El lado negativo de las emociones: la adicción a drogas de abuso

M. Contreras, F. Ceric, F. Torrealba

EL LADO NEGATIVO DE LAS EMOCIONES: LA ADICCIÓN A DROGAS DE ABUSO

Resumen. Introducción. *El modelo de emociones plantea que los sentimientos se originan en la percepción consciente de los cambios corporales producidos en respuesta a un estímulo emocional. Estos cambios son percibidos gracias a que se representan en el cerebro por el sistema interoceptivo. Durante la abstinencia, los adictos experimentan intensos sentimientos de malestar que motivan el consumo de drogas. El propósito de esta revisión es comentar el rol del sistema interoceptivo, en particular de la ínsula, en la percepción de sentimientos negativos característicos de la abstinencia.* Desarrollo. *El procesamiento continuo de señales interoceptivas en la ínsula subyace a la apreciación consciente de los cambios corporales que acompañan un estado emocional. La inactivación transitoria de la corteza insular suprime la búsqueda de droga en ratas adictas. Estudios de neuroimágenes revelan un aumento de la actividad neuronal de la ínsula y de otras regiones cerebrales mientras los adictos experimentan el deseo compulsivo de consumir drogas. Asimismo, los adictos a la nicotina que sufren una lesión cerebral que afecta la ínsula dejan de fumar fácilmente porque pierden el deseo de hacerlo. La supresión transitoria de la actividad neuronal de la ínsula en humanos adictos a través de técnicas no invasivas podría ser una nueva terapia para el deseo compulsivo de consumir drogas.* Conclusiones. *La ínsula es esencial en la percepción de los estados emocionales y en la orientación de la conducta de una manera acorde con las necesidades del cuerpo. Podrían desarrollarse nuevas terapias para aliviar el deseo compulsivo utilizando como blanco la corteza insular. [REV NEUROL 2008; 47: 471-6]*

Palabras clave. *Adicción. Corteza insular. Deseo compulsivo. Emociones. Interocepción. Motivación.*

INTRODUCCIÓN

Los sentimientos de alegría, enojo, tristeza o miedo son experiencias frecuentes en nuestras vidas. Desde el modelo de emociones de William James hasta los modelos más recientes, como el de Antonio Damasio, se ha planteado que los sentimientos son la interpretación subjetiva de los cambios corporales que se producen en respuesta a un estímulo emocional [1,2]. La intensa investigación de los últimos años ha comenzado a revelar las bases neurofisiológicas que dan cuenta de los procesos implicados en la percepción consciente de los estados emocionales.

Los conocimientos actuales en neurobiología señalan que el sistema sensorial interoceptivo, en el que participan regiones viscerosensoriales distribuidas en el troncoencéfalo, el tálamo y la corteza cerebral, registra continuamente los cambios fisiológicos producidos durante un estado emocional. Estudios desarrollados en humanos que están fuertemente basados en modelos animales indican que el procesamiento continuo de señales corporales en la región interoceptiva de la corteza insular es fundamental para la toma de conciencia de los estados corporales [3]. Hasta ahora, los mecanismos neurofisiológicos de este procesamiento sensorial interoceptivo son poco conocidos.

El consumo crónico de drogas de abuso produce profundas alteraciones en los circuitos neuronales que se encargan de procesar la información homeostática y emocional, de manera que las drogas se transforman en eficaces reforzadores conductuales (o recompensas) para el individuo que las consume [4]. Así, cuando los adictos atraviesan por períodos de abstinencia experimentan intensos sentimientos de malestar, cuyo alivio motiva el consumo de drogas [5]. Animales y humanos poseen mecanismos neurobiológicos que los impulsan a buscar y consumir una substancia que asociaron con el alivio del malestar, de modo que dicha substancia pasa a ser una medicina, porque su consumo produjo ese alivio en el pasado [6]. Los nuevos conocimientos indican que la corteza insular tiene un rol central como mediadora del deseo compulsivo (usaremos esta traducción de *craving*) de consumir drogas experimentado por los adictos durante la abstinencia.

El propósito de esta revisión es comentar los hallazgos recientes sobre la importancia de la corteza insular interoceptiva en la percepción de estados emocionales y su relación con el deseo compulsivo de consumir drogas adictivas. Además, se discute la posibilidad de usar la corteza insular como blanco terapéutico para tratar la adicción a las drogas.

EL SISTEMA INTEROCEPTIVO

El cerebro está recibiendo continuamente información proveniente de una gran variedad de receptores que registran procesos y estados fisiológicos del cuerpo. Este seguimiento constituye la base de la percepción consciente de sensaciones somáticas como el calor, el frío, el dolor, el prurito, el cansancio muscular, etc., o de sensaciones más indefinidas que se originan en las vísceras, como el malestar gastrointestinal o la sensación de falta de aire, entre muchas otras [3]. La percepción consciente originada en estos receptores, que necesariamente nace de la interacción del tálamo y la corteza cerebral, se denomina 'interocepción'. La activación de interoceptores generalmente se acompaña de decisiones conductuales que intentarán resolver el problema. Esta relación tan constante entre señales sensoriales y ac-

Aceptado tras revisión externa: 17.05.08.

Departamento de Fisiología. Facultad de Ciencias Biológicas. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Correspondencia: Dr. Marco Contreras Abarca. Departamento de Fisiología. Facultad de Ciencias Biológicas. Pontificia Universidad Católica de Chile. Alameda, 340. Santiago, Chile. Fax: + 56 2 2225515. E-mail: mecontre@puc.cl

Financiado por Fondecyt ref. 1060476 y por Iniciativa Científica Milenio ref. P06/008-F.

© 2008, *REVISTA DE NEUROLOGÍA*

ción marca una gran diferencia funcional entre el sistema interoceptivo y los sistemas sensoriales exteroceptivos, que reconocen objetos o situaciones externas y que no dan lugar necesariamente a acciones o conductas. Un número creciente de datos de anatomía funcional obtenidos en animales de experimentación, así como neuroimágenes procedentes de estudios clínicos en humanos han revelado importantes elementos que prueban la existencia de un sistema neuronal que lleva información interoceptiva al cerebro. Este sistema sensorial interoceptivo está organizado de una manera del todo semejante a los sistemas sensoriales exteroceptivos, como el sistema visual o el auditivo, los cuales ocupan una gran capacidad computacional para reconocer objetos, lugares y, en general, eventos externos importantes para el animal.

Todos los sistemas sensoriales están jerárquicamente organizados y el flujo de información va desde los receptores hacia un núcleo talámico específico para cada modalidad sensorial, usando entre dos y cuatro sinapsis, y desde el tálamo hacia la corteza de primer orden de la modalidad sensorial correspondiente [7]. Las cortezas sensoriales de primer orden (también conocidas como 'primarias') distribuyen información a cortezas de asociación o de alto orden, las cuales dan cuenta del reconocimiento de parte del mundo sensorial de su modalidad, como por ejemplo las dos áreas corticales que participan en el reconocimiento visual de caras. Finalmente, las cortezas de asociación unimodales contribuyen con información para las cortezas de asociación multimodales, que se relacionan con el reconocimiento de objetos sin depender de una sola modalidad sensorial. Las cortezas de asociación multimodales se conectan con las cortezas frontales ejecutivas, que generan planes y estrategias, y evalúan recompensas salientes en un momento determinado, entre otras funciones cognitivas [7]. Las conexiones que acabamos de describir son bidireccionales, de modo que los niveles más altos de procesamiento influyen sobre los niveles inferiores, en parte generando mecanismos de atención. En todos los sistemas sensoriales se cumple que el flujo de información sensorial entre el tálamo y la corteza está regulado por una región particular para cada modalidad sensorial del núcleo reticular del tálamo, a través de las conexiones inhibitorias que éste tiene con el tálamo, por lo que se ha considerado una estructura clave en los procesos de atención [8], incluida la interocepción [9].

LA CORTEZA INSULAR ES UNA CORTEZA SENSORIAL

Estudios en humanos, monos y ratas han demostrado que la vía interoceptiva se conserva a lo largo de la filogenia de los mamíferos (Fig. 1). Los receptores del sistema interoceptivo son fibras sensoriales de pequeño diámetro, mayoritariamente axones amielínicos o de tipo C, que inervan prácticamente todos los tejidos del cuerpo [3]. Los somas de esos receptores se alojan en ganglios craneanos parasimpáticos o en ganglios de la raíz dorsal. Los receptores que inervan vísceras proyectan su axón central al núcleo del tracto solitario del troncoencéfalo. Los receptores que inervan piel, músculos y tejidos asociados conectan con neuronas de la lámina I de la médula espinal. Además, el sistema interoceptivo controla variables bioquímicas y señales hormonales, en parte porque algunas de sus neuronas son sensibles a sustancias claves que atraviesan la barrera hematoencefálica –por ejemplo, las neuronas del núcleo del tracto solitario responden a la glucosa–, y en parte porque los órganos circumventriculares, como el área postrema, al tener una débil barrera hematoencefálica, pueden detectar variaciones en las concentraciones hormonales circulantes que pueden ser señales desde el cuerpo [2] –por ejemplo, la colecistocinina, que aumenta al comer, es una señal de saciedad–.

Como en todo sistema sensorial, las neuronas centrales forman parte de arcos reflejos al conectar con neuronas premotoras y de las vías ascendentes sensoriales que originan percepción consciente [10]. Aproximadamente la mitad de las neuronas del complejo formado por el núcleo del tracto solitario y el área postrema envía conexiones ascendentes excitadoras al núcleo parabraquial del puente ipsilateral. Las neuronas del núcleo parabraquial proyectan axones al núcleo talámico interoceptivo del lado opuesto, denominado núcleo ventroposterolateral parvocelular. La zona posterior de la corteza insular, que recibe el grueso de las aferencias talámicas interoceptivas, es la corteza interoceptiva de primer orden, y distribuye información a regiones anteriores de la ínsula que constituyen las cortezas interoceptivas de alto orden, y cuyo número y organización se desconocen. Estas cortezas interoceptivas de asociación son las que envían información interoceptiva a las cortezas prefrontales ejecutivas, que incluyen la corteza prefrontal medial, la orbitofrontal y la cingulada anterior (Fig. 1) [3,11,12].

Se ha propuesto que el dominio posterior de la corteza insular constituye una región de primer orden de procesamiento de la información interoceptiva ascendente, mientras que la región anterior sería una zona de integración de alto orden jerárquico viscerosensorial vinculada a la apreciación consciente de los estados corporales [3]. Podemos encontrar pruebas de esta organización funcional en estudios de neuroimágenes realizados en humanos que presentan un aumento de la actividad neuronal de la región posterior de la corteza insular en respuesta a estímulos interoceptivos simples tales como temperatura, dolor, cambios en la presión sanguínea y distensión pulmonar [13-16]. En contraste, la región anterior de la ínsula incrementa su actividad neuronal cuando los sujetos experimentan distintas emociones, como por ejemplo ira, tristeza, excitación sexual o pánico [17-19]. Cabe destacar que la actividad neuronal y el volumen de materia gris de la corteza insular anterior se relacionan positivamente con el grado de conciencia visceral [20]. Todos estos datos señalan el papel de la corteza insular en la percepción consciente de señales interoceptivas que se producen durante el transcurso de un estado emocional, por lo que constituye un sustrato neurobiológico para la experiencia de sentimientos [2].

Las neuronas de la ínsula posterior de monos y ratas aumentan su frecuencia de descarga de potenciales de acción como respuesta a la estimulación de barorreceptores y de quimiorreceptores periféricos, así como también a la estimulación de mecanorreceptores pulmonares y gastrointestinales, y de nociceptores viscerales y cutáneos [12,21-25]. Se ha comunicado también un aumento de la actividad neuronal de la corteza insular anterior y posterior, utilizando inmunohistoquímica para Fos (un marcador de actividad neuronal) [26], en respuesta a la ingestión de agua y sodio en ratas a las cuales se les indujo depleción de sodio por medio de la inyección del diurético furosemida [27]. Por último, se ha demostrado que en la región posterior de la corteza insular de la rata existe una organización viscerotópica, con neuronas gastrointestinales localizadas en la zona anterior, neuronas cardiovasculares en la zona caudal y neuronas quimiosensoriales en una zona intermedia [12].

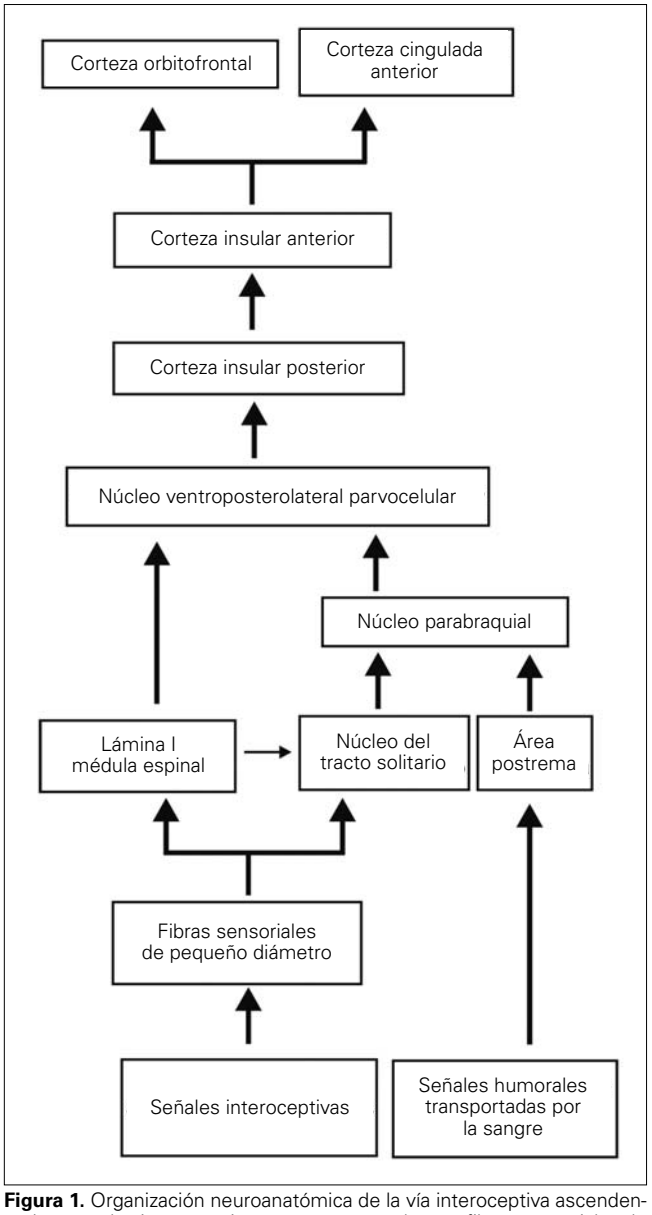

Figura 1. Organización neuroanatómica de la vía interoceptiva ascendente. Las señales interoceptivas son transportadas por fibras sensoriales de pequeño diámetro (Aδ y C), las cuales hacen sinapsis con neuronas de la lámina I de la médula espinal o del núcleo del tracto solitario. Señales humorales transportadas a través de la sangre pueden activar neuronas quimiosensoriales del área postrema. La información interoceptiva transportada por el subsistema de la lámina I asciende directamente hasta el tálamo interoceptivo (núcleo ventroposterolateral parvocelular) y da colaterales al núcleo del tracto solitario. La información interoceptiva transportada por el subsistema del núcleo del tracto solitario asciende hasta el tálamo interoceptivo y hace un relevo sináptico en el núcleo parabraquial. La corteza insular posterior, la corteza interoceptiva de primer orden, recibe aferencias del tálamo interoceptivo. La corteza insular anterior (probablemente una corteza interoceptiva de alto orden), que recibe información de la corteza insular posterior, señaliza a regiones del cerebro ejecutivo como la corteza orbitofrontal y la corteza cingulada anterior.

Así pues, tanto en seres humanos como en monos y ratas, el sistema interoceptivo parece desempeñar un rol neurofisiológico similar. Los datos disponibles indican que en este sistema radica la percepción de sensaciones somáticas y, por lo tanto, el procesamiento de información homeostática y emocional, que contribuye a dirigir la conducta.

LA CORTEZA INSULAR SUBYACE AL DESEO COMPULSIVO DE CONSUMIR DROGA

El consumo crónico de drogas de abuso altera profundamente los sistemas neurales que controlan las emociones y las conductas motivadas, de modo que aquéllas se transforman en poderosos refuerzos que dirigen la conducta [4,28,29]. Así, cuando los adictos atraviesan por períodos variables de abstinencia experimentan intensos estados de malestar, que motivan conductas de búsqueda y consumo de drogas [5]. Este deseo compulsivo de la droga pueden desencadenarlo también claves medioambientales asociadas a su consumo (por ejemplo, el lugar donde habitualmente se obtiene o administra la droga) o el estrés [30,31]. Numerosos estudios de neuroimágenes de individuos adictos a la cocaína [32], los opiáceos [33], la nicotina [34] o el alcohol [35] sugieren que la corteza insular desempeña un papel en el deseo compulsivo de consumir droga. Estos estudios muestran sistemáticamente un incremento en la actividad neuronal de la ínsula, así como de otras estructuras corticales y subcorticales, cuando los adictos son expuestos a claves asociadas al consumo de la droga. En particular, la activación de la ínsula, pero no de otras cortezas, se relaciona positivamente con informes subjetivos de deseo compulsivo de consumir droga [32].

En nuestro laboratorio hemos desarrollado recientemente una novedosa aproximación experimental, que ha contribuido de manera significativa al esclarecimiento del papel que el sistema interoceptivo, en particular la corteza insular, desempeña en el deseo compulsivo de la droga. Utilizando el paradigma de preferencia de lugar [36-39], evaluamos el efecto de la inactivación reversible de la corteza insular interoceptiva sobre el deseo compulsivo de búsqueda de droga en ratas adictas a la anfetamina [40]. Este paradigma consiste en la utilización de un laberinto formado por dos compartimientos, uno blanco y otro negro, conectados por un pasillo. Después de evaluar la preferencia inicial de las ratas por el compartimiento negro, en días sucesivos se administró anfetamina a las ratas mientras estaban en el compartimiento blanco. Una vez que las ratas cambiaron su preferencia, es decir, buscaban la droga en el compartimiento que se asoció con su administración [38], observamos que al inactivar transitoriamente una pequeña región (1 mm^3, menos del 0,5% de la corteza cerebral de una rata) de la corteza insular interoceptiva de primer orden, microinyectando un bloqueador de los canales de Na^+, los animales adictos dejaban de buscar la droga y se quedaban reposando en el compartimiento negro. Este fenómeno era reversible, ya que al cesar el efecto del bloqueador, alrededor de 20 minutos en estructuras corticales [41], las ratas presentaban nuevamente la conducta de búsqueda de anfetamina, es decir, preferían estar en el compartimiento blanco. Nosotros proponemos que la inactivación transitoria de la corteza insular interrumpe la percepción consciente de señales interoceptivas asociadas al deseo compulsivo de psicoestimulantes [31,42]. En consecuencia, los animales dejan de buscar anfetamina, ya que no sienten la necesidad o el deseo de consumirla. Este hallazgo es coherente con los resultados de un estudio publicado recientemente, en el cual se constató que humanos adictos a la nicotina que habían sufrido una lesión cerebral unilateral que afectaba la ínsula dejaron de fumar fácilmente porque habían perdido el deseo de hacerlo [43].

Ciertamente, uno de los principales causantes de la reincidencia en el consumo de drogas es el malestar emocional que los adictos experimentan durante los períodos de abstinencia. La percepción de estados afectivos negativos es un síntoma co-

mún del síndrome de abstinencia [5]. Estudios de imágenes funcionales han comunicado un aumento en la actividad neuronal de la corteza insular cuando los sujetos experimentan sentimientos negativos como ira, tristeza, ansiedad y miedo, o bien sentimientos positivos como felicidad y excitación sexual [3, 19]. En este sentido, un dato interesante es que la actividad neuronal de la corteza insular anterior derecha guarda relación con el grado de ansiedad que los sujetos experimentan durante una tarea de discriminación interoceptiva [20]. Nosotros razonamos que, si la inactivación de la corteza insular interrumpe el registro de señales interoceptivas vinculadas al deseo compulsivo de anfetamina, su inactivación podría evitar la percepción de señales interoceptivas asociadas al malestar inducido por la administración aguda y sistémica de cloruro de litio [6]. En efecto, las ratas controles que recibieron litio mostraban evidentes muestras de malestar [44]: permanecían quietas, recostadas sobre su vientre, en una postura característica de malestar gastrointestinal, y no respondían a estímulos externos, como pequeños golpes sobre su caja. La inactivación bilateral de la corteza insular atenuó significativamente los efectos conductuales de la administración de litio durante quince minutos, un tiempo compatible con los efectos del bloqueador de los canales de Na^+ a la dosis que nosotros usamos [40,41].

Nuestro estudio demuestra por primera vez que la corteza insular interoceptiva subyace a la percepción de los estados interoceptivos, vinculados al deseo de consumir drogas y al malestar visceral, y que es una estructura clave para orientar la conducta de acuerdo con las necesidades del cuerpo [40]. La representación cortical de los estados corporales puede dirigir la conducta gracias a que la ínsula comunica información interoceptiva a regiones del cerebro anterior –como la corteza orbitofrontal, cingulada y prefrontal medial– que participan en la toma de decisiones sobre lo que el organismo necesita, como por ejemplo la droga en un adicto (Fig. 2) [3,40]. La atención modifica la percepción del cuerpo [20]; en este sentido, el sistema interoceptivo tiene mecanismos atencionales talámicos en las conexiones del tálamo interoceptivo y la corteza insular con el sector interoceptivo del núcleo del tálamo reticular [8,9]. De este modo, el sistema interoceptivo es un mediador esencial para el control conductual de la homeostasis [40], al percibir y comunicar las necesidades del cuerpo a las cortezas prefrontales ejecutivas, que regulan la conducta [2,28].

Los datos experimentales aportados por nuestro laboratorio, junto con los estudios de correlación en humanos discutidos en esta revisión, llevan a considerar la posibilidad de usar la ínsula como blanco terapéutico para tratar la adicción a las drogas. Estas terapias tendrían como meta suprimir la percepción de los estados afectivos negativos característicos del síndrome de abstinencia. No obstante, es necesario considerar los efectos de las manipulaciones realizadas en la ínsula descritos hasta ahora y las consecuencias de la lesión de esta región del cerebro.

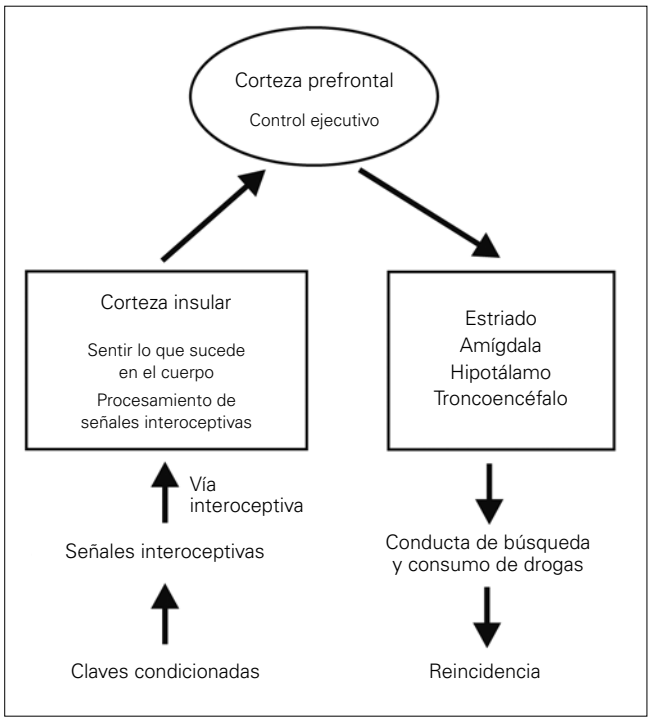

Figura 2. Bases interoceptivas para la adicción a drogas de abuso. La exposición de los adictos a las claves asociadas al consumo de drogas (claves condicionadas) durante los períodos de abstinencia produce cambios corporales de naturaleza desconocida, que son registrados por el sistema interoceptivo. El procesamiento de señales interoceptivas en la corteza insular es necesario para la apreciación consciente del estado corporal y del deseo compulsivo de consumir droga. Luego la corteza insular señaliza a la corteza prefrontal para promover conductas de búsqueda y consumo de drogas, lo que lleva a la reincidencia.

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE EL USO DE LA CORTEZA INSULAR COMO DIANA TERAPÉUTICA PARA TRATAR LA ADICCIÓN A LAS DROGAS

Como mencionamos anteriormente, en la corteza insular posterior hay un correlato neuronal de los receptores que registran los estados del cuerpo, entre ellos, los receptores del sistema cardiovascular [12,45]. La estimulación eléctrica del dominio cardiovascular en ratas anestesiadas produce efectos autonómicos sobre el corazón: induce taquicardia si se estimula la región rostral y bradicardia si se hace sobre la porción caudal [46,47]. En estos animales se ha observado que las respuestas simpáticas se obtienen más frecuentemente al estimular el hemisferio izquierdo [46]. La estimulación eléctrica del dominio cardiovascular de la corteza insular de la rata de manera sincronizada con el ciclo cardiaco produce arritmias que pueden causar asístole y la muerte del animal [48]. Estudios en humanos revelan también que la estimulación eléctrica de la ínsula produce respuestas autonómicas sobre el corazón y que, al contrario de la rata, la estimulación del lado izquierdo causa predominantemente respuestas parasimpáticas [49]. La estimulación eléctrica de la ínsula anterior produce en los humanos efectos viscerosensoriales tales como náuseas y sensación de presión en la garganta y el epigastrio, además de efectos visceromotores, como masticación [50,51].

Las lesiones de la ínsula producidas por accidentes vasculares cerebrales se han asociado con hipertrofia del miocardio, arritmias y muerte súbita, un cuadro conocido como 'fallo cardíaco neurogénico' [48,52,53]. Además, se ha comunicado que el daño de la ínsula produce un déficit selectivo en el reconocimiento de la expresión facial de asco [54].

Estos datos señalan que ciertas manipulaciones sobre la ínsula pueden alterar las funciones cardiovasculares o la percepción de estados emocionales que no se relacionen con el deseo compulsivo de consumir droga. No obstante, los adictos a la nicotina que dejan de fumar después de sufrir una lesión unilateral en la ínsula no manifiestan pérdida del deseo de comer ni

disminución del placer por la comida [43]. Igualmente, nosotros tampoco observamos consecuencias negativas gruesas de la inactivación transitoria (20 minutos) de la corteza insular en ratas adictas [40]. Sin duda, se requiere un mayor número de estudios en modelos animales y en humanos que contribuyan a un conocimiento más exacto de la neurofisiología de la ínsula para asegurar que su manipulación con fines terapéuticos no ocasionará efectos adversos. En humanos, un punto de partida puede ser la utilización de una técnica de estimulación cerebral no invasiva como la estimulación magnética transcraneal (EMT).

La EMT es una técnica de estimulación cerebral local no invasiva, basada en el principio de inducción electromagnética descrito por Michael Faraday en 1831, que consiste en inducir pequeñas corrientes intracraneales por un campo magnético extracraneal. A través de aplicaciones repetidas de EMT es posible modular la excitabilidad de redes neuronales para inducir cambios en la actividad cerebral que normalicen su función. La EMT se ha usado con resultados prometedores para tratar diversas patologías, entre ellas la depresión, la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el dolor visceral [55].

Son pocos los estudios que han aplicado la EMT en sujetos adictos para tratar el deseo compulsivo de consumir drogas. Recientemente se ha constatado que, en individuos adictos a la cocaína, la estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral, vinculada a la memoria de trabajo, el razonamiento y la toma de decisiones, reduce en un 20% el deseo compulsivo de droga inducido por claves condicionadas [56]. A partir de nuestro estudio y del llevado a cabo por Naqvi et al [43], prevemos un resultado más alentador en la reducción del deseo compulsivo de consumir drogas al suprimir transitoriamente la actividad neuronal de la ínsula que el obtenido con la estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral. Por otra parte, el desarrollo de terapias farmacológicas [57] que actúen específicamente sobre la ínsula podría complementarse con el uso de la EMT con el objetivo de aliviar el malestar emocional experimentado por los adictos durante los periodos de abstinencia y evitar de esta manera la reincidencia. El progreso de estas terapias podría evaluarse a través de estudios de neuroimágenes funcionales que muestren una paulatina normalización de la actividad neuronal de la corteza insular [43].

CONCLUSIONES

Los sentimientos de malestar que los adictos experimentan durante los períodos de abstinencia son un factor clave en el mantenimiento de la adicción, ya que motivan la búsqueda y el consumo de drogas. Tratar estos estados afectivos constituye una estrategia terapéutica fundamental en el tratamiento de la adicción. El conocimiento de que el sistema interoceptivo, en particular la ínsula, es el sustrato neurobiológico que subyace a la experiencia emocional consciente del deseo compulsivo de consumir droga hace de él un blanco con un buen potencial para desarrollar nuevas terapias orientadas a aliviar ese deseo, con el propósito de evitar la reincidencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. James W. What is an emotion? Mind 1884; 9: 188-205.
2. Damasio A. Feelings of emotion and the self. Ann N Y Acad Sci 2003; 1001: 253-61.
3. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci 2002; 3: 655-66.
4. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. Nat Neurosci 2005; 8: 1481-9.
5. Baker TB, Piper ME, McCarthy DE, Majeskie MR, Fiore MC. Addiction motivation reformulated: an affective processing model of negative reinforcement. Psychol Rev 2004; 111: 33-51.
6. Garcia J, Hankins WG, Rusiniak KW. Behavioral regulation of the milieu interne in man and rat. Science 1974; 185: 824-31.
7. Sherman SM, Guillery RW. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2002; 357: 1695-708.
8. Guillery RW, Feig SL, Lozsádi DA. Paying attention to the thalamic reticular nucleus. Trends Neurosci 1998; 21: 28-32.
9. Stehberg J, Acuña-Goycolea C, Ceric F, Torrealba F. The visceral sector of the thalamic reticular nucleus in the rat. Neuroscience 2001; 106: 745-55.
10. Acuña-Goycolea C, Fuentealba P, Torrealba F. Anatomical substrate for separate processing of ascending and descending visceral information in the nucleus of the solitary tract of the rat. Brain Res 2000; 883: 229-32.
11. Mesulam MM, Mufson EJ. The insula of Reil in man and monkey. In Peters A, Jones EG, eds. Cerebral cortex. Vol. 4. Association and auditory cortices. New York: Plenum Press; 1985. p. 179-226.
12. Cechetto DF, Saper CB. Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat. J Comp Neurol 1987; 262: 27-45.
13. King AB, Menon RS, Hachinski V, Cechetto DF. Human forebrain activation by visceral stimuli. J Comp Neurol 1999; 413: 572-82.
14. Williamson JW, McColl R, Mathews D, Ginsburg M, Mitchell JH. Activation of the insular cortex is affected by the intensity of exercise. Psychol Rev 2004; 111: 33-51.
15. Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. Nat Neurosci 2000; 3: 184-90.
16. Brooks JC, Nurmikko TJ, Bimson WE, Singh KD, Roberts N. fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention. Neuroimage 2002; 15: 293-301.
17. Stoléru S, Grégoire MC, Gérard D, Decety J, Lafarge E, Cinotti L, et al. Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. Arch Sex Behav 1999; 28: 1-21.
18. Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Mintun MA, Fusselman MJ, Fox PT, et al. Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 493-500.
19. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LLB, Parvizi J, et al. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. Nat Neurosci 2000; 3: 1049-56.
20. Critchley HD., Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ. Neural systems supporting interoceptive awareness. Nat Neurosci 2004; 7: 189-95.
21. Zhang ZH, Dougherty PM, Oppenheimer SM. Monkey insular cortex neurons respond to baroreceptive and somatosensory convergent inputs. Neuroscience 1999; 94: 351-60.
22. Schneider RJ, Friedman DP, Mishkin M. A modality-specific somatosensory area within the insula of the rhesus monkey. Brain Res 1993; 621: 116-20.
23. Robinson CJ, Burton H. Organization of somatosensory receptive fields in cortical areas 7b, retroinsula, postauditory and granular insula of M. fascicularis. J Comp Neurol 1980; 192: 69-92.
24. Zhang ZH, Oppenheimer SM. Baroreceptive and somatosensory convergent thalamic neurons project to the posterior insular cortex in the rat. Brain Res 2000; 861: 241-56.
25. Ito SI. Possible representation of somatic pain in the rat insular visceral sensory cortex: a field potential study. Neurosci Lett 1998; 24: 171-4.
26. Cirelli C, Tononi G. On the functional significance of c-fos induction during the sleep-waking cycle. Sleep 2000; 23: 453-69.
27. Pastuskovas CV, Cassell MD, Johnson AK, Thunhorst RL. Increased cellular activity in rat insular cortex after water and salt ingestion induced by fluid depletion. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003; 284: R1119-25.
28. Gray MA, Critchley HD. Interoceptive basis to craving. Neuron 2007; 54:183-6.
29. Corominas-Roso M, Roncero C, Bruguera E, Casas M. Sistema dopaminérgico y adicciones. Rev Neurol 2007; 44: 23-31.
30. Bonson KR, Grant SJ, Contoreggi CS, Links JM, Metcalfe J, Weyl HL,

et al. Neural system and cue-induced cocaine craving. Neuropsychopharmacology 2002; 26: 376-86.
31. Sinha R, Talih M, Malison R, Cooney N, Anderson GM, Kreek MJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympatho-adreno-medullary responses during stress-induced and drug cue-induced cocaine craving states. Psychopharmacology (Berl) 2003; 170: 62-2.
32. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Cervany P, Hitzemann RJ, Pappas NR, et al. Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. Life Sci 1999; 64: 775-84.
33. Daglish MR, Weinstein A, Malizia AL, Wilson S, Melichar JK, Lingford-Hughes A, et al. Functional conectivity analysis of the neural circuits of opiate craving: 'more' rather than 'different'? Neuroimage 2003; 20: 1964-70.
34. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Childress AR, Lee GS, Bota RG, et al. Brain metabolic changes during cigarette craving. Arch Gen Psychiatry 2002; 59: 1162-72.
35. Tapert SF, Brown GG, Baratta MV, Brown SA. fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women. Addict Behav 2004; 29: 33-50.
36. Tirelli E, Laviola G, Adriani W. Ontogenesis of behavioral sensitization and conditioned place preference induced by psychostimulants in laboratory rodents. Neurosci Biobehav Rev 2003; 27: 163-78.
37. Correa M. Neuroanatomía funcional de los aprendizajes implícitos: asociativos, motores y de hábito. Rev Neurol 2007; 44: 234-42.
38. Cunningham CL, Ferree NK, Howard MA. Apparatus bias and place conditioning with ethanol in mice. Psychopharmacology (Berl) 2003; 170: 409-22.
39. Coria-Ávila GA, Pfaus JG, Miquel M, Pacheco P, Manzo J. Preferencias condicionadas por sexo y drogas: comparación de las bases neurales. Rev Neurol 2008; 46: 213-8.
40. Contreras M, Ceric F, Torrealba F. Inactivation of the interoceptive insula disrupts drug craving and malaise induced by lithium. Science 2007; 318: 655-8.
41. Tehovnik EJ, Sommer MA. Effective spread and timecourse of neural inactivation caused by lidocaine injection in monkey cerebral cortex. J Neurosci Method 1997; 74: 17-26.
42. Fernández-Espejo E. Neurobiología de la adicción a psicoestimulantes. Rev Neurol 2006; 43: 147-54.
43. Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. Science 2007; 315: 531-4.
44. Bernstein IL, Chávez M, Allen D, Taylor EM. Area postrema mediation of physiological and behavioral effect of lithium chloride in the rat. Brain Res 1992; 575: 132-7.
45. Zhang ZH, Dougherty PM, Oppenheimer SM. Characterization of baroreceptor-related neurons in the monkey insular cortex. Brain Res 1998; 796: 303-6.
46. Oppenheimer SM, Cechetto DF. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. Brain Res 1990; 533: 66-72.
47. Oppenheimer SM, Saleh TM, Wilson JX, Cechetto DF. Plasma and organ catecholamine levels following stimulation of the rat insular cortex. Brain Res 1992; 569: 221-8.
48. Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C, Cechetto DF. Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: a mechanism of sudden death? Brain Res 1991; 550: 115-21.
49. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. Neurology 1992; 42: 1727-32.
50. Ostrowsky K, Isnard J, Ryvlin P, Guénot M, Fischer C, Mauguière F. Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2000; 41: 681-6.
51. Isnard J, Guénot M, Sindou M, Mauguière F. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. Epilepsia 2004; 45: 1079-90.
52. Laowattana S, Zeger SL, Lima JA, Goodman SN, Wittstein IS, Oppenheimer SM. Left insular stroke is associated with adverse cardiac outcome. Neurology 2006; 66: 477-83.
53. Abboud H, Berroir S, Labreuche J, Orjuela K, Amarenco P, GENIC Investigators. Insular involvement in brain infarction increases risk for cardiac arrhythmia and death. Ann Neurol 2006; 59: 691-9.
54. Calder AJ, Keane J, Manes F, Antoun N, Young AW. Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. Nat Neurosci 2000; 3: 1077-8.
55. Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz JM. Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. Rev Neurol 2008; 46 (Supl 1): S3-10.
56. Camprodon JA, Martínez-Raga J, Alonso-Alonso M, Shih MC, Pascual-Leone A. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. Drug Alcohol Depend 2007; 86: 91-4.
57. Barrios de Tomasi E, Juárez-González J. Antagonistas opioides y consumo de alcohol. Rev Neurol 2007; 45: 155-62.

THE NEGATIVE SIDE OF EMOTIONS: ADDICTION TO DRUGS OF ABUSE

Summary. Introduction. *According to the model of emotions, feelings have their origin in the conscious perception of body changes produced in response to an emotional stimulus. These changes are perceived thanks to the fact that they are represented in the brain by the interoceptive system. During abstinence, addicts experience intense feelings of ill-being that drive them to consume drugs. The purpose of this review is to discuss the role played by the interoceptive system, and more especially the insular cortex, in the perception of the negative feelings that characterise abstinence.* Development. *The continuous processing of interoceptive signals in the insular cortex is what accounts for the conscious appreciation of the body changes that accompany an emotional state. Temporary inactivation of the insular cortex suppresses the search for drugs in addicted rats. Neuroimaging studies reveal an increase in the neuronal activity in the insular cortex and in other areas of the brain while addicts are experiencing the craving to consume drugs. Likewise, nicotine addicts who suffer a brain injury that affects the insular cortex give up smoking easily because they lose the desire to do it. The temporary suppression of neuronal activity in the insular cortex in human addicts by means of non-invasive techniques could be a new therapy to treat the craving to consume drugs.* Conclusions. *The insular cortex is essential in the perception of the emotional states and in orienting behaviour to match the needs of the body. New therapies that have the insular cortex as their target could be developed to mitigate craving. [REV NEUROL 2008; 47: 471-6]*

Key words. *Addiction. Craving. Emotions. Insular cortex. Interoception. Motivation.*