

Revista Mexicana de Trastornos Alimentarios

Mexican Journal of Eating Disorders

<http://journals.iztacala.unam.mx/>

ARTÍCULO ORIGINAL

Differential effects of conditioned taste aversion on sucrose and stevia intake

Efectos diferenciales del condicionamiento aversivo a sabores sobre la ingesta de sacarosa y estevia

Alma Gabriela Martínez-Moreno, Antonio López-Espinoza, Hugo Daniel Miguel Gómez, Martha Beatriz Guzmán Aburto, Leslie Yarenni del Muro Serur

Centro de Investigaciones en Comportamiento Alimentario y Nutrición, Centro Universitario del Sur, Universidad de Guadalajara, Ciudad Guzmán, Jalisco, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 20 de Noviembre de 2016

Revisado: 27 de Diciembre de 2017

Aceptado: 26 de Junio de 2017

Autora para correspondencia: alma.martinez@cusur.udg.mx (A. G. Martínez-Moreno)

Financiación: Ninguna

Agradecimientos: Ninguno

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Abstract

The association between a food stimulus and a feeling of discomfort produces a food aversion; this procedure is called aversive taste conditioning (ATC). Since there is no clear evidence about the effects of this procedure on the consumption of sweeteners, the purpose of this study was to examine the effectiveness of ATC to decrease the consumption of two natural sweeteners. Thirty Wistar rats were divided into three groups. In phase 1 all groups were exposed to free food access and each group to a different solution: water + sucrose (G1), water + stevia (G2) and unsweetened water (CG). In phase 2 the experimental groups received an intraperitoneal injection of lithium chloride. In phase 3 the groups returned to the conditions of the first phase. After the ATC, the G1 and G2 significantly decreased their beverage consumption, although it was higher than the consumption of CG. The results are discussed in terms of the association between flavor and energy content, which allows establishing new guidelines in the study of the consumption of sweeteners. It is concluded that procedures such as ATC are effective in the control of some disordered eating behaviors.

Keywords: Feeding behavior; Conditioned taste aversion; Conditioned flavor preferences; Sweeteners; Food preferences.

Resumen

La asociación entre un estímulo alimentario y una sensación de malestar produce una aversión alimentaria, procedimiento denominado condicionamiento aversivo a sabores (CAS). Dado que no existen evidencias claras acerca de los efectos de este procedimiento sobre el consumo de endulzantes, el propósito de este estudio fue examinar

la efectividad del CAS para disminuir el consumo de dos endulzantes naturales. Se trabajó con 30 ratas Wistar, distribuidas en tres grupos. En la fase 1 los grupos fueron expuestos a alimento y cada uno a una solución distinta: agua + sacarosa (G1), agua + estevia (G2) y agua sin endulzar (GC). En la fase 2 los grupos experimentales recibieron una inyección intraperitoneal de cloruro de litio. En la fase 3 los grupos retornaron a las condiciones de la primera fase. Después del CAS, G1 y G2 disminuyeron significativamente su consumo de bebida, sin embargo fue mayor al registrado en GC. Los resultados se discuten en función de la asociación entre el sabor y el contenido energético, lo que permite establecer nuevas directrices en el estudio del consumo de endulzantes. Se concluye que los procedimientos que producen aversión condicionada podrían resultar eficaces en el control de algunas conductas alimentarias alteradas.

Palabras clave: Conducta alimentaria; Condicionamiento aversivo a sabores; Aversión condicionada; Endulzantes; Preferencias alimentarias.

INTRODUCCIÓN

Los animales aprenden eficazmente a diferenciar los alimentos seguros de los perjudiciales a través del condicionamiento (Welzl, D'Adamo y Lipp, 2001). Cuando ocurre la asociación entre un estímulo alimentario y la presencia de malestar se produce una aversión condicionada (Díaz, De la Casa, Ruiz y Baeyens, 2004). Por lo anterior, el animal evitará el estímulo alimentario –que ahora es aversivo– cuando éste vuelva a estar disponible (Molero, 2007).

Las aversiones alimentarias se explican de la siguiente forma: una sustancia –estímulo incondicionado (EI)– que produce malestar físico, en tanto respuesta incondicionada (RI), se asocia a un alimento consumido habitualmente. Despues de algunos ensayos, este alimento –ahora estímulo condicionado (EC)– es rechazado por el sujeto, produciendo una respuesta condicionada (RC), a partir de la asociación del alimento con la sensación de malestar (Schafe, Sollars y Bernstein, 1995). Este procedimiento se denomina condicionamiento aversivo a sabores (CAS), y ha sido ampliamente demostrado (Foy y Foy, 2009; Hishimura, 2015; Riley y Freeman, 2004). Entre los hallazgos más relevantes de la aplicación de este procedimiento se menciona que la aversión generada no sólo representa la evitación o el rechazo del alimento en el futuro, sino que también involucra un cambio en su valor hedónico (Lin, Arthurs y Reilly, 2014; van den Bosch, van Delft, de Wijk, de Graaf y Boesveldt, 2015). Adicionalmente, la necesidad de alimento y la intensidad de la aversión determinarán la ingestión o el rechazo de la sustancia condicionada (Lin, Arthurs y Reilly, 2013).

En situaciones experimentales se utilizan diversos estímulos para inducir aversión a un alimento. Uno de los más utilizados es el cloruro de litio (LiCl) administrado intraperitonealmente. Los síntomas de malestar en el animal se manifiestan 10 min después de su aplicación, y alcanzan su máximo pico de acción en 1 o 2 hr, para desaparecer al cabo de 10 hr de la administración (Bures, 1998; Bures y Buresova, 1989; Loy y Hall, 2002). Se ha documentado que, mediante condicionamiento, la acción del LiCl sobre el consumo del alimento asociado es sumamente efectiva, con una disminución casi inmediata (Ballesteros, Gallo y Maldonado, 2001). Este efecto se ha extendido a endulzantes como la sacarosa, independientemente de la vía de administración o el orden de presentación de las dosis (Nachman y Ashe, 1973), por lo que se ha sugerido que el LiCl es una sustancia efectiva para establecer aversiones alimentarias, inclusive hacia los endulzantes (Loy y Hall, 2002).

Sin embargo, estas evidencias no esclarecen el efecto del CAS sobre el consumo de endulzantes. Es decir, si el efecto aversivo se produce hacia el sabor o hacia el contenido energético. Un alimento con propiedades organolépticas tan atractivas como la sacarosa, conocida comúnmente como azúcar, hace factible probar estos efectos: la sacarosa tiene un sabor dulce altamente palatable para los mamíferos y cada gramo consumido aporta cuatro calorías, lo que produce consecuencias postingestivas positivas (Kanarek, Adams y Meyer, 1975). Se ha estudiado el efecto del CAS sobre el consumo de otros endulzantes, por ejemplo la sacarina (contiene sabor dulce, pero sin consecuencias postingestivas), con

resultados exitosos (Archer y Sjödén, 1979; De la Casa y Lubow, 1995; García, Kimeldorf y Koelling, 1955; Lin, Arthurs, and Reilly, 2014; Verendeev y Riley, 2012); sin embargo, no se ha probado la eficacia del CAS sobre el consumo de endulzantes naturales, como la estevia, la cual es una planta originaria del sudeste de Paraguay, conocida como "hoja dulce", que es natural como la sacarosa, tiene sabor dulce y no aporta calorías a partir de su consumo (Durán, Rodríguez, Cordón y Record, 2012).

Ante la creciente demanda de productos bajos en calorías, la estevia ha tomado un lugar importante en los hábitos alimentarios actuales. Generalmente se utiliza como endulzante de mesa y en la elaboración de bebidas (Carakostas, Curry, Boileau y Brusick, 2008). En estudios con modelos animales se ha sugerido que a pesar de que es evidente la preferencia por la estevia que por la sacarina, es un hecho que la primera estimula en menor medida el consumo de agua, lo que podría indicar que alguna de sus propiedades es responsable de esta conducta en las ratas (Núñez, Argüelles y Perillán, 2016; Sclafani, Bahrani, Zukerman y Ackroff, 2010). En otros estudios, realizados también con animales, se ha observado que la estevia aumenta la sensibilidad a la insulina (Chang, Wu, Liu y Cheng, 2005) y, a partir de ello, se ha propuesto que su consumo en humanos podría tener efectos benéficos sobre los niveles de glucosa en sangre (Curi et al., 1986; Goyal, Samsher y Goyal, 2010; Gregersen, Jeppesen, Holst y Hermansen, 2004; Lemus-Mondaca, Vega-Gálvez, Zura-Bravo y Ah-Hen, 2012; Shankar, Ahuja y Sriram, 2013), lo que sugiere que la estevia puede influir en la regulación del consumo de alimentos. Al parecer, sujetos expuestos a productos endulzados con estevia muestran un consumo calórico menor en comparación a sujetos expuestos a productos que incluyen sacarosa (Anton et al., 2010).

Con base en lo anterior, se ha cuestionado si el CAS será eficaz de inducir disminución, o inclusive, rechazo al consumo de soluciones endulzadas con estevia. Como se ha descrito previamente, es bien conocido –con base a diversos procedimientos experimentales– que los animales prefieren el sabor dulce sobre cualquier otro sabor (Sclafani, 1990), por lo que se ha descrito que es difícil que los animales disminuyan

voluntariamente el consumo de soluciones endulzadas. La explicación de esta conducta recae en tres argumentos principales: 1) que los animales tienen una atracción incondicionada hacia el sabor dulce, 2) que el contenido energético de los endulzantes determina esta preferencia, y 3) que la combinación de ambos componentes favorece su preferencia (Booth, 1991).

Por tanto, el objetivo general de este trabajo consistió en examinar el efecto de la administración intraperitoneal de LiCl sobre el consumo de soluciones endulzadas con sacarosa vs. estevia, con la finalidad de evaluar si el CAS puede ser eficaz tratándose de dos endulzantes naturales con diferente contenido energético. Los objetivos específicos incluyeron: 1) comparar el consumo de agua endulzada con sacarosa o estevia antes y después de aplicar el CAS, 2) comparar el consumo de agua endulzada con sacarosa o estevia contra el consumo de agua por parte de un grupo control, y 3) determinar si tres ensayos es suficiente para observar la disminución en el consumo de las soluciones endulzadas durante la fase experimental. Además, con la finalidad de examinar la efectividad del procedimiento, considerando que su efecto fuera específico al consumo de las soluciones endulzadas, también se midió la variable consumo de alimento antes y después de aplicar el CAS.

MÉTODO

Sujetos

Treinta ratas Wistar, macho, experimentalmente ingenuas, de cuatro meses de edad, cuyo peso corporal se ubicara entre 390 y 400 g. Los sujetos fueron instalados en jaulas individuales con libre acceso al alimento y bajo un ciclo de luz/oscuridad de 8 am/8 pm. Todos los tratamientos experimentales se llevaron a cabo en sus respectivas jaulas. Los sujetos fueron asignados en tres grupos ($n = 10$ en cada grupo). El grupo 1 (G1) recibió agua con sacarosa, el grupo 2 (G2) agua con estevia, y el grupo control (GC) agua sin ningún aditivo.

Soluciones

Las soluciones fueron preparadas utilizando 200 ml de agua purificada. En el caso de G1, al agua se le agregó

azúcar al 8% y, en el caso de G2, al agua se le agregó estevia (un sobre de 1g de la marca Svetia). Los endulzantes se eligieron por tres razones: 1) ambos son naturales, 2) ambos tienen sabor dulce y 3) mientras que la sacarosa contiene calorías, la estevia no tiene aporte calórico. Las soluciones se suministraron en bebederos de plástico con capacidad para 240 ml, provistos con una boquilla de metal. Las soluciones se prepararon diariamente a las 7:45 h.

Procedimiento

Todos los procedimientos del presente estudio fueron realizados de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999), Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio.

La medición del peso corporal se realizó con una báscula electrónica (Mettler Toledo XS303S). Cada rata fue colocada en un contenedor que fue situado sobre la báscula, previamente tarada, y el dato obtenido fue anotado en una hoja de registro. Posteriormente, a las 8:00 h, se retiraba el alimento de su contenedor y se pesaba en la báscula. La cantidad registrada fue restada de los 50 g que se dejaban diariamente en el comedero. Después se retiraba el bebedero y se registraba la cantidad consumida. La solución restante fue desechada. Finalmente se colocaba un bebedero limpio con 200 ml de la solución correspondiente. El experimento se dividió en tres fases:

Fase 1. G1 y G2 tuvieron acceso libre a 50 g de alimento (Purina, Rodent Laboratory Chow 5001) y 200 ml de la solución correspondiente; esto durante 10 días.

Fase 2. A G1 y G2 se les retiró el alimento (condición de privación), y a las 8:00 am recibieron, posterior al pesaje y el registro de las variables dependientes (consumo de bebida y consumo de alimento), una inyección intraperitoneal de LiCl (Mallinckrodt AR 5852) al 0.3 M (10 ml/kg). El acceso a la bebida correspondiente se mantuvo disponible. Esta fase tuvo una duración de tres días.

Fase 3. Los grupos G1 y G2 retornaron a los condiciones de la fase 1 durante 10 días más.

Cabe precisar que, durante todo el experimento, GC recibió alimento y agua sin exposición al CAS.

Análisis de datos

Los datos obtenidos fueron: consumo de bebida (ml) y consumo de alimento (g), esto en cada una de las fases experimentales. Para comparar el consumo de bebida entre los tres grupos se utilizó la prueba ANOVA de una vía. Dado que la sacarosa y la estevia tienen propiedades diferentes, se comparó el consumo de bebida entre los tres grupos. Adicionalmente se comparó intragrupalmente el consumo bebida antes y después de aplicar el CAS, esto con base a pruebas *t* de Student para muestras relacionadas. Se consideró con significancia estadística un valor de $p \leq 0.05$. Para la realización de los análisis se usó el programa estadístico All Stata (versión 12.0), mientras que para el diseño de las gráficas se utilizó el software Sigma Plot (versión 11.0). Para observar la tendencia de la variabilidad de las observaciones individuales, se presentan los datos en términos de media y *DE*.

RESULTADOS

En la figura 1 se expone el patrón de consumo de bebida de los tres grupos a lo largo de las fases experimentales. La prueba ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, esto tanto en la fase 1: $F(2,297) = 146.75, p < 0.001, \eta^2 = 0.57$, como en la fase 2: $F(2,297) = 73.52, p < 0.001, \eta^2 = 0.43$.

En la fase 1, las comparaciones múltiples indicaron diferencias significativas entre G1 vs. G2: $t(297) = 11.97, p < 0.001$; G1 vs. GC: $t(297) = 9.95, p < 0.001$; y G2 vs. GC: $t(297) = 5.53, p = 0.02$. Como era de esperarse, el consumo de bebidas endulzadas fue mayor en G1 ($M = 130.40, DE = 22.63$) y G2 ($M = 58.40, DE = 10.75$) que en GC ($M = 44.75, DE = 6.65$), véase figura 1.

Después de aplicar el CAS se comparó intra-grupalmente entre el consumo promedio de bebida en la fase 1 vs. fase 3. En ambos grupos experimentales disminuyó significativamente dicho consumo ($p < 0.001$). Específicamente, en G1 pasó de 130.40 ml ($DE = 37.07$) a 70.27 ml ($DE = 10.01$); y en G2 pasó de 58.40 ml ($DE = 11.99$) a 33.55 ml ($DE = 7.35$), véase figura 2.

En la fase 3, al comparar el consumo de agua endulzada (G1 y G2) vs. solo agua (GC), fueron significa-

tivamente diferentes los de G1 ($M = 70.27$, $DE = 18.01$) y GC ($M = 40.85$, $DE = 5.97$), $p < 0.001$. Una vez que el consumo de G2 ($M = 33.55$, $DE = 7.35$) fue similar al registrado en GC ($p = 1.66$).

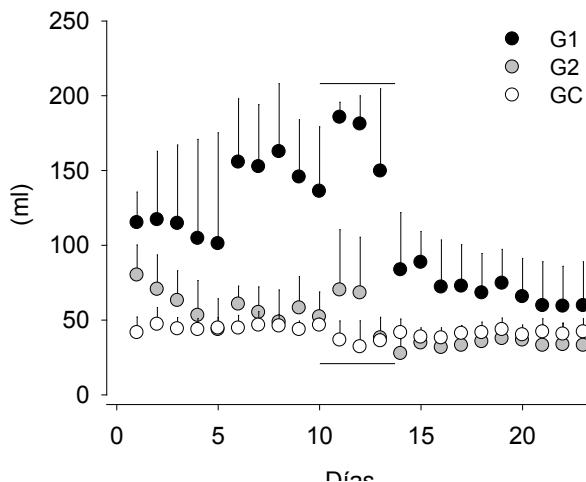


Figura 1. Patrón de consumo de agua + sacarosa (G1 = grupo 1), agua + estevia (G2 = grupo 2) y agua (GC = grupo control). Las líneas horizontales señalan los tres días de aplicación del condicionamiento aversivo a sabores.

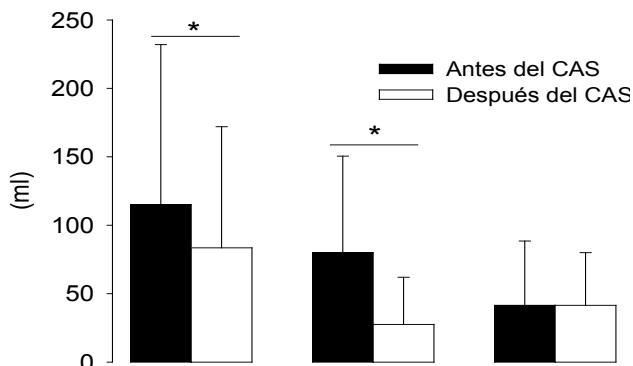


Figura 2. Media y desviación estándar del consumo de agua + sacarosa (G1 = grupo 1), agua + estevia (G2 = grupo 2) y agua (GC = grupo control), antes y después del condicionamiento aversivo a sabores (CAS), * $p < 0.001$

Finalmente, en cuanto al consumo de alimento de los grupos antes y después de la aplicación del CAS, no se registraron diferencias significativas (ver Tabla 1).

DISCUSIÓN

El objetivo general de esta investigación fue medir el efecto de la administración de LiCl, por vía intraperitoneal, sobre el consumo de soluciones endulzadas, esto

con el propósito de demostrar si el CAS es igual de eficaz para disminuir el consumo de bebidas endulzadas con sacarosa vs. estevia. El análisis de los resultados obtenidos mostró los siguientes hallazgos: 1) en ambos grupos expuestos a bebidas endulzadas disminuyó su consumo en la fase 3, respecto al consumo registrado durante la fase 1, antes de aplicar el CAS; 2) el grupo control no mostró cambios en el consumo de agua; 3) el efecto del CAS fue más notable en el grupo expuesto a la bebida de agua + sacarosa que en el grupo expuesto a la bebida de agua + estevia; y 4) en ambos grupos experimentales, el consumo de alimento no sufrió modificaciones tras la aplicación del CAS.

Tabla 1. Comparación intra-grupos en cuanto al consumo de alimento pre vs. post condicionamiento aversivo a sabores.

Grupo	Pre		Post		<i>t</i>
	<i>M</i> (g)	<i>DE</i>	<i>M</i> (g)	<i>DE</i>	
Agua + sacarosa	13.82	2.68	14.50	1.32	-0.81
Agua + estevia	21.91	2.46	22.45	2.99	-1.05
Agua (control)	21.96	2.06	23.96	3.06	-2.47

Los resultados antes descritos confirman que la aplicación del CAS fue efectiva para observar disminución en el consumo de soluciones endulzadas. Por tanto, es un hecho que se estableció una asociación entre el consumo de las soluciones endulzadas y el malestar ocasionado por la inyección del LiCl. Como describen Schafe y Bernstein (1996), para que una aversión alimentaria ocurra, primero debe establecerse lo que llamaron "asociabilidad selectiva". No obstante, en el caso de la presente investigación, las diferencias registradas en el efecto del CAS sobre el consumo de sacarosa vs. de estevia parecen recaer particularmente en las propiedades organolépticas de dichos endulzantes. La mayoría de los estudios previos utilizaron el CAS aplicado a sabores específicos que no contienen consecuencias postingestivas (García y Bach, 1999; Lin, Arthurs y Reilly, 2014; Verendeev y Reilly, 2012). En el presente trabajo, aunque la sacarosa y el estevia tienen sabor dulce, la primera contiene calorías, y la segunda no. Por tanto, las características de la sacarosa parecían más difíciles de vencer por el CAS, que las del estevia. Sin embargo, el efecto fue más notable en el caso del endulzante con calorías.

Estudios previos demostraron robustamente que la aversión condicionada es un procedimiento exitoso en el caso de soluciones endulzadas con sacarina, un endulzante artificial sin calorías (Capell y LeBlanc, 1971; García, Kimeldorf, y Koelling, 1955; Matthews, Gibson y Booth, 1985; Peck, 1975; Sjödén y Archer, 1977). No obstante, Booth (1991) comentó que el modelo de ingestión de sacarina no resulta un buen ejemplo para su utilización en el laboratorio, dado que los animales son expuestos a una "alimentación artificial" ante la disponibilidad de una solución que no contiene calorías ni nutrientes, por lo que el procedimiento del CAS lleva ventaja desde antes de comenzar cualquier manipulación. En la misma sintonía, Ackroff y Sclafani (2004) afirmaron que el sabor dulce de endulzantes artificiales no parece percibirse igual que el de azúcares naturales, por lo que un sabor dulce y además palatable no necesariamente se encuentra en todos los endulzantes. Esto nos conduce, nuevamente, a la discusión de las propiedades organolépticas del estevia.

Dado que el contenido calórico no puede ser el tema de la discusión, ya que solamente la solución endulzada con azúcar contenía calorías, y la compuesta por agua y estevia no, el argumento recae en el sabor dulce. Es un hecho que no puede distinguirse cómo es que las ratas de laboratorio perciben el dulzor de este endulzante natural. Sin embargo, las diferencias observadas en los grupos experimentales podrían atribuirse al dulzor de las dos soluciones. Por lo anterior, vale la pena insistir en que las concentraciones de endulzantes aquí utilizadas se eligieron en función de que el sabor dulce que contienen es palatable para los animales de laboratorio. En este sentido, es probable que la modificación en la concentración utilizada pudiera alterar los resultados aquí mostrados (Nachman y Ashe, 1973). Previamente se reportó que los animales prefieren soluciones densamente endulzadas en pruebas a corto plazo, mientras que prefieren soluciones poco endulzadas en pruebas a largo plazo (Collier y Bolles, 1968). Posiblemente un estudio paramétrico en el que los animales sean expuestos a diferentes concentraciones de estos endulzantes, en pruebas a corto y largo plazo, podría generar respuestas más contundentes para este fenómeno.

Otro de los resultados obtenidos de las variables dependientes medidas, fue el relativo al consumo de alimento. Respecto a éste, en los grupos no se observaron diferencias entre la fase previa y posterior a la aplicación del CAS, en el que los animales fueron privados de alimento. Estos resultados fortalecen la hipótesis de que el CAS fue exitoso al asociar el estado de malestar solamente con la solución endulzada. En este sentido, la mayoría de las preferencias alimentarias a sabores no están predeterminadas, sino que suelen estar relacionadas con algún tipo de experiencia. Así, en el caso particular de la presente investigación, los sujetos experimentales no asociaron el alimento con el estado de malestar provocado por la inyección del LiCl, de lo contrario se habría reflejado en el registro del consumo de alimento.

En resumen, los resultados obtenidos en la presente investigación demostraron una disminución en el consumo de las soluciones endulzadas a través de la asociación al malestar que les produjo la inyección de LiCl. Dado que una aversión condicionada al sabor es importante para todos los organismos, ya que impide la ingestión repetida de sustancias tóxicas o dañinas disponibles en el ambiente, alimentos con sabores palatables como el dulce, también son susceptibles de modificarse mediante procedimientos experimentales. Por ello, demostrar que los animales disminuyen el consumo de azúcares aunque éstos estén disponibles permite establecer nuevas directrices en el estudio del consumo de endulzantes. En ese sentido, los procedimientos que producen aversiones condicionadas podrían resultar eficaces para el control de conductas alimentarias alteradas.

REFERENCIAS

- Ackroff, K. y Sclafani, A. (2004). Fructose-conditioned flavor preferences in male and female rats: Effects of sweet taste and sugar concentration. *Appetite*, 42(3), 287-297. <http://doi.org/10.1016/j.appet.2008.05.059>
- Anton, S. D., Martin, C. K., Han, H., Coulon, S., Cefalu, W. T., Geisselman, P., et al. (2010). Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite*, 55, 37–43. <http://doi.org/10.1016/j.appet.2010.03.009>

- Archer T. y Sjödén, P. (1979). Positive correlation between pre- and postconditioning saccharin intake in taste-aversion learning. *Animal Learning & Behavior*, 7(2), 144-148. <http://doi.org/10.3758/BF03209263>
- Ballesteros M. A., Gallo, M. y Maldonado, A. (2001). Detección de aversiones gustativas inducidas por estímulos incondicionados débiles como la rotación. *Psicológica*, 22, 217-234.
- Booth, D. A. (1991). Learned ingestive motivation and the pleasures of the palate. En R. C. Bolles (Ed.), *The hedonics of taste* (pp. 29-58). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Bures, J. (1998). Ethology, physiological psychology, and neurobiology of CTA. En J. Bures, F. Bermúdez-Rattoni y T. Yamamoto (Eds.), *Conditioned taste aversion: Memory of a special Kind* (pp. 14-25). Nueva York: Oxford University Press.
- Bures, J. y Buresova, O. (1989). Conditioned taste aversion to injected flavor: Differential effect of anesthesia on the formation of the gustatory trace and on its association with poisoning in rats. *Neuroscience Letters*, 98(3), 305-309. [http://doi.org/10.1016/0304-3940\(89\)90419-9](http://doi.org/10.1016/0304-3940(89)90419-9)
- Capell, H. y LeBlanc, A. E. (1971). Conditioned aversion to saccharin by single administrations of mescaline and d-amphetamine. *Psychopharmacologia*, 22(4), 352-356. <http://doi.org/10.1007/BF00406873>
- Carakostas, M. C., Curry, L. L., Boileau, A. C. y Brusick, D. J. (2008). Overview: The history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in food and beverages. *Food and Chemical Toxicology*, 46(7), 1-10. <http://doi.org/10.1016/j.fct.2008.05.003>
- Chang, J. C., Wu, M. C., Liu, I. M. y Cheng, J. T. (2005). Increase of insulin sensitivity by stevioside in fructose-rich chow-fed rats. *Hormone and Metabolic Research*, 37(10), 610-616. <http://doi.org/10.1055/s-2005-870528>
- Collier, G. y Bolles, R. (1968). Hunger, thirst, and their interaction as determinants of sucrose consumption. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 66(3), 633-641. <http://doi.org/10.1037/h0026538>
- Curi, R., Alvarez, M., Bazotte, R. B., Botion, L. M., Godoy, J. L. y Bracht, A. (1986). Effect of stevia rebaudiana on glucosetolerance in normal adult humans. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 19(6), 771-774.
- De la Casa, L. G. y Lubow, R. E. (1995). Latent inhibition in conditioned taste aversion: The roles of stimulus frequency and duration and the amount of fluid ingested during preexposure. *Neurobiology of Learning and Memory*, 64(2), 125-132. <http://doi.org/10.1006/nlme.1995.1051>
- Díaz, E., De la Casa, L. G., Ruiz, G. y Baeyens, F. (2004). Aprendizaje sabor-sabor en la adquisición de preferencias gustativas. *Psicológica*, 25(2), 135-146.
- Durán, S., Rodríguez, M. P., Cordón, K. y Record, J. (2012). Estevia (stevia rebaudiana), edulcorante natural y no calórico. *Revisa Chilena de Nutrición*, 39, 203-206.
- Foy, M. R. y Foy, J. G. (2009). Conditioned taste aversion. *Encyclopedia of neuroscience* (pp. 35-41). <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00112-1>
- García, E. y Bach, L. (1999). Preferencias y aversiones alimentarias. *Anuario de Psicología*, 30(2), 55-77.
- García, J., Kimeldorf, D. J. y Koelling, R. A. (1955). Conditioned aversion to saccharin resulting from exposure to gamma radiation. *Science*, 122(3160), 157-158. <http://doi.org/10.1126/science.122.3160.157>
- Goyal, S. K., Samsher, S. y Goyal, R. K. (2010). Stevia (Stevia rebaudiana) a bio-sweetener: A review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 61(1), 1-10. <http://doi.org/10.3109/09637480903193049>
- Gregersen, S., Jeppesen, P. B., Holst, J. J. y Hermansen, K. (2004). Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism*, 53(1), 73-76. <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2003.07.013>
- Hishimura, Y. (2015). Interactions with conspecific attenuate conditioned taste aversions in mice. *Behavioural Processes*, 111, 34-36. <http://doi.org/10.1016/j.beproc.2014.11.006>
- Kanarek, R. B., Adams, K. S. y Mayer, J. (1975). Conditioned taste aversion in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Bulletin of the Psychonomic Society*, 6(3), 303-305. <http://doi.org/10.3758/BF03336670>
- Lemus-Mondaca, R., Vega-Gálvez, A., Liliana Zura-Bravo, L. y Ah-Hen, K. (2012). Stevia rebaudiana Bertoni, source of a high-potency natural sweetener: A comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects. *Food Chemistry*, 132, 1121-1132. <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.11.140>
- Lin, J. Y., Arthurs, J. y Reilly, S. (2013). Reduced palatability in pain-induced conditioned taste aversions. *Physiology & Behavior*, 119, 79-85. <http://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.06.012>
- Lin, J. Y., Arthurs, J. y Reilly, S. (2014). Conditioned taste aversion, drugs of abuse and palatability. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 45, 28-45. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.05.001>
- Loy, I. y Hall, G. (2002). Taste aversion after ingestion of lithium chloride: An associative analysis. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 55(4), 365-380. <http://doi.org/10.1080/02724990244000070>
- Matthews, J. W., Gibson, E. L. y Booth, D. A. (1985). Norepinephrine-facilitated eating: Reduction in saccharin preference and conditioned flavor preferences with increase in quinine aversion. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 22(6), 1045-1052. [http://doi.org/10.1016/0091-3057\(85\)90315-6](http://doi.org/10.1016/0091-3057(85)90315-6)
- Molero, A. (2007). Aprendizaje aversivo gustativo: Características, paradigma y mecanismos cerebrales. *Anales de Psicología*, 23(1), 57-64.
- Nachman, M. y Ashe, J. H. (1973). Learned taste aversions in rats as a function of dosage, concentration, and route of administration of LiCl. *Physiology & Behavior*, 10(1), 73-78. [http://doi.org/10.1016/0031-9384\(73\)90089-9](http://doi.org/10.1016/0031-9384(73)90089-9)
- Núñez, P., Argüelles, J. y Perillán, C. (2016). Stevia preferences in Wistar rats. *Psicothema*, 28(4), 442-447. <http://doi.org/10.7334/psicothema2015.244>

- Peck, J. H. (1975). Acquisition and retention of an illness-induced taste-aversion as a function of age in the rat. *Dissertations Abstracts International*, 36, 1955.
- Riley, A. L. y Freeman, K. B. (2004). Conditioned taste aversion: A database. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 77(3), 655-656. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.01.002>
- Schafe, G. E. y Bernstein, I. L. (1996). Taste aversion learning. En E. D. Capaldi (Ed.), *Why we eat what we eat* (pp. 31-51). Washington, DC: American Psychological Association.
- Schafe, G. E., Sollars, S. I. y Bernstein, I. L. (1995). The CS-US interval in taste aversion learning: A brief look. *Behavioral Neuroscience*, 109(104), 799-802. <http://doi.org/10.1037/0735-7044.109.4.799>
- Sclafani, A. (1990). Nutritionally based learned flavor preferences in rats. In E. Capaldi y T. Powley (Eds.), *Taste, experience and feeding* (pp. 139-156). Washington, DC: American Psychological Association.
- Sclafani, A., Bahrani, M., Zukerman, S. y Ackroff, K. (2010). Stevia and saccharin preferences in rats and mice. *Chemical Senses*, 35(5), 433-443. <http://doi.org/10.1093/chemse/bjq033>
- Shankar, P., Ahuja, S. y Sriram, K. (2013). Non-nutritive sweeteners: Review and update. *Nutrition*, 29, 1293-1299. <http://doi.org/10.1016/j.nut.2013.03.024>
- Sjödén, P. O. y Archer, T. (1977). Conditioned taste aversion to saccharin induced by 2, 4, 5-trichlorophenoxyacetic acid in albino rats. *Physiology & Behavior*, 19(1), 159-161. <http://doi.org/10.3758/BF03326625>
- van den Bosch, I., van Delft, J. M., de Wijk, R. A., de Graaf, C. y Boesveldt, S. (2015). Learning to (dis)like: The effect of evaluative conditioning with tastes and faces on odor valence assessed by implicit and explicit measurements. *Physiology & Behavior*, 151, 478-484. <http://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.08.017>
- Verendeev, A. y Riley, A. L. (2012). Conditioned taste aversion and drugs of abuse: History and interpretation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36, 2193-2205. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.08.004>
- Welzl, H., D'Adamo, P. y Lipp, H. P. (2001). Conditioned taste aversion as a learning and memory paradigm. *Behavioral Brain Research*, 125(2), 205-213. [http://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00302-3](http://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00302-3)