente reducido por el miedo innato a lo nuevo (Domjan, 1976) .

4.2.1. MEMORIA APETITIVA

La memoria apetitiva se refiere al conjunto de asociaciones que favorecen la aproximación y el consumo de un estímulo gustativo cuando este se vincula con consecuencias positivas, como el aporte energético o la ausencia de malestar posterior a su consumo. En este proceso, el valor hedónico del alimento y su contenido calórico influyen en la valencia emocional asignada al estímulo, promoviendo su aceptación y la repetición de la conducta de ingesta (Bermúdez-Rattoni, 2004; Gutierrez et al., 2020; Morales & Berridge, 2020).

En términos adaptativos, estas asociaciones permiten que el organismo utilice experiencias previas para priorizar fuentes nutricionales beneficiosas, particularmente en el caso de sabores dulces que suelen predecir disponibilidad energética (Breslin, 2013; Chambers, 2018). Además, la familiaridad con el sabor contribuye a consolidar estas memorias y puede modular la conducta posterior

ante nuevas contingencias, al influir en el equilibrio entre aproximación (apetitiva) y evitación (aversiva) frente al mismo estímulo (Caynas-Rojas et al., 2019; Miranda et al., 2017; Vera-Rivera et al., 2020).

4.2.2. MEMORIA AVERSIVA

En contraste, la memoria aversiva se desarrolla cuando un sabor inicialmente apetitivo se asocia con una experiencia visceral negativa, como el malestar inducido por toxinas (Vera-Rivera et al., 2020) o agentes eméticos (Garcia et al., 1955). Este tipo de aprendizaje confiere al organismo la capacidad de evitar futuros consumos de alimentos potencialmente peligrosos, funcionando como un mecanismo de protección frente a intoxicaciones (Bermúdez-Rattoni, 2004).

Desde una perspectiva evolutiva, ambos tipos de memoria se articulan como estrategias complementarias para guiar la conducta alimentaria (Figura 2). Mientras la memoria apetitiva favorece la exploración y diversificación de fuentes nutricionales, la memoria aversiva establece límites protectores que restringen el consumo de estímulos asociados con experiencias negativas (Bermúdez Rattoni & Prado Alcalá, 2006; Breslin, 2013; Chambers, 2018; Witt, 2019).

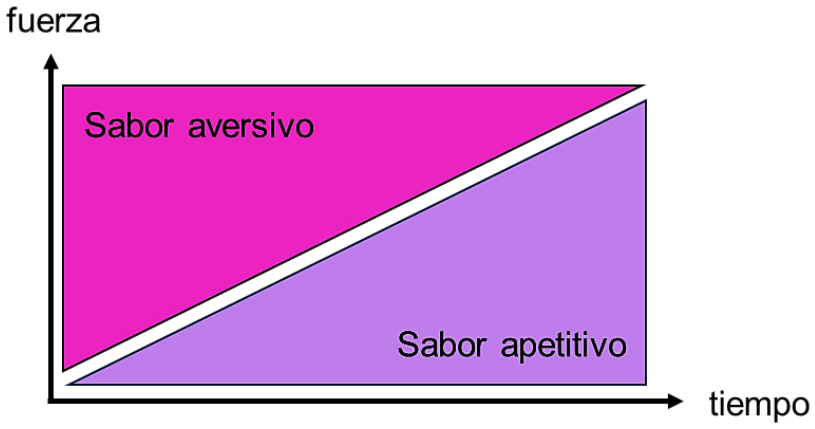


Figura 2. Representación gráfica de los rastros de memoria del sabor. Adaptado de Bermudez et al. (2004).

4.3. CONDICIONAMIENTO AVERSIVO AL SABOR (CAS)

La memoria aversiva constituye una de las formas más estables y adaptativas de la memoria a largo plazo (Bermúdez-Rattoni, 2004; Welzl et al.,

2001). El CAS se ha consolidado como uno de los paradigmas experimentales más utilizados para el estudio de los mecanismos de adquisición, consolidación y evocación de memorias aversivas (Bermúdez-Rattoni, 2004; Hu, 2016; Welzl et al., 2001).

Este paradigma se basa en la asociación entre un sabor específico y una experiencia de malestar visceral posterior, la cual es inducida típicamente mediante un agente emético como el cloruro de litio (LiCl) (Caynas-Rojas et al., 2019; Miranda et al., 2017; Vera-Rivera et al., 2020). La primera descripción formal del CAS fue realizada por Garcia y colaboradores (1955), quienes observaron que las ratas evitaban de manera persistente la ingesta de un sabor previamente asociado a una reacción gastrointestinal adversa ocasionada por la radiación (Garcia et al., 1955). Desde entonces, el paradigma del CAS se ha validado en una amplia diversidad de especies, incluido el ser humano, lo que subraya su relevancia tanto para la investigación básica como para la traslación clínica (Welzl et al., 2001).

Una de las propiedades más sobresalientes del CAS es que la asociación entre el estímulo condicionado (sabor novedoso) y el estímulo incondicionado (irritación gástrica) puede establecerse tras una única exposición (Figura 3). Así, basta con que un sabor inicialmente agradable o neutro sea seguido de náuseas o malestar para generar una aversión persistente hacia ese estímulo (Vera-Rivera et al., 2020). Este fenómeno, denominado aprendizaje de ensayo único, contrasta con otros paradigmas de condicionamiento clásico que requieren múltiples emparejamientos para consolidar la asociación (Welzl et al., 2001).

En términos metodológicos, un diseño comúnmente empleado para inducir el CAS consiste en la administración de una solución apetecible (como la sacarosa) seguida de una inyección intraperitoneal (i.p.) de LiCl (Figura 3), la cual desencadena malestar gastrointestinal (Vera-Rivera et al., 2020). En exposiciones posteriores, los animales disminuyen de manera significativa el consumo del sabor previamente experimentado, evidenciando la formación de una memoria aversiva estable (Caynas-Rojas et al., 2019; Miranda et al., 2017; Vera-Rivera et al., 2020).

Una característica distintiva del CAS es su robustez temporal. A diferencia de otros modelos de aprendizaje asociativo, el CAS permite que la asociación se mantenga incluso cuando existe un intervalo prolongado, de varias horas, entre la ingesta del sabor y la administración del agente aversivo (Chambers, 2018). Esta particularidad refleja la relevancia biológica del paradigma: en la naturaleza. el consumo de un alimento tóxico puede no generar síntomas inmediatos, pero el organismo debe ser capaz de establecer la relación entre el sabor y el malestar para evitar futuras ingestas peligrosas.

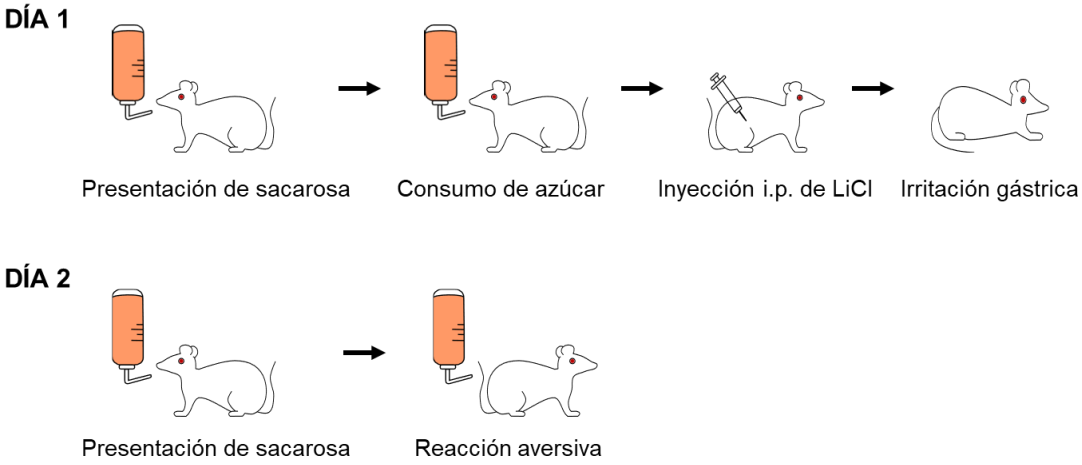


Figura 3. Representación gráfica del CAS. Bebedero anaranjado = probeta con solución de sacarosa.

4.4. INHIBICIÓN LATENTE DEL CAS (IL-CAS)

La inhibición latente (IL) fue descrita por primera vez por Lubow y Moore (1959) como la reducción en la capacidad de asociar un estímulo, por lo general apetecible, con consecuencias negativas luego de que dicho estímulo ha sido previamente presentado de manera repetida (Figura 4). En otras palabras, la exposición previa a un estímulo genera familiaridad, disminuyendo la atención que se le presta y reduciendo la probabilidad de que, en el futuro, se establezca una asociación con un evento negativo (Miller et al., 2022; Nelson et al., 2011).

Aplicado al CAS, la IL-CAS se interpreta como un caso de interferencia proactiva, ya que la experiencia previa con un estímulo gustativo impide o reduce su capacidad de asociación posterior con una consecuencia aversiva (Lubow & Moore, 1959), como el malestar gastrointestinal inducido experimentalmente por

LiCl (Nelson et al., 2011). Este fenómeno resulta especialmente valioso para investigar cómo se forman memorias apetitivas sin refuerzo aparente y cómo estas interactúan con memorias aversivas posteriores (Lubow & Moore, 1959; Miller et al., 2022).

Diversos estudios han identificado tres variables principales que determinan la magnitud de la IL:

- Duración de la preexposición. El tiempo de exposición repetida al estímulo sin consecuencias adversas es un factor crítico (Molero-Chamizo & Rivera-Urbina, 2017). Una exposición breve puede ser insuficiente para inducir familiaridad, mientras que una demasiado extensa podría generar habituación completa (Nelson et al., 2011).
- Temporalidad de la asociación. La ventana temporal entre la presentación del estímulo gustativo y la administración del agente aversivo es fundamental (Nelson et al., 2011). Se ha establecido que este intervalo no debe exceder las 48 horas para que se establezca de manera confiable la asociación estímulo-consecuencia (Miller et al., 2022).
- Número de preexposiciones. Dependiendo de la complejidad del paradigma, el número de preexposiciones puede variar considerablemente. En tareas simples, como el condicionamiento al miedo, una única exposición previa puede resultar suficiente (Miranda & Bermúdez-Rattoni, 2007), mientras que, en paradigmas más complejos, como algunos relacionados con la memoria contextual, pueden ser necesarias decenas o incluso cientos de preexposiciones (Lubow & Moore, 1959; Molero-Chamizo & Rivera-Urbina, 2017).

Además de estas variables, la especificidad del estímulo y del contexto desempeña un papel central. La IL-CAS solo se observa si el estímulo utilizado en la fase de preexposición es idéntico al empleado en la fase de condicionamiento; cambios mínimos en el sabor o en el contexto experimental pueden abolir completamente el efecto de IL-CAS (Escobar et al., 2002; Miller et al., 2022; Molero-Chamizo & Rivera-Urbina, 2017). De manera análoga, la consistencia contextual entre la fase de adquisición y la de evocación resulta

esencial para que la IL-CAS se manifieste (Molero-Chamizo & Rivera-Urbina, 2017).

El paradigma de IL-CAS no solo permite explorar cómo la memoria se actualiza en función de experiencias previas, sino que también constituye una herramienta clave para comprender fenómenos de atención selectiva, aprendizaje asociativo y neuroplasticidad (Miller et al., 2022; Molero-Chamizo & Rivera-Urbina, 2017). Su estudio ha contribuido al entendimiento de cómo los organismos filtran información relevante de la irrelevante, priorizando experiencias novedosas o significativas para la supervivencia (Nelson et al., 2011). El análisis de la IL-CAS ofrece una ventana privilegiada para el estudio de la interacción entre memorias apetitivas y aversivas, la dinámica de la actualización mnésica y los mecanismos neurobiológicos subyacentes a la flexibilidad cognitiva (Miller et al., 2022).

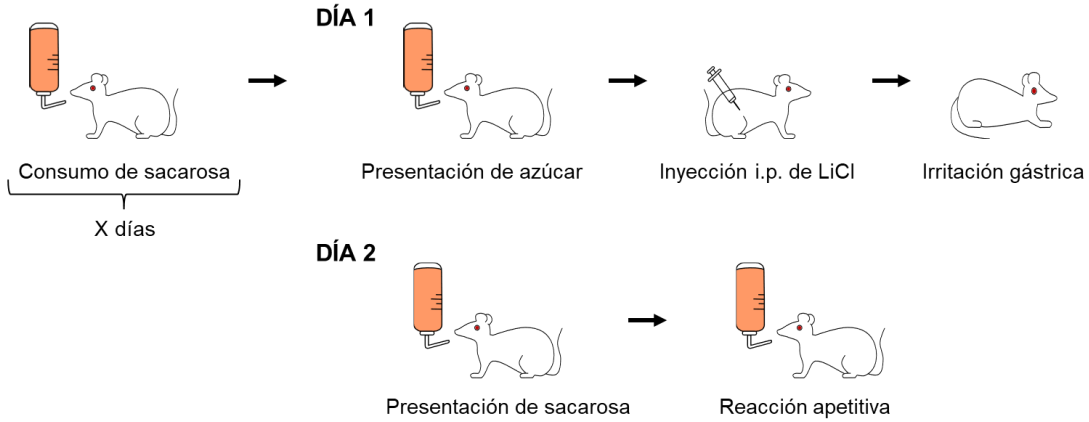


Figura 4. Representación gráfica de la IL-CAS. Bebedero anaranjado = probeta con solución de sacarosa; Jeringa = inyección de LiCl.

4.5. VÍA GUSTATIVA Y NODOS DE INTEGRACIÓN

4.5.1. ORGANIZACIÓN PERIFÉRICA

El sistema gustativo detecta una gran variedad de moléculas a través de la activación de receptores distribuidos en las papilas gustativas. Estas papilas gustativas no solo se encuentran en la lengua, sino también en la mucosa de las mejillas, el paladar blando, la garganta, el dorso de la epiglotis y la pared posterior de la orofaringe (Breslin, 2013; Gutierrez et al., 2020). Aunque las papilas gustativas se distribuyen a lo largo del tracto digestivo, predominan en la

lengua y el paladar (Kikut-Ligaj & Trzcielińska-Lorych, 2015; Witt, 2019). Se estima que la lengua humana posee alrededor de 10000 papilas gustativas. cada una conformada por 50 a 150 células receptoras gustativas, cuya densidad disminuye progresivamente con la edad (Gutierrez et al., 2020).

A nivel periférico, la percepción gustativa comienza en la lengua y otras estructuras orales, donde se localizan las papilas gustativas que albergan a los botones gustativos (Breslin, 2013). Existen tres tipos principales de papilas gustativas: fungiformes, foliadas y circunvaladas o calciformes (Figura 5). Las papilas gustativas son responsables de la detección de los sabores básicos, salado, dulce, ácido y amargo; y el umami (Breslin, 2013; Gutierrez et al., 2020). Los sabores están asociados con moléculas específicas: carbohidratos (dulce), iones y minerales (salado), alcaloides (amargo), compuestos ácidos (ácido) y aminoácidos como el glutamato (umami) (Gutierrez et al., 2020).

Cada botón gustativo puede dividirse en varios tipos según su morfología y función: las células de tipo I (de soporte), las de tipo II (receptoras) y las de tipo III (presinápticas) (Gutierrez & Simon, 2021). Las microvellosidades de las células receptoras forman cilios gustativos que se proyectan hacia el poro gustativo (Breslin, 2013), mientras que las fibras nerviosas establecen conexiones sinápticas en la base (Gutierrez et al., 2020). Las células receptoras tienen una vida media aproximada de dos semanas y se regeneran continuamente a partir de las células basales. Lo que garantiza así la plasticidad y mantenimiento del sistema gustativo (Gutierrez et al., 2020).

Una vez activados los receptores se desencadena una cascada de señalización intracelular dependiente de proteínas G, canales iónicos y segundos mensajeros, que culmina en la despolarización de la célula gustativa y la liberación de neurotransmisores como adenosín trifosfato (ATP), serotonina y ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Gutierrez et al., 2020; Gutierrez & Simon, 2021). Estos neurotransmisores activan fibras aferentes que transmiten la información a través de tres pares craneales (Figura 5): El nervio facial (VII), el glosofaríngeo (IX) y el vago (X) (Gutierrez & Simon, 2021; Molero-Chamizo & Rivera-Urbina, 2017).

De manera específica, el nervio facial (VII) conduce señales desde los dos tercios anteriores de la lengua mediante la cuerda del tímpano; el glosofaríngeo (IX) transmite información del tercio posterior de la lengua y la región orofaríngea; mientras que el vago (X) recoge señales de la epiglotis, la faringe y la laringe (Gutierrez & Simon, 2021). Esta organización asegura que prácticamente toda la cavidad oral y faríngea quede representada en el sistema gustativo periférico.

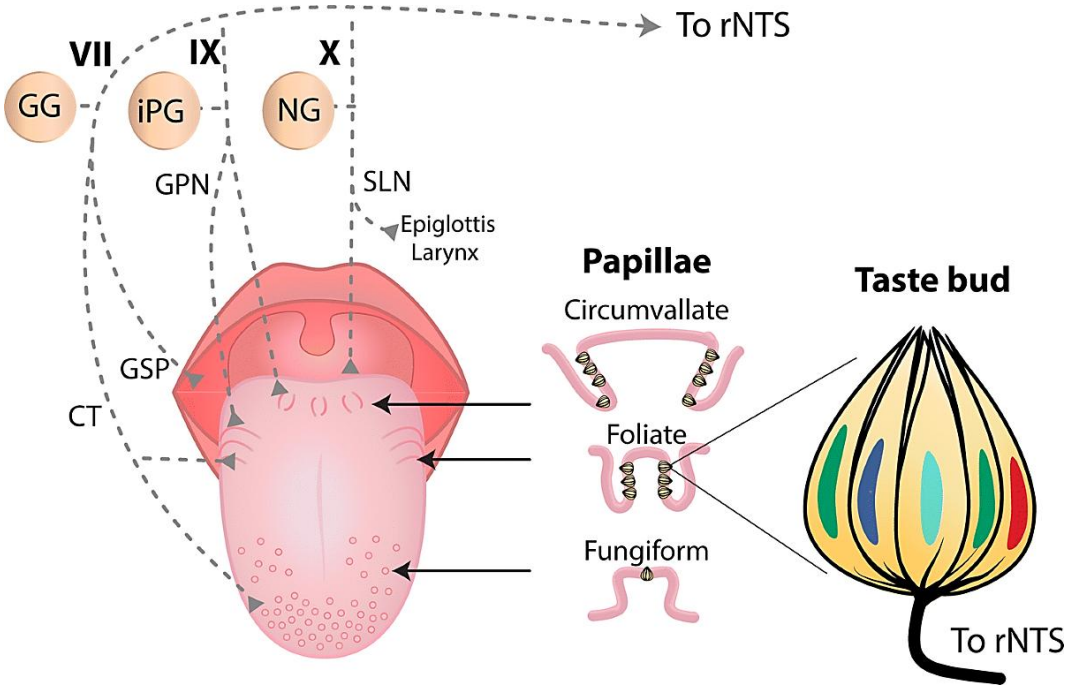


Figura 5. Representación gráfica de la lengua humana, las papilas gustativas y sus fibras nerviosas aferentes. Abreviaturas: CT = cuerda del tímpano; iPG = ganglio petroso inferior; GG = nervio craneal glosofaríngeo; GPN = nervio petroso mayor; GSP = nervio petroso superficial mayor; NG = nervio craneal vago; rNTS = núcleo rostral del tracto solitario; SLN = nervio laríngeo superior. Adaptado de Gutiérrez et al. (2020).

4.5.2. SISTEMA TRIGEMINAL

De manera paralela, el nervio trigémino (V) aporta información crucial para la experiencia sensorial global de los alimentos (Gutierrez et al., 2020). Aunque no transmite cualidades gustativas, sí participa en la percepción de la textura, la temperatura y las sensaciones somatosensoriales de ardor, frescor o picor, que resultan de la activación de receptores nociceptivos y termoceptivos (Breslin, 2013; Gutierrez & Simon, 2021).

Este sistema trigeminal interactúa de manera constante con el gustativo y el olfativo, generando la percepción integrada conocida como “sabor complejo”

(Gutierrez et al., 2020; Gutierrez & Simon, 2021). Por ejemplo, el picante de la capsaicina o el frescor del mentol no son propiamente gustos, sino experiencias trigeminales que modulan la preferencia o aversión hacia un alimento (Núñez-Jaramillo et al., 2010).

4.5.3. PROCESAMIENTO CENTRAL

Las fibras gustativas aferentes provenientes de los pares craneales convergen en el núcleo del tracto solitario (NTS), ubicado en el bulbo raquídeo (Gutierrez & Simon, 2021). Esta estructura constituye la primera estación central del procesamiento gustativo y cumple funciones de integración de señales gustativas, viscerales y autonómicas (Gutierrez et al., 2020).

En roedores, el NTS proyecta hacia el núcleo parabraquial (NPB), el cual cumple un papel crítico en la codificación hedónica del gusto y en la integración con circuitos autonómicos (Schier & Spector, 2019). El NPB recibe aferencias no solo gustativas, sino también somatosensoriales y viscerales (Núñez-Jaramillo et al., 2010), lo que le permite participar en respuestas reflejas como el vómito o la salivación. Sin embargo, en humanos, la vía gustativa parece saltar esta estación, transmitiendo la información directamente desde el NTS hacia estructuras talámicas (Gutierrez et al., 2020). Esta diferencia filogenética ha sido objeto de discusión, ya que plantea posibles divergencias en la codificación del gusto entre especies (Bermúdez-Rattoni, 2004).

Desde el NTS, la información gustativa asciende hacia el tálamo ventroposteromedial (región parvocelular), donde se lleva a cabo un procesamiento más elaborado de las cualidades gustativas (Figura 6). Este núcleo talámico actúa como un centro de relevo que proyecta hacia la corteza insular (IC, por sus siglas en inglés), reconocida como la corteza gustativa primaria (Gutierrez et al., 2020; Schier & Spector, 2019). La IC no sólo discrimina entre las distintas cualidades gustativas, sino que también codifica la intensidad del estímulo y participa en la formación de memorias asociativas relacionadas con experiencias previas de ingestión (Núñez-Jaramillo et al., 2010). Estudios de neuroimagen en humanos han mostrado que la IC se activa de manera diferencial frente a estímulos agradables y desagradables, lo cual sugiere su participación en la dimensión hedónica del gusto (De Araujo, 2009).

La información gustativa procesada en la IC es proyectada hacia la corteza orbitofrontal (OFC, por sus siglas en inglés) (Núñez-Jaramillo et al., 2010), considerada la corteza gustativa secundaria (Figura 6). En la OFC, las señales gustativas se integran con aferencias olfativas, somatosensoriales y visuales, lo que permite la construcción de una experiencia de sabor multimodal y compleja (Gutierrez et al., 2020; Schier & Spector, 2019).

Este nivel de procesamiento es esencial para la evaluación del valor motivacional y hedónico de los alimentos (Morales & Berridge, 2020; Núñez-Jaramillo et al., 2010). Por ejemplo, la OFC participa en la codificación de la recompensa alimentaria y en la adaptación de la ingesta de acuerdo con el estado de saciedad, modulando así la toma de decisiones relacionadas con la alimentación (Morales & Berridge, 2020).

4.5.4. CONEXIONES CON CIRCUITOS MOTIVACIONALES

Más allá de la OFC, la vía gustativa mantiene conexiones recíprocas con estructuras subcorticales vinculadas con la motivación, la recompensa y la homeostasis energética (Figura 6). Entre estas se encuentran el hipotálamo, la amígdala, el núcleo accumbens (NAC) y el área tegmental ventral (VTA, por sus siglas en inglés) (Bermúdez-Rattoni, 2004; De Araujo, 2009; Núñez-Jaramillo et al., 2010).

La corteza prefrontal (PFC, por sus siglas en inglés) también participa en el procesamiento de la memoria gustativa (Gutierrez et al., 2020; Morales & Berridge, 2020), permitiendo que experiencias previas influyan en la aceptación o rechazo de alimentos. Esta región está interconectada con la amígdala basolateral (BLA por sus siglas en inglés), el tálamo ventromedial y el NAC, conformando un circuito que integra señales gustativas con estados emocionales y motivacionales (Morales & Berridge, 2020; Núñez-Jaramillo et al., 2010).

De esta manera, el gusto no se limita a la detección pasiva de sustancias químicas, sino que constituye un proceso dinámico que vincula la experiencia sensorial con la motivación, el aprendizaje y la comportamiento alimentario (Núñez-Jaramillo et al., 2010).

4.5.5. IMPORTANCIA ADAPTATIVA

El sistema gustativo constituye una de las principales modalidades sensoriales encargadas de la detección e identificación de estímulos químicos presentes en los alimentos (Gutierrez et al., 2020; Gutierrez & Simon, 2021). La función principal del sentido del gusto es monitorear los alimentos y líquidos ingeridos, integrando señales gustativas y olfativas para reconocer y discriminar sabores, regulando así la conducta alimentaria (Gutierrez et al., 2020). Este sistema constituye un mecanismo evolutivamente conservado que permite identificar nutrientes esenciales y evitar sustancias potencialmente tóxicas, otorgando un valor adaptativo al proceso de selección alimentaria (Breslin, 2013; Chambers, 2018).

La capacidad de asociar determinadas cualidades gustativas con consecuencias fisiológicas como placer, malestar o intoxicación es fundamental para la supervivencia (Bermúdez-Rattoni, 2004; Breslin, 2013; Chambers, 2018). La existencia de vías que conectan el sistema gustativo con centros motivacionales y de memoria (Figura 6) explica fenómenos como el CAS o la preferencia aprendida hacia alimentos energéticamente ricos (Bermúdez-Rattoni, 2004; Núñez-Jaramillo et al., 2010; Ramírez-Lugo et al., 2007).

Así, el gusto debe entenderse no solo como una modalidad sensorial básica, sino como un sistema integrado de regulación adaptativa. Con la capacidad de influir en la motivación, la homeostasis energética y la conducta alimentaria (Breslin, 2013).

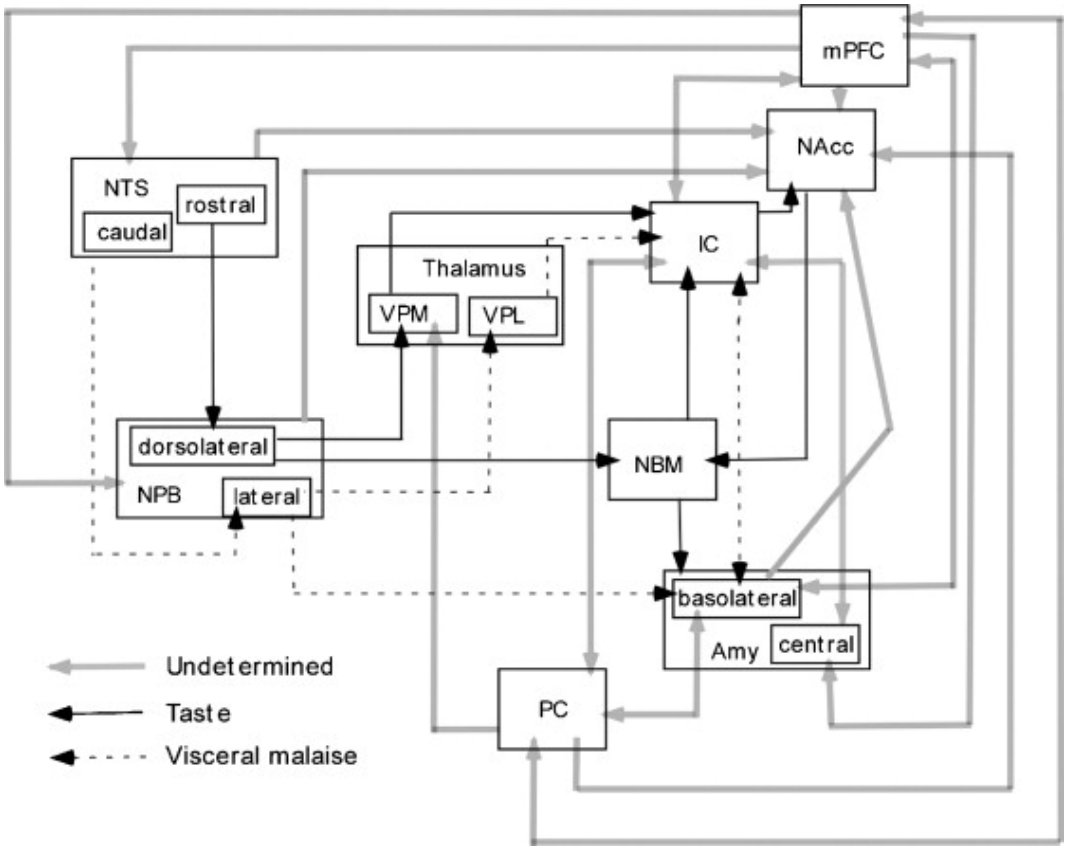


Figura 6. Procesamiento del gusto y de los estímulos viscerales durante la formación de la memoria gustativa. Las flechas grises indican vías indeterminadas; las flechas negras indican vías gustativas y las flechas punteadas indican vías viscerales. Abreviaturas: amy = amígdala; IC = corteza insular; mPFC = corteza prefrontal medial; NAC = núcleo accumbens; NBM = núcleo basal magnocelular; NPB = núcleo parabraquial; NTS = núcleo del tracto solitario; PC = corteza prefrontal; VPL = núcleo ventroposterolateral del tálamo; VPM = núcleo ventroposteromedial del tálamo. Imagen modificada de Núñez-Jaramillo et al. (2010).

4.6. SISTEMA DE RECOMPENSA Y DOPAMINA

4.6.1. SISTEMA DE RECOMPENSA

El sistema de recompensa desempeña un papel fundamental, ya que se encarga de codificar y mediar las experiencias placenteras vinculadas con la ingesta de nutrientes y con la motivación para su búsqueda (Hamelin et al., 2022; Morales & Berridge, 2020). Dicho sistema constituye un conjunto de estructuras interconectadas que procesan la información relacionada con la recompensa, generando un refuerzo positivo que influye en la conducta alimentaria y en otros comportamientos motivados (de Sa Nogueira et al., 2021; Morales & Berridge, 2020; Robinson & Berridge, 2003).

Los núcleos que conforman el sistema de recompensa se distribuyen principalmente a lo largo de las vías dopaminérgicas del cerebro (Figura 7), en particular dentro de regiones subcorticales y corticales implicadas en la motivación, el aprendizaje y la regulación de la conducta dirigida a objetivos (Alonso-Alonso et al., 2015; Baik, 2013; Hamelin et al., 2022; Morales & Berridge, 2020).

El componente central de este sistema es la vía mesocorticolímbica. Esta ruta tiene su origen en las neuronas dopaminérgicas del VTA (Figura 7), ubicada en el mesencéfalo, y proyecta hacia múltiples regiones del prosencéfalo límbico, entre las que destacan el NAC y la PFC (Alonso-Alonso et al., 2015; Baik, 2013; Hamelin et al., 2022; Mingote et al., 2019; Morales & Berridge, 2020).

El NAC se ha descrito como un nodo esencial para la traducción de señales dopaminérgicas en respuestas conductuales, ya que integra información motivacional y contextual que guía la ejecución de conductas orientadas a recompensas (Alonso-Alonso et al., 2015; Morales & Berridge, 2020). Por su parte, la PFC participa en funciones ejecutivas, como la toma de decisiones, el control de impulsos y la regulación de la motivación, lo que permite un balance entre las demandas inmediatas del entorno y la planificación a largo plazo (Haber, 2014). La interacción entre ambas estructuras, modulada por la dopamina, es crítica para el aprendizaje asociativo y la expresión de conductas adaptativas (Baik, 2013; Caynas-Rojas et al., 2019).

Además de la ruta mesocorticolímbica, la vía mesolímbica constituye otro componente esencial del sistema de recompensa. Esta también se origina en el VTA, pero proyecta hacia regiones como el estriado ventral, el hipocampo y la amígdala (Björklund & Dunnett, 2007; Morales & Berridge, 2020). El estriado ventral interviene en la generación de respuestas motoras asociadas al refuerzo, mientras que el hipocampo se encarga de la codificación de memorias contextuales y espaciales vinculadas a experiencias recompensantes (Morales & Berridge, 2020). La amígdala, por su parte, participa en el procesamiento emocional, especialmente en la valoración afectiva de los estímulos (Abe et al., 2020; Alejandro Borja et al., 2020; Baik, 2013).

La dopamina liberada en estas estructuras modula tanto la percepción del placer como los procesos motivacionales y emocionales asociados a los estímulos apetitivos (Baik, 2013; Björklund & Dunnett, 2007). En este sentido, se ha demostrado que las alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica de la vía mesolímbica pueden modificar de manera significativa las respuestas conductuales ante estímulos ambientales, afectando la motivación y la preferencia por recompensas específicas (Baik, 2013; Hamelin et al., 2022).

Las vías dopaminérgicas mesocorticolímbica y mesolímbica no actúan de manera independiente, sino que conforman un sistema integrado que coordina funciones relacionadas con la recompensa, la cognición y la conducta adaptativa (Morales & Berridge, 2020). De esta forma, la dopamina cumple un papel modulador que permite ajustar la motivación y la conducta en función de las experiencias previas y del contexto actual (Baik, 2013; Morales & Berridge, 2020).

En términos conductuales, este sistema resulta fundamental para comprender la adquisición de preferencias alimentarias y la persistencia en la búsqueda de determinados estímulos gustativos. Asimismo, constituye la base neurobiológica de fenómenos como la sensibilización a recompensas, la plasticidad asociada al aprendizaje y la generación de aversión o preferencia condicionada frente a estímulos específicos (Hamelin et al., 2022).

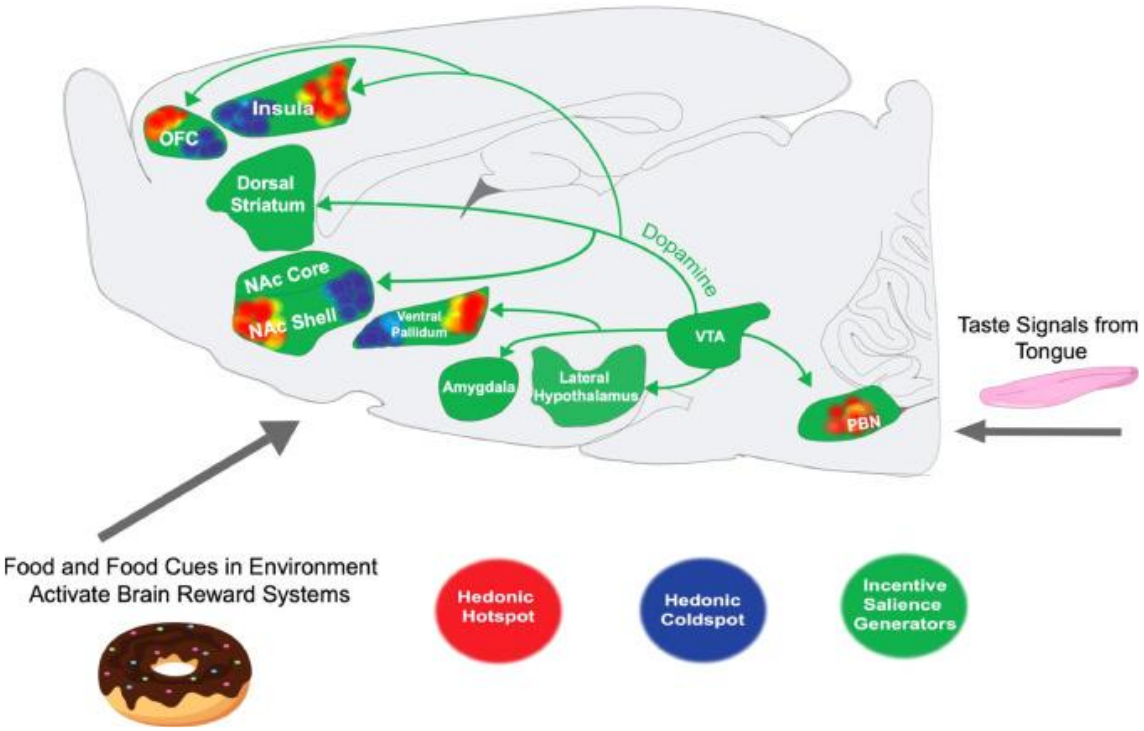


Figura 7. Vías del sistema de recompensa. Abreviaturas: NAC core = núcleo accumbens core; NAC shell = núcleo accumbens shell; OFC = corteza orbitofrontal; PBN = núcleo parabraquial; VTA = área tegmental ventral. Adaptado de Morales y Berridge (2020).

4.6.2. DOPAMINA Y SUS RECEPTORES

Las catecolaminas constituyen una familia de neurotransmisores derivados de un precursor común, la tirosina (Bahena-Trujillo et al., 2000). En este grupo se incluyen la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina, las cuales comparten una estructura química compuesta por un anillo de benceno con dos grupos hidroxilo adyacentes y una cadena lateral de etilamina (Bahena-Trujillo et al., 2000). En mamíferos, la dopamina es considerada como el neurotransmisor catecolaminérgico más relevante del sistema nervioso central (SNC), debido a su papel en la regulación de funciones fisiológicas y conductuales como la actividad locomotora, el estado afectivo, la regulación neuroendocrina, así como la ingesta de alimentos y líquidos (Bahena-Trujillo et al., 2000; Björklund & Dunnett, 2007). En el sistema nervioso periférico, la dopamina modula funciones como la actividad cardíaca y renal, el tono muscular y la motilidad gastrointestinal (Bahena-Trujillo et al., 2000).

La síntesis de dopamina, al igual que la de otras catecolaminas, se desarrolla de manera secuencial a partir de la tirosina (Bahena-Trujillo et al., 2000). Este proceso depende de la disponibilidad de enzimas específicas en cada grupo neuronal, lo que actúa como factor limitante (Baik, 2013). Su transporte al cerebro ocurre mediante un mecanismo activo que compite con otros aminoácidos neutros por el mismo transportador. Dado que los niveles cerebrales de tirosina suelen ser elevados, las variaciones en su disponibilidad ejercen un efecto limitado sobre la síntesis de dopamina (Bahena-Trujillo et al., 2000).

Su síntesis ocurre en neuronas mesencefálicas del VTA y la sustancia negra (Beaulieu & Gainetdinov, 2011; Tritsch & Sabatini, 2012), proyectando hacia el cuerpo estriado, la corteza cerebral, el sistema límbico y el hipotálamo (Björklund & Dunnett, 2007). Los receptores dopaminérgicos se clasifican en dos grandes familias:

- Familia D1: Incluye a los receptores de los subtipos D1 y D5. Estos subtipos activan la adenilato ciclasa mediante acoplamiento a proteínas Gs (Bahena-Trujillo et al., 2000).
- Familia D2: Incluye a los receptores de los subtipos D2, D3 y D4. Estos subtipos inhiben la adenilato ciclasa a través de proteínas Gi/o, activan canales de K^+ y reducen la entrada de Ca^{2+} dependiente de voltaje (Bahena-Trujillo et al., 2000).

Los receptores dopaminérgicos se encuentran ampliamente distribuidos. El receptor D1 presenta la distribución más amplia en el SNC (Björklund & Dunnett, 2007). El D2 se concentra en el neoestriado y el NAC, mientras que D3 y D4 tienen una distribución más restringida (Bahena-Trujillo et al., 2000; Beaulieu & Gainetdinov, 2011).

Se reconocen cinco vías dopaminérgicas principales: la nigroestriada, la mesolímbica, la mesocortical, la tuberoinfundibular y una vía talámica que proyecta desde distintas áreas mesencefálicas e hipotalámicas (Bahena-Trujillo et al., 2000).

4.6.3. DOPAMINA EN EL NAC

El NAC, que forma parte del sistema de recompensa, está ubicado en la región subcortical y constituye uno de los principales componentes del estriado ventral (Morales & Berridge, 2020; Yamamoto, 2006). Dentro del NAC se distinguen dos regiones anatómica y neuroquímicamente diferenciadas: el núcleo accumbens core (NACc) y el NACsh (Baldo et al., 2002; Yamamoto, 2006). El NACsh rodea medial, ventral y lateralmente al NACc (Alonso-Alonso et al., 2015; Nelson et al., 2011; Yamamoto, 2006).

El papel funcional del NAC ha sido ampliamente estudiado, especialmente en relación con la adicción (Robinson & Berridge, 2003; Salaya-Velazquez et al., 2020), la alimentación (Gutierrez et al., 2020; Morales & Berridge, 2020), la motivación (Bassareo et al., 2002; Morales & Berridge, 2020) y la formación de la memoria del sabor (Alonso-Alonso et al., 2015). Como parte integral del sistema de recompensa, el NAC participa en el procesamiento de eventos gratificantes, como el consumo de alimentos con alto valor hedónico (de Sa Nogueira et al., 2021; Gutierrez et al., 2020; Gutierrez & Simon, 2021; Hamelin et al., 2022; Morales & Berridge, 2020; Salaya-Velazquez et al., 2020).

Este procesamiento de la recompensa involucra dos componentes: el *wanting* y el *liking* (Morales & Berridge, 2020; Robinson & Berridge, 2003). El *wanting* hace referencia al deseo y búsqueda de estímulos gratificantes, mientras que el *liking* se asocia al disfrute subjetivo del valor hedónico de dichos estímulos (Morales & Berridge, 2020). En humanos, este último se traduce en la experiencia consciente de placer. Estudios de mapeo neuroquímico han revelado que el NACsh está particularmente implicado en la amplificación del *liking*, ya que contiene un *hotspot* en su cuadrante rostrodorsal, capaz de aumentar la respuesta hedónica frente a estímulos gratificantes (Morales & Berridge, 2020). Estos *hotspot* son pequeñas zonas funcionales dentro de estructuras subcorticales y corticales, identificadas en modelos animales como las ratas, que potencian el impacto placentero de ciertos estímulos.

Cerca del 90% de las neuronas en el NAC son neuronas espinosas medias (MSN, por sus siglas en inglés), caracterizadas por su expresión de receptores dopaminérgicos (Cole et al., 2018; Kupchik & Kalivas, 2017). Estas

MSN se dividen en tres poblaciones: aquellas que expresan receptores D1 (D1R-MSN), aquellas con receptores D2 (D2R-MSN) y una tercera que coexpresa ambos tipos de receptores (Zhang et al., 2022). Las D1R-MSN proyectan directamente al VTA, mientras que las D2R-MSN envían proyecciones indirectas hacia el pálido ventral (VP, por sus siglas en inglés) y el hipotálamo lateral (LH, por sus siglas en inglés) (Kupchik & Kalivas, 2017; Zhang et al., 2022).

Funcionalmente, se ha propuesto que las D1R-MSN promueven la motivación positiva hacia recompensas (Figura 8), mientras que las D2R-MSN están asociadas con la inhibición de dicha motivación o la supresión de conductas orientadas a la recompensa (Cole et al., 2018). Además, se ha reportado que hasta un 30% de las MSN en el NACsh coexpresan receptores D1 y D2, y que estas también proyectan indirectamente hacia el VP y el LH (Zhang et al., 2022). Asimismo, algunas neuronas colinérgicas del NAC y el neoestriado también expresan receptores D2 (Kupchik & Kalivas, 2017).

En este contexto, la dopamina cumple un papel esencial en la modulación del valor motivacional de los estímulos gustativos (Morales & Berridge, 2020). Diversos estudios han demostrado que los niveles de dopamina en el NAC se correlacionan con la actualización de los valores gustativos positivos, como la sacarosa, y negativos, como la quinina; lo que sugiere una codificación flexible del valor hedónico y aversivo de los alimentos (Costa et al., 2007). Este mecanismo adaptativo permite al organismo ajustar su conducta alimentaria en función de la experiencia previa. fortaleciendo la memoria gustativa y regulando la toma de decisiones asociadas al consumo de nutrientes (Chambers, 2018; Gutierrez et al., 2004, 2020; Morales & Berridge, 2020).

Por otro lado, investigaciones experimentales han mostrado que el consumo prolongado de azúcares produce una disminución progresiva de los niveles dopaminérgicos en el NAC (Figura 9), lo cual se relaciona con fenómenos de tolerancia y pérdida de sensibilidad hedónica (Fenu et al., 2001; Vergel Munguía, 2015). Estos hallazgos se vinculan con patrones de ingesta compulsiva, similares a los observados en modelos de adicción, donde la búsqueda de alimentos dulces se mantiene pese a la reducción de su efecto reforzador (Greenberg & St. Peter, 2021).

Adicionalmente, se ha postulado que la dopamina tiene un papel fundamental en la regulación del balance energético (Baik, 2013). Desde esta perspectiva, un aumento en los niveles de dopamina no solo fomenta el interés por recompensas apetecibles, sino que también impulsa el gasto energético. En contraste, una disminución de este neurotransmisor favorece la conservación de energía y reduce la motivación hacia la exploración y el consumo de recompensas (Beeler et al., 2012). De esta manera. el NAC, a través de su estrecha relación con la señalización dopaminérgica, constituye un nodo crítico en la integración de señales hedónicas, motivacionales y metabólicas que orientan el comportamiento alimenticio y la memoria del sabor (Björklund & Dunnett, 2007).

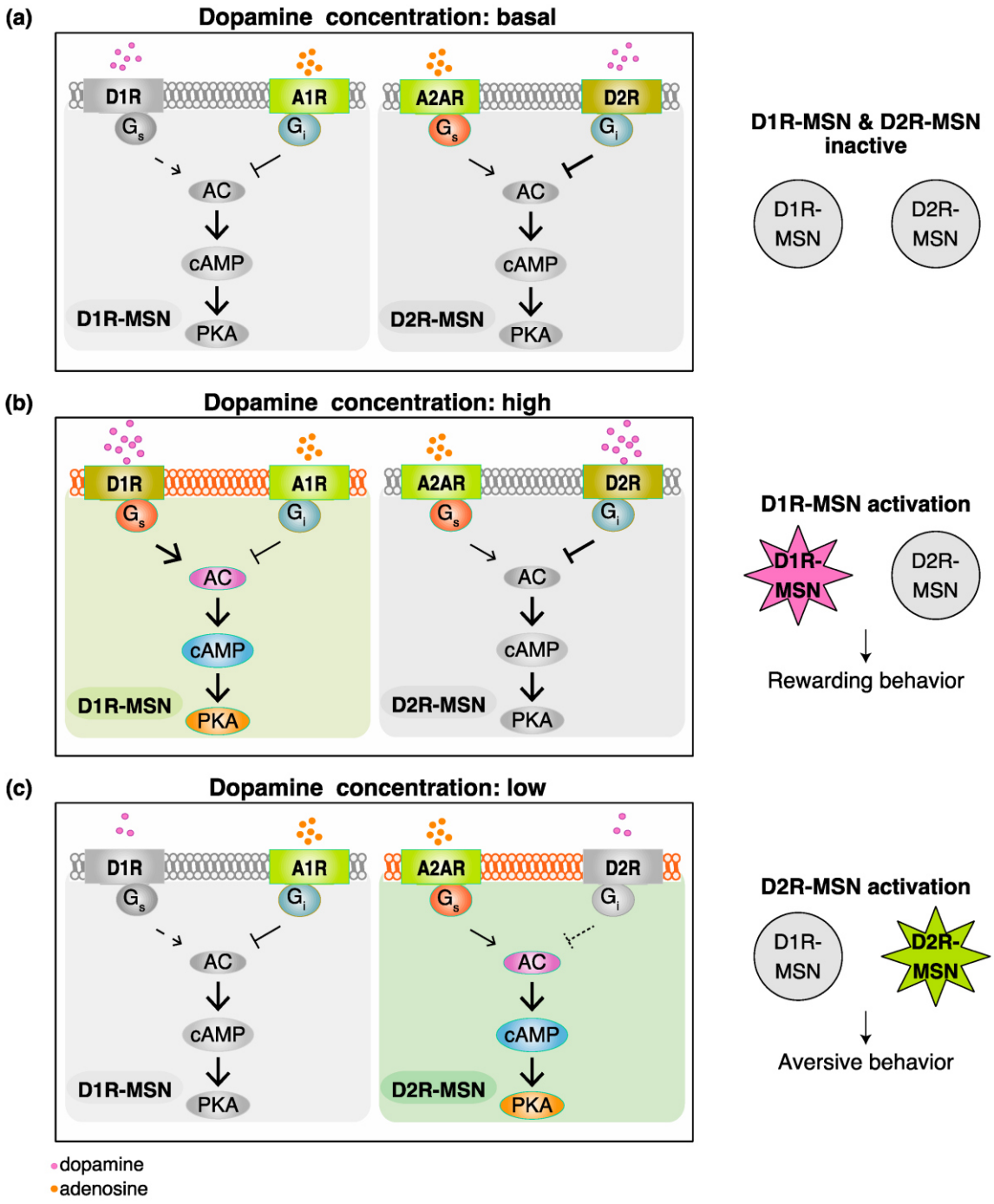


Figura 8. Cambio del estado activo entre D1R-MSN y D2R-MSN para la regulación de conductas gratificantes y aversivas. Adaptada de Zhang et al. (2022).

La participación de la dopamina en el sistema de recompensa es más compleja que una mera codificación del valor hedónico (Kikut-Ligaj & Trzcielińska-Lorych, 2015). Se ha reportado que, tras una primera exposición al azúcar, se activan las neuronas dopaminérgicas del VTA, lo que induce la liberación de dopamina en el NAC (Minnaard et al., 2022; Norgren et al., 2006).

En línea con ello, ratas con una sonda nasogástrica mostraron un incremento en los niveles de dopamina en el NACsh tras la administración de una agua azucarada (Bassareo et al., 2002).

Asimismo. se ha demostrado que la red dopaminérgica mediada por los receptores D1 en el NACsh y la BLA es crucial para integrar el componente emocional durante la formación de la memoria gustativa (Alejandro Borja et al., 2020). Alteraciones en la señalización de los receptores D1 y D2 afectan la motivación para buscar alimentos, sin modificar la reactividad gustativa hacia dichos estímulos (Aberman et al., 1998; Treit & Berridge, 1990).

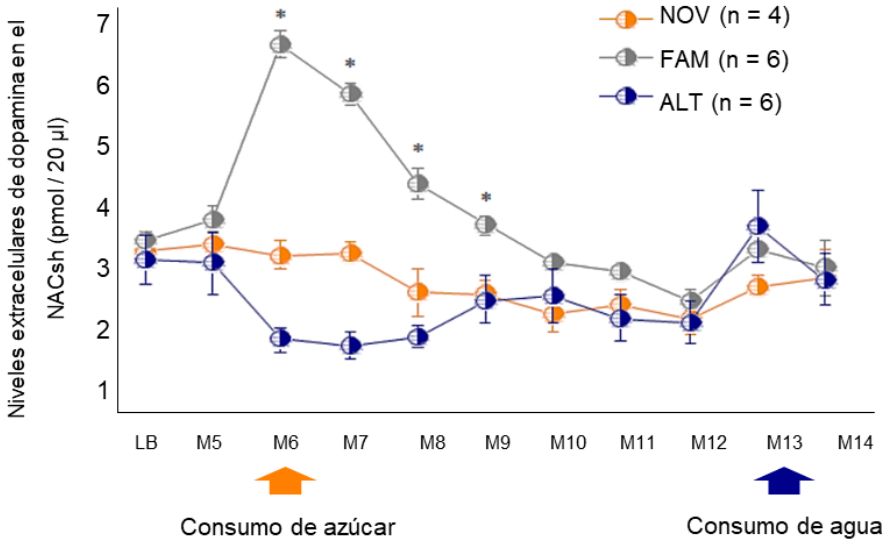


Figura 9. Niveles extracelulares de dopamina en el NACsh durante el consumo de azúcar. La flecha anaranjada indica el momento en que se dio el consumo de azúcar y la flecha azul indica el momento en que se dio el consumo de agua. Abreviaturas: NOV = novedad; FAM = familiaridad; ALT = alta familiaridad. Adaptado de Vergel Munguía (2015).

4.7. EVIDENCIA DEL ROL DEL NAC EN CAS E IL-CAS

Aunque ambas regiones del NAC, NACc y NACsh, participan en el CAS, lo hacen mediante mecanismos distintos (Alejandro Borja et al., 2020; Morales & Berridge, 2020). Por ejemplo, el bloqueo de los receptores D1 en el NACsh interfiere con el aprendizaje aversivo del CAS, mientras que el mismo bloqueo en el NACc no afecta el aprendizaje del CAS (Fenu et al., 2001). Además, se ha propuesto que el NACc participa en la mediación de respuestas reforzadas durante el condicionamiento, mientras que el NACsh modula o inhibe estos cambios (Hurley & Carelli, 2020; Nelson et al., 2011), sin impedir el

procesamiento hedónico de sabores innatamente aversivos (Hurley & Carelli, 2020).

En cuanto a la diferenciación funcional de los receptores en el NACc, se ha observado que el bloqueo de receptores dopaminérgicos y glutamatérgicos en esta región impide la respuesta ante estímulos con valor incentivo, pero no ante estímulos instructivos (Breysse et al., 2021; Sicre et al., 2020), lo que sugiere una mayor implicación del NACc en la búsqueda de recompensas. Por otro lado, el dolor neuropático inducido por ligaduras en el nervio ciático reduce el consumo de azúcar sin alterar su preferencia gustativa, asociado a una disminución bilateral de la expresión de receptores D2 en el NACc y NACsh, particularmente en zonas funcionales identificadas como *hotspot* y *coldspot* (Hakim et al., 2020; Morales & Berridge, 2020).

Respecto a la participación del NAC en el CAS y la IL-CAS, se ha reportado que microinyecciones de anfetamina en el NAC eliminan la expresión de la IL-CAS (Ellenbroek et al., 1997; Joseph et al., 2000). En un nivel más detallado, los registros neurofisiológicos muestran que las neuronas del NACsh disminuyen su actividad ante la infusión intraoral de sacarosa; sin embargo, cuando ese mismo estímulo se ha asociado previamente con LiCl, la sacarosa incrementa la tasa de disparo neuronal (Roitman et al., 2010), un patrón compatible con la participación del NACsh en la codificación de asociaciones aversivas. En paralelo, la microinyección de dopamina en el NACsh potencia la motivación por buscar e ingerir alimentos altamente apetecibles (Morales & Berridge, 2020), situando a esta subregión como un nodo relevante para integrar valor motivacional y respuestas dirigidas a la recompensa. De igual manera, mientras que las lesiones del NACsh no alteran la IL-CAS, las lesiones del NACc facilitan la eliminación de la IL-CAS (Nelson et al., 2011), lo que sugiere contribuciones diferenciales entre ambas subregiones en la modulación de la IL-CAS.

A nivel farmacológico, se ha descrito que el bloqueo de receptores D1 mediante SCH 39166 en el NACsh dificulta la adquisición del CAS, lo que sugiere que la señalización dopaminérgica en esta subregión contribuye especialmente a las etapas iniciales del aprendizaje gustativo aversivo (Fenu et al., 2001). Por su parte, cuando se reduce la transmisión dopaminérgica con haloperidol

administrado localmente en el NACc se observa un aumento de la IL (Joseph et al., 2000), sin embargo este resultado proviene de un paradigma aversivo con estímulo auditivo. En cambio, en un contexto estrictamente gustativo, los efectos del haloperidol en el NACc no son uniformes puesto que varían según el grado de familiaridad al sabor dulce (Miranda et al., 2017). Finalmente, la interrupción de la señalización mediada por receptores D3 en el NAC se ha vinculado con una menor sensibilidad a los sabores dulces, reflejada en umbrales de generalización más altos ante la sacarosa, sin que ello implique necesariamente un deterioro global del aprendizaje aversivo (Sun et al., 2022).

v. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar cómo la activación de los receptores dopaminérgicos en el NACsh, mediante apomorfina administrada antes de la evocación de la memoria aversiva, modula el CAS y la IL-CAS según el grado de familiaridad con el sabor del azúcar.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar el efecto de la apomorfina en el NACsh, administrada antes de la evocación de la memoria aversiva, sobre:

- El CAS cuando el sabor del azúcar es novedoso.
- La IL-CAS cuando el sabor del azúcar es familiar tras una exposición corta (20 min por 2 días).
- La IL-CAS cuando el sabor del azúcar es altamente familiar tras una exposición prolongada (24 horas por 21 días y 20 min por 2 días).

vi. HIPÓTESIS

La activación de los receptores dopaminérgicos en el NACsh antes de la evocación de la memoria aversiva afectará el CAS, pero no alterará la IL-CAS en los distintos grados de familiaridad al sabor del azúcar.

vii. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. MATERIAL BIOLÓGICO

7.1.1. ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Se utilizaron 60 ratas macho adultas/jóvenes de la cepa Wistar, provenientes del Bioterio del Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Los animales fueron alojados individualmente en cajas de plástico. en un ambiente con temperatura controlada (23 ± 2 °C) y bajo un ciclo de luz/oscuridad invertido de 12/12 horas (luces encendidas a las 19:00 horas y apagadas a las 7:00 horas). Durante la semana previa al inicio del diseño experimental, las ratas fueron aclimatizadas al ciclo invertido.

Los sujetos experimentales, con un peso corporal de entre 240 y 260 gramos y una edad promedio de 7.5 semanas, tuvieron un régimen *ad libitum* a agua y alimento hasta el inicio del protocolo experimental. Posteriormente, todas las manipulaciones se llevaron a cabo entre las 11:00 y las 14:00 horas.

Todos los procedimientos experimentales se realizaron conforme a la Ley Mexicana de Cuidado y Uso de Animales (Norma Oficial Mexicana SAGARPA) y demás regulaciones pertinentes de la Secretaría de Salud. El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología de la UNAM (Anexo 1).

7.1.2. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta tesis se desarrolló en el marco del proyecto interno 007 titulado “Neuroquímica de la memoria: interacciones de los sistemas de neurotransmisión durante la formación de la memoria”, el cual fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto de Neurobiología (INB). En el dictamen correspondiente se estableció que los procedimientos propuestos se ajustan a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, emitida por la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA) para el uso y manejo de animales de laboratorio. Asimismo, para la evaluación del proyecto se consideraron los criterios internacionales para el uso de animales de investigación establecidos por los National Institutes of Health de Estados Unidos (Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, 2001).

7.2. MATERIALES DE LABORATORIO

7.2.1. EQUIPOS

- Agitador magnético
- Balanza analítica
- Balanza gramera
- Bomba de inyección farmacológica
- Campana de extracción
- Equipo de cómputo
- Equipo de disección
- Equipo estereotáxico
- Estereoscopio binocular de campo claro
- Guillotina para sacrificio de animales
- Impresora-escaner
- Lámpara de luz cálida
- Micrótomo de desplazamiento
- Sistema de perfusión
- Refrigerador (-20 °C)
- Ultracongelador (-80 °C)
- Vortex

7.2.2. INSUMOS

- Fiola de distintos volúmenes
- Micropipetas de distintas capacidades
- Pisetas
- Probetas graduadas de distintos tamaños
- Tubos tipo microcentrífuga (Eppendorf)
- Algodón estéril
- Batas de laboratorio
- Bolsas para residuos biológicos-infecciosos
- Guantes de nitrilo
- Jeringas desechables de distintos tamaños
- Láminas cubreobjetos
- Láminas portaobjetos

- Mascarillas
- Pinceles finos
- Placas multipocillos
- Placas Petri
- Puntas desechables para micropipetas

7.2.3. REACTIVOS, MEDIOS Y SOLUCIONES

- Solución salina fisiológica (NaCl 0.9%)
- Dimetilsulfóxido (DMSO)
- Apomorfina
- Solución de sacarosa 10%
- Cloruro de litio (LiCl 3M)
- Violeta de cresilo
- Formaldehído 10%
- Alcohol etílico
- Xilol
- Xilacina
- Zoletil

7.3. MÉTODOS

7.3.1. DISEÑO EXPERIMENTAL

Posterior a la semana de habituación de las ratas al ciclo invertido, se inició el diseño experimental. La primera fase correspondió a la preexposición, en que las ratas se asignaron a dos condiciones: AGUA y AZÚCAR (Tabla 1). Esta etapa tuvo una duración de 21 días, con acceso *ad libitum* a líquido y alimento (Figura 10). Durante la preexposición, el día 15 se realizó la cirugía estereotáxica para la implantación bilateral de las cánulas guías (estrella, Figura 10). El día 21, último día de esta fase, se aplicó privación de líquido (gota, Figura 10) con el objetivo de iniciar las pruebas conductuales el día 22.

La segunda fase consistió en las pruebas de preferencia por el sabor dulce, realizadas los días 22 y 23. En esta fase, las ratas de preexposición AGUA se subdividieron en las cohortes novedad (NOV) y familiaridad (FAM), mientras que las ratas de preexposición AZÚCAR conformaron la cohorte de alta familiaridad (ALT) (Tabla 1). En todas las cohortes, durante la prueba de preferencia se proporcionó acceso únicamente a dos probetas con líquido por 20 min/día. Específicamente, la cohorte NOV tuvo dos probetas de agua simple (Figura 11A), mientras que las cohortes FAM y ALT recibieron una probeta de agua simple y otra probeta de agua azucarada (Figura 11B).

La fase siguiente correspondió al CAS, subdividido en: adquisición (ADQ), evocación (EVO) y extinción (EXT 1-3). Antes de iniciar el CAS, cada cohorte se dividió en un grupo control y un grupo experimental (Tabla 1). A partir de la ADQ, a cada grupo se le presentaron dos probetas (agua simple y agua azucarada) durante 20 min. En la ADQ, 30 min después de finalizada la ingesta, se administró LiCl i.p. (jeringa, Figura 10). El día 25, se inyectó bilateralmente DMSO o apomorfina en el NACsh 20 min antes de la presentación de las dos probetas (punta de flecha, Figura 10). En los días posteriores, se volvió a presentar el par de probetas durante 20 min, de acuerdo con la secuencia temporal del protocolo (Figura 10).

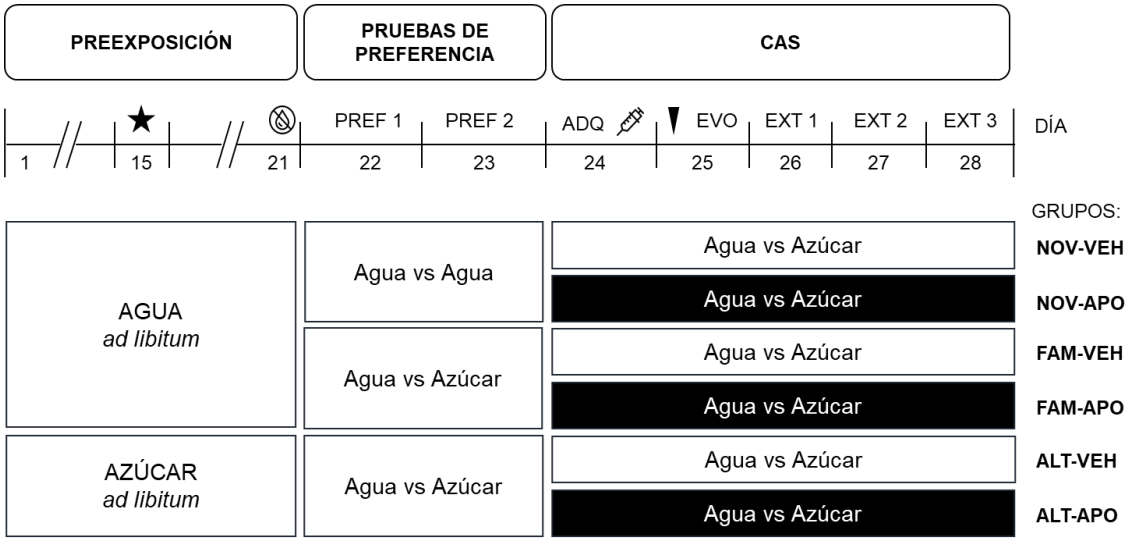


Figura 10. Diseño experimental. La línea horizontal representa la secuencia temporal de las diferentes etapas: fase inicial de registro (días 1 al 14), recuperación postquirúrgica (días 15 al 21), pruebas de preferencia al sabor dulce (días 22 y 23) y protocolo del CAS (días 24 al 28). La estrella indica el momento de la cirugía de implantación bilateral de cánulas en el NACsh. La gota representa la privación de líquidos durante 18 horas previas al inicio de las pruebas de preferencia. La punta de flecha señala la aplicación de microinyecciones de los fármacos 20 min antes de la presentación de la solución de azúcar al 10 %. La jeringa indica la administración i.p. de LiCl, aplicada 30 min después del consumo de la solución azucarada. Abreviaturas: NOV-VEH = grupo novedad al azúcar con inyección de DMSO; NOV-APO = grupo novedad al azúcar con inyección de apomorfina; FAM-VEH = grupo familiaridad al azúcar con inyección de DMSO; FAM-APO = grupo familiaridad al azúcar con inyección de apomorfina; ALT-VEH = grupo alta familiaridad al azúcar con inyección de DMSO; ALT-APO = grupo alta familiaridad al azúcar con inyección de apomorfina; PREF 1 y 2 = pruebas de preferencia 1 y 2; ADQ = adquisición del CAS; EVO = evocación del CAS; EXT 1 al 3 = extinción del 1 al 3 del CAS.

PREEXPOSICIÓN	PRUEBAS DE PREFERENCIA	CAS	
ad libitum	Cohorte	Fármaco	Grupo
AGUA (n = 39)	NOV (n = 18)	Vehículo (DMSO al 10%)	NOV-VEH (n = 8)
		Apomorfina (9 µg/ 0.5 µL)	NOV-APO (n = 10)
	FAM (n = 21)	Vehículo (DMSO al 10%)	FAM-VEH (n = 10)
		Apomorfina (9 µg/ 0.5 µL)	FAM-APO (n = 11)
AZÚCAR (n = 21)	ALT (n = 21)	Vehículo (DMSO al 10%)	ALT-VEH (n = 11)
		Apomorfina (9 µg/ 0.5 µL)	ALT-APO (n = 10)

Tabla 1. Grupos independientes según el grado de exposición al azúcar y el tratamiento farmacológico. DMSO = Dimetilsulfóxido; APO = Apomorfina; NOV-VEH = Grupo novedad al azúcar con inyección de DMSO. NOV-APO = Grupo novedad al azúcar con inyección de apomorfina, FAM-VEH = Grupo familiaridad al azúcar con inyección de DMSO, FAM-APO = Grupo familiaridad al azúcar con inyección de apomorfina, ALT-VEH = Grupo alta familiaridad al azúcar con inyección de DMSO, ALT-APO = Grupo alta familiaridad al azúcar con inyección de apomorfina.

7.3.2. CONSUMO PROLONGADO DE AZÚCAR

Finalizada la semana de aclimatación, se dio inicio al diseño experimental descrito en la Figura 10. En el día 1, las ratas fueron asignadas a diferentes condiciones de preexposición que se mantuvieron durante los siguientes 21 días. Durante este periodo, todas las ratas permanecieron bajo un régimen *ad libitum* de alimento sólido y líquido. La única diferencia entre grupos fue que las ratas control (AGUA) tuvieron como única fuente de líquido disponible agua simple y las ratas experimentales (AZÚCAR) tuvieron como única fuente de líquido disponible agua azucarada. La solución azucarada es al 10 %, la selección del porcentaje de azúcar se realizó de acuerdo con reportes previos sobre la conducta de ingesta (Vera-Rivera et al., 2020).

Desde el día 1 al día 14 del diseño experimental se registró diariamente el peso corporal de los animales, así como su consumo de líquido y pellets, con el objetivo de analizar el efecto del consumo prolongado de azúcar sobre el peso corporal y los patrones de ingesta. En el caso de la ratas con exposición AGUA, el líquido se cambiaba cada cuatro días; en cambio, para las ratas con acceso a la agua azucarada, el cambio se realizaba cada dos días o antes si el consumo excedía la mitad del volumen del bebedero.

7.3.3. CIRUGÍA ESTEREOTÁXICA

En el día 15 del diseño experimental se realizó la cirugía estereotáxica para la implantación bilateral de cánulas guías en el NACsh (Figura 10). Para inducir la anestesia, las ratas fueron inyectadas por vía i.p. con una combinación de zoletil (70 mg/kg) y xilacina (6 mg/kg). Durante la intervención quirúrgica se implantaron cánulas guía de acero inoxidables de calibre 23 y 12 mm de longitud en las siguientes coordenadas estereotáxicas, de acuerdo con el atlas de Paxinos y Watson: anterior-posterior 1.8 mm, medial-lateral 0.8 mm y dorsal-ventral 5.2 mm, tomando como referencia el punto de Bregma.

Las cánulas guías fueron diseñadas para ser 2 mm más cortas que los inyectores, permitiendo que estos inyectores de 14 mm de longitud alcanzaran el NACsh a lo largo del eje dorsal-ventral. Las cánulas se fijaron al cráneo con cemento dental y dos tornillos quirúrgicos colocados posteriormente en el cráneo

para dar soporte estructural al implante. Una vez concluido el procedimiento, se insertó un estilete en cada cánula guía con el objetivo de evitar posibles obstrucciones causadas por tejido cicatricial.

Tras la cirugía, se monitoreó a cada rata hasta la recuperación completa de la anestesia. Una vez que la rata recuperaba la movilidad, se administró una dosis oral de tramadol (0.01 mg/ 20 µl) como analgésico postoperatorio.

7.3.4. RECUPERACIÓN POST CIRUGÍA

Desde el día 16 hasta el día 21 del diseño experimental, se suspendió el registro diario del peso corporal y del consumo de alimento y líquido. Durante esta semana, se realizó una revisión diaria del estado general de salud de las ratas, así como del estado del implante. Como parte de esta revisión, se retiraba y recolectaban los estiletes insertados en las cánulas guía y, cuando se consideraba necesario, se reemplazaban por estiletes nuevos para prevenir posibles obstrucciones.

Durante el periodo postquirúrgico, se mantuvieron las condiciones *ad libitum* de acceso a alimento sólido y líquido establecidas previamente. La única modificación en esta etapa fue que para las ratas de preexposición AZÚCAR además de la agua azucarada, se les proporcionó un bebedero adicional con agua simple. Estos cuidados postoperatorios se realizon con base a los reportes metodológicos de estudios con manipulación farmacológica (Caynas-Rojas et al., 2019; Miranda et al., 2017).

7.3.5. PRUEBA DE PREFERENCIA AL SABOR DULCE

En el día 21 del diseño experimental se inició la fase de privación de líquido (Figura 10). Ese día, a las 18:00 horas, se retiraron los bebederos de todas las jaulas con el fin de incrementar la motivación de las ratas para ingerir líquidos durante las pruebas conductuales. Las pruebas de preferencia por el sabor dulce se realizaron en los días 22 y 23 del diseño experimental, y durante estos días la disponibilidad de líquido se limitó a un periodo de 20 min por día.

La prueba de preferencia por el sabor dulce consistió en la presentación simultánea de dos probetas graduadas, cada una con 40 ml de líquido (Figura 11). Las probetas fueron colocadas en los lados opuestos de la rejilla de la jaula

y fueron intercambiadas cada 2 min durante los 20 min que duró la prueba, esto con el propósito de controlar posibles sesgos de preferencia por la posición de la probeta en la rejilla (Caynas-Rojas et al., 2019).

En la Tabla 1 se presenta las tres cohortes evaluadas durante las pruebas de preferencia: NOV, FAM y ALT. Si bien en las pruebas de preferencia se ofrecieron dos probetas, es importante aclarar que, para las ratas de la cohorte NOV ambas contenían agua simple (Figura 11A); mientras que para las cohortes FAM y ALT una probeta contenía agua simple y la otra probeta contenía una solución de azúcar al 10% (Figura 11B).

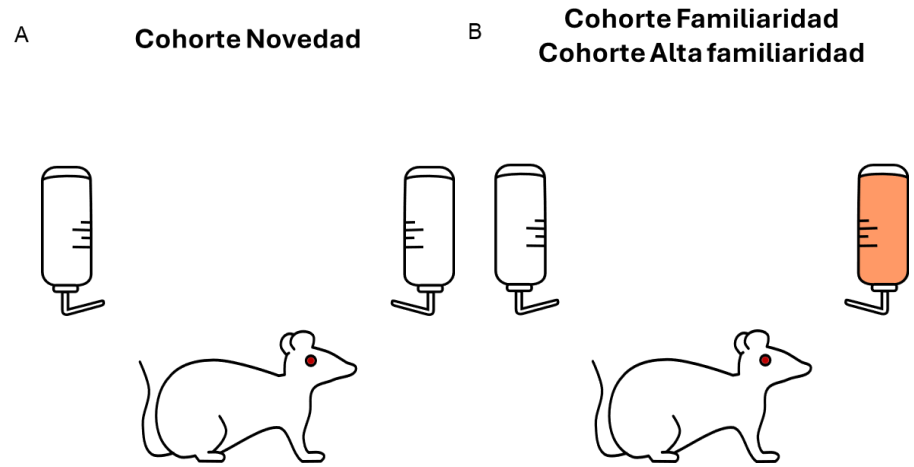


Figura 11. Pruebas de preferencia en las distintas cohortes. Representación gráfica de las pruebas de preferencia para la cohorte novedad (A) y las cohortes familiaridad y alta familiaridad (B). En cada prueba, los animales tuvieron acceso a dos probetas durante 20 min, las cuales se intercambiaron de lugar cada dos min. Bebedero blanco = probeta con agua simple; bebedero anaranjado = probeta con solución de azúcar al 10%.

7.3.6. MANIPULACIÓN FARMACOLOGÍA

En el día 25 del diseño experimental se realizó la microinyección bilateral del agonista apomorfina en el NACsh (Figura 10). La administración del fármaco se efectuó 20 min antes de la presentación de las dos probetas que contenían agua simple y agua azucarada, respectivamente (Figura 12B).

Para la microinyección, se retiraron previamente los estiletes de las cánulas guía y se insertaron aguas de microinyección de calibre 30 con una longitud de 14 mm, conectadas mediante tubos de polietileno a jeringas de 10 µL montadas en una bomba de inyección farmacológica. Una vez colocados

correctamente los inyectores dentro de las cánulas se activó la bomba. Con la bomba activada se administró de manera simultánea en ambos hemisferios un volumen de 0.5 µL del vehículo o del fármaco durante 1 min. Posteriormente, los inyectores se mantuvieron en su lugar por 1 min adicional para prevenir el reflujo del contenido inyectado al momento de retirarlos.

La dosis de apomorfina y el intervalo de espera posterior a la inyección fueron seleccionados con base en los reportes previos que documentan la efectividad de este fármaco en la PFC Caynas-Rojas et al. (2019).

Previo a la administración farmacológica, las ratas de cada cohorte fueron divididas en dos grupos: grupo control y grupo experimental. Tal como se muestra en la Tabla 1, los grupos control (NOV-VEH, FAM-VEH y ALT-VEH) recibieron inyecciones bilaterales de DMSO al 10% disuelto en solución salina (0.05 µL/0.5 µL, Sigma-Aldrich), mientras que los grupos experimentales (NOV-APO, FAM-APO y ALT-APO) recibieron apomorfina (9 µg/0.5 µL, Sigma-Aldrich).

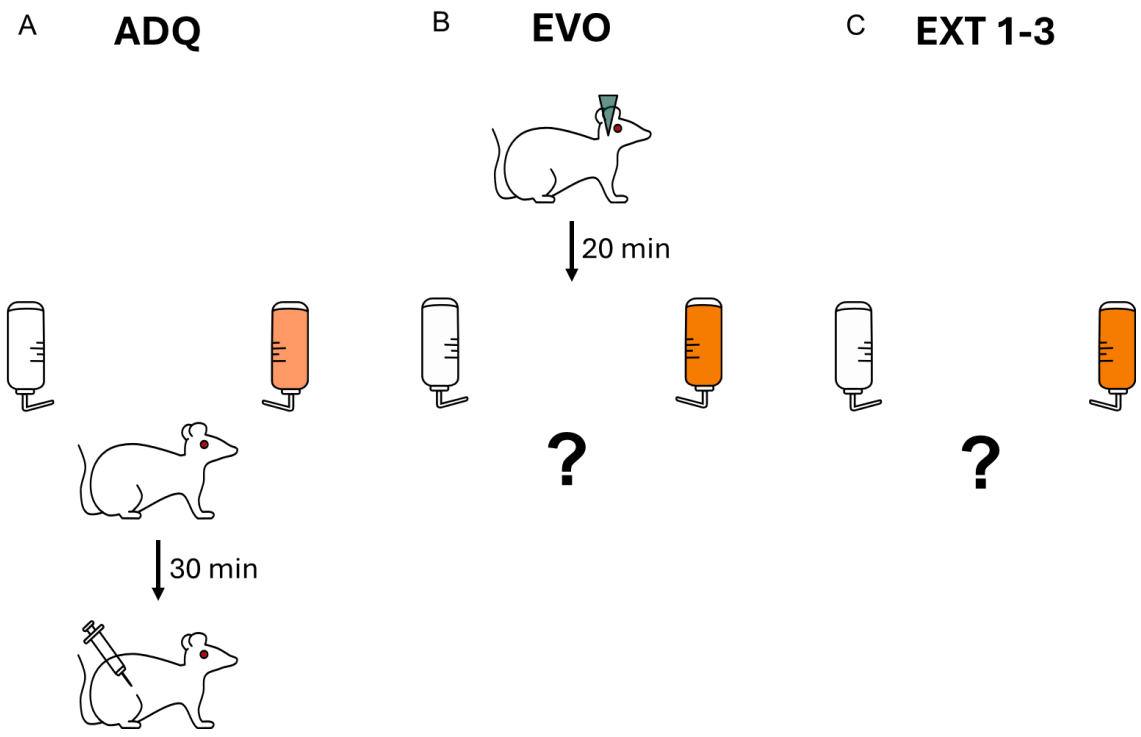


Figura 12. Activación de los receptores dopaminérgicos antes de la evocación de la memoria aversiva. Representación de la secuencia de eventos en los días de (A) adquisición, (B) evocación y (C) extinción del CAS. En cada día del protocolo, los animales tuvieron acceso a dos probetas durante 20 min, que se intercambiaron de lugar cada dos min. Jeringa = inyección i. p. de LiCl; punta de flecha azul = inyección bilateral de apomorfina en el NACsh; signo de interrogación = posible conducta del individuo; bebedero blanco = probeta con agua simple; bebedero anaranjado = probeta con solución azucarada. Abreviaturas: ADQ = adquisición del

CAS; EVO = evocación del CAS; EXT 1-3 = extinción 1-3 del CAS; LiCl = cloruro de litio; NACsh = núcleo accumbens shell.

7.3.7. PROTOCOLO DEL CAS

Del día 24 al día 28 del diseño experimental se llevó a cabo el protocolo del CAS (Figura 10). El día 24 correspondió a la ADQ, en la ADQ se permitió la ingesta de líquidos durante 20 min y a los 30 min después de finalizada dicha ingesta se administró por i.p. LiCl (0.3 M, 127.2 mg/kg) como irritante gástrico (Figura 12A).

El día 25 se realizó la evaluación de la EVO, en la cual también se realizó la manipulación farmacológica en el NACsh (Figura 12B). La microinyección del vehículo o apomorfina se llevó a cabo 20 min antes de la presentación de las dos probetas graduadas. Los días 26, 27 y 28 correspondieron a EXT1, EXT2 y EXT 3, en la que solo se presentó durante 20 min una probeta con agua simple y otra con solución de azúcar al 10% (Figura 12C).

La inyección de LiCl durante el día de la ADQ tuvo como objetivo inducir una asociación aversiva con el sabor del azúcar, lo cual permitió evaluar posteriormente la fuerza de dicha asociación en los grupos NOV-VEH y NOV-apomorfina durante la EVO y EXT. Operacionalmente, se consideró que un sujeto había adquirido la aversión al sabor dulce si el consumo de azúcar durante la EVO fue inferior al 50% del consumo registrado durante la ADQ (Caynas-Rojas et al., 2019; Miranda et al., 2017). Asimismo, se definió la EXT de la memoria aversiva como un consumo de azúcar en la EXT igual o superior al consumo inicial registrado en la ADQ (Miranda et al., 2017; Vera-Rivera et al., 2020).

Por otro lado, la inyección de LiCl en los grupos FAM-VEH, FAM-APO, ALT-VEH y ALT-APO se utilizó para evaluar el efecto de la IL-CAS. En estos grupos, se definió operacionalmente la presencia de IL-CAS cuando el consumo de azúcar durante la EVO fue igual o superior al registrado en la ADQ.

Además de la EVO se realizó la manipulación farmacológica en el NACsh 20 min previos antes de iniciar el consumo de azúcar; y del día 26 al 28 se realizó la EXT donde solo se presentó durante 20 min la probeta con agua simple y la probeta con agua azucarada.

La inyección de LiCl en la ADQ como estímulo aversivo que será asociado con el sabor del azúcar y, posteriormente, evaluar la fuerza de la asociación durante la extinción de la memoria aversiva en los grupos NOV-VEH y NOV-APO. Es necesario señalar que, de manera operacional, se consideró al CAS como un consumo de azúcar en la EVO inferior al 50% del consumo de azúcar en la ADQ (Miranda et al., 2017). De misma forma, la extinción de la memoria aversiva se definió como un consumo de azúcar en la EXT igual o superior al consumo inicial de azúcar en la ADQ (Miranda et al., 2017). De manera similar la inyección i. p. de LiCl en la ADQ se empleó para evaluar el grado de la IL-CAS en los grupos FAM-VEH, FAM-APO, ALT-VEH y ALT-APO; y se definió de manera operacional la IL-CAS como un consumo de azúcar en la EVO igual o superior al consumo en la ADQ (Miranda et al., 2017; Vera-Rivera et al., 2020).

7.3.8. HISTOLOGÍA

Al finalizar todas las pruebas conductuales (pruebas de preferencia al sabor dulce y de CAS), las ratas fueron sacrificadas mediante una sobredosis de pentobarbital sódico (115 mg/kg) administrado por inyección i. p. Posteriormente, se realizó una perfusión transcardíaca con solución salina isotónica al 0.9% para limpiar el sistema circulatorio antes de la extracción cerebral.

Cada cerebro extraído fue colocado en frascos de vidrio con formaldehído al 4% durante al menos 72 horas. Transcurrido este periodo, la solución de formaldehído fue reemplazada por una solución de sacarosa al 30%, con el objetivo de realizar cortes cerebrales utilizando un micrótomo (Leica Biosystems, Nussloch, Alemania). Los cortes coronales obtenidos tuvieron un grosor de 50 µm y fueron seleccionados de la región de interés, el NACsh. Estos cortes se almacenaron en placas multipozo con solución salina isotónica.

Posteriormente, los cortes fueron montados en láminas portaobjetos recubiertas con gelatina y se sometieron a tinción Nissl utilizando violeta de cresilo. Tras la tinción, las láminas fueron dejadas a secar y examinadas bajo un microscopio para verificar que los inyectores hubieran alcanzado correctamente la estructura del NACsh (Figura 13).

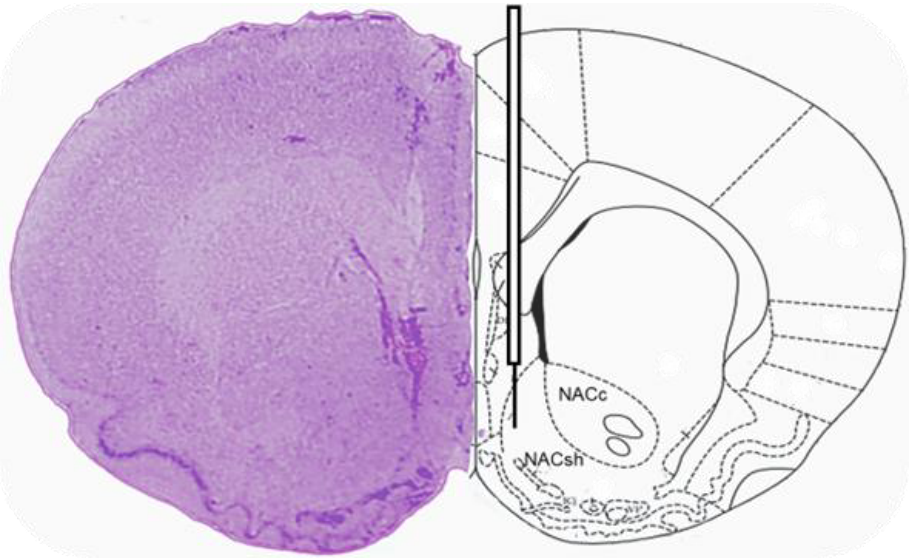


Figura 13. Sitio de microinyección de apomorfina. Panel izquierdo: microfotografía de corte coronal de cerebro de rata teñido con violeta de cresilo mostrando la posición de la punta de la cánula implantada en el NACsh. Panel derecho: Esquema que corresponde al hemisferio contralateral modificado de Paxinos et al., 2007. (Watson & Paxinos, 2007)

7.3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software GraphPad Prism (versión 8.0) y las gráficas se elaboraron en RStudio (versión 4.4.0). Antes de las comparaciones entre grupos, se aplicó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para verificar la distribución de los datos. Las comparaciones se efectuaron mediante un análisis de varianza de dos vías para medidas repetidas (ANOVAmr). Cuando se encontraron diferencias significativas, se aplicó la prueba *post hoc* de Fisher.

Los resultados se expresan como media ± error estándar de la media (SEM). Solo se reportaron diferencias con valores de $p < 0.05$, consideradas estadísticamente significativas.

En una primera etapa, se compararon los datos de dos semanas de registro de peso corporal, ganancia de peso, consumo de pellets, ingesta de líquidos y calórica para el tipo de preexposición (AGUA y AZÚCAR).

En una segunda etapa, se evaluaron los datos de las pruebas de preferencia por el sabor dulce y del CAS. En las pruebas de preferencia se compararon los grados de familiaridad con el sabor del azúcar (NOV, FAM y

ALT) y entre los días de prueba (PREF 1 y PREF 2). Para el CAS, las comparaciones incluyeron los diferentes días del CAS: ADQ, EVO y EXT 1-3.

viii. RESULTADOS

8.1. EL CONSUMO PROLONGADO DE AZÚCAR NO PROVOCA UN AUMENTO SIGNIFICATIVO EN EL PESO CORPORAL

Desde el inicio de los registros, las ratas con preexposición experimental (AZÚCAR) presentaron un peso corporal comparable al de las ratas de la preexposición control (AGUA). Aunque todos los animales incrementaron progresivamente su peso corporal durante las dos semanas de registro, las ratas con preexposición prolongada al azúcar mantuvieron pesos similares a los observados en los animales que mantuvieron acceso únicamente a agua simple (Figura 14).

La comparación del peso corporal entre ambos tipos de preexposición mediante ANOVAmr reveló efectos significativos del día ($F_{3.363,\ 195.1} = 234.0$, $p < 0.0001$) y de la interacción entre el tipo de preexposición y el día ($F_{13,\ 754} = 5.610$, $p < 0.0001$). Debido a la presencia de una interacción significativa, se realizó un análisis *post hoc* mediante la prueba de Fisher, el cual mostró que las ratas de la preexposición AZÚCAR presentaron un menor peso corporal únicamente en los días 12 ($p = 0.0237$) y 13 ($p = 0.0337$) en comparación con las ratas de la preexposición AGUA (Tabla S1, Figura 14).

En conjunto, estos resultados indican que el consumo prolongado de azúcar durante dos semanas no genera cambios sostenidos en el peso corporal de los animales.

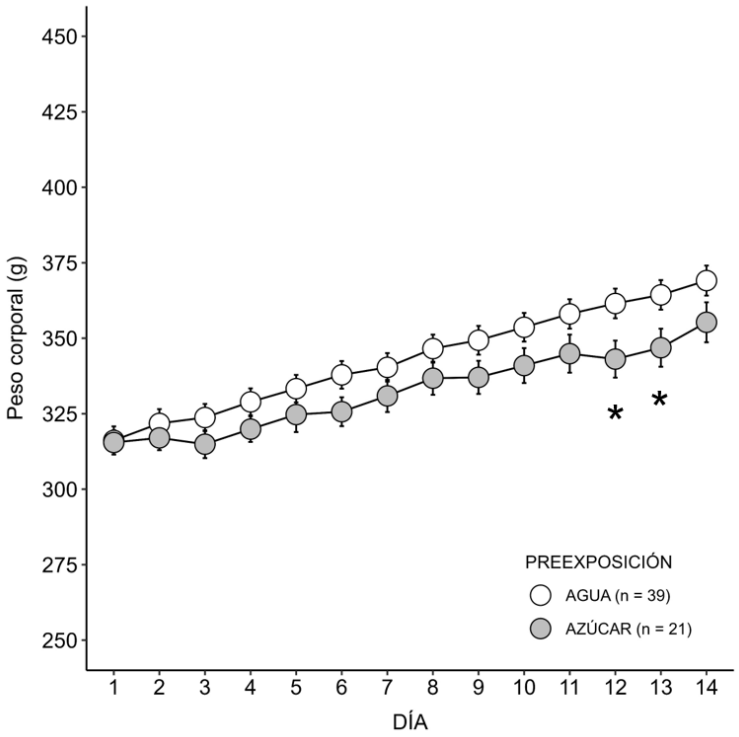


Figura 14. El consumo prolongado de azúcar no genera un aumento en el peso corporal. Mediciones del peso corporal. Los datos son los valores promedios ± SEM; * p ≤ 0.05 vs AGUA. Exposición: AGUA (n = 39) y AZÚCAR (n = 21).

8.2. EL CONSUMO PROLONGADO DE AZÚCAR REDUCE LA INGESTA DE ALIMENTO SÓLIDO E INCREMENTA LA INGESTA DE LÍQUIDO Y CALORÍAS

Posteriormente al análisis del peso corporal, se evaluaron los consumos diarios de alimento, líquido e ingesta calórica con el objetivo de determinar si la preexposición prolongada al azúcar modifica el patrón de consumo energético de los animales. A diferencia de las ratas de la preexposición control, las ratas con preexposición prolongada al azúcar mostraron desde el primer día un cambio evidente en la forma de obtención de energía, caracterizado por una reducción en la ingesta de alimento sólido (Figura 15A) y un incremento simultáneo en la ingesta de líquido azucarado (Figura 15B). Este patrón se mantuvo de manera consistente a lo largo del periodo de registro.

El análisis comparativo del consumo de pellets mediante ANOVAmr mostró efectos significativos del tipo de preexposición ($F_{1, 58}$ = 334.4, p < 0.0001), del día de registro ($F_{8.018, 465.0}$ = 2.608, p = 0.0084) y de la interacción entre ambos

factores ($F_{13, 754}$ = 3.558, p < 0.0001). El análisis *post hoc* de Fisher indicó que los animales de la preexposición AZÚCAR presentaron un menor consumo de pellets desde el día 1 (p < 0.0001) hasta el día 14 (p < 0.0001) en comparación con los animales de la preexposición AGUA (Tabla S2, Figura 15A).

En contraste, el análisis comparativo de la ingesta de líquidos mediante ANOVAmr reveló efectos significativos del tipo de preexposición ($F_{1, 58}$ = 372.8, p < 0.0001), del día de registro ($F_{5.466, 317.0}$ = 13.53, p < 0.0001) y de la interacción entre ambos factores ($F_{13, 754}$ = 13.24, p < 0.0001). El análisis *post hoc* de Fisher mostró que las ratas de la preexposición AZÚCAR presentaron una mayor ingesta de líquido desde el día 1 (p < 0.0001) hasta el día 14 (p < 0.0001) respecto a las ratas de preexposición AGUA (Tabla S3, Figura 15B).

A partir de los registros diarios de consumo de alimento y bebida, se calculó la ingesta calórica total mediante las siguientes fórmulas:

- Para preexposición AGUA:

$$Calorías\ (Kcal) = pellets\ (g)\ x\ 3.36$$

- Para preexposición AZÚCAR:

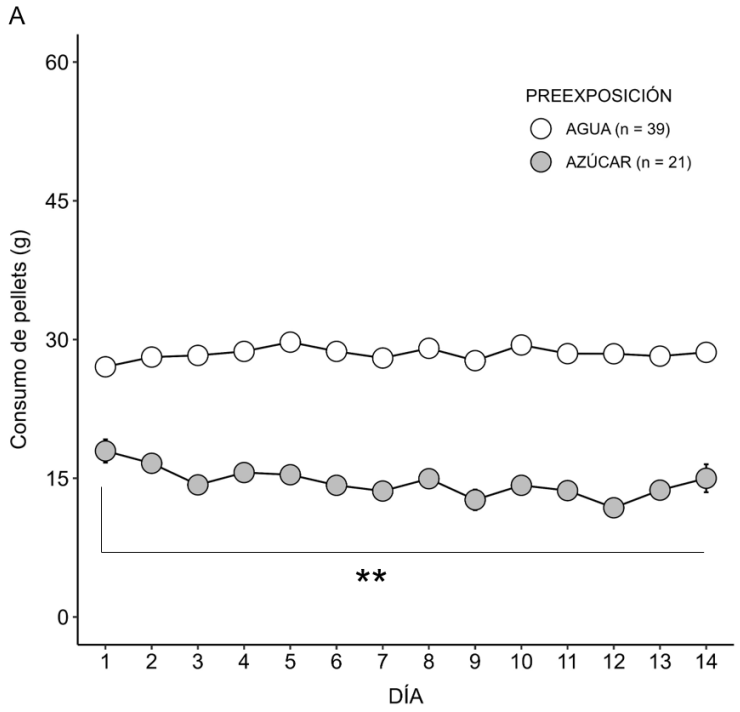
$$Calorías\ (Kcal) = [pellets\ (g)\ x\ 3.36] + [líquido\ (g) x\ 0.4]$$

Las ratas expuestas al consumo prolongado de azúcar presentaron una ingesta calórica superior a la observada en la preexposición control (Figura 15C). Este incremento fue consistente con el aumento en el consumo de calorías líquidas derivadas de la solución de azúcar al 10% (Figura 15B), lo cual compensó parcialmente la reducción en la ingesta de calorías sólidas provenientes de los pellets (Figura 15A). Además, las ratas de la preexposición AZÚCAR mantuvieron una mayor ingesta energética desde el inicio del registro y mostraron una tendencia progresiva al incremento de la ingesta calórica diaria a lo largo de las dos semanas de registro (Figura 15C).

El análisis comparativo de la ingesta calórica mediante ANOVAmr mostró efectos significativos del tipo de preexposición ($F_{1, 58}$ = 9.698, p = 0.0029), del día ($F_{6.584, 381.8}$ = 5.594, p < 0.0001) y de la interacción entre ambos factores ($F_{13, 754}$ = 4.076, p < 0.0001). El análisis *post hoc* de Fisher indicó que la ingesta calórica de la preexposición AZÚCAR fue significativamente mayor

en los días 1 (p = 0.0026), 7 (p = 0.0206), 8 (p = 0.0148), 10 (p = 0.040) y 14 (p = 0.0007) (Tabla S4, Figura 15C).

En conjunto, estos resultados indican que la exposición prolongada al azúcar induce una reducción sostenida en el consumo de alimento sólido y un incremento paralelo en la ingesta de líquido. Inicialmente, este patrón parece reflejar un mecanismo compensatorio frente al aporte adicional de calorías provenientes del agua azucarada; sin embargo, conforme avanza el periodo de preexposición, dicha compensación tiende a disminuir, dando lugar a una tendencia general al incremento de la ingesta calórica total.



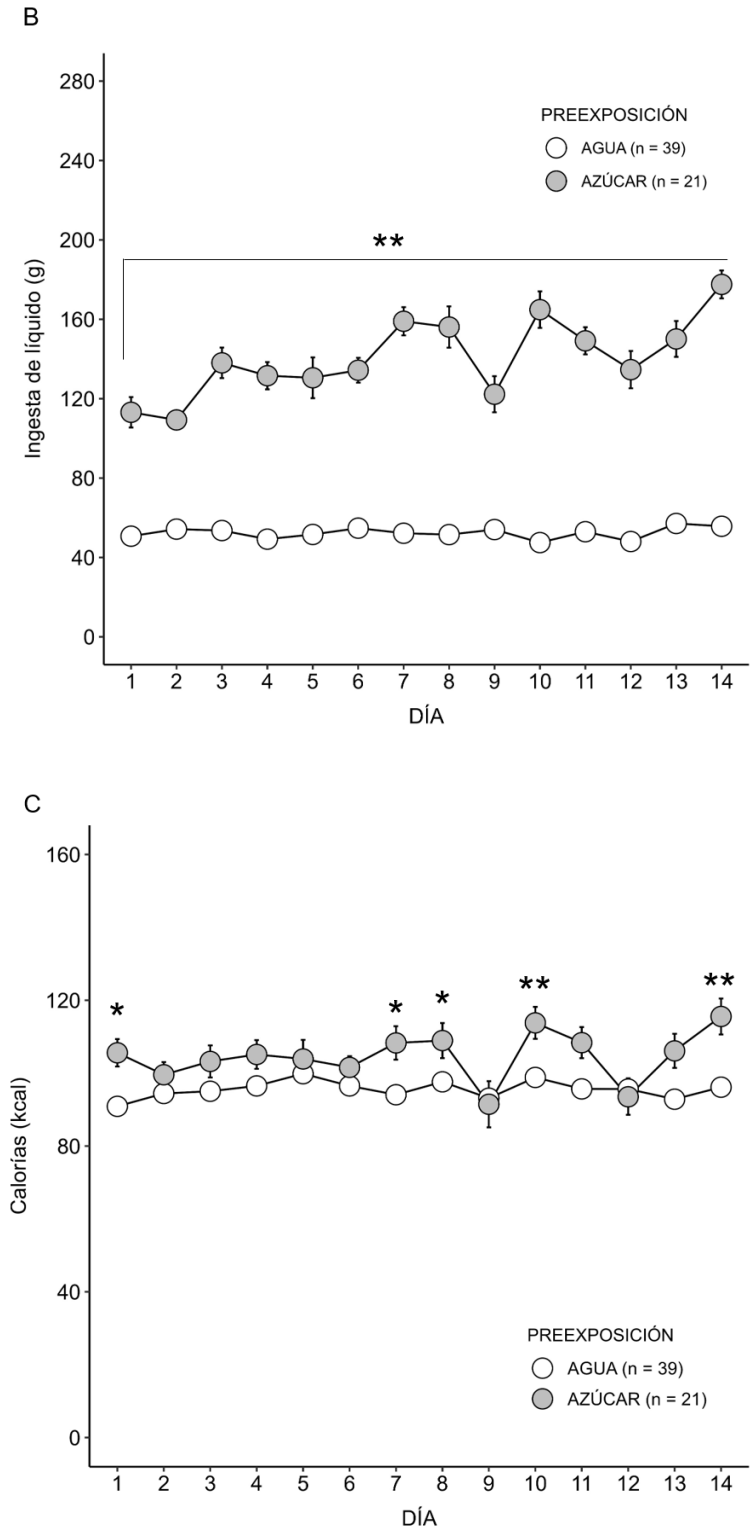


Figura 15. El consumo prolongado de azúcar reduce el consumo de pellets e incrementa la ingesta de líquido y calorías. Mediciones del (A) consumo de pellets, (B) ingesta de líquido y (C) calorías. Los datos son los valores promedios ± SEM; * p ≤ 0.05, ** p ≤ 0.01 vs AGUA, # p ≤ 0.05 y ## p ≤ 0.01 vs DÍA 1. Exposición: AGUA (n = 39) y AZÚCAR (n = 21).

8.3. LA EXPOSICIÓN AL AZÚCAR INDUCE UNA RESPUESTA APETITIVA Y AUMENTA LA PREFERENCIA POR EL SABOR DULCE

Durante las pruebas preferencia al sabor dulce, las ratas mostraron una marcada preferencia por el agua azucarada en comparación con el agua simple, tanto en ausencia de exposición previa al azúcar (cohorte FAM) como tras una exposición previa al azúcar (cohorte ALT) (Figura 16). En contraste, cuando ambas probetas contenían únicamente agua simple (cohorte NOV), no se evidenció preferencia por ninguna de ellas (Figura 16). Esta preferencia por el sabor dulce del azúcar se mantuvo de manera consistente en ambos días de evaluación de la prueba de preferencia (PREF 1 y PREF 2).

El análisis comparativo del volumen de líquido ingerido mediante ANOVAmr reveló efectos significativos de la cohorte ($F_{2, 57} = 44.66$, $p < 0.0001$), del día ($F_{1, 57} = 80.80$, $p < 0.0001$) y de la interacción entre ambos factores ($F_{2, 57} = 7.096$, $p = 0.0018$). Las comparaciones *post hoc* de Fisher entre cohortes indicaron que las cohortes FAM ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$) y ALT ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$) presentaron mayores volúmenes de consumo que la cohorte NOV tanto en la PREF 1 como en la PREF 2 (Tabla S5, Figura 16A). Asimismo, las comparaciones *post hoc* de Fisher entre días de prueba dentro de cada cohorte revelaron un incremento del volumen ingerido durante la PREF 2 en las cohortes NOV ($p = 0.0156$), FAM ($p < 0.0001$) y ALT ($p < 0.0001$), en comparación con la PREF 1 (Tabla S6, Figura 16A). Dado que este incremento se observó en las tres cohortes, incluida la cohorte NOV, es posible que dicho efecto refleje un proceso de aprendizaje asociado a las condiciones experimentales. Los animales podrían haber aprendido que el acceso a las probetas estaba limitado a un periodo de 20 min, incrementando consecuentemente su consumo durante la segunda prueba de preferencia.

Con el fin de controlar posibles sesgos de lateralidad, durante las pruebas de preferencia se utilizaron dos probetas cuya posición se intercambió cada 2 min. Como medida complementaria al volumen ingerido en la probeta izquierda, se evaluó el porcentaje de consumo correspondiente a dicha probeta. En las cohortes FAM y ALT, la probeta izquierda contenía agua azucarada al 10 %, mientras que la probeta derecha contenía agua simple. El porcentaje de

consumo asociado a la probeta izquierda se calculó a partir de los volúmenes ingeridos en ambas probetas mediante la siguiente fórmula:

$$Consumo\ (\%) = \frac{[Probeta\ izquierda\ (ml)\ x\ 100]}{[Probeta\ derecha\ (ml)\ +\ Probeta\ izquierda\ (ml)]}$$

El análisis comparativo del porcentaje de consumo mediante ANOVAmr mostró efectos significativos de la cohorte ($F_{2, 57}$ = 23.45, p < 0.0001) y del día ($F_{1, 57}$ = 9.219, p = 0.0036). Las comparaciones *post hoc* de Fisher entre cohortes indicaron que las cohortes FAM (p < 0.0001, p < 0.0001) y ALT (p < 0.0001, p < 0.0001) presentaron porcentajes de consumo mayores que la cohorte NOV tanto en la PREF 1 como en la PREF 2 (Tabla S7, Figura 16B). Adicionalmente, , las comparaciones *post hoc* de Fisher entre días de prueba dentro de cada cohorte mostraron que únicamente la cohorte FAM (p = 0.0023) mostró un incremento en el porcentaje de consumo durante la PREF 2 (Tabla S8, Figura 16B).

En conjunto, estos resultados indican que el azúcar genera una respuesta apetitiva desde la primera exposición y favorece procesos de aprendizaje asociados al sabor dulce, reflejados en el mantenimiento e incremento de la preferencia observada durante la segunda prueba de preferencia.

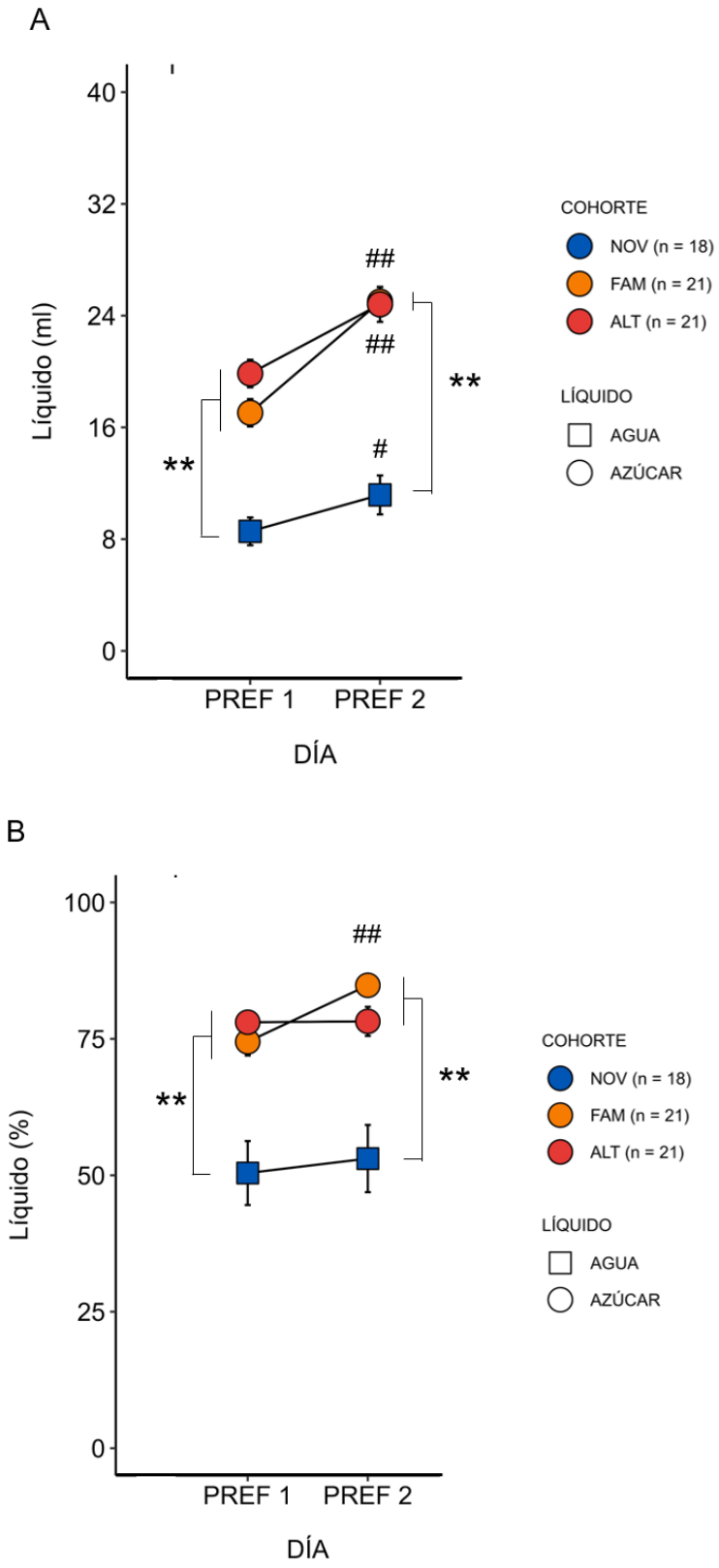


Figura 16. El primer consumo de azúcar genera una respuesta apetitiva y la exposición repetida incrementa la preferencia por el sabor dulce. Mediciones del (A) volumen y (B) porcentaje de la ingesta de líquido. Los datos son los valores promedios ± SEM. ** p ≤ 0.01 vs NOV, # p ≤ 0.05 y ## p ≤ 0.01 vs PREF 1. Abreviaturas: PREF 1 y 2 = Preferencia 1 y 2, NOV =

cohorte novedad, FAM = cohorte familiaridad, ALT = cohorte alta familiaridad. Cohorte: NOV (n = 18), FAM (n = 21) y ALT (n = 21).

8.4. LA ACTIVACIÓN DOPAMINÉRGICA MODULA LA EXTINCIÓN DEL CAS SEGÚN LA HISTORIA DE EXPOSICIÓN AL AZÚCAR

La manipulación farmacológica de los receptores dopaminérgicos previa a la evocación de la memoria aversiva produjo efectos dependientes del grado de familiaridad con el sabor del azúcar. La activación dopaminérgica alteró el consumo de azúcar únicamente en los animales sin exposición previa al azúcar (NOV-APO), mientras que no produjo cambios evidentes en los animales con exposición corta (FAM-APO) o prolongada (ALT-APO) al azúcar (Figura 17). En conjunto, estos hallazgos sugieren que la activación dopaminérgica dificulta la extinción de la memoria aversiva únicamente en ausencia de experiencias previas asociadas al sabor dulce.

Con respecto al volumen de consumo de azúcar durante el protocolo del CAS, el análisis mediante ANOVAmr reveló efectos significativos del grupo ($F_{5, 54}$ = 16.10, p < 0.0001), del día ($F_{3.143, 169.7}$ = 84.58, p < 0.0001) y de la interacción entre ambos factores ($F_{20, 216}$ = 2.548, p = 0.0005). El análisis *post hoc* de Fisher no mostró diferencias significativas entre los pares NOV-VEH vs NOV-APO (p = 0.7578), FAM-VEH vs FAM-APO (p = 0.6866) y ALT-VEH vs ALT-APO (p = 0.6155) durante EVO (Tabla S9, Figura 17A). Sin embargo, durante las sesiones de extinción (EXT 1-3) se observó un menor volumen de consumo en el grupo NOV-APO en comparación con el grupo NOV-VEH tanto en la EXT 2 (p = 0.0342) como en la EXT 3 (p = 0.0235) (Tabla S9, Figura 17A). Cabe destacar que ambos grupos, NOV-VEH y NOV-APO, redujeron el volumen de consumo de azúcar en EVO respecto al consumo inicial de azúcar registrado en ADQ, lo cual evidencia la robustez del CAS. No obstante, el grupo NOV-APO presentó un consumo aún más reducido que su respectivo control, resultado compatible con una menor extinción del CAS.

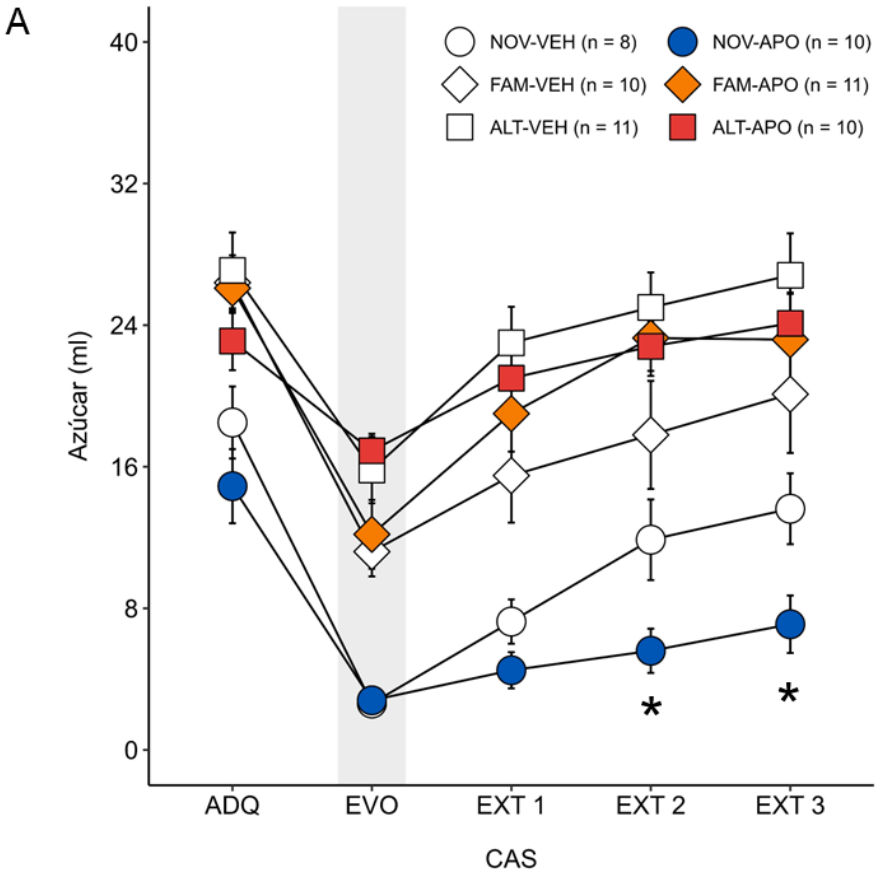
Al igual que en las pruebas de preferencia, durante el protocolo del CAS la disponibilidad de líquido estuvo restringida a 20 min y la posición de las probetas se intercambió cada 2 min para controlar posibles sesgos de

lateralidad. Sin embargo, a diferencia de las pruebas de preferencia, en este protocolo todos los grupos recibieron de manera simultánea una probeta con agua simple y otra con agua azucarada. A partir de los volúmenes consumidos de cada probeta, se calculó el porcentaje de consumo de azúcar mediante la siguiente fórmula:

$$Azúcar(\%) = \frac{[Consumo\ de\ agua\ azucarada\ (ml)\ x\ 100]}{[Consumo\ de\ agua\ simple\ (ml) + \ Consumo\ de\ agua\ azucarada\ (ml)]}$$

El análisis comparativo del porcentaje de consumo de azúcar mediante ANOVAmr mostró efectos significativos del grupo ($F_{5, 54}$ = 21.31, p < 0.0001), del día ($F_{3.113, 168.1}$ = 43.10, p < 0.0001) y de la interacción entre ambos factores ($F_{20, 216}$ = 5.003, p < 0.0001). El análisis *post hoc* de Fisher no evidenció diferencias significativas durante la EVO entre los pares NOV-VEH vs NOV-APO (p = 0.4217), FAM-VEH vs FAM-APO (p = 0.1888) y ALT-VEH vs ALT-APO (p = 0.1035). Sin embargo, durante la EXT 2 se observó un menor porcentaje de consumo de azúcar en el grupo NOV-APO en comparación a NOV-VEH (p = 0.0274) (Tabla S10, Figura 17B). Además, mientras el grupo NOV-VEH mostró un incremento progresivo del porcentaje de consumo de azúcar desde la EXT 1, el grupo NOV-APO no presentó esta tendencia, lo cual sugiere una interferencia de la activación dopaminérgica sobre el proceso de extinción del CAS.

En conjunto, estos hallazgos indican que la activación dopaminérgica previa a la evocación de la memoria aversiva interfiere con la extinción del CAS únicamente en ausencia de experiencias previas de consumo de azúcar. Esto sugiere que la historia de exposición al azúcar constituye un factor determinante en la sensibilidad de la memoria aversiva frente a la manipulación farmacológica dopaminérgica.


A
NOV-VEH (n = 8)
NOV-APO (n = 10)
FAM-VEH (n = 10)
FAM-APO (n = 11)
ALT-VEH (n = 11)
ALT-APO (n = 10)
Azúcar (ml)
40
32
24
16
8
0
ADQ
EVO
EXT 1
EXT 2
EXT 3
CAS
*
*

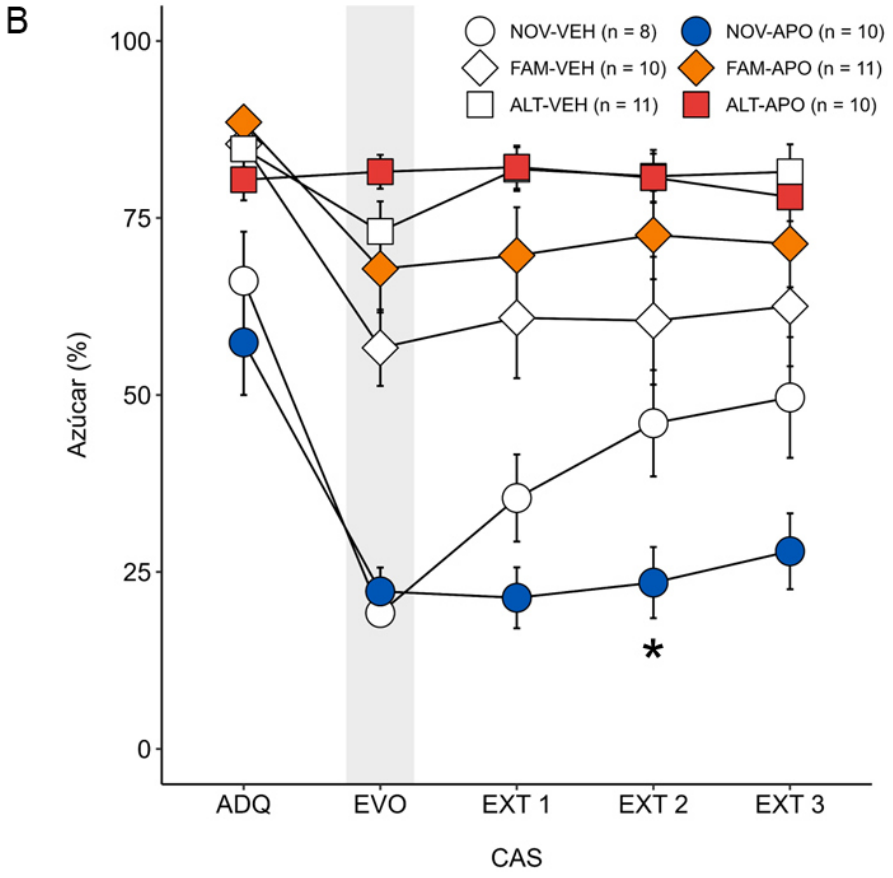

B
NOV-VEH (n = 8)
NOV-APO (n = 10)
FAM-VEH (n = 10)
FAM-APO (n = 11)
ALT-VEH (n = 11)
ALT-APO (n = 10)
Azúcar (%)
100
75
50
25
0
ADQ
EVO
EXT 1
EXT 2
EXT 3
CAS
*

Figura 17. El agonismo dopaminérgico previo a la evocación de la memoria aversiva dificulta la extinción del aprendizaje aversivo únicamente en la novedad al sabor del azúcar. Mediciones del (A) volumen y (B) porcentaje de la ingesta de azúcar. Los datos son los valores promedios ± SEM. * $p \leq 0.05$ vs NOV-VEH. La barra gris indica la administración de fármaco 20 min previos a la presentación de azúcar en el día de la EVO. Abreviaturas: ADQ = adquisición del CAS. EVO = evocación del CAS, EXT 1-3 = extinción 1-3 del CAS, NOV-VEH = grupo novedad con la administración de DMSO, NOV-APO = grupo novedad con la administración de apomorfina, FAM-VEH = grupo familiaridad con la administración de DMSO, FAM-APO = grupo familiaridad con la administración de apomorfina, ALT-VEH = grupo alta familiaridad con la administración de DMSO, ALT-APO = grupo alta familiaridad con la administración de apomorfina. Grupo: NOV-VEH (n = 8), NOV-APO (n = 10), FAM-VEH (n = 10), FAM-APO (n = 11), ALT-VEH (n = 11), ALT-APO (n = 10).

ix. DISCUSIÓN

El presente estudio aporta evidencia sobre el papel de la activación dopaminérgica en el NACsh cuando esta es manipulada farmacológicamente antes de la evocación de una memoria aversiva asociada al consumo de azúcar. En concordancia con el objetivo general, los resultados muestran que el efecto de dicha activación no es independiente, sino que depende del grado de familiaridad previa con el sabor dulce (Figura 17). En este contexto, la historia de exposición al azúcar emerge como un factor modulador de la respuesta conductual observada durante la evocación y la extinción del CAS.

Las pruebas de preferencia por el sabor dulce mostraron que el azúcar induce una respuesta apetitiva robusta desde la primera exposición (Figura 16), resultado coherente con la elevada valencia hedónica atribuida a este estímulo (Gutierrez et al., 2020; Morales & Berridge, 2020; Vera-Rivera et al., 2020). Además, el incremento en el volumen de líquido ingerido observado durante la segunda prueba de preferencia podría atribuirse, al menos en parte, a un proceso de aprendizaje generado por la restricción temporal del acceso a líquidos (20 min/día). Este patrón de respuesta es consistente con la participación de un componente instrumental asociado a las condiciones de acceso al reforzador, fenómeno previamente descrito por Miranda y Alcalá (2024). Bajo estas condiciones, el azúcar habría funcionado como un reforzador eficaz desde etapas tempranas del protocolo, promoviendo el mantenimiento e incremento de la conducta de consumo. (Miranda & Alcalá, 2024).

En estudios previos realizados en el mismo modelo experimental, se observó que la activación dopaminérgica previa a la primera exposición al azúcar reducía la expresión de la conducta apetitiva (Ataucusi, 2025). Este hallazgo sugiere que, en condiciones de novedad, la activación dopaminérgica en el NACsh puede modificar la forma en que un estímulo altamente hedónico se traduce en conducta apetitiva observable. No obstante, esta interpretación debe limitarse a la expresión conductual observada, ya que los resultados de dicho estudio no permiten concluir que exista una alteración directa de las propiedades hedónicas intrínsecas del azúcar.

En relación con el CAS, los resultados muestran que la activación dopaminérgica previa a la evocación interfiere con la extinción de la memoria aversiva. Este efecto se evidenció en los animales del grupo NOV-APO, los cuales mantuvieron menores niveles de consumo durante las sesiones de extinción en comparación con su grupo control (Figura 17). En contraste, dicho efecto no se observó en los animales con experiencias previas de consumo de azúcar (FAM-APO y ALT-APO), lo que indica que la historia de exposición al estímulo modifica la sensibilidad de la memoria aversiva frente a la manipulación dopaminérgica.

Este patrón difiere de lo reportado previamente cuando la activación dopaminérgica ocurre antes de la adquisición del CAS, condición en la que se ha descrito una facilitación de la extinción de la memoria aversiva (Ataucusi, 2025). La comparación entre ambos escenarios refuerza la idea de que el momento de la intervención dopaminérgica constituye un factor crítico para determinar la dirección del efecto conductual observado. Mientras que la manipulación previa a la adquisición podría alterar procesos relacionados con la formación inicial de la asociación aversiva, la activación previa a la evocación probablemente influye sobre mecanismos de recuperación, actualización o reconsolidación de la memoria aversiva.

Esta interpretación resulta consistente con estudios que atribuyen a los receptores dopaminérgicos D1 del NACsh un papel relevante en el aprendizaje de aversión gustativa condicionada (Fenu et al., 2001). Dichos antecedentes indican que esta subregión no se limita al procesamiento hedónico, sino que participa en componentes asociativos vinculados al aprendizaje aversivo. En consecuencia, no resulta inesperado que una modulación dopaminérgica aplicada en distintas fases del proceso de aprendizaje produzca efectos conductuales diferentes sobre la trayectoria de la memoria aversiva.

El efecto observado para cuando el sabor era novedoso desapareció cuando el estímulo gustativo había sido previamente experimentado. En los grupos FAM-APO y ALT-APO, la activación dopaminérgica previa a la evocación no produjo modificaciones significativas en el consumo de azúcar respecto a sus respectivos controles (Figura 17). De manera consistente, los grupos FAM-VEH, FAM-APO, ALT-VEH y ALT-APO exhibieron patrones de consumo de azúcar

característicos de la IL-CAS, condición en la que la familiarización previa con el estímulo gustativo reduce la expresión de la aversión condicionada posteriormente adquirida. Como resultado, los animales mantienen niveles relativamente altos de consumo de azúcar a pesar de la irritación gástrica inducida durante la fase de adquisición (Caynas-Rojas et al., 2019; Vera-Rivera et al., 2020).

Se ha reportado que el NACsh participa en procesos relacionados con la IL. De hecho, lesiones selectivas de esta subregión no eliminan dicho fenómeno e incluso pueden potenciarlo (Pothuizen et al., 2006). Adicionalmente, revisiones basadas en registros neuroquímicos de alta resolución temporal indican que la señal dopaminérgica en el NAC, incluido el shell, codifica tanto estímulos recompensantes como aversivos, y que esta respuesta puede variar para un mismo sabor dependiendo de su historia previa y del significado adquirido mediante el aprendizaje (McCutcheon & Roitman, 2019). Aunque estos antecedentes no permiten establecer de manera directa el mecanismo implicado en el presente estudio, sí proporcionan un marco conceptual coherente para interpretar que la familiaridad con el azúcar modula la sensibilidad conductual frente a la activación dopaminérgica inducida por apomorfina.

Asimismo, la ausencia de efecto observada en las condiciones de mayor familiaridad podría relacionarse con una disminución progresiva de la respuesta dopaminérgica frente a estímulos altamente familiares, fenómeno previamente descrito en modelos de exposición repetida (Vergel Munguía, 2015). Desde esta perspectiva, la historia de ingesta actuaría como un modulador basal de la actividad del NACsh, condicionando la respuesta conductual frente a la estimulación farmacológica.

Por otro lado, el consumo prolongado de azúcar no produjo incrementos significativos del peso corporal (Figura 14), aunque sí produjo cambios consistentes en el patrón de consumo energético (Figura 15). Los animales redujeron la ingesta de alimento sólido y aumentaron el consumo de agua azucarada desde el inicio del protocolo, lo que sugiere la presencia de mecanismos compensatorios destinados a mantener el balance energético frente al aporte adicional de calorías líquidas. Sin embargo, conforme avanzó el

periodo de exposición, esta compensación tendió a disminuir, favoreciendo un incremento progresivo de la ingesta calórica total.

Estos resultados coinciden con estudios que indican que dietas enriquecidas exclusivamente con azúcar o grasa no necesariamente generan aumentos marcados en el peso corporal, a pesar de inducir cambios importantes en la conducta alimentaria y en el metabolismo energético (Freeman et al., 2018; Malik et al., 2006). En este sentido, el peso corporal podría constituir un indicador relativamente poco sensible para detectar adaptaciones conductuales tempranas asociadas al consumo sostenido de estímulos altamente hedónicos.

Adicionalmente, diversos estudios han propuesto que el consumo prolongado de azúcar puede inducir modificaciones en la microbiota intestinal (Noble et al., 2017), con posibles implicancias sobre la regulación metabólica y los sistemas motivacionales asociados a la recompensa (Tsan et al., 2022). Aunque estos mecanismos no fueron evaluados directamente en el presente estudio, la literatura disponible sugiere que el eje microbiota–intestino–cerebro participa activamente en la modulación del sistema de recompensa y en la regulación de la conducta alimentaria . En consecuencia, este eje constituye un marco complementario relevante para futuras investigaciones relacionadas con el consumo prolongado de azúcar y la modulación dopaminérgica.

El presente estudio presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, la utilización de apomorfina, un agonista dopaminérgico no selectivo, impide discriminar la contribución específica de los destinos subtipos de receptores dopaminérgicos sobre los efectos conductuales observados. Asimismo, no se realizaron mediciones neuroquímicas directas durante las fases de evocación y extinción, lo cual limita la caracterización de la dinámica dopaminérgica subyacente. Finalmente, las conclusiones derivadas de este trabajo se circunscriben al modelo experimental utilizado y a la manipulación localizada en el NACsh, por lo que su extrapolación a otras regiones del circuito mesolímbico o a otros paradigmas conductuales debe realizarse con cautela.

Futuros estudios podrían incorporar fármacos selectivos, técnicas neuroquímicas de alta resolución temporal o aproximaciones electrofisiológicas que permitan caracterizar con mayor precisión la contribución de los subtipos de

receptores específicos y la dinámica dopaminérgica durante distintas fases del aprendizaje aversivo. Del mismo modo, extender este enfoque a otras regiones del circuito mesolímbico o a diferentes estímulos hedónicos permitiría delimitar con mayor claridad el papel funcional de la dopamina en la interacción entre experiencia previa, memoria aversiva y conducta alimentaria.

En conjunto, los resultados del presente estudio indican que la activación dopaminérgica en el NACsh modula de manera diferencial la extinción de memorias aversivas dependiendo de la familiaridad previa con el estímulo gustativo. La interacción entre experiencia previa y fase del aprendizaje emerge como un determinante crítico del efecto conductual inducido por la manipulación dopaminérgica. Estos hallazgos contribuyen a una mejor comprensión de las adaptaciones del sistema de recompensa asociados al consumo de estímulos altamente hedónicos y de su posible relación con alteraciones motivacionales presentes en trastornos como la obesidad y las adicciones.

x. CONCLUSIONES

La activación de los receptores dopaminérgicos en el NACsh mediante la microinyección bilateral de apomorfina previa a la evocación de la asociación aversiva produce efectos diferenciados según el grado de familiaridad con el sabor del azúcar:

- En ausencia de experiencia previa con el sabor del azúcar: dificulta la extinción de la memoria aversiva, lo que se evidencia en menores volúmenes y porcentajes de consumo de azúcar durante las sesiones de EXT 1-3.
- En familiaridad (preexposición durante 20 min por 2 días): no se observan cambios significativos en el consumo de azúcar. Sin embargo, esta breve exposición genera una memoria apetitiva que interfiere con la formación de la asociación aversiva entre dicho sabor y la irritación gástrica (IL-CAS).
- En alta familiaridad (consumo prolongado durante 24 h por 21 días y 20 min por 2 días): no se observan cambios en el consumo de azúcar. No obstante, la alta familiarización exacerba la interferencia producida por la memoria apetitiva generada a partir del consumo prolongado (IL-CAS).

En conjunto, se puede concluir que la familiaridad previa con un sabor del azúcar modula la interacción entre memorias apetitiva y aversiva, y que la activación dopaminérgica en el NACsh desempeña un papel crítico en este equilibrio.

xi. RECOMENDACIONES

Los hallazgos obtenidos en este estudio evidencian el papel modulador de la DA en la ADQ y la EVO de memorias aversivas al sabor a nivel del NACsh. Sin embargo, persisten interrogantes que requieren abordajes experimentales más amplios y específicos. En este sentido, se proponen las siguientes líneas para investigaciones futuras:

En primer lugar, se recomienda evaluar el efecto de diferentes concentraciones de apomorfina para establecer una curva dosis-respuesta que permita determinar el umbral y la dosis óptima de acción sobre la memoria aversiva.

Por otra parte, se sugiere el uso de antagonistas selectivos para receptores dopaminérgicos D1 y D2, administrados de forma aislada o combinada con apomorfina, a fin de precisar la contribución específica de cada subtipo receptor en el NACsh. También se considera relevante incorporar sujetos hembras en los diseños experimentales controlando la fase del ciclo estral, para explorar variaciones relacionadas con el sexo y el estado hormonal en la modulación dopaminérgica de la memoria gustativa.

Desde una perspectiva metodológica la inclusión de técnicas de registro neurofisiológico y molecular, como microdiálisis o cuantificación de marcadores de expresión génica, permitiría correlacionar cambios neuroquímicos con la conducta observada, aportando un marco mecanístico más sólido. Finalmente, se propone ampliar el alcance de los estudios hacia otros tipos de memoria, como la apetitiva o la espacial, así como evaluar la participación dopaminérgica en regiones cerebrales adicionales, incluyendo la BLA y la corteza prefrontal medial.

Globalmente, estas aproximaciones no solo permitirán esclarecer con mayor precisión el papel de los receptores dopaminérgicos en la memoria del sabor, sino que también abrirán la posibilidad de extrapolar los resultados hacia modelos experimentales de trastornos alimentarios y adicciones. Comprender estos mecanismos desde un enfoque neurobiológico ofrece una base para desarrollar estrategias de intervención más eficaces. tanto en el ámbito clínico

como en el preventivo, contribuyendo así al abordaje integral de problemas que afectan la salud y el bienestar de la población.

xii. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abe, K., Kuroda, M., Narumi, Y., Kobayashi, Y., Itohara, S., Furuichi, T., & Sano, Y. (2020). Cortico-amygdala interaction determines the insular cortical neurons involved in taste memory retrieval. *Molecular Brain*, *13*(1), 107. https://doi.org/10.1186/s13041-020-00646-w

Aberman, J. E., Ward, S. J., & Salamone, J. D. (1998). Effects of dopamine antagonists and accumbens dopamine depletions on time-constrained progressive-ratio performance. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *61*, 341–348. https://doi.org/10.1016/S0091-3057(98)00112-9

Alejandro Borja, G.-P., Alejandro Navarro, E., Beatriz, G.-C., Ignacio, M., & Milagros, G. (2020). Accumbens and amygdala in taste recognition memory: The role of d1 dopamine receptors. *Neurobiology of Learning and Memory*, *174*, 107277. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107277

Alonso-Alonso, M., Woods, S. C., Pelchat, M., Grigson, P. S., Stice, E., Farooqi, S., Khoo, C. S., Mattes, R. D., & Beauchamp, G. K. (2015). Food reward system: Current perspectives and future research needs. *Nutrition Reviews*, *73*(5), 296–307. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv002

Ataucusi, Y. (2025). *Diferencias funcionales de los receptores de dopamina en el núcleo accumbens en el aprendizaje al sabor novedoso y la alta familiarización* [Tesis, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)]. https://tesiunamdocumentos.dgb.unam.mx/ptd2024/oct_dic/0864517/Index.html

Bahena-Trujillo, R., Flores, G., & Arias-Montaño, J. A. (2000). Dopamina: Síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica*, *11*(1), 39–60.

Baik, J.-H. (2013). Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Frontiers in Neural Circuits*, *7*, 152. https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00152

Baldo, B. A., Sadeghian, K., Basso, A. M., & Kelley, A. E. (2002). Effects of selective dopamine D1 or D2 receptor blockade within nucleus accumbens subregions on ingestive behavior and associated motor activity. *Behavioural Brain Research*, *137*(1), 165–177. https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00293-0

Bassareo, V., De Luca, M. A., & Di Chiara, G. (2002). Differential Expression of Motivational Stimulus Properties by Dopamine in Nucleus Accumbens Shell versus Core and Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *22*(11), 4709–4719. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-11-04709.2002

Beaulieu, J.-M., & Gainetdinov, R. R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological Reviews*, *63*(1), 182–217. https://doi.org/10.1124/pr.110.002642

Beeler, J. A., McCutcheon, J. E., Cao, Z. F. H., Murakami, M., Alexander, E., Roitman, M. F., & Zhuang, X. (2012). Taste uncoupled from nutrition fails to sustain the reinforcing properties of food. *The European Journal of Neuroscience*, *36*(4), 2533–2546. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08167.x

Berman, D. E., Hazvi, S., Neduva, V., & Dudai, Y. (2000). The role of identified neurotransmitter systems in the response of insular cortex to unfamiliar

taste: Activation of ERK1-2 and formation of a memory trace. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *20*(18), 7017–7023. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-18-07017.2000

Bermúdez Rattoni, F., & Prado Alcalá, R. A. (2006). *Memoria: Dónde reside y cómo se forma*. https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=287453

Bermúdez-Rattoni, F. (2004). Molecular mechanisms of taste-recognition memory. *Nature Reviews. Neuroscience*, *5*(3), 209–217. https://doi.org/10.1038/nrn1344

Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: An update. *Trends in Neurosciences, Fifty Years of Dopamine Research*, *30*(5), 194–202. https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.006

Bower, G. H. (1981). Mood and memory. *American Psychologist*, *36*, 129–148. https://doi.org/10.1037/0003-066X.36.2.129

Breslin, P. A. S. (2013). An Evolutionary Perspective on Food and Human Taste. *Current Biology*, *23*(9), R409–R418. https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.04.010

Brewin, C. R. (2018). Memory and Forgetting. *Current Psychiatry Reports*, *20*(10), 87. https://doi.org/10.1007/s11920-018-0950-7

Breysse, E., Meffre, J., Pelloux, Y., Winstanley, C. A., & Baunez, C. (2021). Decreased risk-taking and loss-chasing after subthalamic nucleus lesion in rats. *The European Journal of Neuroscience*, *53*(7), 2362–2375. https://doi.org/10.1111/ejn.14895

Camina, E., & Güell, F. (2017). The Neuroanatomical, Neurophysiological and Psychological Basis of Memory: Current Models and Their Origins.

Frontiers in Pharmacology, *8*, 438. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00438

Caynas-Rojas, S., Rodríguez-García, G., Delint-Ramírez, I., & Miranda, M. I. (2019). Differential function of medial prefrontal cortex catecholaminergic receptors after long-term sugar consumption. *Behavioural Brain Research*, *356*, 495–503. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.06.009

Chambers, K. C. (2018). Conditioned taste aversions. *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*, *4*(1), 92–100. https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2018.02.003

Cole, S. L., Robinson, M. J. F., & Berridge, K. C. (2018). Optogenetic self-stimulation in the nucleus accumbens: D1 reward versus D2 ambivalence. *PloS One*, *13*(11), e0207694. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207694

Costa, R. M., Gutierrez, R., de Araujo, I. E., Coelho, M. R. P., Kloth, A. D., Gainetdinov, R. R., Caron, M. G., Nicolelis, M. a. L., & Simon, S. A. (2007). Dopamine levels modulate the updating of tastant values. *Genes, Brain, and Behavior*, *6*(4), 314–320. https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2006.00257.x

De Araujo, I. E. (2009). Gustatory and Homeostatic Functions of the Rodent Parabrachial Nucleus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1170*(1), 383–391. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03923.x

de Sa Nogueira, D., Bourdy, R., Filliol, D., Awad, G., Andry, V., Goumon, Y., Olmstead, M. C., & Befort, K. (2021). Binge sucrose-induced neuroadaptations: A focus on the endocannabinoid system. *Appetite*, *164*, 105258. https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105258

Dudai, Y. (2004). *Memory from A to Z: Keywords, Concepts, and Beyond*. Oxford University Press.

Dudai, Y., Karni, A., & Born, J. (2015). The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron*, *88*(1), 20–32. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.004

Ellenbroek, B. A., Knobbout, D. A., & Cools, A. R. (1997). The role of mesolimbic and nigrostriatal dopamine in latent inhibition as measured with the conditioned taste aversion paradigm. *Psychopharmacology*, *129*(2), 112–120. https://doi.org/10.1007/s002130050170

Escobar, M., Arcediano, F., & Miller, R. R. (2002). Latent inhibition and contextual associations. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *28*, 123–136. https://doi.org/10.1037/0097-7403.28.2.123

Fenu, S., Bassareo, V., & Di Chiara, G. (2001). A role for dopamine D1 receptors of the nucleus accumbens shell in conditioned taste aversion learning. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *21*(17), 6897–6904. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-17-06897.2001

Freeman, C. R., Zehra, A., Ramirez, V., Wiers, C. E., Volkow, N. D., & Wang, G.-J. (2018). Impact of sugar on the body, brain, and behavior. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, *23*(12), Article 12. https://doi.org/10.2741/4704

Garcia, J., Kimeldorf, D. J., & Koelling, R. A. (1955). Conditioned Aversion to Saccharin Resulting from Exposure to Gamma Radiation. *Science*, *122*(3160), 157–158. https://doi.org/10.1126/science.122.3160.157

García-Cabrerizo, R., Carbia, C., O Riordan, K. J., Schellekens, H., & Cryan, J. F. (2021). Microbiota-gut-brain axis as a regulator of reward processes. *Journal of Neurochemistry*, *157*(5), 1495–1524. https://doi.org/10.1111/jnc.15284

Greenberg, D., & St. Peter, J. V. (2021). Sugars and Sweet Taste: Addictive or Rewarding? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(18), 9791. https://doi.org/10.3390/ijerph18189791

Gutierrez, R., De la Cruz, V., Rodriguez-Ortiz, C. J., & Bermudez-Rattoni, F. (2004). Perirhinal cortex muscarinic receptor blockade impairs taste recognition memory formation. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *11*(1), 95–101. https://doi.org/10.1101/lm.69704

Gutierrez, R., Fonseca, E., & Simon, S. A. (2020). The neuroscience of sugars in taste, gut-reward, feeding circuits, and obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, *77*(18), 3469–3502. https://doi.org/10.1007/s00018-020-03458-2

Gutierrez, R., & Simon, S. A. (2021). Physiology of Taste Processing in the Tongue, Gut, and Brain. *Comprehensive Physiology*, *11*(4), 2489–2523. https://doi.org/10.1002/cphy.c210002

Haber, S. N. (2014). The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit. *Neuroscience*, *282*, 248–257. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.10.008

Hakim, J. D., Chami, J., & Keay, K. A. (2020). μ-Opioid and dopamine-D2 receptor expression in the nucleus accumbens of male Sprague-Dawley rats whose sucrose consumption, but not preference, decreases after

nerve injury. *Behavioural Brain Research*, *381*, 112416. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112416

Hamelin, H., Poizat, G., Florian, C., Kursa, M. B., Pittaras, E., Callebert, J., Rampon, C., Taouis, M., Hamed, A., & Granon, S. (2022). Prolonged Consumption of Sweetened Beverages Lastingly Deteriorates Cognitive Functions and Reward Processing in Mice. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *32*(7), 1365–1378. https://doi.org/10.1093/cercor/bhab274

Haubrich, J., & Nader, K. (2018). Memory Reconsolidation. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *37*, 151–176. https://doi.org/10.1007/7854_2016_463

Hu, H. (2016). Reward and Aversion. *Annual Review of Neuroscience*, *39*, 297–324. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070815-014106

Hurley, S. W., & Carelli, R. M. (2020). Activation of Infralimbic to Nucleus Accumbens Shell Pathway Suppresses Conditioned Aversion in Male But Not Female Rats. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *40*(36), 6888–6895. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0137-20.2020

Joseph, M. H., Peters, S. L., Moran, P. M., Grigoryan, G. A., Young, A. M., & Gray, J. A. (2000). Modulation of latent inhibition in the rat by altered dopamine transmission in the nucleus accumbens at the time of conditioning. *Neuroscience*, *101*(4), 921–930. https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00437-1

Kikut-Ligaj, D., & Trzcielińska-Lorych, J. (2015). How taste works: Cells, receptors and gustatory perception. *Cellular & Molecular Biology Letters*, *20*(5), 699–716. https://doi.org/10.1515/cmble-2015-0042

Kupchik, Y. M., & Kalivas, P. W. (2017). The Direct and Indirect Pathways of the Nucleus Accumbens are not What You Think. *Neuropsychopharmacology*, *42*(1), 369–370. https://doi.org/10.1038/npp.2016.160

Lubow, R. E., & Moore, A. U. (1959). Latent inhibition: The effect of nonreinforced pre-exposure to the conditional stimulus. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *52*, 415–419. https://doi.org/10.1037/h0046700

Malik, V. S., Schulze, M. B., & Hu, F. B. (2006). Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: A systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *84*(2), 274–288. https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.274

McCutcheon, J. E., & Roitman, M. F. (2019). Mode of Sucrose Delivery Alters Reward-Related Phasic Dopamine Signals in Nucleus Accumbens. *ACS Chemical Neuroscience*, *10*(4), 1900–1907. https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00262

Miller, D. B., Rassaby, M. M., Collins, K. A., & Milad, M. R. (2022). Behavioral and neural mechanisms of latent inhibition. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *29*(2), 38–47. https://doi.org/10.1101/lm.053439.121

Mingote, S., Amsellem, A., Kempf, A., Rayport, S., & Chuhma, N. (2019). Dopamine-glutamate neuron projections to the nucleus accumbens medial shell and behavioral switching. *Neurochemistry International*, *129*, 104482. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104482

Minnaard, A. M., Luijendijk, M. C. M., Baars, A. M., Drost, L., Ramakers, G. M. J., Adan, R. A. H., Lesscher, H. M. B., & Vanderschuren, L. J. M. J. (2022). Increased elasticity of sucrose demand during hyperdopaminergic states in rats. *Psychopharmacology*, *239*(3), 773–794. https://doi.org/10.1007/s00213-022-06068-x

Miranda, & Alcalá, A. (2024). Histamine H3 receptor activation in the insular cortex during taste memory conditioning decreases appetitive response but accelerates aversive memory extinction under an ad libitum liquid regimen. *Neuroscience*, *559*, 1–7. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.08.002

Miranda, M. I. (2011). El sabor de los recuerdos: Formación de la memoria gustativa. *Revista Digital Universitaria*. https://repositorionacionalcti.mx/recurso/oai:ru.tic.unam.mx:123456789/1864

Miranda, M. I., & Bermúdez-Rattoni, F. (2007). Cholinergic activity in the insular cortex is necessary for acquisition and consolidation of contextual memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *87*(3), 343–351. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.09.010

Miranda, Rangel-Hernández, J. A., Vera-Rivera, G., García-Medina, N. E., Soto-Alonso, G., Rodríguez-García, G., & Núñez-Jaramillo, L. (2017). The role of dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens during taste-aversive learning and memory extinction after long-term sugar consumption. *Neuroscience*, *359*, 142–150. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.009

Molero-Chamizo, A., & Rivera-Urbina, G. N. (2017). Effects of temporal contexts and contextual habituation on latent inhibition. *Psicothema*, *29*(3), 346–351. https://doi.org/10.7334/psicothema2016.312

Morales, I., & Berridge, K. C. (2020). “Liking” and “wanting” in eating and food reward: Brain mechanisms and clinical implications. *Physiology & Behavior*, *227*, 113152. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113152

Myers, D. G. (2007). *Psychology, Eighth Edition in Modules*. Worth Publishers.

Namburi, P., Al-Hasani, R., Calhoon, G. G., Bruchas, M. R., & Tye, K. M. (2016). Architectural Representation of Valence in the Limbic System. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *41*(7), 1697–1715. https://doi.org/10.1038/npp.2015.358

Nelson, A. J. D., Thur, K. E., Marsden, C. A., & Cassaday, H. J. (2011). Dopamine in nucleus accumbens: Salience modulation in latent inhibition and overshadowing. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *25*(12), 1649–1660. https://doi.org/10.1177/0269881110389211

Noble, E. E., Hsu, T. M., Jones, R. B., Fodor, A. A., Goran, M. I., & Kanoski, S. E. (2017). Early-Life Sugar Consumption Affects the Rat Microbiome Independently of Obesity. *The Journal of Nutrition*, *147*(1), 20–28. https://doi.org/10.3945/jn.116.238816

Norgren, R., Hajnal, A., & Mungarndee, S. S. (2006). Gustatory reward and the nucleus accumbens. *Physiology & Behavior, Peripheral-Central Interactions in the Control of Food Intake and Energy Balance*, *89*(4), 531–535. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.05.024

Núñez-Jaramillo, L., Ramírez-Lugo, L., Herrera-Morales, W., & Miranda, M. I. (2010). Taste memory formation: Latest advances and challenges. *Behavioural Brain Research*, *207*(2), 232–248. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.10.040

Pothuizen, H. H. J., Jongen-Rêlo, A. L., Feldon, J., & Yee, B. K. (2006). Latent inhibition of conditioned taste aversion is not disrupted, but can be enhanced, by selective nucleus accumbens shell lesions in rats. *Neuroscience*, *137*(4), 1119–1130. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.10.032

Ramírez-Lugo, L., Núñez-Jaramillo, L., & Bermúdez-Rattoni, F. (2007). Taste Memory Formation: Role of Nucleus Accumbens. *Chemical Senses*, *32*(1), 93–97. https://doi.org/10.1093/chemse/bjl023

Rankin, C. H., Abrams, T., Barry, R. J., Bhatnagar, S., Clayton, D. F., Colombo, J., Coppola, G., Geyer, M. A., Glanzman, D. L., Marsland, S., McSweeney, F. K., Wilson, D. A., Wu, C.-F., & Thompson, R. F. (2009). Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, *92*(2), 135–138. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.09.012

Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2003). Addiction. *Annual Review of Psychology*, *54*(1), 25–53. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.54.101601.145237

Roitman, M. F., Wheeler, R. A., Tiesinga, P. H. E., Roitman, J. D., & Carelli, R. M. (2010). Hedonic and nucleus accumbens neural responses to a natural reward are regulated by aversive conditioning. *Learning & Memory*, *17*(11), 539–546. https://doi.org/10.1101/lm.1869710

Salaya-Velazquez, N. F., López-Muciño, L. A., Mejía-Chávez, S., Sánchez-Aparicio, P., Domínguez-Guadarrama, A. A., & Venebra-Muñoz, A. (2020). Anandamide and sucralose change ΔFosB expression in the reward system. *Neuroreport*, *31*(3), 240–244. https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001400

Schier, L. A., & Spector, A. C. (2019). The Functional and Neurobiological Properties of Bad Taste. *Physiological Reviews*, *99*(1), 605–663. https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2017

Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. (2001). *Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio* [Norma Oficial Mexicana]. Diario Oficial de la Federación. https://www.gob.mx/senasica/documentos/nom-062-zoo-1999

Sicre, M., Meffre, J., Louber, D., & Ambroggi, F. (2020). The Nucleus Accumbens Core Is Necessary for Responding to Incentive But Not Instructive Stimuli. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *40*(6), 1332–1343. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0194-19.2019

Sun, H., Li, J., Yan, J., Sun, B., Wei, X., Song, L., & Yan, J. (2022). Decreased taste sensitivity to sucrose in dopamine D3 receptor mutant mice. *Chemical Senses*, *47*, bjac014. https://doi.org/10.1093/chemse/bjac014

Treit, D., & Berridge, K. C. (1990). A comparison of benzodiazepine, serotonin, and dopamine agents in the taste-reactivity paradigm. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *37*(3), 451–456. https://doi.org/10.1016/0091-3057(90)90011-6

Trevelline, B. K., & Kohl, K. D. (2022). The gut microbiome influences host diet selection behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *119*(17), e2117537119. https://doi.org/10.1073/pnas.2117537119

Tritsch, N. X., & Sabatini, B. L. (2012). Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. *Neuron*, *76*(1), 33–50. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.023

Tsan, L., Chometton, S., Hayes, A. M., Klug, M. E., Zuo, Y., Sun, S., Bridi, L., Lan, R., Fodor, A. A., Noble, E. E., Yang, X., Kanoski, S. E., & Schier, L. A. (2022). Early-life low-calorie sweetener consumption disrupts glucose regulation, sugar-motivated behavior, and memory function in rats. *JCI Insight*, *7*(20), e157714. https://doi.org/10.1172/jci.insight.157714

Vera-Rivera, G., Miranda, M.-I., Rangel-Hernández, J. A., Badillo-Juárez, D., Fregoso-Urrutia, D., & Caynas-Rojas, S. (2020). Effects of caloric or non-caloric sweetener long-term consumption on taste preferences and new aversive learning. *Nutritional Neuroscience*, *23*(2), 128–138. https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1478654

Vergel Munguía, M. D. (2015). *Modulación de la actividad dopaminérgica en el núcleo Acumbens durante la formación y evocación de memoria al sabor* [Tesis, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla]. https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/6043

Watson, C., & Paxinos. (2007). *Paxinos and Watson's The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates—6th Edition*. https://espace.curtin.edu.au/handle/20.500.11937/10457

Welzl, H., D'Adamo, P., & Lipp, H.-P. (2001). Conditioned taste aversion as a learning and memory paradigm. *Behavioural Brain Research*, *125*(1), 205–213. https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00302-3

Witt, M. (2019). Anatomy and development of the human taste system. *Handbook of Clinical Neurology*, *164*, 147–171. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00010-1

Yamamoto, T. (2006). Neural substrates for the processing of cognitive and affective aspects of taste in the brain. *Archives of Histology and Cytology*, *69*(4), 243–255. https://doi.org/10.1679/aohc.69.243

Yu, K. B., & Hsiao, E. Y. (2021). Roles for the gut microbiota in regulating neuronal feeding circuits. *The Journal of Clinical Investigation*, *131*(10), e143772, 143772. https://doi.org/10.1172/JCI143772

Zhang, X., Tsuboi, D., Funahashi, Y., Yamahashi, Y., Kaibuchi, K., & Nagai, T. (2022). Phosphorylation Signals Downstream of Dopamine Receptors in Emotional Behaviors: Association with Preference and Avoidance. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(19), Article 19. https://doi.org/10.3390/ijms231911643

xiii. ANEXOS

Anexo 1. Aprobación del comité Ética

30 AÑOS INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA
SECRETARÍA ACADÉMICA

INEU/SA/CB/439/2023

A QUIEN CORRESPONDA
Presente

Por medio de la presente les informo que la propuesta de investigación: **"NEUROQUÍMICA DE LA MEMORIA: INTERACCIONES DE LOS SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN DURANTE LA FORMACIÓN DE LA MEMORIA",** cuyo responsable es la **DRA. MARÍA ISABEL MIRANDA SAUCEDO,** ha sido evaluado y aprobado el día 23 de Junio del 2009, con número de proyecto **007** por el Comité de Ética en Investigación del INB y como resultado se encuentra que cumple con la Norma Oficial Mexicana de la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural, Pesca y alimentación (SAGARPA) clave NOM-062-ZOO-1999. Para la evaluación de dicho proyecto este comité también tomo en cuenta los criterios de ética para el uso de animales de investigación según los estándares internacionales de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos.

Asimismo, le informo que el laboratorio en el que se realiza este proyecto de investigación cumple con los requisitos mínimos y con la normatividad universitaria en términos de bioseguridad.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Campus Juriquilla, Qro, 14 de Junio del 2023

Dr. Mauricio Díaz Muñoz
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Instituto de Neurobiología, UNAM

Instituto de Neurobiología • Boulevard Juriquilla 3001, Querétaro, Qro. CP. 76230 • Tels. (55) 56 23 40 02 y (442) 238 10 02
• www.inb.unam.mx • mdiaz@comunidad.unam..mx

Anexo 2. Tablas estadísticas suplementarias.

Tabla S1. Resultados de las comparaciones *post hoc* (LSD de Fisher) del peso corporal entre la preexposición AGUA y la preexposición AZÚCAR durante 14 días de registro.

Día	Diferencia de medias	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significancia
1	0.6777	-11.61 a 12.97	0.9124	ns
2	4.795	-7.700 a 17.29	0.4453	ns
3	8.839	-4.095 a 21.77	0.1762	ns
4	9.018	-3.318 a 21.35	0.1485	ns
5	8.593	-6.236 a 23.42	0.2491	ns
6	12.21	-1.107 a 25.52	0.0715	ns
7	9.454	-4.905 a 23.81	0.1918	ns
8	9.802	-4.664 a 24.27	0.1793	ns
9	12.29	-2.359 a 26.93	0.0981	ns
10	12.69	-2.374 a 27.75	0.0967	ns
11	13.15	-2.922 a 29.21	0.1062	ns
12	18.42	2.571 a 34.26	0.0237	*
13	17.50	1.416 a 33.59	0.0337	*
14	13.82	-2.903 a 30.54	0.1028	ns

Tabla S2. Resultados de las comparaciones *post hoc* (LSD de Fisher) del consumo de pellets entre la preexposición AGUA y la preexposición AZÚCAR durante 14 días de registro.

Día	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significancia
1	9.099	6.123 a 12.08	<0.0001	**
2	11.48	9.052 a 13.92	<0.0001	**
3	14.00	11.95 a 16.05	<0.0001	**
4	13.10	11.27 a 14.93	<0.0001	**
5	14.34	12.23 a 16.44	<0.0001	**
6	14.48	12.80 a 16.16	<0.0001	**
7	14.38	12.05 a 16.71	<0.0001	**
8	14.10	11.77 a 16.42	<0.0001	**
9	15.05	12.41 a 17.69	<0.0001	**
10	15.17	13.37 a 16.97	<0.0001	**
11	15.64	13.05 a 18.24	<0.0001	**
12	16.65	14.38 a 18.92	<0.0001	**
13	14.49	12.04 a 16.94	<0.0001	**
14	13.62	10.21 a 17.02	<0.0001	**

Tabla S3. Resultados de las comparaciones *post hoc* (LSD de Fisher) de la ingesta de líquido entre la preexposición AGUA y la preexposición AZÚCAR durante 14 días de registro.

Día	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significancia
1	-62.42	-79.69 a -45.16	<0.0001	**
2	-55.00	-62.93 a -47.07	<0.0001	**
3	-84.48	-100.8 a -68.18	<0.0001	**
4	-82.34	-96.81 a -67.87	<0.0001	**
5	-78.93	-100.5 a -57.41	<0.0001	**
6	-79.56	-92.97 a -66.15	<0.0001	**
7	-121.4	-155.0 a -87.73	<0.0001	**
8	-111.3	-136.5 a -86.20	<0.0001	**
9	-68.19	-87.54 a -48.83	<0.0001	**
10	-117.4	-137.1 a -97.65	<0.0001	**
11	-103.1	-123.6 a -82.64	<0.0001	**
12	-86.59	-106.7 a -66.52	<0.0001	**
13	-92.97	-112.6 a -73.37	<0.0001	**
14	-121.9	-137.7 a -106.0	<0.0001	**

Tabla S4. Resultados de las comparaciones *post hoc* (LSD de Fisher) de la ingesta calórica entre la preexposición AGUA y la preexposición AZÚCAR durante 14 días de registro.

Día	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significancia
1	-14.69	-23.90 a -5.478	0.0026	**
2	-5.137	-13.54 a 3.272	0.2236	ns
3	-8.181	-18.36 a 1.994	0.1113	ns
4	-8.624	-17.39 a 0.1370	0.0534	ns
5	-4.044	-15.60 a 7.508	0.4784	ns
6	-5.091	-12.30 a 2.116	0.1602	ns
7	-21.11	-38.67 a -3.550	0.0206	*
8	-17.77	-31.78 a -3.770	0.0148	*
9	1.666	-12.21 a 15.54	0.8068	ns
10	-14.97	-24.76 a -5.184	0.0040	**
11	-9.885	-21.17 a 1.400	0.0845	ns
12	2.129	-9.559 a 13.82	0.7136	ns
13	-11.34	-22.74 a 0.06969	0.0513	ns
14	-25.28	-38.74 a -11.83	0.0007	***

Tabla S5. Resultados de las comparaciones *post hoc* (LSD de Fisher) entre cohortes para el volumen de líquido ingerido durante las pruebas de preferencia al sabor dulce.

PREF 1

Comparación	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significancia
NOV vs FAM	-8.492	-11.66 a -5.321	<0.0001	**
NOV vs ALT	-11.30	-14.47 a -8.130	<0.0001	**
FAM vs ALT	-2.810	-5.856 a 0.2374	0.0704	ns

PREF 2

Comparación	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significancia
NOV vs FAM	-13.83	-17.00 a -10.66	<0.0001	**
NOV vs ALT	-13.64	-16.81 a -10.47	<0.0001	**
FAM vs ALT	0.1905	-2.856 a 3.237	0.9017	ns

Tabla S6. Resultados de las comparaciones *post hoc* (LSD de Fisher) entre días de evaluación para el volumen de líquido ingerido durante las pruebas de preferencia al sabor dulce.

Condición	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significativo
NOV	-2.611	-4.709 a -0.5132	0.0156	*
FAM	-7.952	-9.895 a -6.010	<0.0001	**
ALT	-4.952	-6.895 a -3.010	<0.0001	**

Tabla S7. Resultados de las comparaciones *post hoc* (LSD de Fisher) entre cohortes para el porcentaje de líquido ingerido durante las pruebas de preferencia al sabor dulce.

PREF 1

Comparación	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significativo
NOV vs FAM	-24.05	-34.51 a -13.59	<0.0001	**
NOV vs ALT	-27.79	-38.26 a -17.33	<0.0001	**
FAM vs ALT	-3.743	-13.79 a 6.308	0.4622	ns

PREF 2

Comparación	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significativo
NOV vs FAM	-31.75	-42.21 a -21.29	<0.0001	**
NOV vs ALT	-29.62	-40.09 a -19.16	<0.0001	**
FAM vs ALT	2.124	-7.927 a 12.17	0.6763	ns

Tabla S8. Resultados de las comparaciones *post hoc* (LSD de Fisher) entre días de evaluación para el porcentaje de líquido ingerido durante las pruebas de preferencia al sabor dulce.

Condición	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significativo
NOV	-2.611	-9.647 a 4.347	0.4513	ns
FAM	-7.952	-16.83 a -3.870	0.0023	**
ALT	-4.952	-10.96 a 1.997	0.1714	ns

Tabla S9. Resultados de las comparaciones *post hoc* (LSD de Fisher) entre VEH y APO dentro de cada condición experimental para el volumen de consumo de azúcar durante el protocolo del CAS.

ADQ

Comparación	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significativo
NOV-VEH vs NOV-APO	3.600	-2.596 a 9.796	0.2357	ns
FAM-VEH vs FAM-APO	0.3091	-4.076 a 4.694	0.8841	ns
ALT-VEH vs ALT-APO	3,991	-1.676 a 9.658	0.1564	ns

EVO

Comparación	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significativo
NOV-VEH vs NOV-APO	-0.1750	-1.372 a 1.022	0.7578	ns
FAM-VEH vs FAM-APO	-0.9818	-6.016 a 4.052	0.6866	ns
ALT-VEH vs ALT-APO	-1.082	-5.581 a 3.418	0.6155	ns

EXT 1

Comparación	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significativo
NOV-VEH vs NOV-APO	2.750	-0.7059 a 6.206	0.1102	ns
FAM-VEH vs FAM-APO	-3.500	-10.68 a 3.685	0.3194	ns
ALT-VEH vs ALT-APO	2.000	-4.056 a 8.056	0.4977	ns

EXT 2

Comparación	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significativo
NOV-VEH vs NOV-APO	6.275	0.5587 a 11.99	0.0342	*
FAM-VEH vs FAM-APO	-5.473	-13.36 a 2.410	0.1608	ns
ALT-VEH vs ALT-APO	2.200	-2.894 a 7.294	0.3756	ns

EXT 3

Comparación	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significativo
NOV-VEH vs NOV-APO	6.525	1.017 a 12.03	0.0235	*
FAM-VEH vs FAM-APO	-3.082	-11.96 a 5.792	0.4743	ns
ALT-VEH vs ALT-APO	2.718	-3.462 a 8.898	0.3676	ns

Tabla S10. Resultados de las comparaciones *post hoc* (LSD de Fisher) entre VEH y APO dentro de cada condición experimental para el porcentaje de consumo de azúcar durante el protocolo del CAS.

ADQ

Comparación	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significativo
NOV-VEH vs NOV-APO	8.693	-12.87 a 30.26	0.4054	ns
FAM-VEH vs FAM-APO	-3.077	-11.20 a 5.043	0.4262	ns
ALT-VEH vs ALT-APO	4.364	-3.816 a 12.54	0.276	ns

EVO

Comparación	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significativo
NOV-VEH vs NOV-APO	-3.050	-11.03 a 4.931	0.4217	ns
FAM-VEH vs FAM-APO	-11.16	-28.30 a 5.979	0.1888	ns
ALT-VEH vs ALT-APO	-8.430	-18.78 a 1.925	0.1035	ns

EXT 1

Comparación	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significativo
NOV-VEH vs NOV-APO	14.09	-2.124 a 30.30	0.0831	ns
FAM-VEH vs FAM-APO	-8.810	-31.77 a 14.15	0.4303	ns
ALT-VEH vs ALT-APO	-0.2700	-9.355 a 8.815	0.9510	ns

EXT 2

Comparación	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significativo
NOV-VEH vs NOV-APO	22.51	2.940 a 42.08	0.0274	*
FAM-VEH vs FAM-APO	-12.09	-35.32 a 11.14	0.2866	ns
ALT-VEH vs ALT-APO	0.1918	-10.36 a 10.75	0.9701	ns

EXT 3

Comparación	Diferencia de media	IC 95% de la diferencia	Valor p	Significativo
NOV-VEH vs NOV-APO	21.72	-0.1895 a 43.62	0.0517	ns
FAM-VEH vs FAM-APO	-8.815	-30.92 a 13.29	0.4116	ns
ALT-VEH vs ALT-APO	3.548	-7.268 a 14.36	0.5005	ns