

# **UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**

**CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y  
AGROPECUARIAS**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS AMBIENTALES  
CENTRO DE ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN EN COMPORTAMIENTO**



## **EFFECTOS DEL HALOPERIDOL Y LA NALTREXONA SOBRE LA BÚSQUEDA DE ALIMENTO: INTERACCIONES CON LA FRECUENCIA, CUALIDAD Y ACCESIBILIDAD DE LA COMIDA**

**TESIS**  
**que para obtener el grado de**  
**DOCTOR**  
**presenta**

**FRANCISCO JUSTINIANO VELASCO ARELLANES**

**Comité de tesis**  
**Dr. Carlos Fernando Aparicio Naranjo (Director)**  
**Dr. François Tonneau**  
**Dr. Héctor Martínez Sánchez**

Guadalajara, Jalisco Mayo del 2006

## AGRADECIMIENTOS

Gracias al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la aportación de los recursos económicos para que pudiera realizar este grado.

Gracias a la Universidad de Guadalajara por ofrecer los recursos humanos y materiales durante mi formación.

Agradezco a la Dra. Mercè Correa Sanz por tomarse la molestia de leer y corregir el primer borrador de este trabajo.

Agradezco al Dr. Jorge Juárez por asumir el difícil trabajo de enderezarme metodológicamente en el campo de la farmacología.

Agradezco al Dr. François Tonneau por su apoyo permanente, programando y corrigiendo los problemas que presentó la interfase de la caja experimental.

Agradezco a Erica mi esposa porque es una mujer admirable: cuidó a Carlitos, me apoyó en cada momento del trabajo experimental e imprimió este trabajo durante mis repetidas ausencias.

## DEDICATORIA

A Erica mi esposa y a Carlos mi hijo, gracias por el tiempo que les he robado y por el cariño que siempre me dan

A mis padres Carlos y Ofelia, gracias por seguir protegiéndome

A mis hermanos, Artemia, Alfredo, Rando, La negra, Mary, Carlitos y Toño, siguen apoyándome y confiando en mí, se los agradezco infinitamente.

## ÍNDICE

Resumen.	1
Introducción.	3
2. Sistemas de neurotransmisores implicados en las bases biológicas del reforzamiento.	4
3. La “hipótesis del reforzamiento” concebida como el Modelo General Anhedónico.	6
3. 1. Evidencia de la afectación motora como parte del “efecto de extinción”.	7
3. 2. Evidencia en contra de la implicación dopaminérgica en las propiedades hedónicas del alimento.	9
3. 3. Problemas en la interpretación de los estudios que evalúan la implicación dopaminérgica en las propiedades hedónicas del alimento.	12
4. Circuitos neuronales implicados en el gusto ( <i>liking</i> ) por las recompensas que son palatables.	15
5. Implicación de los antagonistas opioides en la conducta de ingesta (consumo de reforzadores).	18
6. Implicación del antagonismo dopaminérgico en la búsqueda de las recompensas.	19
7. Paradigmas de elección para el estudio de la búsqueda de alimento y de la preferencia.	22
Planteamiento del problema.	27
Método.	30
Experimento 1.	30
<u>Sujetos.</u>	30
<u>Aparatos.</u>	30
<u>Preparación de la droga.</u>	33
<u>Procedimiento.</u>	33
Experimento 2.	35
<u>Sujetos.</u>	35
<u>Aparatos.</u>	35
<u>Preparación de la droga.</u>	37
<u>Procedimiento.</u>	37
Experimento 3.	38
<u>Sujetos.</u>	38
<u>Aparatos.</u>	38
<u>Preparación de la droga.</u>	38
<u>Procedimiento.</u>	38
Resultados.	41
Experimento I.	43
Resultados con haloperidol.	43
Resultados con naltrexona.	49
Experimento II.	54
Resultados con haloperidol.	54
Resultados con naltrexona.	59
Experimento III.	64
Resultados con haloperidol.	64
Resultados con naltrexona.	69
Discusión.	74
Referencias.	82

## Resumen

A partir de que Olds y Milner descubrieron que la estimulación eléctrica, aplicada en el área Septal del Hipotálamo en un grupo de ratas, funciona como un reforzador positivo se desarrollaron varias líneas de investigación enfocadas a la búsqueda de “los circuitos del reforzamiento”. Actualmente es difícil conocer en detalle todas las vertientes desarrolladas. No obstante la diversidad de la investigación, actualmente se ha sugerido que el sistema dopaminérgico y el opioidérgico son los principales circuitos involucrados en la detección de los estímulos recompensantes. Los fármacos antagonistas como el haloperidol y la naltrexona han sido útiles para manipular estos sistemas. En el presente trabajo se utilizó una dosis de haloperidol (0.16 mg/kg) y otra de naltrexona (3 mg/kg) sobre la conducta de ratas macho Wistar en una situación de elección con el fin de evaluar cambios en sus preferencias. La situación experimental arregló ocho alternativas de reforzamiento las cuales fueron controladas por un programa concurrente que varió la frecuencia de reforzamiento, el acceso a las fuentes de reforzamiento y el tipo de alimento. Se realizaron tres experimentos; en cada experimento, después 60 días de línea base las ratas fueron inyectadas vía intraperitoneal con haloperidol (0.16 mg/kg) o con naltrexona (3 mg/kg) 45 minutos antes de cada sesión. Para balancear el efecto de los fármacos, en las primeras tres semanas cuatro ratas fueron inyectadas con haloperidol y las otras cuatro con naltrexona, este orden fue invertido en las siguientes tres semanas. En el experimento 1 la situación tenía ocho alternativas separadas por barreras de 110 centímetros de altura. Cuatro alternativas de reforzamiento ofrecieron pellas de comida de acuerdo a un programa concurrente de intervalo variable de 300, 600, 1400 y 700 segundos; los mismos programas se utilizaron en las otras cuatro alternativas para proveer pellas de sacarosa. En el experimento 2 las ocho alternativas de reforzamiento ofrecieron una mezcla de pellas de comida y sacarosa de acuerdo a los programas de reforzamiento utilizados en el experimento 1; pero las alternativas difirieron en accesibilidad, en cuatro alternativas se interpusieron barreras de 75 cm.

de altura y en las cuatro restantes barreras de 110 cm. En el experimento 3 la caja experimental permaneció estructuralmente igual a como se presentó en el experimento 2, pero lo que varió fue el tipo de alimento. En las alternativas que tenían barreras de 110 cm se ofrecieron pellas de sacarosa y en las alternativas con barreras de 75 cm se ofrecieron pellas de comida. Los resultados en línea base muestran que las ratas fueron sensibles a las contingencias de reforzamiento: eligieron y respondieron más en las alternativas que ofrecían una mayor frecuencia de reforzamiento, en aquellas que ofrecieron pellas de sacarosa y en alternativas que requerían un menor costo para acceder al alimento. Asimismo, los resultados indican que las ratas bajo el haloperidol disminuyeron la emisión de la conducta instrumental pero no cambiaron las preferencias que mostraron en la línea base. Bajo la naltrexona, no disminuyó la emisión de conducta instrumental, ni tampoco cambió la distribución de las preferencias. La literatura sugiere que estos fármacos afectan la conducta de búsqueda de alimento por dos vías: Se piensa que el haloperidol reduce la emisión de la conducta instrumental porque afecta la conducta motora y el "interés" por el alimento. Por otro lado, se cree que la naltrexona afecta la búsqueda de alimento porque "quita" las cualidades hedónicas o placenteras de los estímulos. Los resultados de los experimentos indican que el haloperidol y la naltrexona no eliminan el "deseo" por el alimento. Las teorías del incentivo, que buscan explicar la adquisición y la emisión de la conducta reforzada, sugieren que existen diferentes circuitos cerebrales y de neurotransmisores que actúan en los diferentes niveles de "aprendizaje" de las contingencias. Asimismo, se ha sugerido que la conducta de búsqueda de alimento no sólo depende de las bases biológicas de las recompensas (áreas cerebrales, neurotransmisores), sino también de las contingencias de reforzamiento donde actúan los organismos.

### **Introducción**

Uno de los primeros experimentos enfocados al estudio de las bases biológicas del reforzamiento se realizó en 1954 en la Universidad de McGill, en Montreal, Canadá. Dos fisiólogos, James Olds y Peter Milner, descubrieron que las ratas preferían permanecer en los sitios de una cámara experimental que fueron asociados con la aplicación de estimulación eléctrica en el septum del hipotálamo. Posteriormente, aplicaron la estimulación eléctrica intracraneal de manera contingente a la conducta de presionar palancas; con este procedimiento Olds y Milner encontraron que las descargas eléctricas en el septum también reforzaban la conducta de presionar palancas. A este fenómeno le nombraron auto-estimulación eléctrica intracraneal (Olds y Milner, 1954).

Basados en estos hallazgos, Olds y Milner sugirieron que la estimulación eléctrica intracraneal activa circuitos neuronales que son relevantes en la identificación y modulación de las propiedades de las recompensas. A partir de este descubrimiento, la estimulación eléctrica intracraneal se volvió una herramienta útil para identificar sustratos anatómicos que participan en la motivación por el alimento, el agua y el sexo (Bozarth, 1994; Wise, 2002).

Por otro lado, los modelos animales de adicción han mostrado que algunas drogas estimulantes pueden reforzar la conducta de presionar palancas, tal como sucede con la estimulación eléctrica intracraneal y con estímulos naturales (comida y agua). Las drogas más estudiadas han sido las anfetaminas, la cocaína, la heroína, la morfina y el alcohol. Los estudios muestran que estas drogas son buenos reforzadores en tareas de conducta operante (Bozarth, 1994; Nader, Bechara y van der Kooy, 1997; Wise, 1996). Se ha sugerido que las propiedades reforzantes de las drogas de abuso radican en su capacidad para afectar los circuitos neuronales de la dopamina y de los opioides péptidos (Koob y Bloom, 1988; Wise, 2002).

Otros hallazgos importantes han mostrado que los niveles de actividad de la dopamina, la norepinefrina y los endógenos opiáceos aumentan cuando los organismos reciben reforzamiento

positivo como agua o sustancias azucaradas (Yamamoto, Sako y Maeda, 2000), o cuando reciben un reforzador no convencional como la estimulación eléctrica intracraneal o una droga de abuso (Carelli, Ijames, Konstantopoulus y Deadwyler, 1999; McCullough, Cousins y Salamone, 1993). Estos conocimientos en conjunto fortalecieron la “hipótesis del reforzamiento” (Wise, 1996); ésta sugiere la existencia de circuitos neuronales que modulan o intervienen en las propiedades reforzantes de los estímulos que funcionan como recompensas.

## **2. Sistemas de neurotransmisión implicados en las bases biológicas de las recompensas y el reforzamiento.**

El desarrollo del conocimiento en el campo de la farmacología y la fisiología impulsó el estudio de las bases biológicas del reforzamiento. A finales de los 70's y durante la década de los 80's hubo un amplio desarrollo en el estudio de los receptores; durante estos años se aplicó la tecnología de recombinación al análisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y se generó un amplio conocimiento de los receptores de dopamina (Gingrich y Caron, 1993; Vallone, Picetti y Borreli, 2000).

Con la utilización de la tecnología de recombinación al ADN se pudieron caracterizar funcionalmente dos tipos de receptores de la dopamina, el D1 y el D2. El receptor D1 fue caracterizado porque se observó que es responsable de la estimulación de la adenililciclase (AC) y porque tiene una baja afinidad con el neuroléptico butirofenona. Por su parte, el receptor D2 inhibe la AC y posee alta afinidad por las butirofenonas y benzamidas sustituidas.

Posteriormente a estos primeros análisis, se clonó el receptor D2 en el ADN del cerebro de la rata (Gingrich y Caron, 1993); con esta clonación se determinó a la familia D2 que incluye los receptores D2, D3 y D4 (Vallone, Picetti y Borreli, 2000). El receptor D1 se clonó en varios laboratorios utilizando la reacción de la polimerasa en cadena (Gingrich y Caron, 1993). Con este proceso de clonación se pudo caracterizar a la familia D1 que comprende a los receptores D1 y D5 (Vallone, Picetti y Borreli, 2000).

Actualmente se han involucrado a más neurotransmisores en el estudio de las bases biológicas de las recompensas, pero junto con la dopamina, los opioides péptidos son las moléculas más estudiadas. Los péptidos son las cadenas más pequeñas de aminoácidos, con sólo de 2 a 10 residuos de aminoácidos (Ganong, 2000). Los aminoácidos conocidos como opioides péptidos adquirieron su nombre porque se descubrió que la acción de los opiáceos exógenos, como son la heroína y la morfina, están relacionados estructuralmente con un grupo de receptores en las membranas celulares. La primera vez que se mostraron sitios específicos de acción para opiáceos exógenos, utilizando la tecnología de recombinación de ADN, fue en fracciones subcelulares del cerebro de ratones (Goldstein, Lowney y Pal, 1971). Años después se mostró que ocurre actividad celular relacionada con los opiáceos exógenos (Terenius y Wahlstrom, 1974). Investigaciones posteriores lograron aislar y caracterizar a los opioides endógenos, reconociendo entre ellos: las encefalinas (Hughes, Smith, Kosterlitz, Fothergill, Morgan y Morris, 1975), las endorfinas (Bradbury, Feldberg, Smyth y Snell, 1976) y las dinorfinas (Goldstein, Fischli, Lowney, Hunkapiller y Hood, 1981). El reconocimiento de los ligandos naturales de los opioides endógenos ayudó a reconocer los receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$  (Snyder y Childers, 1979). En la actualidad, el área de investigación de los ligandos y receptores de los opioides es mucho más amplio, se han encontrado más subtipos de opioides péptidos, y todavía no se sabe si cada uno de ellos actúa en los receptores ya conocidos ( $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ ), o en otros receptores que aún no se han caracterizado (Ganong, 2000; Yeomans y Gray, 2002).

La identificación de los ligandos y receptores relacionados con la dopamina y los opioides endógenos propició que se diseñaran fármacos agonistas y antagonistas apropiados para estos receptores. Los fármacos de diseño revolucionaron las prácticas clínicas para tratar enfermedades como la esquizofrenia, el mal de Parkinson y las adicciones a la cocaína, heroína, morfina y alcohol (Ganong, 2000). Además de sus aplicaciones terapéuticas, los fármacos de diseño comenzaron a ser útiles para evaluar el papel funcional de los neurotransmisores y de los

circuitos cerebrales que están involucrados en los procesos conductuales relacionados con la obtención de las recompensas (Ganong, 2000; Gingrich y Caron, 1993; Snyder y Childers, 1979; Vallone, Picetti y Borrelli, 2000; Wise, 1994).

### **3. La “hipótesis del reforzamiento” concebida como el Modelo General Anhedónico (MGA).**

Los estudios pioneros que utilizaron antagonistas a la dopamina en modelos animales con fines experimentales fueron de Wise y colaboradores. Ellos mostraron que la pimozina reduce el número de respuestas emitidas en situaciones operantes que son mantenidas por estímulos naturales como la comida y el agua (Fouriezos, Hansson y Wise, 1978; Fouriezos y Wise, 1976; Gray y Wise, 1980; Wise, Spindler, de Wit y Gerber, 1978), estos hallazgos sugieren que “la pimozina bloquea la cualidad recompensante de la comida” (traducción al castellano de un párrafo textual de Wise, 1994). El dato importante en los hallazgos de Wise fue que los animales tratados con pimozina disminuyeron sus respuestas a lo largo de la sesión. A este fenómeno le llamaron “un efecto de extinción”, por la similitud que presenta con una extinción operante.

Posteriores estudios mostraron que las curvas de “extinción” inducidas con antagonistas a la dopamina también se observan cuando la conducta operante es mantenida con estimulación eléctrica intracraneal (Wise, 1978) y drogas estimulantes como la cocaína (Caine y Koob, 1994) y las anfetaminas (Yokel y Wise, 1978).

Los hallazgos anteriores se relacionaron con “la hipótesis del reforzamiento”, propuesta originalmente por Olds y Milner (1954). En un principio, ésta hipótesis fue planteada para explicar los mecanismos que subyacen a la auto-estimulación eléctrica intracraneal; con los hallazgos de Wise y cols, esta hipótesis se extendió para dar explicaciones a la conducta operante mantenida con estímulos naturales (agua, comida y sexo) y con drogas de abuso (p. e. cocaína, heroína y morfina). Actualmente, debido a que “la hipótesis de reforzamiento” se ha utilizado para explicar todos los fenómenos relacionados con el reforzamiento positivo es referida como el Modelo General Anhedónico (Salamone y Correa, 2002).

Así pues, el apoyo que tuvo la tesis de Wise y cols para indicar que los antagonistas a la dopamina bloquean las cualidades recompensantes de los estímulos se basó en las reducciones de la tasa operante durante las sesiones experimentales. Sin embargo, la similitud entre una extinción operante y una “extinción” inducida con neurolépticos se ha cuestionado en diversas ocasiones. Se sabe que ambas ejecuciones difieren en términos cuantitativos y cualitativos (véase las revisiones de Barbeau, 1974; Berridge y Robinson, 1998; Salamone y Correa, 2002; Salamone, Cousins y Snyder, 1997).

### **3. 1. Evidencia de la afectación motora como parte del “efecto de extinción”.**

Wise (1982) propuso, apoyado en la “hipótesis del reforzamiento”, que el decremento de la tasa de respuestas bajo el efecto de antagonistas a la dopamina es similar a la extinción operante. Sin embargo, una extinción de respuestas basada en un procedimiento operante se caracteriza por tener tasas locales altas al inicio de la sesión, que son usualmente más altas que la línea base (explosiones de respuesta), y un decremento gradual de respuestas durante el resto de la sesión (Skinner, 1979). En contraste, cuando se aplican antagonistas a la dopamina, el decremento de respuestas comienza lentamente desde un nivel comparable a la línea base y sobre el curso de la sesión los intervalos entre respuestas se hacen más largos. Así también, los animales bajo esta última condición siguen respondiendo al final de la sesión (Salamone, 1991; Salamone y Correa, 2002).

Por otro lado, se ha mostrado que las “curvas de extinción” inducidas con antagonistas a la dopamina están acompañadas por impedimentos motores. Los datos más sólidos que sugieren impedimentos motores en contra de las curvas de “extinción” provienen de los estudios de Fowler y sus colaboradores (Fowler, Birkestrand, Chen, Moss, Vorontsova, Wang y Zarcone, 2001; Fowler, LaCerra y Ettenberg, 1986; Liao y Fowler, 1990; Walker, Faustman, Fowler y Kazar, 1981). Estos investigadores mostraron que las curvas que caracterizan el decremento de las tasas de respuesta bajo el efecto de los antagonistas a la dopamina presentan patrones de

respuesta muy diferentes a los que produce una extinción operante. Este hallazgo ha sido respaldado analizando las siguientes medidas: las duraciones de respuesta, la fuerza de la respuesta, la extensión y fuerza del lengüeteo, los movimientos coordinados de las patas delanteras y la cabeza, y las conductas adjuntivas relacionadas a la obtención de reforzamiento.

Con estas medidas, Fowler y sus colegas encuentran que en la “extinción” inducida con haloperidol (0.04, 0.08 y 0.16 mg/kg), las presiones a los operandos aumentan en duración en relación con las dosis administradas mientras que en una extinción operante este fenómeno no se observa (las duraciones de las respuestas se muestran uniformes dentro de la sesión: Fowler, LaCerra y Ettenberg, 1986; Fowler, Skjoldager, Liao, Chase y Johnson, 1991; Liao y Fowler, 1990; Walker, Faustman, Fowler y Kazar, 1981). También se encontró que el haloperidol incrementa la fuerza máxima de las respuestas; éste dato se ha interpretado en términos de que los animales pierden tonicidad muscular (Fowler, LaCerra y Ettenberg, 1986; Fowler, Skjoldager, Liao, Chase y Johnson, 1991), mientras que la decamitina, un agente que actúa periféricamente y debilita la tonicidad muscular, no incrementa la fuerza de las respuestas (Fowler, Skjoldager, Liao, Chase y Johnson, 1991).

La duración de los movimientos de las patas delanteras y los de la cabeza, que deben coordinarse para insertarse en un dispositivo para ganar reforzamiento, pierden simultaneidad al ser ejecutadas y se incrementan en duración bajo el efecto del Haloperidol (Fowler, McKerchar y Zarcone, 2005). La decamitina no altera la coordinación ni la duración de ambas respuestas (Fowler, Skjoldager, Liao, Chase y Johnson, 1991). Así también, las extensiones, la ritmicidad y la fuerza del lengüeteo disminuyen con bajas dosis de haloperidol, racloprida, clozapina y olanzapina (Fowler, Mortell, 1992; Levin, Galen y Ellison, 1987).

Estudios que evalúan la actividad motriz en situaciones de campo abierto han mostrado que los antagonistas a la dopamina como la risperidona (0.15 mg/kg) y el haloperidol (0.15 mg/kg) disminuyen la actividad exploratoria (Nowakowska, Chodera, Kus y Rybakowski, 1999).

La disminución en la conducta exploratoria también ocurre bajo el efecto de la clorpromazina, racloprida, sulpirida y clozapina (Simón, Parra, Miñarro, Arenas, Vinader-Caerols y Aguilar, 2000).

En ambientes clínicos los pacientes que padecen Mal de Parkinson, enfermedad que se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas pigmentadas en la sustancia negra (Kaasinen y Rinne, 2002), tienen drásticos efectos en la ejecución de movimientos; presentan movimientos trémulos de manos y mandíbula, dificultad para iniciar la locomoción y torpeza para ejecutar movimientos finos (Blum, Torch, Lambeng, Nissou, Benabid, Sadoul y Verna, 2001; Carlson, 1982). Los estudios realizados con pacientes que padecen Mal de Parkinson han mostrado que las actividades de estas personas disminuyen progresivamente a lo largo del tiempo, tal como sucede con los animales en situaciones de reforzamiento operante (Schwob, 1972 citado en Salamone y Correa, 2002).

Los modelos animales que simulan Mal de Parkinson, por una mutación que inactiva el gen que normalmente activa tiroxina hidroxilasa (Robinson, Sandstrom, Denenberg y Palmiter, 2005), muestran que la no disponibilidad de dopamina afecta severamente a los animales impidiéndoles la ejecución de movimientos (acinesia) y poniendo en riesgo su supervivencia por la incapacidad de alimentarse por si mismos (afagia y adipsia).

Estos hallazgos en conjunto cuestionan la validez de las curvas de “extinción” para explicar el papel funcional de la dopamina en la identificación de las características reforzantes de los estímulos. Asimismo, estos conocimientos apoyan que “el efecto de extinción” está acompañado por impedimentos motores que influyen para que decline la tasa de respuestas.

### **3. 2. Evidencia en contra de la implicación dopaminérgica en las propiedades hedónicas del alimento.**

El descubrimiento de Olds y Milner (1954) generó una amplia área de estudios en las neurociencias. Actualmente es difícil seguir con detalle las diferentes líneas de investigación que se han generado. La prosperidad en el campo de las neurociencias ha generado muchos

conocimientos acerca del cerebro y la conducta (Nader, Bechara y van der Kooy, 1997; Wise, 1994). Sin embargo, muchos hallazgos se han contrapuesto en sus explicaciones, esto debido a que desde un inicio los conceptos utilizados en las neurociencias no fueron contruidos para describir adecuadamente los fenómenos que se estudian (Berridge, 1996).

Berridge comenta que el hecho de que Olds y Milner encontraran que la estimulación eléctrica intracraneal funcionara como un reforzador para mantener conducta operante, les sugirió que las descargas eléctricas eran “placenteras” o “gustadas” debido a que los animales trabajan para obtener dicha estimulación. Esta creencia se fortaleció con las teorías tradicionales de la motivación, las cuales asumieron que el gusto es únicamente cuantificable por reportes verbales (con humanos) o por la reducción de “drives” que se manifiesta en la obtención e ingesta de alimento en animales (Berridge, 2003; Berridge y Robinson, 1998).

Asimismo, los reportes verbales como prueba de una experiencia subjetiva del gusto han sido la “prueba maestra” para valorar recompensas con humanos. Esta creencia ha negado la posibilidad de que se pueda estudiar directamente el gusto por el alimento sin referentes conductuales verbales, de “trabajo” o de búsqueda (Berridge, 1996). Berridge sugiere que se puede evaluar el gusto independientemente de la conducta de búsqueda de alimento, incluso con mamíferos inferiores.

Para evaluar el gusto (*liking*), sin hacer referencia a las conductas verbales o de búsqueda de alimento, Berridge (1996; 2000; Berridge y Robinson, 1998) ha desarrollado una interesante línea de investigación a partir de los planteamientos de Steiner (1973). En su planteamiento original, Steiner propuso que las reacciones afectivas (respuestas que indican el valor hedónico o placer) a los estímulos que son palatables (e. g. azúcar, sal, comida) pueden ser expresadas en los movimientos gestuales de los mamíferos (omnívoros principalmente).

En experimentos realizados con humanos recién nacidos, que no han tenido ninguna experiencia de palatabilidad (prueba de alimento), se ha mostrado que estos responden

diferencialmente a las sustancias azucaradas, saladas, ácidas y amargas con patrones gestuales típicos que describen el gusto versus el degusto por estos estímulos (Steiner, 1973, 1974, 1979). Por ejemplo, las expresiones faciales a la sacarosa se caracterizan por movimientos rítmicos de labios y lengua, estos se acompañan de relajaciones musculares de la parte media de la cara. En cambio con la quinina, una sustancia amarga, se observan patrones faciales que muestran contracciones musculares de frente y ojos, los movimientos de los labios y la lengua son descoordinados, mostrando en conjunto una boca semiabierta que se acompaña de movimientos de la cabeza a los lados y hacia atrás (Berridge, 2000).

Berridge y su equipo sugieren la existencia de un mecanismo neurobiológico que es característico del deseo (*wanting*). La comida por su palatabilidad, a partir del sustrato del gusto (*liking*), influye en la conducta porque ésta funciona como recompensa mediante un proceso de incentivo. Una vez aprendidas las contingencias de reforzamiento, a partir del sustrato biológico del gusto, el proceso de incentivo genera conductas dirigidas a la meta que pueden ser independientes de las cualidades reforzantes de las recompensas. Con la lógica anterior, las conductas dirigidas a la obtención de comida no son un proceso de reducción de necesidad (*drives*); constituyen un proceso de búsqueda del incentivo porque se aprende a interactuar con el estímulo recompensante, en este caso la comida (Berridge, 1996; Berridge, 2000). En este proceso de aprendizaje del incentivo, Berridge y colaboradores sugieren que el núcleo accumbens y el área tegmental ventral (ATV) son los sustratos biológicos para el deseo o la búsqueda de los estímulos que funcionan como recompensas (véase el capítulo 6).

### **3. 3. Problemas en la interpretación de los estudios que evalúan la implicación dopaminérgica en las propiedades hedónicas del alimento.**

Existen tres distintas perspectivas para explicar o describir las estructuras y circuitos cerebrales que median los procesos psicológicos, y generalmente, los significados de dichas mediaciones pueden confundirse (Para una detallada descripción véase a Berridge, 2003). Los tres conceptos de mediación son los siguientes:

1). **La mediación como un marcador neuronal.** Esta mediación se concibe como un correlato o consecuencia cerebral de un proceso psicológico (Berridge, 2003); por ejemplo, la correlación que se observa entre la obtención de reforzamiento y la actividad neuronal (Lewy y Seiden, 1972). Bajo esta concepción se pueden evaluar los patrones de activación neuronal ante la presencia de estímulos reforzantes, aversivos o novedosos (Carelli y Ijames, 2001; Hernandez y Hoebel, 1988; Schultz, Tremblay y Hollerman, 2000). Las investigaciones que han evaluado la actividad de dopamina con técnicas como el voltímetro y la micro-diálisis han mostrado que las ejecuciones de conducta operante mantenida con reforzamiento positivo (comida) son acompañadas por incrementos en la liberación de dopamina en el Núcleo Accumbens (McCullough, Cousins y Salamone, 1993; Salamone, 1996; Salamone, Kurth, McCullough, Sokolowski y Cousins, 1993).

Muchos estudios han examinado la actividad dinámica de la dopamina en el Núcleo Accumbens durante la ejecución de conducta instrumental mantenida con reforzamiento positivo. En general, se ha observado que la liberación de dopamina en el Núcleo Accumbens incrementa cuando los organismos presionan palancas para obtener comida (Kiyatkin y Gratton, 1994; Kosobud, Harris y Chapin, 1994). También se ha registrado que ocurre alta actividad cerebral en la corteza prefrontal relacionada con la liberación de dopamina durante la interacción con video juegos (Panksepp, 2000) y durante situaciones donde se obtiene dinero (Thut, Schultz, Roelcke, Nienhusmeier, Missimer, Maguire y Leenders, 1997).

Otros estudios sugieren que los estímulos positivos por sí mismos no instigan la liberación de dopamina en el Núcleo Accumbens, o en el área ventral tegmental (Salamone, Cousins y Snyder, 1997). Existe evidencia de que el sistema dopaminérgico se activa en niveles altos con estímulos que predicen la presentación de la comida (condicionales), más que con la comida misma (Blackburn, Phillips, Jakubovic y Fibiger, 1989; Simansky, Bourbonais y Smith, 1985).

Otros hallazgos muestran que durante las sesiones instrumentales mantenidas con reforzamiento positivo la actividad de dopamina en el Núcleo Accumbens sólo incrementa durante el periodo de entrenamiento inicial de la tarea, o cuando la presentación de la comida es novedosa o impredecible (Mirenowicz y Schultz, 1994; Schultz, Tremblay y Hollerman, 2000). Además, esto se ha observado con ratas que han sido privadas de comida o de líquidos (Bassareo y Di Chiara, 1997; Wilson, 1995).

Otros estudios indican que si el estímulo positivo se presenta regularmente y sin señal, los niveles de dopamina no se alteran (Ljungberg, Apicella y Schultz, 1992). También existe evidencia de que la actividad de dopamina en el Núcleo Accumbens presenta oscilaciones bifásicas durante el curso de las ejecuciones instrumentales; al inicio de las respuestas instrumentales se caracteriza por un incremento en la actividad de dopamina, pero cuando el organismo empieza a recibir reforzadores (usualmente comida o agua) se observa un decremento en la actividad neuronal de la dopamina o en su liberación (véanse las revisiones de Ikemoto y Panksepp, 1999; Salamone 1996; Salamone, Cousins y Snyder, 1997; Salamone y Correa, 2002). Esto también se ha observado con reforzadores no convencionales como la cocaína (Carelli y Ijames, 2001; Ito, Dalley, Howes, Robbins y Everitt, 2000; Parsons, Koob y Weiss, 1995).

Por otro lado, la actividad de dopamina en el Núcleo Accumbens no covaría específicamente con la presentación de reforzadores positivos. La covariación también ocurre en

situaciones experimentales donde se programa un estímulo aversivo (Salamone, 1994), o cuando el organismo ha sido sometido a una situación estresante (King, Zigmond y Finlay, 1997).

Los experimentos donde se han registrado la actividad de dopamina en presencia de estímulos positivos, aversivos y novedosos han mostrado que la “función” de la dopamina no esta relacionada con la “detección” de las propiedades reforzantes de los estímulos, tal como lo sugiere el Modelo General Anhedónico. Por esta razón han surgido otras hipótesis, basadas en la teoría del incentivo (Bindra, 1968), las cuales sugieren que la dopamina subyace al establecimiento de relaciones estímulo-estímulo que son importantes para la conducta dirigida a la meta.

2). **La mediación como causa necesaria.** Esta mediación implica la existencia de sistemas o áreas cerebrales que son necesarios para que ocurra un proceso psicológico o conductual (Berridge, 2003). Con esta lógica de trabajo se inducen lesiones en áreas específicas del cerebro y se observan sus efectos sobre la conducta. Por ejemplo, se ha encontrado que las lesiones en el globo pálido interrumpen drásticamente la ingesta de comida (Berridge y Cromwell, 1999).

3). **La mediación como causa suficiente.** Esta última mediación sugiere que un evento neuronal es suficiente para causar o generar un proceso conductual o psicológico (Berridge, 2003). Un ejemplo de evaluación de la mediación como causa suficiente es el estudio de Pecifia y Berridge (2000). Estos investigadores mostraron que las neuronas opioidérgicas en la corteza del núcleo accumbens, al ser estimuladas con microinyecciones de morfina, son causa suficiente del incremento en las reacciones afectivas positivas que caracterizan el “gusto” por los estímulos (*liking*).

**El gusto (*liking*) y el deseo (*wanting*), dos procesos que pueden estar o no relacionados.**

Basándose en la distinción “gusto” versus “deseo”, Berridge y sus colaboradores han mostrado que el gusto no está relacionado con los circuitos que involucran a la dopamina. Por ejemplo, la

anfetamina, un agonista de la dopamina que se esperaba aumentara el gusto por los estímulos, no lo hace. Este hallazgo se ha observado cuando se utilizan microinyecciones de anfetamina en el núcleo accumbens, y cuando se sensibiliza el sistema mesolímbico con la administración repetida de esta droga (Robinson y Berridge, 1993). Lo que sí ocurre con la sensibilización inducida con anfetaminas es el aumento de la conducta de búsqueda de alimento (Peciña, Cagniard, Berridge, Aldridge y Zhuang, 2003).

En pocas ocasiones se ha encontrado que los antagonistas a la dopamina afectan el gusto por los alimentos (Baker, Shah, Sclafani y Bodnar, 2003; Leeb, Parker y Eikelboom, 1991). Un dato importante en contra de estos hallazgos es el hecho de que la conducta de beber sustancias azucaradas bajo el efecto de los antagonistas a la dopamina muestran que la supresión del beber esta acompañada de disfunciones motrices (Salamone y Correa, 2002). Los estudios que miden ritmicidad, eficiencia, extensión y fuerza del lengüeteo (Fowler, Mortell, 1992; Levin, Galen y Ellison, 1987) también sugieren problemas motores en la conducta de beber. En resumen, no hay información contundente que muestre que los antagonistas a la dopamina afectan el gusto por los alimentos. Por otro lado, Larry Stein (1983) propuso que los opioides endógenos están más relacionados con el “placer o el gusto” que la dopamina. De acuerdo con ésta sugerencia, Berridge y sus colaboradores han encontrado que los circuitos que involucran a los opiáceos y las benzodiazepinas están relacionados con el gusto (Berridge y Robinson, 1998; Peciña y Berridge, 1996; Peciña y Berridge, 2000).

#### **4. Circuitos neuronales implicados en el gusto (liking) por las recompensas que son palatables.**

Se han encontrado tres circuitos principales que modulan el gusto y la aversión por los estímulos que son orales o palatables. Estos son: 1) la ruta opioide en la concha del núcleo accumbens, 2) la ruta relacionada con los opiodes y el GABA en el pálido ventral, y 3) la ruta de las benzodiazepinas/GABA relacionada con el Núcleo Parabraquial.

Los circuitos neuronales-sensoriales que hacen posibles las sensaciones de palatabilidad o degustación se originan en los receptores de la lengua por medio de los nervios craneales (Berridge, 2003; Gilbertson, Damak y Margolskee, 2000; Steiner, Glaser, Hawilo y Berridge, 2001; Yamamoto, 2003). Las vías neuronales de los nervios craneales continúan hacia el Núcleo Parabraquial localizado en la parte superior del Puente de Valerio y estas se diversifican a través de la concha del núcleo acumbens, el pálido ventral y el área tegmental ventral (Ragnauth, Moroz y Bodnar, 2000; Yamamoto, 2003).

Estas rutas que están altamente relacionadas con los opioides endógenos, el GABA y las benzodiazepinas no tienen mucha afinidad con la actividad directa de la dopamina. Se sabe que la dopamina junto con los opioides endógenos, el GABA y el glutamato, es más importante en la vía mesolímbica y en la corteza prefrontal (Balleine, 2005; Tzschentke, 2001).

**La concha del núcleo Acumbens y su mediación como causa suficiente en el gusto.** Se ha encontrado que los opiodes endógenos median el gusto y el deseo por los estímulos que funcionan como recompensas (Giraud, Billington y Levine, 1998; Khaimova, Kandov, Israel, Cataldo, Hadjimarkou y Bodnar, 2004; McDonald, Billington y Levine, 2004; Ragnauth, Moroz y Bodnar, 2000). La ruta opioide, que está relacionada con la porción caudal medial de la concha del núcleo Acumbens, es una causa suficiente para incrementar las reacciones de gusto por los estímulos (Berridge, 2003). Las microinyecciones de morfina en la concha del núcleo accumbens causan incrementos de las reacciones afectivas positivas, más de las que normalmente muestra una rata (sin morfina) cuando prueba sustancias azucaradas (Peciña y Berridge, 2000). Las drogas agonistas, que actúan en receptores opioides, incrementan las reacciones de gusto por los alimentos y también incrementan la ingesta de comida (Zhang y Kelley, 2000). Incluso, se ha encontrado que opiodes agonistas que actúan en receptores  $\mu$  incrementan la ingesta de comida en ratas saciadas cuando son inyectas en la corteza del núcleo Acumbens (Ragnauth, Moroz y Bodnar, 2000).

Las inyecciones periféricas de morfina también incrementan el gusto (Doyle, Berridge, Gosnell, 1993; Rideout y Parker, 1996, Yamamoto, 2003). Se ha mostrado que las inyecciones subcutáneas de morfina suprimen las reacciones aversivas a la quinina (Parker, Maier, Rennie y Crebolder, 1992). Este último hallazgo sugiere que las drogas que actúan en el sistema opioide cambian las reacciones ante los estímulos, haciendo más “placenteros” a los estímulos apetitivos y menos displacenteros a los estímulos aversivos (Berridge, 2005).

Por otro lado, las drogas que bloquean receptores opioides como la naltrexona y la naloxona hacen a los estímulos, que normalmente son “placenteros”, menos apetitivos (Parker, Maier, Rennie y Crebolder, 1992). También se ha encontrado que el incremento de la ingesta de comida, inducido por agonistas opioides, es bloqueado con naltrexona (Ragnauth, Moroz y Bodnar, 2000). Con humanos que tienen problemas de sobrepeso, se ha encontrado que la naloxona reduce la ingesta de azúcares y grasas. Los informes verbales de las personas que son tratadas con naloxona indican que éstas perciben a los alimentos como menos gustados o menos placenteros (Drewnowski, Krahn, Demitrack, Nairn y Gosnell, 1995).

La mediación de los opiáceos en los efectos de las benzodiazepinas aún no se conoce a profundidad (Yamamoto, 2003). Se ha encontrado que el diazepam incrementa el gusto por las sustancias azucaradas, y colateralmente, un bloqueador opioide como la naltrexona elimina este incremento (Richardson, Reynolds, Cooper y Berridge, 2005; Yamamoto, 2003). Se ha sugerido que los agonistas del GABA, como son las benzodiazepinas, incrementan el gusto por el alimento a través de la relación que tiene el GABA con la dopamina. El GABA es el regulador natural de la dopamina, y por otro lado, se sabe que la dopamina esta relacionada con la activación de los opioides endógenos (Balleine, 2005; Berridge, 2003; Bozarth, 1994; Yeomans y Gray, 2002).

**El Núcleo Parabraquial y su mediación como causa suficiente en el gusto.** Otro circuito importante, caracterizado como causa suficiente (Berridge, 2003) para incrementar las reacciones positivas afectivas es el núcleo Parabraquial. Este núcleo se localiza cerca de la parte superior del puente de Valerio. En este núcleo Parabraquial actúan los antagonistas gabaérgicos (Higgs y Cooper, 1996; Peciña y Berridge, 1996; Peciña y Berridge, 2000). Se ha encontrado que en esta región las microinyecciones de diazepam aumentan las reacciones afectivas positivas hacia los azúcares (Söderpalm y Berridge, 2000), y que éste es el mejor sitio para incrementar el deseo (la búsqueda o el *wanting*) por los estímulos placenteros (Higgs y Cooper, 1996).

**El Pálido Ventral y su mediación como causa necesaria en el gusto.** El pálido ventral, un área inmediatamente adyacente al hipotálamo, está fuertemente asociado a las reacciones afectivas del gusto y la aversión (Berridge, 2003; Berridge y Robinson, 1998). En estudios con ratas, donde se evalúan estímulos apetitivos y aversivos, se ha mostrado que al destruir las células del Pálido Ventral los sujetos pierden la capacidad de responder apropiadamente a las sustancias azucaradas, y lo hacen como si estos estímulos fueran aversivos (Berridge, 1996; Cromwell y Berridge, 1993). En el Pálido Ventral existen terminales dopaminérgicas, pero se ha encontrado que las neuronas opioérgicas son las que regulan el gusto y el deseo en esta área. Los fármacos como la naloxona y la naltrexona que bloquean los receptores opiodes en el Pálido Ventral, inducen una aversión más marcada a los lugares que fueron apareados con estímulos aversivos y por otro lado atenúan las preferencias a los lugares que fueron condicionados a la obtención de la cocaína (Skoubis y Maidment, 2003).

##### **5. Implicación de los antagonistas opioides en la conducta de ingesta (el consumo de reforzadores).**

Los estudios que evalúan las conductas relacionadas con la autoadministración de drogas estimulantes han mostrado que el valor recompensante de las drogas (Bozarth, 1994; Yamamoto, 2003; Wise, 1994) y el sexo (Agmo y Berenfeld, 1990) depende de la actividad conjunta de los ligandos opioides y de la dopamina. Sin embargo, los mecanismos celulares de la dopamina en

conjunción con los opioides aún no se han entendido del todo (Bozarth, 1994; Herz, 1998; Yeomans y Gray, 2002).

Por un lado, Berridge y cols han mostrado que las reacciones gestuales, que son características del gusto, pueden ser aumentadas con la aplicación de un agonista como la morfina. También se ha mostrado que la naloxona disminuye dichas respuestas (Ragnauth, Moroz y Bodnar, 2000). No obstante la información anterior, en ambientes clínicos donde se utilizan antagonistas opioides, la disminución de la ingesta de comida y alcohol no ha mostrado la misma claridad (Balleine, 2005; Srisurapanont y Jarusuraisin, 2005; Yeomans y Gray, 2002). Los estudios con humanos parecen indicar que el antagonismo de los receptores opioides no afecta considerablemente a la palatabilidad, la ingesta de comida y la ingesta de alcohol. Los resultados sugieren que el gusto y el deseo son afectados por un antagonista opioide como la naltrexona o la naloxona únicamente cuando se tiene una historia de alta ingesta de comida (Thompson, Welle, Lilavivat, Penicaud y Campbell, 1982, Rolls, Kim, McNelis, Fischman, Foltin y Moran, 1991); esto también sucede con pacientes que ingieren altas cantidades de alcohol (McCaul, Wand, Eissenberg, Rohde y Cheskin, 2000; Volpicelli, Alterman, Hayashida y O'Brien, 1992; Weinrieb y O'Brien, 1997).

#### **6. Implicación del antagonismo dopaminérgico en la búsqueda de las recompensas.**

Los estudios coherentes con el Modelo General Anhedónico (MGA) han puesto énfasis en el núcleo accumbens y en el papel funcional de la dopamina en la modulación de las propiedades de las recompensas. El MGA sugiere que los antagonistas a la dopamina “quitan lo bueno” de la comida o que disminuyen el valor hedónico de las recompensas (Salamone y Correa, 2002). Se sabe que esto no ocurre, Berridge y sus colaboradores han mostrado que el gusto no está relacionado con los circuitos de dopamina; sus estudios indican que el gusto esta más relacionado con la ruta de los opioides y con las benzodiacepinas que actúan a través del GABA (Berridge, 2003; Berridge y Robinson, 1998; Pecifia y Berridge, 1992).

La hipótesis de la dopamina y su función en el reforzamiento, como se mencionó anteriormente, se enfocó al estudio de los efectos de los antagonistas sobre “las cualidades reforzantes” de los estímulos recompensantes (positivos); y su principal apoyo fue el decremento en la tasa de respuestas, llamado “el efecto de extinción”. El énfasis en el núcleo accumbens y en “el efecto de extinción” propicio que se descuidaran otras áreas del cerebro y otros aspectos de la conducta que están involucrados en el proceso de reforzamiento. Se sabe ahora que el núcleo accumbens, el área tegmental ventral y la corteza prefrontal son importantes para los aspectos motores y de activación (*arousal*) que están relacionados con la obtención del reforzamiento (Nader, Bechara y van der Kooy, 1997; Salamone y Correa, 2002, Schultz, 1998). Asimismo, estas áreas cerebrales están caracterizadas por una alta actividad dopaminérgica (Tzschentke, 2001). Este conocimiento parece importante porque el Modelo General Anhedónico asumió que la dopamina en el núcleo accumbens es un mediador o “interfase” en la emisión de conducta instrumental. Aun cuando se sabe que la dopamina no está relacionada directamente con el placer o el gusto por las recompensas, el proceso de reforzamiento sigue siendo un proceso complejo donde se involucran mecanismos de aprendizaje, funciones motoras-perceptivas y cognitivas (Ikemoto y Panksepp, 1999; Salamone y Correa, 2002).

Las teorías actuales que analizan el papel funcional de la dopamina en el proceso de reforzamiento están influidas por la teoría del incentivo (Bindra, 1978); estas sugieren que la función de la dopamina está relacionada con el proceso de activación y mantenimiento de la conducta de búsqueda de reforzamiento. La teoría del incentivo propuesta originalmente por Bindra, que comprende estados afectivos y cognitivos, ha sido retomada por diferentes investigadores (Bassareo y Di Chiara, 1997; Berridge, 2003; Dickinson y Balleine, 1994; Ikemoto y Panksepp, 1999).

Las variantes contemporáneas de la teoría del incentivo sugieren que la conducta instrumental está controlada por mecanismos de hábito-respuesta y por procesos dirigidos a la

meta que involucran la detección y evaluación de las propiedades recompensantes de los reforzadores. Por ejemplo, Balleine sugiere que hay dos tipos de aprendizaje: de contingencia y de incentivo. Dos áreas cerebrales han sido consideradas como importantes en esta teoría: la corteza prefrontal, involucrada en el aprendizaje de la contingencia, y la corteza insular, involucrada en el aprendizaje del incentivo (evaluación). Por su parte, la teoría elaborada por Pankseep pone énfasis en las “expectativas” hacia los estímulos, sugiriendo que las conductas de aproximación a la meta (escalar, caminar, presionar palancas etc.) están relacionadas con la capacidad de los organismos para reconocer los estímulos ambientales y para discriminar distintas formas de señales exteroceptivas relacionadas con las recompensas (Ikemoto y Pankseep, 1999; Schultz, 1998).

La teoría del incentivo (error de la señal) propuesta por Schultz (1998) se distingue de otras teorías del incentivo porque pone énfasis en la actividad de dopamina en el área tegmental ventral (ATV). Esta teoría del incentivo sugiere que el ATV es una “interfase” que detecta relaciones estímulo-estímulo, las cuales son relevantes para “aprender” las contingencias de reforzamiento, y por consiguiente, para actuar hacia las recompensas cuando estas son aprendidas.

Por su parte Berridge y Robinson (1998) han argumentado, basándose en la distinción de gusto versus deseo, que el sistema mesolímbico y la corteza prefrontal son las áreas mediadoras del deseo más que del gusto. Consistentes con ésta tesis, en un estudio realizado por Pecifia, Cagniard, Berridge, Aldridge y Zhuang (2003), se encontró que los ratones mutantes que son hiperdopaminérgicos son más susceptibles de iniciar conductas relacionadas con la obtención de sustancias azucaradas. El hallazgo es importante porque los ratones no presentaron incrementos en las reacciones de gusto y en cambio si manifestaron una alta actividad de búsqueda de reforzamiento.

## **7. Paradigmas de elección para el estudio de la búsqueda de alimento y de la preferencia.**

Los procedimientos operantes que simulan búsqueda de alimento han sido útiles para evaluar diversos factores involucrados en la conducta de elección. Con estos métodos se ha manipulado la cualidad de la comida que funciona como reforzador (Green y Estle, 2003; Heyman, 1983), la cantidad o tamaño de la comida como reforzador (Baum y Rachlin, 1969; Killeen, 1982) el costo de respuesta (Baum y Aparicio, 1999), la frecuencia de reforzamiento (Baum, 1974; Herrnstein, 1961) y la demora para la entrega del reforzador (Mazur, 1986; Mazur, 2000; Richards, Mitchell, de Wit y Seiden, 1997). Dependiendo de la variación en esos parámetros, se ha encontrado que los organismos se inclinan por las alternativas que tienen mayor cantidad de alimento (Baum y Rachlin, 1969; Killeen, 1982), por aquellas que ofrecen una comida más palatable como la sacarina (Frisina y Sclafani, 2002; Yamamoto, 2003) o por aquellas que requieren menor esfuerzo físico para obtener el alimento (Aparicio, 2003; Aparicio, Velasco y Balderrama, 2003; Salamone, Cousins y Bucher, 1994; Velasco, 2002).

Algunos estudios que evalúan el efecto de los antagonistas de la dopamina sobre la conducta de las ratas utilizan situaciones de elección. En estas situaciones experimentales se ofrecen dos tipos de alimento; un alimento preferido y otro menos preferido (Cousins, Sokolowski y Salamone, 1993; Cousins y Salamone, 1994; Salamone, Steinpreis, McCullough, Smith, Grebel y Mahan, 1991). Por ejemplo, Cousins, Sokolowski y Salamone (1993) arreglaron una situación de elección donde se ofreció un alimento preferido (pellas de 45 mg) que estuvo disponible de acuerdo a un programa de razón fija (RF5). El alimento menos preferido fue Purina *chow* de laboratorio colocado permanentemente con acceso libre en otro punto de la cámara experimental. Los estudios basados en este procedimiento experimental han mostrado que en la línea base las ratas manifiestan preferencia por las pellas de alimento, respondiendo regularmente al programa de RF5 y consumen muy poco del alimento menos preferido que está disponible en la caja todo el tiempo. Con esta preparación Cousins, Sokolowski y Salamone

(1993) usaron tres grupos de ratas a las que les inyectaron, por medio de una sonda de micro-diálisis, un agente neurotóxico inhibidor de la dopamina (6-hidroxidopamina) directamente en el núcleo accumbens, en el estriado medio, o en el estriado ventrolateral. Las ratas a las que se afectó el nivel de dopamina en el Núcleo Accumbens se comportaron de manera diferente de su línea base; dejaron de responder en el programa de razón fija que proporcionaba pellas y empezaron a consumir grandes cantidades de Purina chow. Los autores indican que estos resultados se correlacionaron significativamente con una disminución en la actividad locomotora espontánea de las ratas.

Adicionalmente, las reducciones de la dopamina en el estriado medio no afectaron significativamente el nivel de las respuestas en el programa de RF5 asociado con el alimento preferido, ni tampoco afectó el consumo de alimento menos preferido. En contraste, las reducciones de la dopamina en el estriado ventrolateral causaron una disminución en la conducta de responder al programa de RF5, así como el consumo de la Purina chow. En esta última condición, las ratas mostraron también un marcado déficit en la alimentación dentro de sus jaulas hogar; incluso, tuvieron que ser alimentadas manualmente para poder mantener sus pesos.

En otros estudios se ha mostrado que la conducta de presionar palancas para obtener alimento está controlada por *factores motivacionales* (Salamone y Correa, 2002; Salamone, Cousins y Snyder, 1997). Por ejemplo, si se incrementan los requisitos del programa RF5, decrece la adquisición de la comida preferida y aumenta el consumo de la comida menos preferida. Otro estudio indica que si los animales son alimentados antes del experimento se reduce el responder ante el programa RF y decrece la ingesta de comida menos preferida (Salamone, Steinpreis McCullough, Smith, Grebel y Mahan, 1991). Otros estudios han mostrado que los animales, bajo el efecto de supresores del apetito como las anfetaminas y fenfluramina, dejan de consumir ambos tipos de alimento (Cousins, Wei y Salamone, 1994; Salamone, Arizzi, Sandoval, Cervone y Aberman, 2002).

Estos hallazgos han sido utilizados por Salamone y Correa (2002) y Salamone, Cousins y Bucher (1994) para explicar la función de la dopamina. Concretamente, ellos sugieren que los antagonistas a la dopamina desaceleran la excitación característica de la motivación; es decir, los antagonistas a la dopamina originan apatía o anergia hacia los estímulos reforzantes.

El procedimiento con laberinto en T también ha permitido evaluar los efectos de los antagonistas de la dopamina sobre la conducta de elección. En este paradigma, típicamente los organismos tienen que elegir entre un brazo obstruido con una barrera de 44 cm de altura que contiene una alta densidad de comida (cuatro pellas), y otro brazo con una baja densidad de comida (dos pellas) sin barrera. Con esta preparación se ha observado que si se reduce la dopamina en el Nucleo Accumbens, las ratas cambian la preferencia que mostraron en línea base por el brazo obstruido con alta densidad de reforzamiento y eligen en su lugar el brazo no obstruido pero que contiene una baja densidad de reforzamiento (p. ej., Cousins, Atherton, Turner y Salamone, 1996; Salamone, Cousins y Bucher, 1994).

Otros autores como Heyman, Kinzie y Seiden (1986) han utilizado procedimientos de elección basándose en el método de ley de igualación. Heyman sugiere que la ley de igualación permite identificar de manera sistemática los efectos de los neurolépticos sobre la sensibilidad del organismo al mecanismo del reforzamiento. La ecuación de Herrnstein (1961) ha sido ajustada por Baum (1974) para estimar cambios en la sensibilidad del organismo al mecanismo del reforzamiento. Este análisis se apoya en el método de los cuadrados mínimos, el cual establece relaciones entre las distribuciones de respuestas (o tiempos asignados) y las distribuciones de los reforzamientos obtenidos.

Bajo esta perspectiva, Aparicio (1998) utilizó el paradigma de elección con barrera para identificar efectos del haloperidol sobre los sistemas motor y motivacional. Primero, estableció un programa concurrente con dos componentes de intervalo aleatorio de 30 segundos en dos palancas operativas. Una barrera de 15 cm separaba a las dos palancas; para cambiar de una

palanca a otra las ratas tenían que escalar la barrera. En diferentes condiciones se incrementó la altura de la barrera en pasos idénticos de 15 cm hasta que ésta llegó a tener una altura de 75 cm. Con cada altura de la barrera y después de que las ratas habían escalado ésta durante 30 días consecutivos, Aparicio evaluó cuatro dosis de haloperidol vía intraperitoneal. Sus resultados mostraron que el tiempo que las ratas dedicaron a presionar las palancas y el tiempo entre sus respuestas consecutivas incrementó con los aumentos en la dosis de haloperidol. Asimismo, el número de veces que las ratas escalaron la barrera para cambiar de un sitio a otro decreció notablemente en función de la altura de la barrera y de las dosis de haloperidol administradas; las ratas permanecieron más tiempo en cada palanca, hicieron más presiones sobre ellas y obtuvieron más reforzadores cuando se les inyectaron altas dosis de haloperidol o cuando tuvieron que escalar la barrera más alta. En general, los datos de Aparicio (1998) indicaron que el haloperidol afectó el sistema motor, pero no se encontró evidencia que mostrara que esta droga afectara la motivación de las ratas por la comida.

Con un método similar al anterior, Aparicio (1999) realizó otro estudio para evaluar el efecto del haloperidol sobre la sensibilidad al reforzamiento, y así tratar de mostrar posibles efectos de esta droga sobre la motivación de las ratas por el alimento. A diferencia del experimento anterior (Aparicio, 1998), se mantuvo constante la altura de la barrera a 75 cm, obligando a las ratas a escalar ésta para cambiar de una palanca a otra. En las dos palancas, se varió la densidad de comida de acuerdo a dos programas de reforzamiento de intervalo-aleatorio que, en diferentes arreglos, definieron cinco programas concurrentes.

Con cada programa concurrente se evaluaron cuatro dosis de haloperidol. Los resultados mostraron que las presiones de palanca se redujeron con los incrementos en la dosis de haloperidol; sin embargo, la duración del traslado a las alternativas y el tiempo de permanencia en las mismas incrementaron en función de los aumentos en las dosis de haloperidol. Así, Aparicio mostró que el haloperidol afecta a ciertos elementos de la conducta instrumental, como

son las conductas motoras complejas que tienen relación con la iniciación de movimientos y el escalamiento de barreras; sin embargo, los datos no mostraron que el haloperidol afectara la conducta de permanecer en cercanía a las fuentes de reforzamiento (en las dos palancas), ni tampoco que la droga suprimiera totalmente la conducta de presionar las palancas.

Para estimar el efecto de la droga en la sensibilidad del organismo al reforzamiento, Aparicio comparó las pendientes de la ley de igualación antes y después de la inyección de la droga. Los resultados mostraron que el haloperidol redujo la sensibilidad del organismo al reforzamiento; todas las pendientes de la ley de igualación decrecieron con los incrementos en la dosis de haloperidol (Aparicio, 1999).

En estudios más recientes (Aparicio, 2003; Aparicio y Velasco, 2003; Aparicio, Velasco y Balderrama, 2004; Velasco, 2002), se ha mostrado que a pesar de que las ratas disminuyen la emisión total de respuestas bajo el efecto del haloperidol (0.04, 0.08, 0.16 y 0.24 mg/kg), estas siguen manteniendo sus preferencias por las alternativas que proporcionan más reforzamiento. Estos hallazgos sugieren un efecto motor que merma la capacidad de emisión de la conducta, pero que no influye en el "interés" por la ingesta de comida. Los datos son coherentes con la literatura que indica que los antagonistas a la dopamina no afectan las cualidades reforzantes de los estímulos (Berridge, 2003; Pecifia y Berridge, 1996; Salamone y Correa 2002).

### Planteamiento del problema

Las situaciones de elección sirven para evaluar cambios en la distribución de la conducta. Se argumenta que en ellos se puede cuantificar el deseo (*wanting*) o la búsqueda de alimento (Aparicio, 1999; Berridge, 1996). Las situaciones de búsqueda de alimento que arreglan dos o más alternativas de reforzamiento han sido útiles para analizar el efecto de algunos fármacos sobre la conducta de elección y para estudiar los circuitos neuronales involucrados en la motivación y la obtención de recompensas naturales y artificiales. No obstante que las situaciones de elección han mostrado utilidad para evaluar los efectos de los fármacos sobre la conducta, se les ha dado poco valor como procedimientos experimentales que arreglan contingencias de reforzamiento. Los métodos de elección se han utilizado ignorando las variables ambientales que interactúan con la conducta. Salvo algunas excepciones (Salamone y Correa, 2002), el papel funcional de los programas de reforzamiento, el costo de respuesta y la accesibilidad a las fuentes de reforzamiento se han mantenido separados de los efectos farmacológicos o biológicos de las drogas.

Un pionero en dar importancia a los factores ambientales en la evaluación de los fármacos fue Dews (1955), quien mostró que los efectos de las drogas están modulados por las contingencias de reforzamiento. Se sabe que las drogas pueden tener un efecto en la conducta operante bajo ciertas contingencias de reforzamiento, pero otro efecto diferente cuando las condiciones ambientales son manipuladas (Colotla, 1983). Por esta razón, los “sustratos biológicos” (áreas cerebrales y su actividad molecular) involucrados en la conducta de búsqueda de alimento o de cualesquier otro estímulo que funciona como recompensa, bajo un análisis de las contingencias, no pueden ser explicados causal o directamente con circuitos neuronales específicos, ni con estímulos ambientales específicos. La conducta de búsqueda de alimento debe ser estudiada y comprendida en términos de un organismo situado en el ambiente (Borret, Kelly y Kwan, 2000). Bajo este razonamiento, los estudios que evalúan “las bases biológicas de la

conducta relacionadas con las recompensas” tienen que considerar los factores ambientales que interactúan con sus manipulaciones farmacológicas (frecuencia de reforzamiento, la cualidad de los estímulos y la accesibilidad a los estímulos).

Las situaciones de búsqueda de alimento son útiles para evaluar los efectos de las drogas debido a que se puede identificar y evaluar preferencias en términos de las distribuciones de respuestas que corresponden a las contingencias de reforzamiento. Se pueden inducir preferencias por las alternativas de reforzamiento conociendo las variables ambientales que las controlan (Baum, 1974; Baum y Aparicio, 1999; Baum y Rachlin, 1969; Herrnstein, 1961; Killeen, 1982; Mazur, 1986; Mazur, 2000; Richards, Mitchell, de Wit y Seiden, 1997; Yamamoto, 2003).

**Objetivo general.** Basándonos en los hallazgos anteriores, y en la sugerencia de un trabajo previo (Velasco, 2002), el presente estudio tiene como objetivo evaluar las preferencias de ratas Wistar ante dos tipos de reforzadores, dos diferentes costos de respuesta y cuatro probabilidades de reforzamiento bajo el efecto de la naltrexona y el haloperidol.

**Objetivo particular.** Inducir preferencias manipulando las variables ambientales asociadas con el tipo de alimento (Yamamoto, 2003), la frecuencia de reforzamiento (Killeen, 1982) y la accesibilidad a las fuentes de reforzamiento (Aparicio, Velasco y Balderrama, 2004; Aparicio y Velasco, 2003).

**Hipótesis.** Por las características farmacológicas del haloperidol y la naltrexona que se reportan en la literatura, esperamos que tanto la naltrexona como el haloperidol afecten la búsqueda de alimento alterando la ejecución concurrente de las ratas. Se espera que el haloperidol disminuya el número de respuestas a las alternativas de reforzamiento por los impedimentos motores que este induce, pero no se espera que afecte las preferencias de las ratas (respuestas diferenciales a las alternativas), en términos de las ejecuciones que muestren en línea base. La reducción de las respuestas será un indicio de que el haloperidol afectó el sistema motriz. Si las ratas responden

diferencialmente a las alternativas de reforzamiento en términos de la frecuencia, accesibilidad y cualidad de los reforzadores será un indicio de que no cambiaron sus preferencias (deseo).

Se espera que la naltrexona reduzca el número de respuestas dadas a los operandos y que las ratas no muestren la misma preferencia que muestren en línea base. La reducción de las respuestas a los operandos junto con la pérdida de la preferencia será un indicio de que las ratas han perdido el interés por el alimento, tal como se espera por parte de un fármaco que es antagonista del sistema opioide (Parker, Maier, Rennie y Crebolder, 1992; Ragnauth, Moroz y Bodnar, 2000; Yeomans y Gray, 2002).

## Método

### Experimento 1

#### Sujetos.

Se utilizaron ocho ratas macho Wistar de aproximadamente 120 días de edad como sujetos. Las ratas se alojaron individualmente en jaulas hogar en una colonia que se mantuvo en un ciclo de 12 hrs de luz y 12 hrs de oscuridad. Los animales fueron gradualmente reducidos al 85% del peso que mostraron en alimentación libre y se mantuvieron en ese peso a lo largo del experimento.

#### Aparatos.

El paradigma de elección con barrera (Aparicio, 1998, 1999; Aparicio y Cabrera, 2001; Aparicio y Velasco, 2003) se utilizó para evaluar la preferencia de las ratas ante dos tipos de reforzadores (sacarosa y comida) que estaban disponibles en ocho palancas de acuerdo a diferentes programas de intervalo variable; el Cuadro 1 (p. 39) muestra el diseño. La caja experimental (véase la Figura 1A) tenía ocho alternativas de respuesta dispuestas en forma de una cruz. En cada uno de los brazos de la cruz las paredes tenían 110 cm de altura. El piso central de la caja, de 39 cm<sup>2</sup>, que fue el punto de elección estuvo a la altura máxima de las paredes (a 110 cm) y sirvió para unir las ocho alternativas.

Con malla de alambre se construyeron en el piso central de la caja ocho túneles de 19 cm de largo, 9 cm de ancho y 9 cm de altura. Los túneles se arreglaron por pares y se alinearon de acuerdo a los cuatro brazos de la caja experimental para permitir el acceso a ocho áreas de reforzamiento que medían, cada una, 35 cm de largo por 20 cm de ancho. Para que las ratas pudieran descender más fácilmente a las áreas de reforzamiento, en las paredes laterales de cada área, se montaron plataformas de madera a una distancia de 5 cm de la parte posterior de la caja. Las plataformas medían 8 cm de ancho por 15 de largo y fueron colocadas cada 35 centímetros a partir del piso de las áreas de reforzamiento.

En cada una de las paredes frontales de las áreas de reforzamiento se montaron dos palancas retráctiles (MED ENV-112) que requerían una fuerza aproximada de 0.2 N para ser operadas. Arriba de cada palanca, a 4 cm de altura, se montó una luz-estímulo de 24-V DC. Las palancas estaban separadas por una pared de malla de alambre de 35 cm de largo por 110 cm de altura; estas paredes igualaban la altura de todas las paredes laterales. En la parte inferior de la pared que separaba las palancas, había una apertura de 3 cm de ancho y 5 cm de alto que permitía a las ratas obtener alimento (comida, formula A/I ó sacarosa, formula F; ambos de 45 mg, PJ Noyes Co.) de un comedero que era común a las dos áreas de reforzamiento. Así, la comida podía obtenerse desde la izquierda o la derecha de las áreas de reforzamiento que compartían el comedero. La programación de todos los eventos de estímulo y la recolección de los datos se hicieron con una computadora PC (Pentium 486) programada en Turbo Pascal y conectada a una interface (John Bell Electronics).

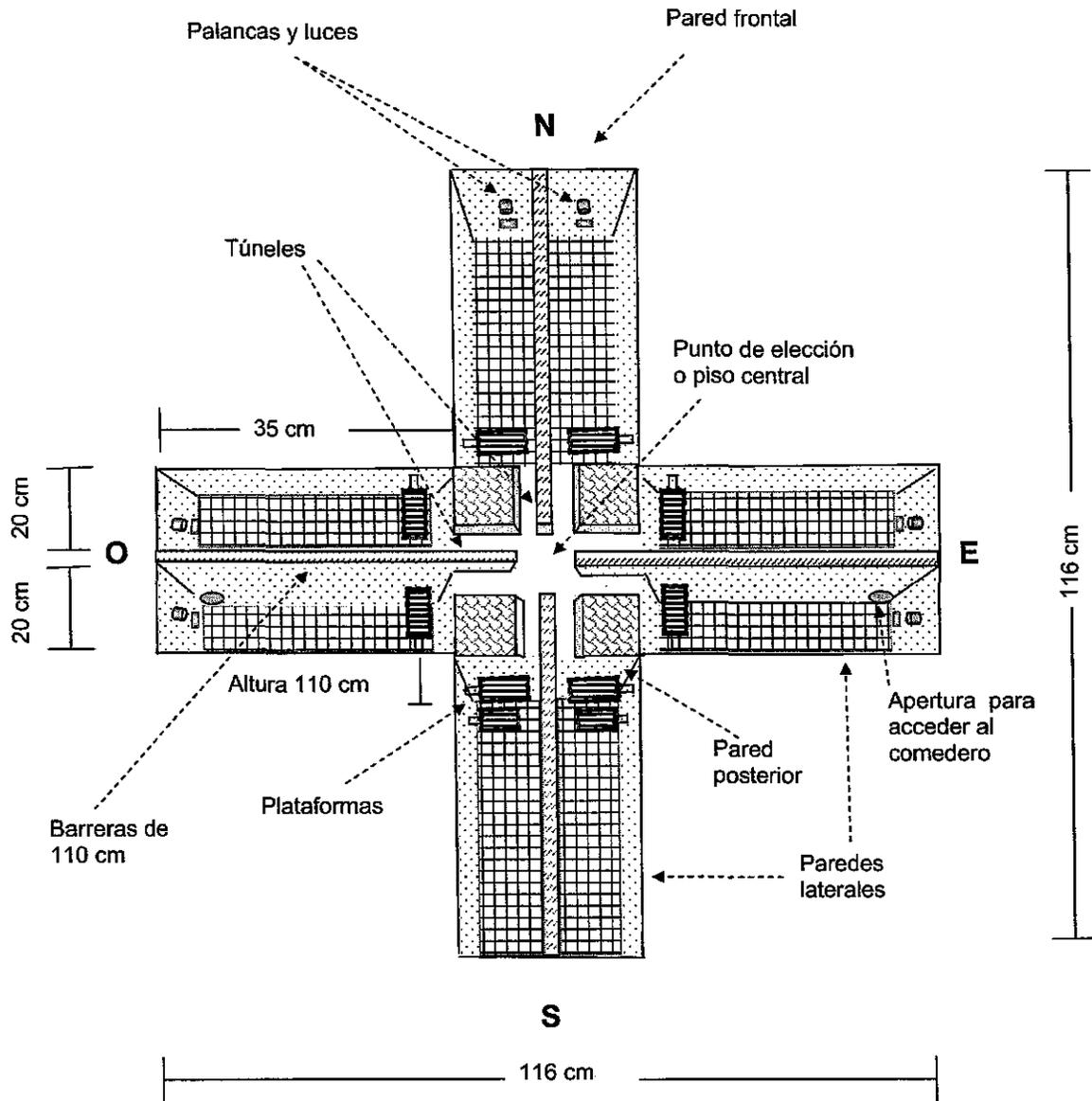


Figura 1A. Caja experimental con ocho palancas. En cada brazo de la caja (cruz) se encuentra una letra que indica el punto cardinal de acuerdo a la orientación en el cuarto experimental.

### Preparación de la droga.

El Haloperidol se obtuvo de los laboratorios de Sigma Chemical Co. (St Louis, MO., EE. UU). Se utilizó una dosis de 0.16 mg/kg y se administró via intraperitoneal 45 minutos antes de las sesiones experimentales. Para preparar la solución de haloperidol en una balanza analítica se pesaron una porción de haloperidol (0.0096 g) y una porción de ácido tartárico como soluto (0.00384 g). La porción de haloperidol se mezcló con la porción de ácido tartárico en un frasco con volumen de 60 ml de solución salina y se homogenizó a baño maría a una temperatura promedio de  $36^{\circ} \pm 2^{\circ}$  durante 30 minutos con agitación magnética constante. En un segundo frasco con 60 ml de solución salina se vertió otra porción de ácido tartárico (0.00384 g), homogenizado a baño maría, para que fuera utilizada como control de los efectos del vehículo y de la inyección. Durante todo el experimento las concentraciones de haloperidol y de ácido tartárico se almacenaron en frascos estériles completamente herméticos y se mantuvieron en refrigeración.

La Naltrexona se obtuvo de los laboratorios de Sigma Chemical Co. (St Louis, MO., EE. UU). Se preparó una concentración de 2.33 mg/ml y se administró 3 mg/kg de peso corporal via intraperitoneal 45 minutos antes de las sesiones experimentales. En frascos de vidrio con capacidad para un volumen de 5 ml, completamente secos y estériles, se vertieron individualmente porciones de 7 mg de naltrexona. Los frascos se sellaron herméticamente y se almacenaron en un refrigerador. Cuando se requirió inyectar a las ratas, se vertieron 3 ml de solución salina en cada frasco. Previa agitación, y estimando el peso para una dosis de 3 mg/kg por rata, cuatro ratas fueron inyectadas con la solución salina que contenía la sustancia activa de la naltrexona.

### Procedimiento.

Entrenamiento. Con todas las paredes y el piso central a una altura de 110 cm (véase la Figura 1A), en las ocho palancas de la caja experimental se programó un reforzamiento continuo (RF1)

que se mantuvo en operación hasta que las ratas respondieron consistentemente en todas las palancas. Después de esto, el reforzamiento continuo se sustituyó por un programa de intervalo variable 20 segundos (IV 20) que permaneció vigente por ocho sesiones consecutivas de una hora cada una. A partir de la novena sesión, el valor del IV se cambió de 20 a 200 segundos (IV 200), permaneciendo así por ocho sesiones más de la misma duración. Al finalizar esto, el experimento dio inicio.

Todas las sesiones duraron una hora y se realizaron de lunes a domingo. Cada sesión iniciaba con las palancas operativas insertadas dentro de las ocho áreas de reforzamiento y las luces arriba de éstas encendidas. Para variar la densidad de alimento en las ocho palancas se arregló un programa concurrente con componentes de intervalo aleatorio. Los valores de los componentes (300, 600, 1400 y 700 segundos) se repitieron 2 veces, una por cada tipo de alimento: en las palancas 1, 2, 3 y 4 que tenían pellas de la fórmula A/I (comida) y en las palancas 5, 6, 7 y 8 que proporcionaron pellas de la fórmula F (sacarosa). Véase el diseño en el Cuadro 1, (p. 39).

En todas las palancas, los valores de los programas de intervalo aleatorio (IA) representaron el promedio de 100 intervalos que la computadora utilizó para asignar la disponibilidad de los reforzadores dependiente de la respuesta de presionar la palanca. Los IA se mantuvieron en las palancas por 90 sesiones consecutivas. Después de esto, en un periodo de seis semanas se evaluaron la dosis de haloperidol (0.16 mg/kg) y la de naltrexona (3 mg/kg). Para balancear el efecto de los fármacos, en las tres primeras semanas se inyectaron a cuatro ratas con haloperidol y a las otras cuatro con naltrexona. En las siguientes tres semanas este procedimiento se invirtió; las ratas que fueron inyectadas con haloperidol fueron inyectadas con naltrexona y las ratas que primero fueron inyectadas con naltrexona se inyectaron con haloperidol. Los martes de cada semana se administró a las ratas una solución salina y los viernes se les inyectó el

haloperidol o la naltrexona, según el orden de las semanas descrito anteriormente; los demás días de la semana no se inyectó ninguna solución a las ratas.

## **Experimento 2.**

### Sujetos

Las mismas ocho ratas que participaron en el Experimento 1 sirvieron como sujetos en el Experimento 2. El segundo experimento inició 4 días después de haber finalizado el primer experimento, pero las ratas fueron inyectadas 60 días después de un periodo de línea base.

### Aparatos

El mismo aparato que se utilizó en el Experimento 1 se utilizó en el Experimento 2 para evaluar las preferencias de las ratas ante dos requisitos de traslado, 75 y 110 cm, que permitieron el acceso a una mezcla de alimento compuesta de pellas fórmula A/I (comida) con pellas fórmula F (sacarosa). Véase el diseño en el Cuadro 2, (p. 40). La principal diferencia para el Experimento 2 fue que las paredes de dos brazos de la caja, localizados en los puntos cardinales este y sur, tenían una altura de 75 cm. Los otros dos brazos de la caja, localizados en el norte y oeste, tenían paredes de 110 cm de altura. El piso central de la caja experimental, a diferencia del Experimento 1, estuvo distribuido en las dos alturas de las paredes (75 y 110 cm). Para que ambas partes del punto de elección permitieran el acceso a las ocho alternativas de reforzamiento, las paredes de 75 y 110 cm de altura se unieron con una pared de malla de alambre que tenía una longitud de 35 cm y una pendiente de 90 grados. La longitud de esta pared correspondió con la diferencia encontrada entre las paredes de 75 cm y las paredes de 110 cm de altura.

De manera similar al Experimento 1, con malla de alambre se construyeron túneles en el piso central de la caja. Para los dos brazos con paredes de 75 cm se construyeron cuatro túneles de 19 cm de largo, 9 cm de ancho y 44 cm de altura. Para los otros dos brazos con paredes de 110 cm se construyeron otros cuatro túneles de 19 cm de largo, 9 de ancho y 9 cm de altura. Otra

diferencia fue que las paredes laterales de los brazos localizados en los puntos cardinales este y sur sólo tenían una plataforma para que las ratas pudieran acceder al alimento (véase la Figura 1B).

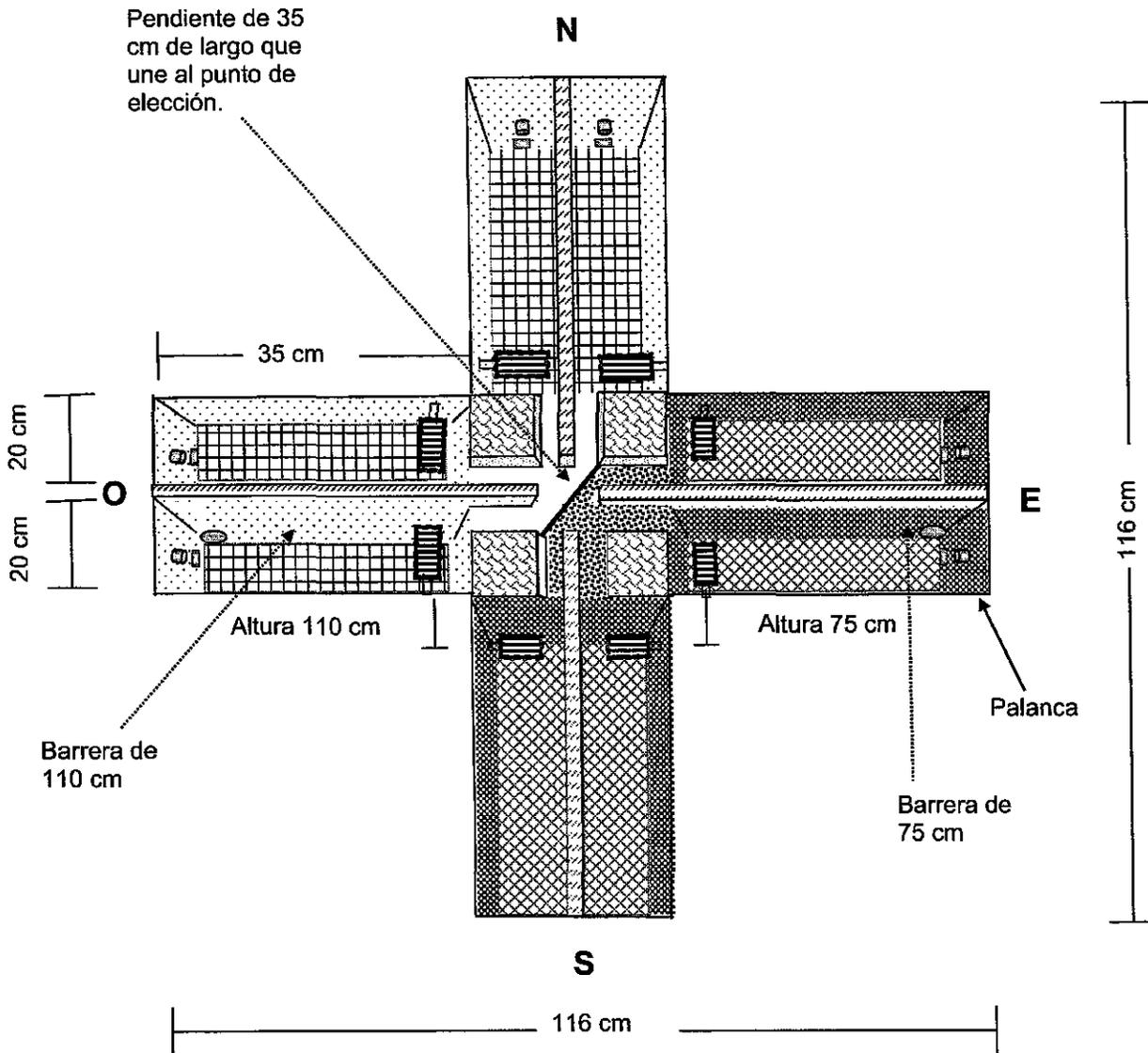


Figura 1B. Caja experimental con ocho palancas. En cada brazo de la caja (cruz) se encuentra una letra que indica el punto cardinal de acuerdo a la orientación en el cuarto experimental.

Preparación de la droga.

La preparación del Haloperidol y la Naltrexona fue exactamente igual a lo que se reportó en el Experimento 1.

Procedimiento.

Con las paredes y el piso central de la caja con alturas de 75 y 110 cm (véase la Figura 1B) se inició el Experimento 2. Las ratas no requirieron entrenamiento para responder a los operandos debido a su experiencia en el Experimento 1. Todas las sesiones duraron una hora y se realizaron de lunes a domingo. Al igual que en el Experimento 1, las sesiones iniciaban con las palancas operativas insertadas dentro de las áreas de reforzamiento y las luces arriba de éstas encendidas. Para variar la densidad de alimento (la mezcla de pellas de comida y pellas de sacarosa) en las ocho palancas se arregló un programa concurrente con 8 componentes de intervalo aleatorio. Los valores de los componentes fueron 300, 600, 1400 y 700 segundos, de manera que cada valor se repitió dos veces en dos palancas diferentes. Así, en las palancas 1, 2, 3 y 4 el requerimiento de traslado fue de 75 cm y los valores de los programas de intervalo aleatorio fueron 300, 600, 1400 y 700 segundos, respectivamente. Los mismos valores de intervalo aleatorio (300, 600, 1400 y 700 segundos) estuvieron vigentes en las palancas 5, 6, 7 y 8 que requerían un requisito de traslado de 110 cm (véase el diseño en el Cuadro 2, p. 40).

El procedimiento para inyectar a las ratas en este experimento fue exactamente igual al del Experimento 1. Los programas de IA se mantuvieron en las palancas por 90 sesiones consecutivas y durante seis semanas se evaluaron la dosis de haloperidol (0.16 mg/kg) y la dosis de naltrexona (3 mg/kg).

### **Experimento 3.**

#### Sujetos.

Ocho ratas macho Wistar de aproximadamente 120 días de edad sirvieron como sujetos. Los animales se alojaron individualmente en jaulas hogar en una colonia que se mantuvo a un ciclo de 12 hrs de luz y 12 hrs de oscuridad. Todas las ratas fueron gradualmente reducidas al 85% del peso que mostraron en alimentación libre y se mantuvieron en ese peso a lo largo del experimento.

#### Aparatos.

En el Experimento 3 la estructura de la caja experimental fue exactamente igual a la que arregló el Experimento 2 (véase la Figura 1B). Lo único que cambió fue la manera de presentar las pellas (comida y sacarosa); véase el diseño en el Cuadro 3 (p. 40).

#### Preparación de la droga.

La preparación del Haloperidol y la Naltrexona fue exactamente igual a la empleada en los Experimentos 1 y 2.

#### Procedimiento.

Con las paredes y el piso central de dos alturas (75 y 110 cm) véase la Figura 1B, en las ocho palancas se programó un reforzamiento continuo que se mantuvo en operación hasta que las ratas respondieron consistentemente en todas las palancas. Posteriormente, el reforzamiento continuo se sustituyó por un programa de intervalo variable 20 segundos (IV 20) que permaneció vigente por 10 sesiones consecutivas de una hora cada una. A partir de la décima primera sesión, el valor del IV se cambió de 20 a 200 segundos (IV 200) y permaneció así por diez sesiones de la misma duración. Al finalizar estas, el experimento propiamente dicho dio inicio. Todas las sesiones duraron una hora y se realizaron de lunes a domingo. Estas iniciaban con las palancas operativas insertadas dentro de las ocho áreas de reforzamiento y las luces arriba de éstas encendidas. Para variar la densidad de alimento (las pellas de comida y de sacarosa), en las ocho palancas se

utilizó el mismo programa concurrente con ocho componentes de intervalo variable; las palancas 1, 2, 3 y 4 proporcionaron pellas de comida y se asociaron con programas de IA valores de 300, 600, 1400 y 700 segundos, respectivamente. En las palancas 5, 6, 7 y 8 se ofreció pellas de sacarosa y se repitieron los mismos programas de intervalo aleatorio (300, 600, 1400 y 700 segundos, respectivamente). Este arreglo permitió que las ratas obtuvieran pellas de sacarosa escalando barreras de 110 cm de altura y pellas de comida escalando barreras de 75 cm de altura (véase el diseño en el Cuadro 3).

El procedimiento para inyectar a las ratas fue exactamente igual al que se implementó en los Experimentos 1 y 2. Los programas de IV se mantuvieron en las palancas por 90 sesiones consecutivas y durante seis semanas se evaluaron la dosis de haloperidol (0.16 mg/kg) y de naltrexona (3 mg/kg).

Cuadro 1. En el diseño del primer experimento se muestran las ocho palancas, los programas de IA (IV 300 = A, IV 600 = B, IV 1400 = C y IV 700 = D), las pellas (sacarosa y comida) y altura de las barreras.

<b>PALANCA</b>	<b>IV</b>	<b>PELLAS</b>	<b>BARRERA</b>
1	A		
2	B		
3	D	COMIDA	
4	C		
5	A		110 CM
6	B		
7	D	SACAROSA	
8	C		

Cuadro 2. En el diseño del segundo experimento se muestran las ocho palancas, los programas de IA ( IV 300 = A, IV 600 = B, IV 1400 = C y IV 700 = D), la mezcla de pellas (sacarosa y comida) y la altura de las barreras.

<b>PALANCA</b>	<b>IV</b>	<b>PELLAS</b>	<b>BARRERA</b>
1	A		
2	B		
3	D		75 CM
4	C		
5	A	MEZCLA	
6	B		
7	D		110 CM
8	C		

Cuadro 3. En el diseño del tercer experimento se muestran las ocho palancas, los programas de IA ( IV 300 = A, IV 600 = B, IV 1400 = C y IV 700 = D), las pellas (sacarosa y comida) y la altura de las barreras.

<b>PALANCA</b>	<b>IV</b>	<b>PELLAS</b>	<b>BARRERA</b>
1	A		
2	B		
3	D	COMIDA	75 CM
4	C		
5	A		
6	B		
7	D	SACAROSA	110 CM
8	C		

### Análisis de los datos

En cada uno de los tres experimentos se analizó el tiempo que tomó a las ratas el traslado de una alternativa a otra, el tiempo que permanecieron respondiendo en una misma alternativa, el número de veces que las ratas entraron a una misma alternativa, el número de presiones que dieron las ratas en cada palanca y el número de reforzadores que obtuvieron en cada alternativa.

Se consideró como entrada a una alternativa de reforzamiento, cuando después de venir de otra alternativa, las ratas presionaban por primera vez una palanca. El traslado de una alternativa a otra se cuantificó considerando el tiempo que transcurrió a partir de la última presión registrada en una palanca hasta la primera presión en cualesquiera de las otras palancas disponibles. El tiempo de permanencia en una alternativa se consideró cuantificando el tiempo que transcurrió a partir de la primera presión a una palanca hasta la última presión en esa misma palanca.

Considerando las medidas anteriores, para cada rata se sumaron los valores que obtuvieron en las tres semanas de evaluación de la droga. Se sumaron por separado los tres días que correspondían a la inyección de la solución salina y los tres días que correspondían a la aplicación de la droga (haloperidol ó naltrexona). Una vez obtenidas las medias para cada rata, en cada experimento, se realizó un análisis de varianza de tres factores para grupos relacionados. Los factores correspondientes al **Experimento 1** fueron **reforzador** (comida y sacarosa), **programa IV**, (300, 600, 700 y 1400 segundos) y **droga** (salina, haloperidol ó naltrexona). Para el **Experimento 2** fueron **barrera** (75 cm y 110 cm), **programa IV** (300, 600, 700 y 1400 segundos) y **droga** (salina, haloperidol ó naltrexona). Por último, el **Experimento 3** tuvo los siguientes factores **reforzador/barrera** (comida/75 cm y sacarosa/110 cm) **programa IV** (300, 600, 700 y 1400 segundos) y **droga** (salina, haloperidol ó naltrexona). Considerando los niveles, los factores involucrados en los tres experimentos tuvieron un diseño de **2 X 4 X 2**.

Una vez que se realizó el análisis de varianza en cada experimento las medias grupales se representaron en histogramas de 16 columnas, en los cuales se muestra con un color gris claro los datos obtenidos en línea base (control) y con un color gris oscuro los datos de las ratas cuando estas fueron inyectadas con la droga (haloperidol ó naltrexona). Las barras de los histogramas se presentan de manera ordenada, tal como se explicó en el diseño  $2 \times 4 \times 2$  y en las tablas 1, 2 y 3 del método, de manera que representen la manipulación de las variables en cada experimento.

## Resultados

### Experimento I

Resultados con haloperidol. En las figuras 1 a 5 se representan los datos grupales de ocho ratas que se comportaron bajo el efecto de una solución salina y el haloperidol.

La Figura 1 muestra el tiempo que tomó a las ratas el trasladarse de una alternativa de reforzamiento a otra. Cuando las ratas fueron inyectadas con una solución salina (barras de color gris claro), el traslado de una alternativa a otra les tomó en promedio 40 segundos. Sin embargo, el grupo de ratas bajo el efecto del haloperidol obtuvo tiempos mayores de traslado ( $M = 110$  segundos). Este aumento representa el 180 % de la línea base. El incremento fue más notorio (320 %) en la alternativa de reforzamiento que ofreció comida en el IV 1400 segundos.

El análisis de varianza que consideró el tipo de reforzador (comida y sacarosa), el programa de intervalo variable (300, 600, 700 y 1400 segundos) y el tipo de droga inyectada (salina, haloperidol) muestra que no hubo un efecto conjunto de estos tres factores sobre el tiempo de traslado. Por otro lado, el análisis indica que hubo un efecto sobre el tiempo de traslado del factor droga  $F [(1, 5) = 7.772, p < 0.05]$ . La medida tiempo de traslado aumentó bajo el efecto del haloperidol, este dato es coherente con los porcentajes anteriormente mencionados.

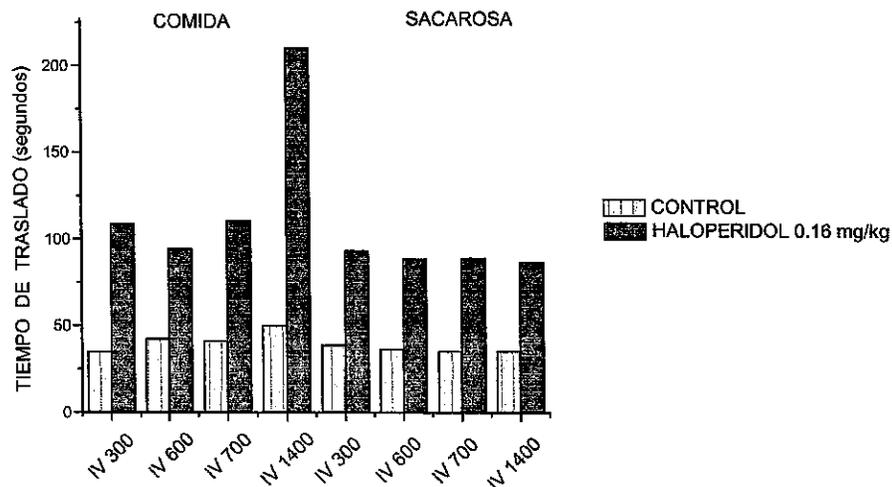


Figura 1. Se representa el efecto del haloperidol, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el tiempo que les tomó a las ratas el traslado, de cualesquiera de las alternativas, hacia otra alternativa de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o haloperidol) y el tipo de reforzador (comida o sacarosa).

La Figura 2 muestra el tiempo que permanecieron las ratas en las alternativas de reforzamiento. En línea base, el tiempo de permanencia en las ocho alternativas tuvo un promedio de 250 segundos y bajo el efecto del haloperidol una media de 166 segundos. El tiempo de permanencia en las alternativas bajo el efecto del haloperidol disminuyó en general un 50% en comparación al mostrado en línea base.

Se realizó un análisis de varianza para evaluar la interacción entre las variables implicadas (reforzador x programa x droga). El análisis indica que no hubo efecto por el tipo de reforzador que ofrecían las alternativas (comida y sacarosa). Sin embargo, un análisis visual muestra que en línea base (control) las ratas permanecieron más tiempo en las alternativas que ofrecieron pellas de sacarosa; en particular la alternativa con mayor frecuencia de reforzamiento (IV 300 segundos) fue la alternativa donde permanecieron más tiempo las ratas. El tipo de programa de IV tuvo un efecto significativo sobre el tiempo de permanencia  $F [(3, 12) = 8.894, p < 0.05]$ ; un análisis visual confirma que las ratas permanecieron más tiempo en las alternativas

que ofrecían una mayor frecuencia de reforzamiento, esto sucedió tanto en las alternativas que tenían pellas de comida como en aquellas que tenían pellas de sacarosa.

Como se mencionó anteriormente, el tiempo de permanencia en las alternativas de reforzamiento disminuyó bajo el efecto del haloperidol hasta un 50 %. El análisis de varianza confirma que hubo un efecto significativo del tipo de droga en esta medida,  $F[(1, 4) = 18.544, p < 0.05]$ . No obstante este resultado, se puede observar que las ratas permanecieron más tiempo en las alternativas que tenían pellas de sacarosa. El análisis de varianza revela que la interacción reforzador X programa IV tuvo un efecto significativo sobre el tiempo de permanencia en las alternativas,  $F[(3, 12) = 10.608, p < 0.05]$ .

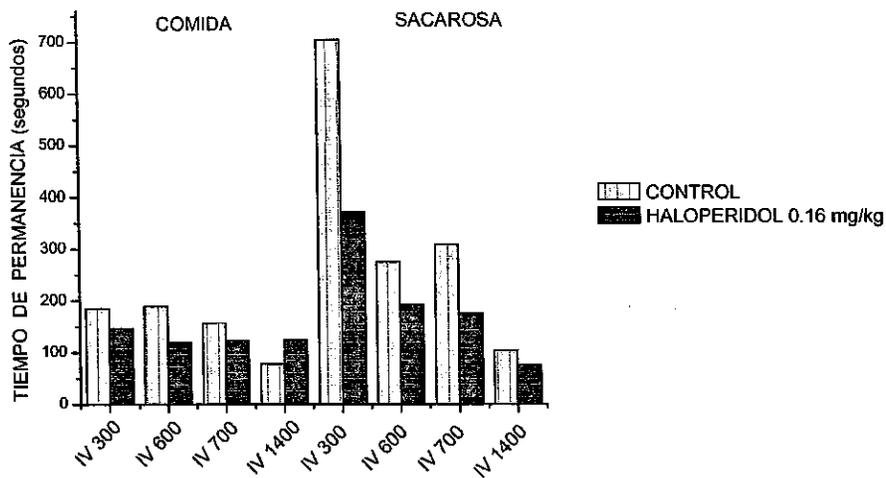


Figura 2. Se representa el efecto del haloperidol, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el tiempo que permanecieron las ratas en cada alternativa de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o haloperidol) y el tipo de reforzador (comida o sacarosa).

En la Figura 3 se muestra el número de veces que las ratas entraron en alternativas. La media para todas las alternativas del grupo control fue de 6.16 entradas y para el grupo con haloperidol de 2.96 entradas. Bajo el efecto del haloperidol, en las ocho alternativas, hubo una reducción del 108 % el número de entradas. El análisis de varianza muestra que hubo efectos significativos sobre el número de entradas de los siguientes factores: el tipo de reforzador,  $F[(1,$

7) = 15.652,  $p < 0.05$ ], el tipo de programa IV,  $F [(3, 21) = 24.729, p < 0.05]$  y el tipo de droga administrada,  $F [(1, 7) = 9.459, p < 0.05]$ . El haloperidol disminuyó el número de veces que las ratas entraron en las alternativas, el efecto más notorio ocurrió en las alternativas que ofrecían pellas de sacarosa y en aquellas que ofrecían una alta frecuencia de reforzamiento. El análisis de varianza también reveló que el número de entradas a las alternativas fue afectado significativamente por la interacción en los siguientes factores: reforzador X programa IV,  $F [(3, 21) = 3.846, p < 0.05]$ , reforzador X droga,  $F [(1, 7) = 11.010, p < 0.05]$  y programa IV X droga,  $F [(3, 21) = 8.301, p < 0.05]$ . Sin embargo, la interacción entre los tres factores no fue significativa.

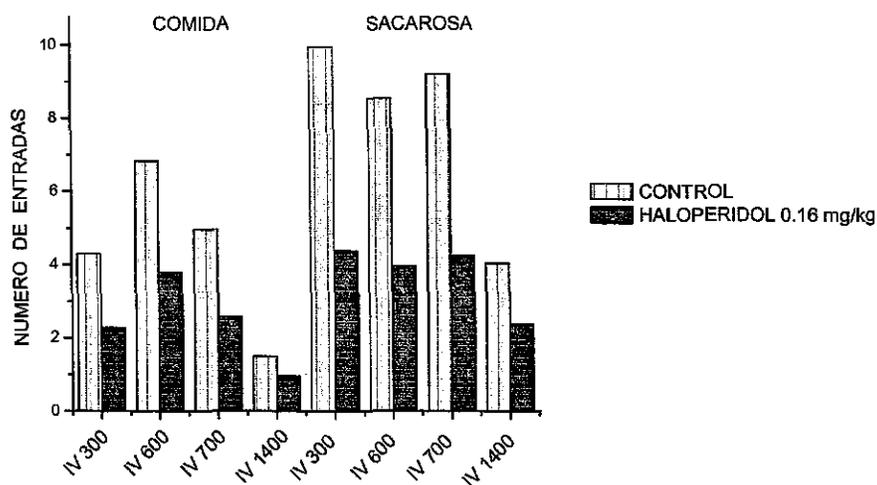


Figura 3. Se representa el efecto del haloperidol, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de veces que entraron las ratas en las alternativas de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o haloperidol) y el tipo de reforzador (comida o sacarosa).

En la Figura 4 se muestra el número de veces que las ratas presionaron las palancas en cada una de las alternativas de reforzamiento. Las ratas en línea base (barras de color gris claro) presionaron las palancas con una media de 76 veces por alternativa; y bajo el efecto del haloperidol con una media de 27 veces por alternativa. El decremento de presiones de palanca

bajo el efecto del haloperidol representa el 184% respecto a la línea base. El análisis de varianza indica que hubo un efecto significativo sobre las presiones de palanca de los siguientes factores: el tipo de reforzador,  $F [(1, 7) = 13.139, p < 0.05]$ , el tipo de programa IV,  $F [(3, 21) = 13.820, p < 0.05]$  y el tipo de droga,  $F [(1, 7) = 14.678, p < 0.05]$ . El haloperidol disminuyó el número de veces que las ratas presionaron las palancas y este efecto ocurrió con más notoriedad en las palancas que ofrecían pellas de sacarosa con una alta frecuencia de reforzamiento. El análisis mostró que hubo un efecto significativo sobre el número de presiones de la interacción reforzador X droga,  $F [(1, 7) = 9.643, p < 0.05]$  y de la interacción IV X droga,  $F [(3, 21) = 6.227, p < 0.05]$ . Los tres factores en conjunto no afectaron significativamente las presiones de palanca. Un análisis visual en la Figura 4 muestra que el número de presiones a las palancas se redujo notablemente en las alternativas de reforzamiento bajo el efecto del haloperidol, esta reducción se mostró más pronunciada en las alternativas que ofrecían pellas de sacarosa. Sin embargo, las ratas no cambiaron sus preferencias y siguieron respondiendo en proporción a la frecuencia de reforzamiento programada en las alternativas.

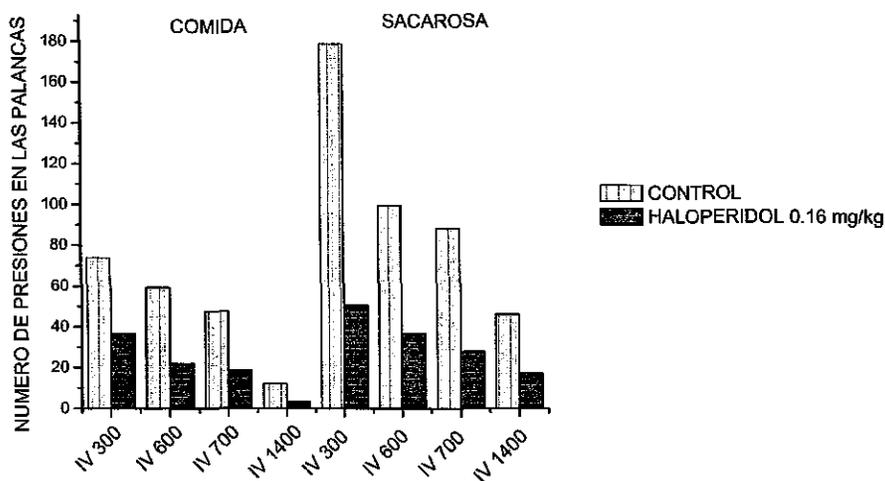


Figura 4. Se representa el efecto del haloperidol, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de veces que las ratas presionaron las palancas para obtener reforzamiento en cada alternativa. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o haloperidol) y el tipo de reforzador (comida o sacarosa).

En la Figura 5 se puede observar el número de reforzadores obtenidos en las ocho alternativas de reforzamiento. El promedio de reforzadores obtenidos, bajo el efecto de una solución salina (grupo control), fue en promedio 3.2 reforzadores por alternativa y bajo el efecto del haloperidol 1.69 reforzadores. La diferencia entre la línea base y el grupo bajo el efecto del haloperidol representa un decremento del 92 % de reforzadores obtenidos. El análisis de varianza muestra que hubo efectos significativos de los tres factores sobre el número de reforzadores obtenidos: tipo de reforzador,  $F[(1, 7) = 9.283, p < 0.05]$ , tipo de programa de IV,  $F[(3, 21) = 41.975, p < 0.05]$  y tipo de droga administrada,  $F[(1, 7) = 14.155, p < 0.05]$ . El haloperidol disminuyó el número de reforzadores que obtuvieron las ratas, este efecto fue más notorio en las alternativas que ofrecieron una alta frecuencia de reforzamiento y pellas de sacarosa. También, hubo efectos significativos de la interacción de los siguientes factores: reforzador X programas IV  $F[(3, 21) = 12.546, p < 0.05]$ , reforzador X droga  $F[(1, 7) = 12.600, p < 0.05]$ , programa IV X droga  $F[(3, 21) = 17.701, p < 0.05]$  y por último un efecto significativo de los tres factores en conjunto, reforzador X programa IV X droga  $F[(3, 21) = 5.313, p < 0.05]$ .

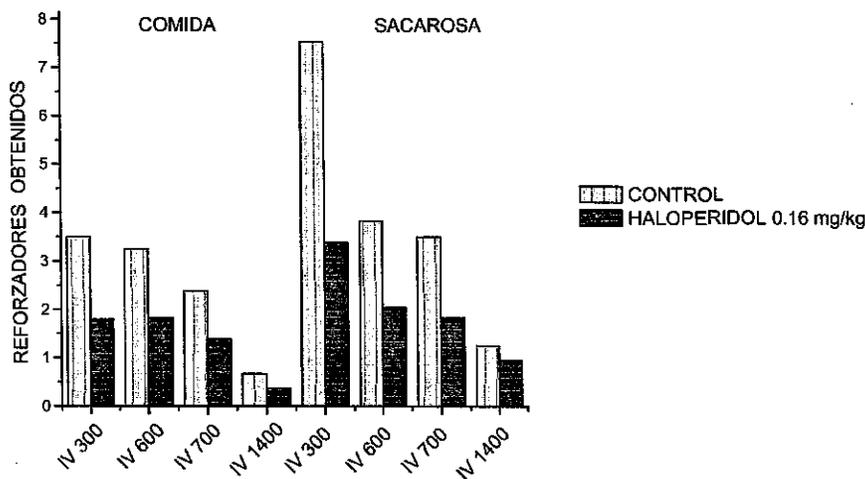


Figura 5. Se representa el efecto del haloperidol, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de veces que las ratas obtuvieron reforzamiento en cada alternativa. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o haloperidol) y el tipo de reforzador (comida o sacarosa).

**Resultados con naltrexona.** En las figuras 6 a 10 se representan los datos grupales de ocho ratas que se comportaron bajo el efecto de una solución salina y de la naltrexona.

En la Figura 6 se representa el tiempo que les tomó a las ratas trasladarse de una alternativa de reforzamiento a otra. Las ratas bajo el efecto de la solución salina (barras de color gris claro) tardaron para trasladarse a cada alternativa 42 segundos en promedio; bajo el efecto de la naltrexona el tiempo de traslado fue 44 segundos en promedio. En una de las siete alternativas que ofrecía comida hubo un incremento del 24% en el tiempo de traslado (IV 1400 segundos). El análisis de varianza indica que ninguno de los factores, ni la interacción entre ellos (reforzador X programas IV X droga), afectaron significativamente el tiempo que les tomó a las ratas el trasladarse a las alternativas de reforzamiento.

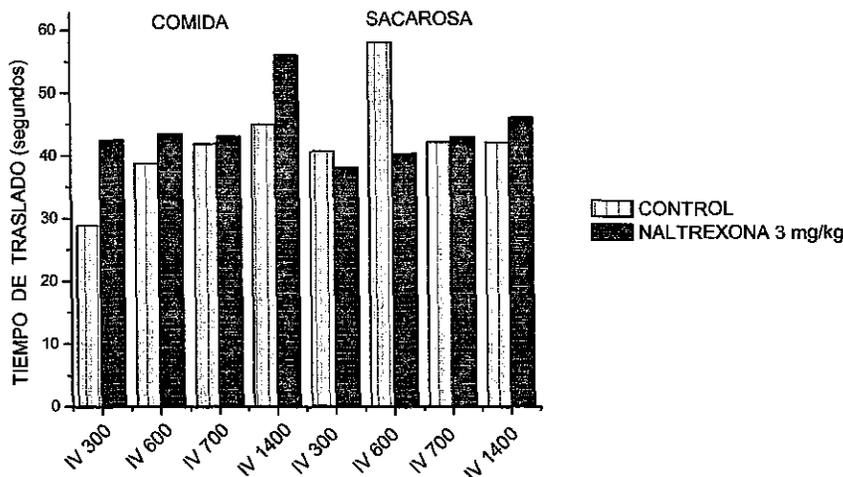


Figura 6. Se representa el efecto de la naltrexona, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el tiempo que les tomó a las ratas el traslado, de cualesquiera de las alternativas, hacia otra alternativa de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o naltrexona) y el tipo de reforzador (comida o sacarosa).

En la Figura 7 se representa el tiempo que permanecieron las ratas en las alternativas de reforzamiento. Las ratas permanecieron en cada alternativa en promedio 255 segundos en línea base y en promedio 252 segundos bajo el efecto de la naltrexona. El decremento bajo el efecto de la naltrexona fue apenas el 1% respecto a la línea base. Bajo el efecto de la naltrexona hubo un ligero incremento en el tiempo de permanencia en la alternativa que ofreció pellas de sacarosa y una alta frecuencia de reforzamiento (IV 300 segundos). El análisis de varianza indica que el tiempo de permanencia en las alternativas fue afectado significativamente por el tipo de reforzador,  $F [(1, 4) = 10.738, p < 0.05]$  y por el tipo de programa IV,  $F [(3, 12) = 9.170, p < 0.05]$ . Un análisis visual confirma que las ratas permanecieron más tiempo en las alternativas que ofrecían pellas de sacarosa y una alta frecuencia de reforzamiento. El análisis de varianza indica que las interacciones de los siguientes factores tuvieron un efecto significativo sobre el tiempo de permanencia: reforzador X programa IV,  $F [(3, 12) = 5.075, p < 0.05]$ , programa IV X droga,  $F [(3, 12) = 4.098, p < 0.05]$ .

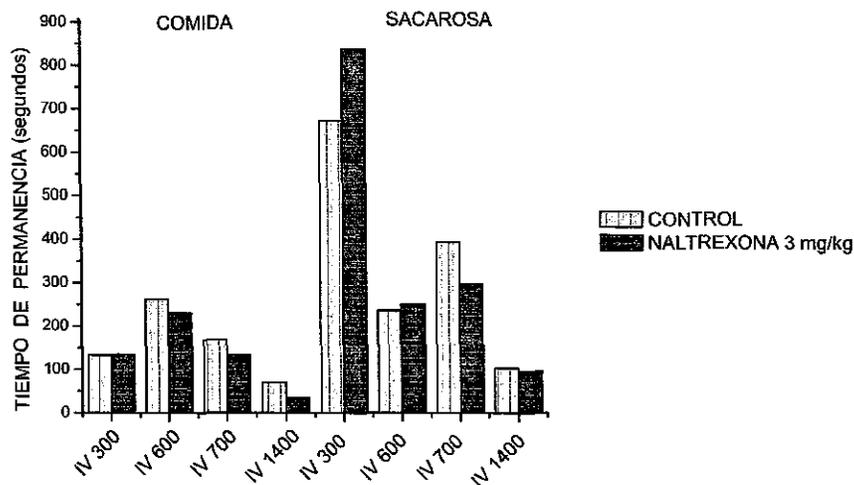


Figura 7. Se representa el efecto de la naltrexona, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el tiempo que permanecieron las ratas en las alternativas de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o naltrexona) y el tipo de reforzador (comida o sacarosa).

En la Figura 8 se muestra el número de veces que las ratas entraron en las alternativas. Las ratas entraron en las alternativas de reforzamiento en promedio 5.38 veces en línea base y 5.03 veces bajo el efecto de la naltrexona. La diferencia en estas medidas fue apenas del 6 %. Los factores que tuvieron efectos significativos sobre el número de entradas a las alternativas fueron: el tipo de reforzador,  $F [(1, 7) = 23.257, p < 0.05]$ , y el tipo de programa IV  $F [(3, 21) = 20.370, p < 0.05]$ . Estos resultado indican que las ratas entraron más veces en las alternativas que tenían una alta frecuencia de reforzamiento y en aquellas que ofrecían pellas de sacarosa. El análisis de varianza mostró que hubo efectos significativos sobre el número de entradas de la interacción de los siguientes factores: reforzador X programa IV,  $F [(3, 21) = 4.586, p < 0.05]$ , de la interacción de los tres factores, reforzador X programa IV X droga,  $F [(3, 21) = 3.933, p < 0.05]$ .

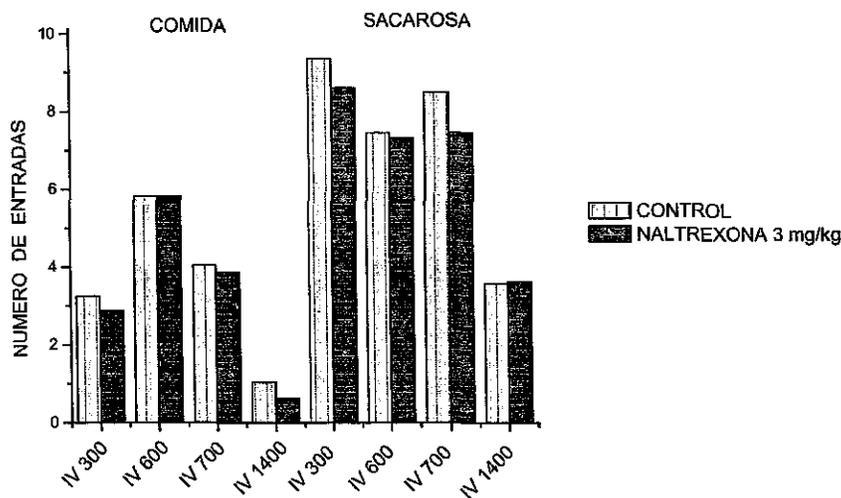


Figura 8. Se representa el efecto de la naltrexona, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de veces que las ratas entraron a las alternativas de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o naltrexona) y el tipo de reforzador (comida o sacarosa).

La Figura 9 representa el número de veces que las ratas presionaron las palancas en las alternativas de reforzamiento. El grupo control (solución salina) en línea base tuvo una media de 67 presiones por palanca. Bajo el efecto de la naltrexona, la media fue de 66 presiones por palanca; la diferencia entre medias fue apenas del 1%. Hubo un ligero incremento en el número de presiones (2 %) en la alternativa que ofreció pellas de sacarosa y una frecuencia de IV 300 segundos. Los factores que afectaron el número de presiones fueron: el tipo de reforzador,  $F [(1, 7) = 12.024, p < 0.05]$ , y el tipo de programa IV,  $F [(3, 21) = 17.234, p < 0.05]$ . Los resultados indican que las ratas presionaron más veces las alternativas que ofrecieron una alta frecuencia de reforzamiento y pellas de sacarosa. Los únicos factores que afectaron significativamente el número de presiones sobre las palancas fue la interacción reforzador X programa IV,  $F [(3, 21) = 4.278, p < 0.05]$ .

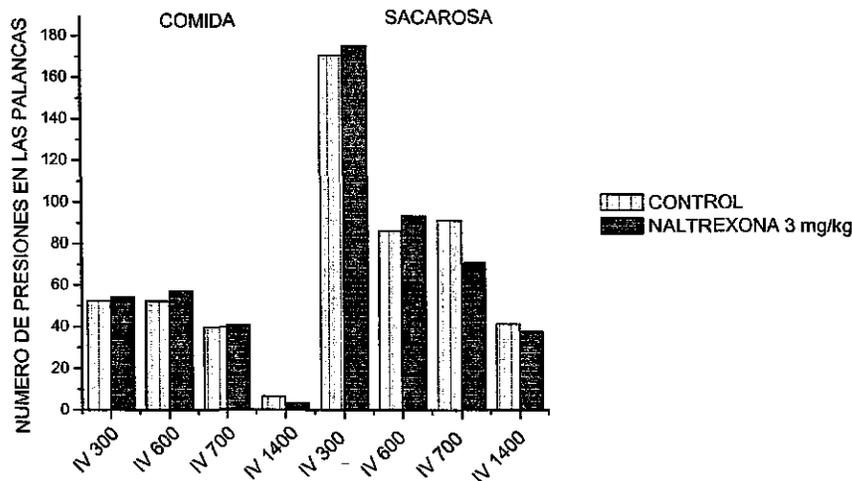


Figura 9. Se representa el efecto de la naltrexona, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de veces que las ratas presionaron las palancas en las alternativas de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o naltrexona) y el tipo de reforzador (comida o sacarosa).

En la Figura 10 se representa el número de reforzadores que las ratas obtuvieron en las ocho alternativas de reforzamiento. La media de reforzadores obtenidos fue de 2.8 por palanca en línea base (control) y 2.7 reforzadores bajo el efecto de la naltrexona. Esta diferencia representa un 4% menos de reforzadores obtenidos por palanca. Sin embargo, en la palanca que ofreció pellas de sacarosa con una alta frecuencia de reforzamiento (IV 300 segundos) hubo un incremento del 9 % bajo el efecto de la naltrexona. El análisis de varianza indica que hubo efecto sobre el número de reforzadores obtenidos del tipo de reforzador,  $F [(1, 7) = 23.540, p < 0.05]$  y del tipo de programa IV,  $F [(3, 21) = 47.403, p < 0.05]$ . Este resultado indica que las ratas obtuvieron más reforzadores en las alternativas que ofrecían una alta frecuencia de reforzamiento y pellas de sacarosa. El análisis mostró que hubo efectos significativos de la interacción reforzador X programa IV,  $F [(3, 21) = 12.752, p < 0.05]$ , y reforzador X droga,  $F [(1, 7) = 6.368, p < 0.05]$ .

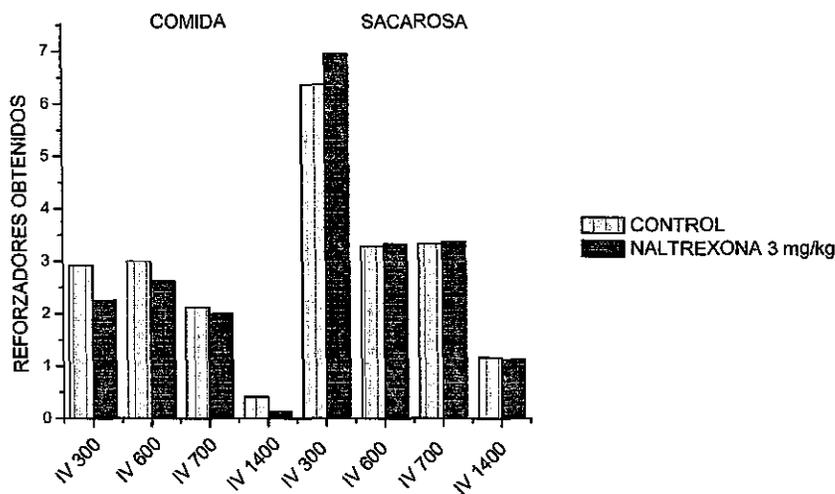


Figura 10. Se representa el efecto de la naltrexona, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de pellas que obtuvieron las ratas en las alternativas de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o naltrexona) y el tipo de reforzador (comida o sacarosa).

### Experimento II

Resultados con haloperidol. En las figuras 11 a 15 se representan los datos grupales de ocho ratas que se comportaron bajo el efecto de una solución salina y del haloperidol.

En la Figura 11 se representa el tiempo que tomó a las ratas el trasladarse de una alternativa a otra. Cuando las ratas fueron inyectadas con una solución salina (grupo control) el tiempo de traslado de una alternativa a otra fue 28 segundos en promedio. Bajo el efecto de haloperidol, el promedio fue de 152 segundos. La diferencia entre estos dos valores representó un incremento del 435 %. Los incrementos más notorios en el tiempo de traslado sucedieron en dos alternativas. Ocurrió un incremento del 1090 % en una alternativa que tenía barreras de 75 cm y una frecuencia de reforzamiento de IV 300 segundos. Otra alternativa con barreras de 110 cm y una frecuencia de reforzamiento de IV 1400 segundos tuvo un incremento del 802 %. El análisis de varianza indica que hubo un efecto significativo en el tiempo de traslado de la altura de las barreras,  $F [(1, 5) = 7.229, p < 0.05]$  y del tipo de droga,  $F [(1, 5) = 8.936, p < 0.05]$ .

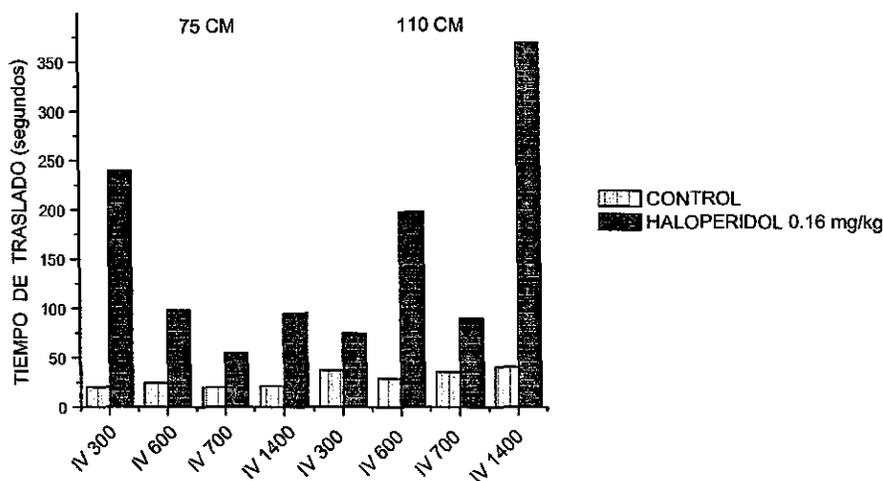


Figura 11. Se representa el efecto del haloperidol, del tipo de programa de IV y de la altura de las barreras en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el tiempo que les tomó a las ratas el traslado, de cualesquiera de las alternativas, hacia otra alternativa de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o haloperidol) y la altura de la barrera (75 cm ó 110 cm).

La Figura 12 muestra el tiempo que permanecieron las ratas en las áreas de reforzamiento. Las ratas permanecieron en las alternativas en promedio 291 segundos en línea base y 171 segundos bajo el efecto de haloperidol. El tiempo de permanencia bajo el efecto del haloperidol disminuyó un 70 %. Las ratas bajo el efecto del haloperidol redujeron el tiempo de permanencia (130 %) en una alternativa que tuvo una frecuencia de reforzamiento IV de 300 segundos con accesibilidad de 75 cm y en otra alternativa con una igual frecuencia de reforzamiento (IV 300 segundos), pero con una accesibilidad de 110 cm de altura. Los factores que afectaron el tiempo de permanencia en las alternativas fueron el tipo de programa IV,  $F[(3, 15) = 22.548, p < 0.05]$ , y el tipo de droga,  $F[(1, 5) = 17.650, p < 0.05]$ . Estos resultados indican que las ratas permanecieron más tiempo en las alternativas que tenían una alta frecuencia de reforzamiento; sin embargo, bajo el efecto del haloperidol el tiempo de permanencia en las alternativas disminuyó notoriamente. Hubo un efecto significativo sobre esta medida de la interacción programa X droga,  $F[(3, 15) = 6.012, p < 0.05]$ .

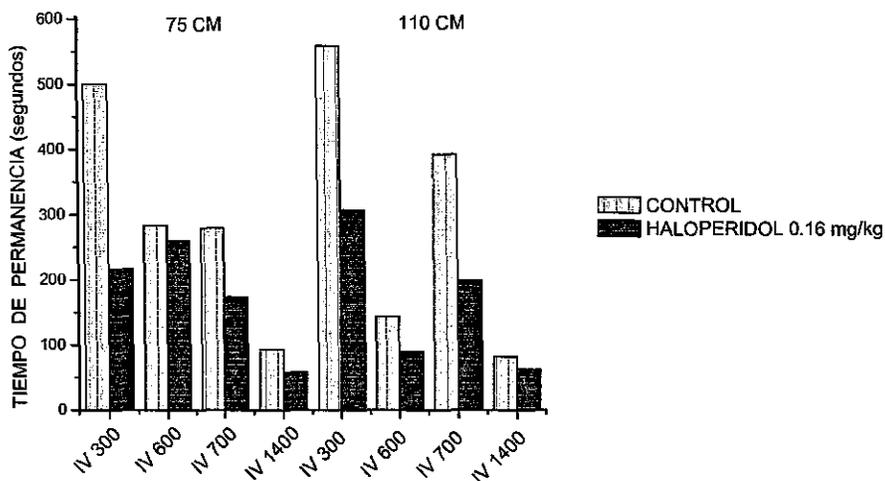


Figura 12. Se representa el efecto del haloperidol, del tipo de programa de IV y de la altura de las barreras en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el tiempo que permanecieron las ratas en las áreas de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o haloperidol) y la altura de la barrera (75 cm ó 110 cm).

La Figura 13 muestra el número de veces que las ratas entraron en las alternativas de reforzamiento. Las ratas entraron en promedio 6.4 veces a las alternativas en línea base y 3.2 veces en promedio bajo el efecto del haloperidol. Esta diferencia representa una disminución del 101 %. En tres alternativas de reforzamiento (300, 600 y 700 segundos) que tenían una accesibilidad de 75 cm hubo decrementos más pronunciados (110 %, 120% y 125% respectivamente). No obstante estos datos, las ratas siguieron entrando en las alternativas con menor requerimiento físico (75 cm). El análisis de varianza indica que hubo un efecto significativo sobre el número de entradas de los siguientes factores: barrera,  $F [(1, 7) = 154.376, p < 0.05]$ , programa,  $F [(3, 21) = 35.707, p < 0.05]$  y droga,  $F [(1, 7) = 12.697, p < 0.05]$ . Las interacciones barrera X programa,  $F [(3, 21) = 8.260, p < 0.05]$ , barrera X droga,  $F [(1, 7) = 10.581, p < 0.05]$ , programa X droga,  $F [(3, 21) = 13.103, p < 0.05]$  y por último la interacción triple barrera X programa X droga  $F [(4, 14) = 3.608, p < 0.05]$ , también afectaron significativamente el número de entradas.

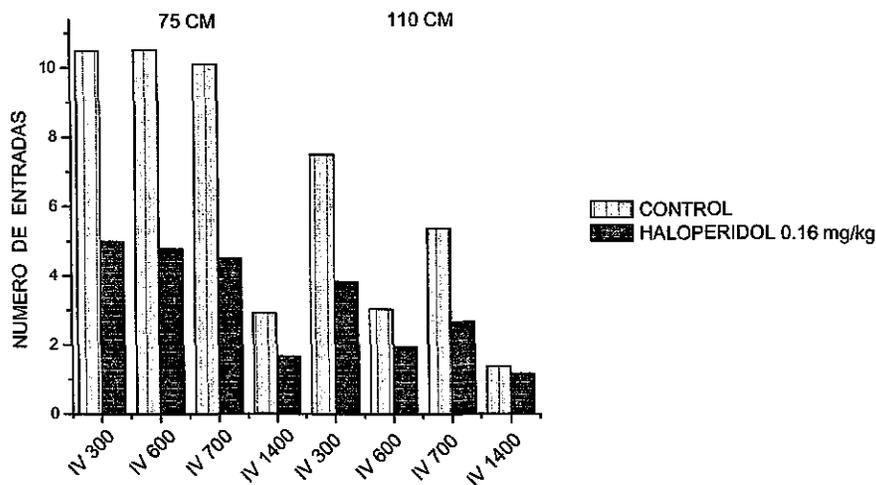


Figura 13. Se representa el efecto del haloperidol, del tipo de programa de IV y de la altura de las barreras en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de veces que entraron las ratas en las alternativas de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o haloperidol) y la altura de la barrera (75 cm ó 110 cm).

En la Figura 14 se representa el número de veces que las ratas presionaron las palancas de para obtener reforzamiento. Las ratas respondieron 79 veces en promedio bajo el efecto de la solución salina (control) y respondieron 32 veces en promedio bajo el efecto del haloperidol. El decremento bajo el efecto del haloperidol, en comparación a la línea base, fue del 143 %. La alternativa de reforzamiento donde ocurrió un mayor decremento (161%) fue aquella que tenía una altura de 75 cm y un programa IV de 300 segundos. No obstante este resultado, las palancas que fueron más presionadas por las ratas tanto en línea base como con haloperidol fueron aquellas que tenían una altura de 75 cm y una alta frecuencia de reforzamiento. El análisis de varianza indica que los factores que afectaron significativamente el número de presiones dadas a las alternativas fueron: la altura de las barreras,  $F [(1, 7) = 22.562, p < 0.05]$ , el programa, IV  $F [(3, 21) = 29.396, p < 0.05]$  y el tipo de droga administrada,  $F [(1, 7) = 21.030, p < 0.05]$ . Hubo efectos significativos sobre el número de presiones dadas a las alternativas de las interacciones barrera X droga,  $F [(1, 7) = 13.283, p < 0.05]$  y programa X droga,  $F [(3, 21) = 10.658, p < 0.05]$ .

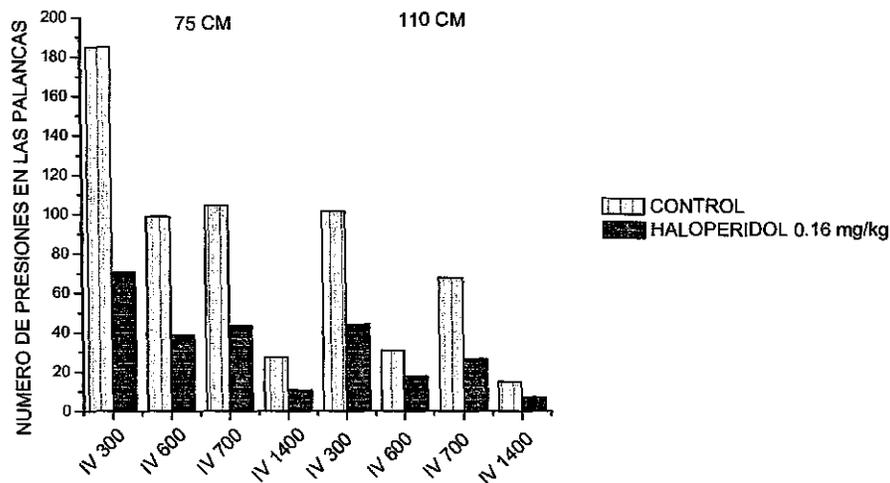


Figura 14. Se representa el efecto del haloperidol, del tipo de programa de IV y de la altura de las barreras en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de veces que las ratas presionan las palancas en las alternativas de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o haloperidol) y la altura de la barrera (75 cm ó 110 cm).

La Figura 15 muestra el número de reforzadores que obtuvieron las ratas en cada alternativa. El número de reforzadores promedio que obtuvieron las ratas en línea base fue de 3.3; bajo el efecto del haloperidol obtuvieron un promedio de 1.7 reforzadores por palanca. La diferencia en el número de reforzadores obtenidos bajo el efecto de haloperidol en comparación a la línea base fue de 95% menos. Las palancas en donde se observaron los decrementos más pronunciados en el número de reforzadores fueron las palancas con programa IV 300, tanto en alternativas con 75 cm de altura como en la de 110 cm. Hubo efectos significativos sobre el número de reforzadores obtenidos de los siguientes factores: altura de las barreras,  $F [(1, 7) = 40.059, p < 0.05]$ , programas de IV,  $F [(3, 21) = 58.000, p < 0.05]$  y tipo de droga administrada,  $F [(1, 7) = 15.820, p < 0.05]$ . Así mismo, hubo efectos significativos de las interacciones: barrera X programa,  $F [(3, 21) = 3.260, p < 0.05]$ , barrera X droga,  $F [(1, 7) = 6.847, p < 0.05]$  y programa X droga,  $F [(3, 21) = 14.435, p < 0.05]$ .

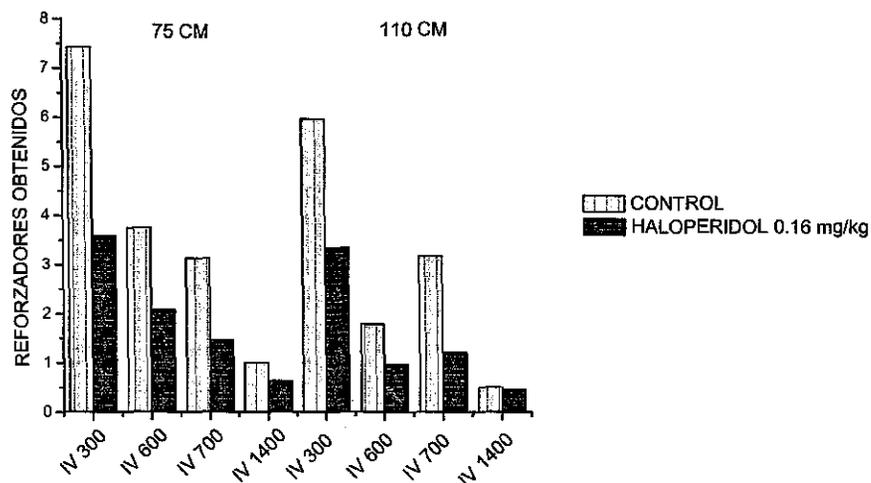


Figura 15. Se representa el efecto del haloperidol, del tipo de programa de IV y de la altura de las barreras en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de reforzadores que las ratas obtuvieron en cada alternativa de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o haloperidol) y la altura de la barrera (75 cm ó 110 cm).

Resultados con naltrexona. En las figuras 16 a 20 se representan los datos grupales de ocho ratas blancas que se comportaron bajo el efecto de una solución salina y de naltrexona.

En la Figura 16 se muestra el tiempo que les tomó a las ratas el trasladarse de una alternativa de reforzamiento a otra. Para trasladarse de una alternativa a otra las ratas tardaron en promedio 28.29 segundos en línea base y 35.42 segundos bajo el efecto de la naltrexona. Este dato representa un incremento del 25%. Los incrementos mayores en el tiempo de traslado (66% y 52%) ocurrieron en las alternativas que tenían una altura de 110 cm (IV 600 y 1400, respectivamente). El análisis de varianza indica que hubo un efecto significativo de la altura de las barreras sobre en el tiempo de traslado  $F [(1, 5) = 14.887, p < 0.05]$ . Este resultado muestra que a las ratas les tomó más tiempo el trasladarse hacia alternativas que tenían barreras de 110 cm de altura. Así mismo, la interacción barrera X droga tuvo un efecto significativo sobre el tiempo de traslado  $F [(1, 5) = 16.067, p < 0.05]$ .

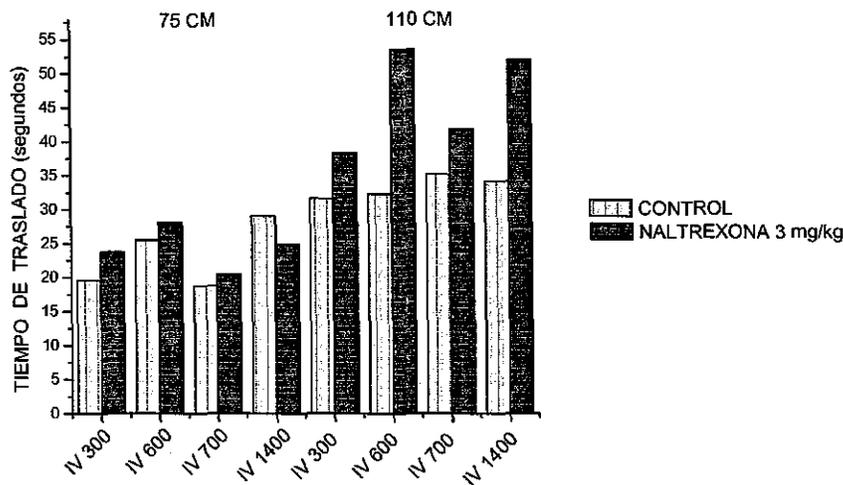


Figura 16. Se representa el efecto de la naltrexona, del tipo de programa de IV y de la altura de las barreras en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el tiempo de traslado que les tomó a las ratas ir de una alternativa de reforzamiento a otra. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o naltrexona) y la altura de la barrera (75 cm ó 110 cm).

En la Figura 17 se muestra el tiempo que permanecieron las ratas en cada alternativa. Cuando las ratas fueron inyectadas con una solución salina (control) permanecieron en las alternativas de reforzamiento un promedio de 280 segundos; bajo el efecto de la naltrexona permanecieron 268 segundos en promedio. La diferencia entre la línea base y el efecto de la naltrexona representa solo un decremento de 4 %. El análisis de varianza indica que sólo hubo efecto del tipo de programa IV,  $F[(3, 15) = 11.540, p < 0.05]$ . Este resultado muestra que las ratas permanecieron más tiempo en las alternativas que tenían programas de IV con una alta frecuencia de reforzamiento. Ninguno de los otros dos factores ni sus interacciones tuvieron efectos significativos sobre esta medida.

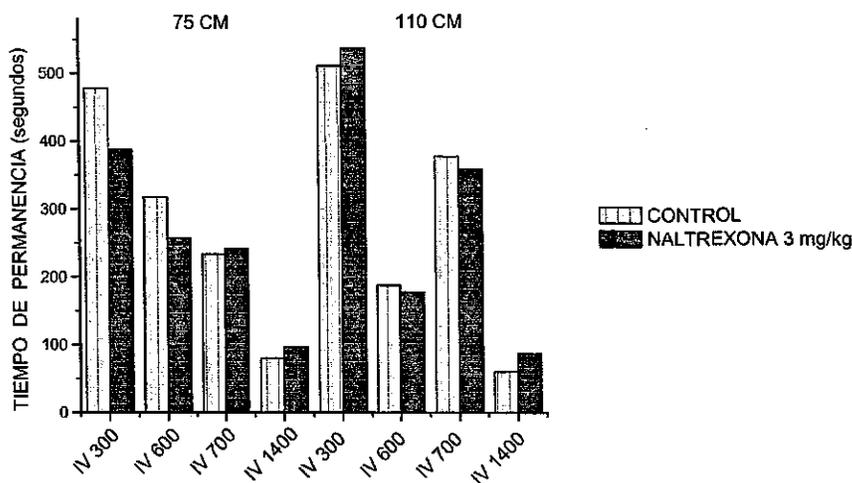


Figura 17. Se representa el efecto de la naltrexona, del tipo de programa de IV y de la altura de las barreras en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el tiempo que permanecieron las ratas en cada una de las alternativas. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o naltrexona) y la altura de la barrera (75 cm ó 110 cm).

La Figura 18 muestra el número de veces que las ratas entraron en las áreas de reforzamiento. Las ratas en línea base (control) entraron en las áreas de reforzamiento en promedio 6.8 veces, mientras que bajo el efecto de la naltrexona entraron 6.4 veces. La diferencia entre estas medidas representa un decremento de 6 %. Hubo un efecto significativo sobre el número de entradas del factor barrera,  $F [(1, 7) = 25.892, p < 0.05]$  y del programa IV,  $F [(3, 21) = 24.735, p < 0.05]$ . Estos resultados muestran que las ratas entraron mas veces en las alternativas que tenían barreras de 75 cm de altura y en aquellas que ofrecían alimento con altas frecuencias de reforzamiento. Las interacciones que afectaron el número de entradas fueron barrera X programa,  $F [(3, 21) = 13.152, p < 0.05]$  y barrera X droga,  $F [(1, 7) = 7.281, p < 0.05]$ .

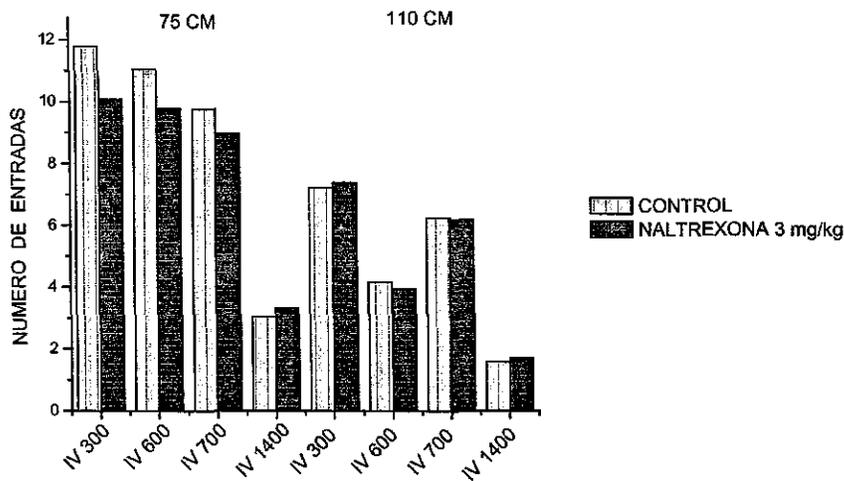


Figura 18. Se representa el efecto de la naltrexona, del tipo de programa de IV y de la altura de las barreras en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de veces que las ratas entraron a las áreas de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o naltrexona) y la altura de la barrera (75 cm ó 110 cm).

En la Figura 19 se puede observar el número de presiones a las palancas que dieron las ratas en cada alternativa de reforzamiento. Las ratas inyectadas con una solución salina presionaron las palancas en promedio 80 veces durante la sesión; cuando fueron inyectadas con naltrexona presionaron 74 veces en promedio. La diferencia entre estos dos valores representa el 7 %. Hubo un efecto significativo sobre el número de presiones en las palancas de los siguientes factores: barrera,  $F[(1, 7) = 11.512, p < 0.05]$ , programa IV,  $F[(3, 21) = 54.371, p < 0.05]$ . Estos resultados muestran que las ratas presionaron más las palancas que estaban en alternativas con barreras de 75 cm y en aquellas que ofrecían el alimento con altas frecuencias de reforzamiento. Así mismo, la interacción barrera X programa IV,  $F[(3, 21) = 5.681, p < 0.05]$  fue significativa.

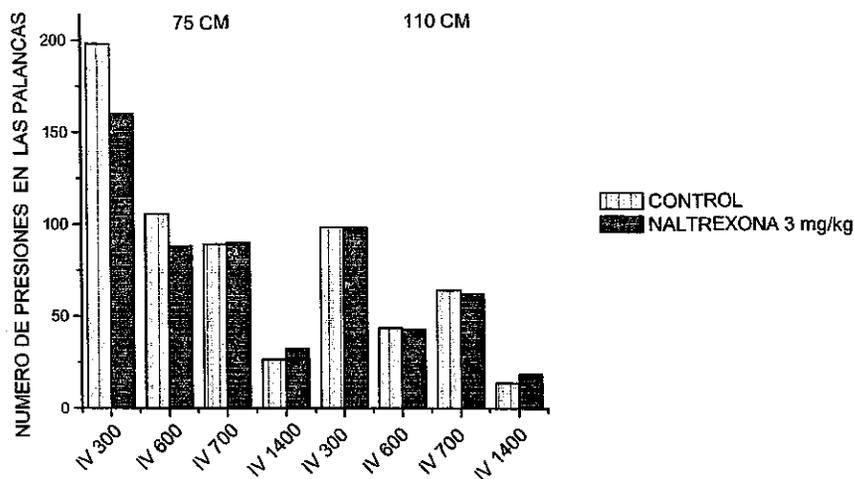


Figura 19. Se representa el efecto de la naltrexona, del tipo de programa de IV y de la altura de las barreras en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de veces que las ratas presionaron las palancas para obtener reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o naltrexona) y la altura de la barrera (75 cm ó 110 cm).

En la Figura 20 se muestra el número de reforzadores que obtuvieron las ratas en las alternativas de reforzamiento. Las ratas obtuvieron una media de 3.4 reforzadores en cada palanca en línea base, y una media 3.3 reforzadores bajo el efecto de la naltrexona. Los factores que afectaron significativamente el número de reforzadores obtenidos fueron: barrera,  $F [(1, 7) = 10.368, p < 0.05]$  y el programa IV,  $F [(3, 21) = 111.285, p < 0.05]$ . Los resultados muestran que las ratas obtuvieron más pellas de alimento en las alternativas que tenían barreras de 75 cm de altura y en aquellas que ofrecían una alta frecuencia de reforzamiento. Así mismo, hubo efectos significativos de la interacción barrera X droga,  $F [(1, 7) = 10.904, p < 0.05]$  y de la interacción barrera X programa IV X droga,  $F [(3, 21) = 3.560, p < 0.05]$ .

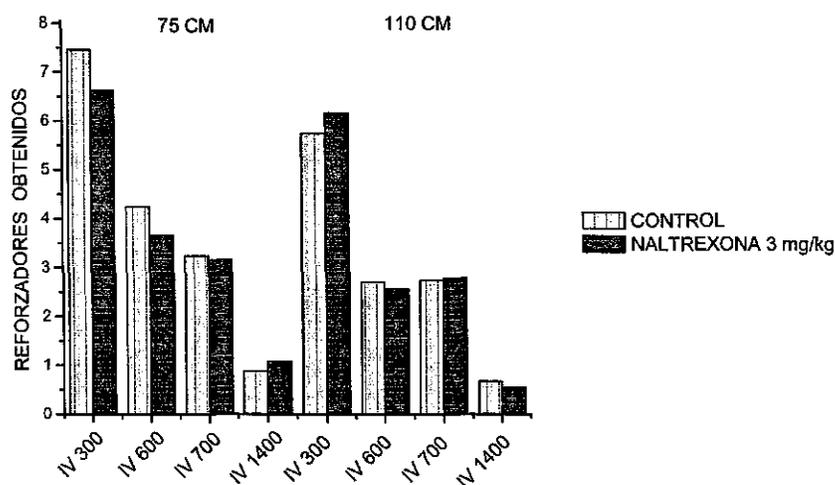


Figura 20. Se representa el efecto de la naltrexona, del tipo de programa de IV y de la altura de las barreras en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de reforzadores que obtuvieron las ratas en cada alternativa de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o naltrexona) y la altura de la barrera (75 cm ó 110 cm).

### Experimento III

Resultados con haloperidol. En las figuras 21 a 25 se representan los datos grupales de ocho ratas que se comportaron bajo el efecto de una solución salina y del haloperidol.

En la Figura 21 se representa el tiempo que tomó a las ratas el trasladarse de una alternativa a otra. Las ratas en línea base tardaron en promedio 30 segundos en trasladarse de una alternativa a otra; bajo el efecto del haloperidol tardaron 75 segundos. La diferencia de estos promedios equivale al 149 %. El incremento más notable (282 %) sucedió en una alternativa que ofreció peñas de sacarina con acceso de 110 cm y una frecuencia de reforzamiento de 1400 segundos. Los factores que tuvieron un efecto significativo sobre la medida de tiempo de traslado fueron el tipo de reforzador/barrera,  $F [(1, 7) = 5.264, p < 0.05]$  y el tipo de droga,  $F [(1, 7) = 6.147, p < 0.05]$ . Estos resultados muestran que las ratas tardaron más tiempo para trasladarse hacia las alternativas que tenían barreras de 110 cm; así también, que el haloperidol incrementó el tiempo de traslado hacia las alternativas de reforzamiento.

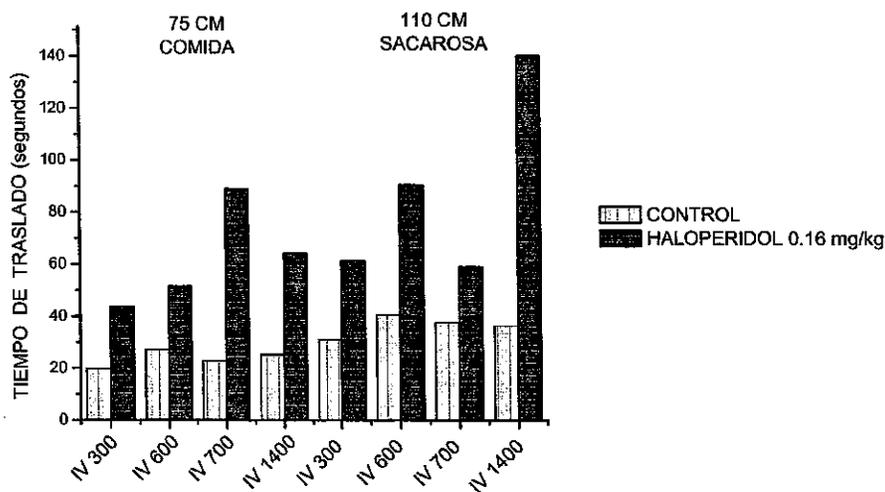


Figura 21. Se representa el efecto del haloperidol, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador/barrera en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el tiempo que les tomó a las ratas el traslado, de cualesquiera de las alternativas, hacia otra alternativa de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o haloperidol) y el tipo de reforzador/barrera (comida/75 cm o sacarosa/110 cm).

La Figura 22 muestra el tiempo que permanecieron las ratas en las alternativas de reforzamiento. Las ratas permanecieron en promedio 251 segundos en línea base. Bajo el efecto del haloperidol permanecieron 207 segundos, lo que representa un 21 % menos del tiempo respecto a la línea base. El análisis de varianza indica que hubo un efecto significativo del tipo de programa sobre el tiempo de permanencia,  $F [(3, 21) = 5.129, p < 0.05]$ . Este resultado muestra que las ratas permanecieron más tiempo en las alternativas que ofrecían una alta frecuencia de reforzamiento. Así también, hubo un efecto significativo sobre el tiempo de permanencia de la interacción reforzador/barrera X droga,  $F [(3, 21) = 5.547, p < 0.05]$ .

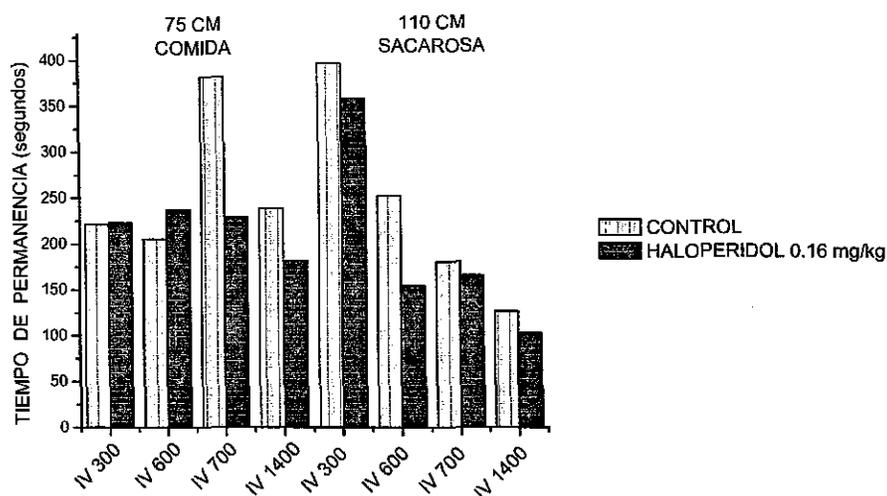


Figura 22. Se representa el efecto del haloperidol, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador/barrera en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el tiempo que permanecieron las ratas en cada alternativa de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o haloperidol) y el tipo de reforzador/barrera (comida/75 cm o sacarosa/110 cm).

La Figura 23 representa el número de veces que las ratas entraron a las alternativas de reforzamiento. Bajo el efecto de una solución salina (control) las ratas entraron en promedio 7.7 veces en cada alternativa; bajo el efecto del haloperidol entraron 5.3 veces. Este decremento representa el 45 % de entradas menos en cada alternativa. Hubo efectos significativos sobre el número de entradas de los siguientes factores: reforzador/barrera,  $F [(1, 7) = 40.708, p < 0.05]$ , programa IV,  $F [(3, 21) = 6.362, p < 0.05]$ , droga,  $F [(1, 7) = 9.846, p < 0.05]$ . Estos resultados muestran que las ratas entraron en más veces a las alternativas que tenían barreras de 75 cm de altura y una alta frecuencia de reforzamiento. Asimismo, el haloperidol disminuyó de manera proporcional el número de entradas a las alternativas. Hubo efectos significativos en el número de entradas de la interacción de los factores reforzador/barrera X programa IV,  $F [(3, 21) = 12.237, p < 0.05]$ , programa IV X droga,  $F [(3, 21) = 3.483, p < 0.05]$  y la interacción triple reforzador/barrera X programa IV X droga,  $F [(3, 21) = 3.483, p < 0.05]$ .

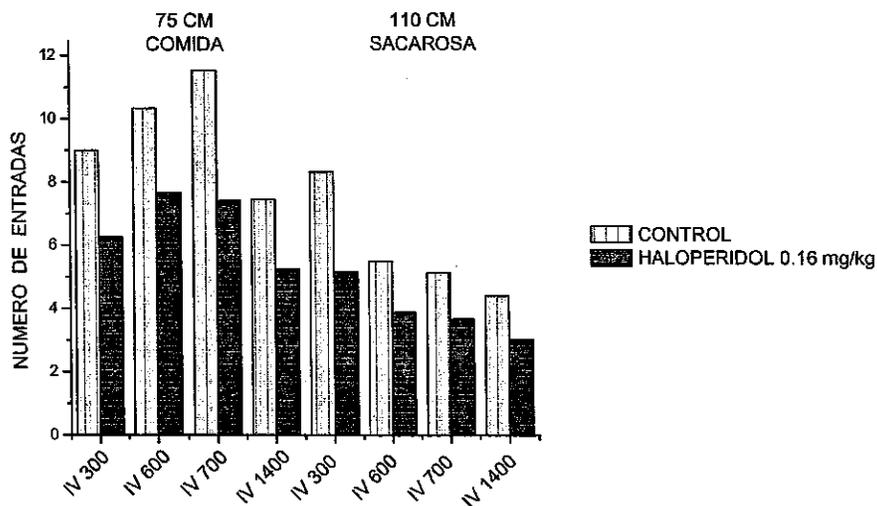


Figura 23. Se representa el efecto del haloperidol, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador/barrera en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de veces que las ratas entraron a cada alternativa. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o haloperidol) y el tipo de reforzador/barrera (comida/75 cm o sacarosa/110 cm).

La Figura 24 muestra el número de veces que las ratas presionaron las palancas para obtener reforzamiento. Las ratas bajo el efecto de una solución salina (control) presionaron 76 veces en promedio cada palanca; bajo el efecto del haloperidol presionaron cada palanca 42 veces en promedio. El decremento en el número de presiones equivale al 83 %. Los factores que afectaron significativamente el número de respuesta dadas a las palancas fueron:

reforzador/barrera,  $F [(1, 7) = 7.303, p < 0.05]$ , programa IV,  $F [(3, 21) = 10.034, p < 0.05]$ , droga,  $F [(1, 7) = 20.757, p < 0.05]$ . Estos resultados muestran que las ratas presionaron más veces las palancas que se encontraban en alternativas con barreras de 75 cm de altura y en aquellas que ofrecían una alta frecuencia de reforzamiento. El haloperidol disminuyó el número de veces que las ratas presionaron las palancas. Hubo efectos significativos sobre el número de presiones en las palancas de la interacción de los factores: reforzador/barrera X programa,  $F [(3, 21) = 3.444, p < 0.05]$ , y programa X droga,  $F [(3, 21) = 18.370, p < 0.05]$ .

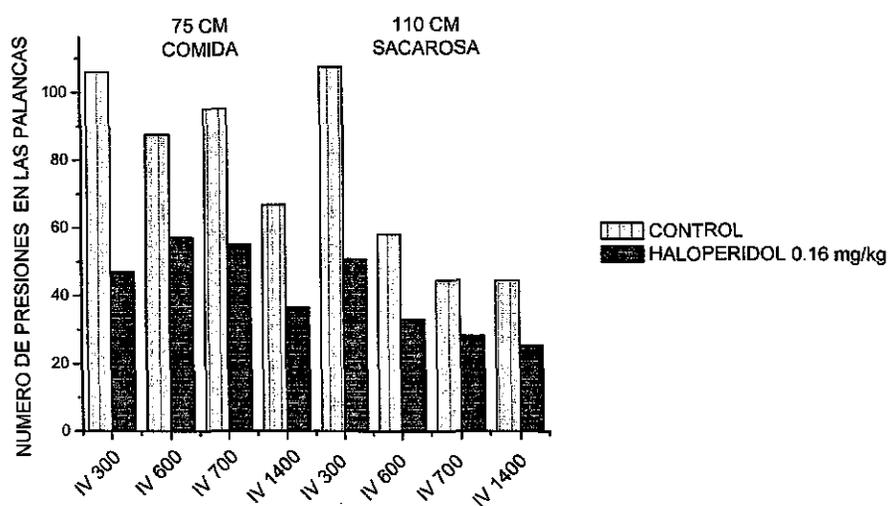


Figura 24. Se representa el efecto del haloperidol, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador/barrera en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de veces que las ratas presionaron las palancas en cada alternativa de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o haloperidol) y el tipo de reforzador/barrera (comida/75 cm o sacarosa/110 cm).

La Figura 25 muestra el número de reforzadores que obtuvieron las ratas en cada alternativa. Las ratas en línea base obtuvieron un promedio de 3.4 reforzadores por alternativa de reforzamiento; bajo el efecto del haloperidol obtuvieron un promedio de 2.5 reforzadores. La disminución en el número de reforzadores representa 38 %. Hubo efectos significativos sobre el número de reforzadores obtenidos de los siguientes factores: reforzador/barrera,  $F [(1, 7) = 8.032, p < 0.05]$ , programa IV,  $F [(3, 21) = 106.254, p < 0.05]$ , droga,  $F [(1, 7) = 6.769, p < 0.05]$ . Los resultados muestran que las ratas obtuvieron más pellas de alimento en las alternativas que tenían barreras de 75 cm de altura y en aquellas que ofrecían una alta frecuencia de reforzamiento. El haloperidol disminuyó el número de reforzadores obtenidos en cada alternativa. Hubo efectos significativos sobre el número de reforzadores obtenidos de la interacción de los siguientes factores: reforzador/barrera X programa IV,  $F [(3, 21) = 3.190, p < 0.05]$ , y programa IV X droga,  $F [(3, 21) = 5.728, p < 0.05]$ .

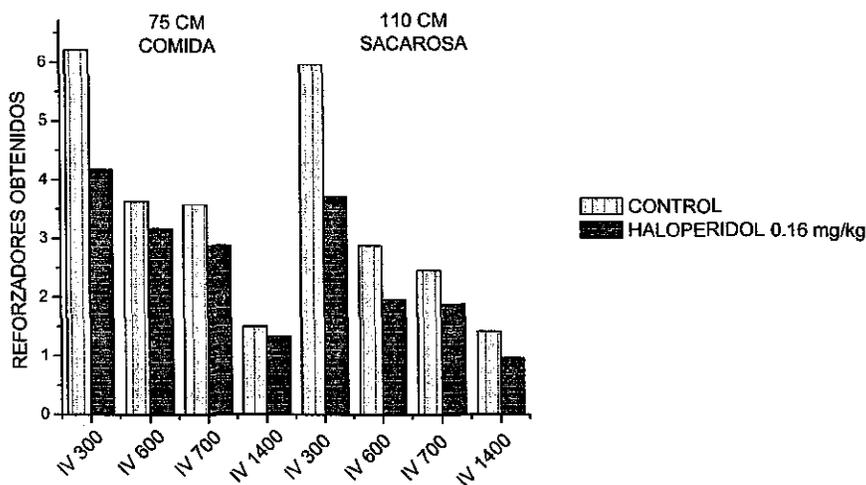


Figura 25. Se representa el efecto del haloperidol, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador/barrera en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de reforzadores que obtuvieron las ratas en cada alternativa. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o haloperidol) y el tipo de reforzador/barrera (comida/75 cm o sacarosa/110 cm).

Resultados con naltrexona. En las figuras 26 a 30 se representan los datos grupales de ocho ratas que se comportaron bajo el efecto de una solución salina y de la naltrexona.

En la Figura 26 se muestra el tiempo que les tomó a las ratas el traslado de cualesquiera de las alternativas a otra. Las ratas tardaron 27 segundos en promedio para trasladarse de una alternativa a otra en línea base, mientras que bajo el efecto de la naltrexona tardaron 32 segundos. Esta diferencia representa un incremento de 16%. Hubo un efecto significativo sobre el tiempo de traslado del factor reforzador/barrera,  $F [(1, 6) = 37.389, p < 0.05]$ . Este resultado indica que las ratas tardaron más tiempo para trasladarse hacia alternativas de reforzamiento que tenían barreras con 110 cm de altura. A pesar de que hubo cambios en los tiempos de traslado, mostrando algunos incrementos en esta medida, bajo el efecto de la naltrexona las diferencias no son significativas.

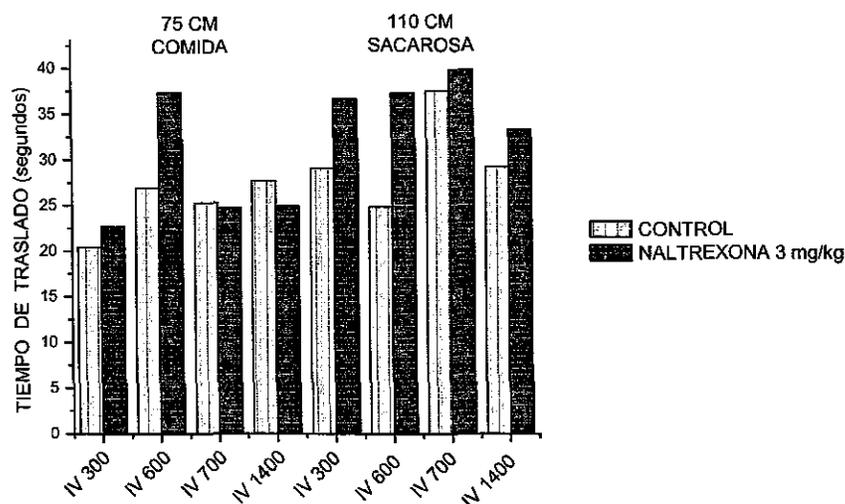


Figura 26. Se representa el efecto de la naltrexona, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador/barrera en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el tiempo que les tomó a las ratas trasladarse de una alternativa de reforzamiento a otra. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o naltrexona) y el tipo de reforzador/barrera (comida/75 cm o sacarosa/110 cm).

En la Figura 27 se muestra el tiempo que permanecieron las ratas en las áreas de reforzamiento. Cuando las ratas fueron inyectadas con una solución salina (control) permanecieron en las alternativas de reforzamiento un promedio de 271 segundos, mientras que bajo el efecto de la naltrexona permanecieron 273 segundos. La alternativa donde las ratas permanecieron más tiempo tenía un acceso de 110 cm de altura y ofrecía pellas de sacarosa con una frecuencia de reforzamiento de IV 300 segundos. El tiempo de permanencia en las alternativas fue afectado significativamente por el tipo de programa IV,  $F [(3, 18) = 6.049, p < 0.05]$ , droga,  $F [(1, 6) = 11.380, p < 0.05]$ . Estos resultados muestran que las ratas permanecieron más tiempo en las alternativas que ofrecían un mayor frecuencia de reforzamiento. También hubo efectos significativos sobre el tiempo de permanencia de la interacción de los factores reforzador/barrera X programa,  $F [(3, 18) = 3.270, p < 0.05]$  y la interacción programa IV X droga,  $F [(3, 18) = 3.396, p < 0.05]$ .

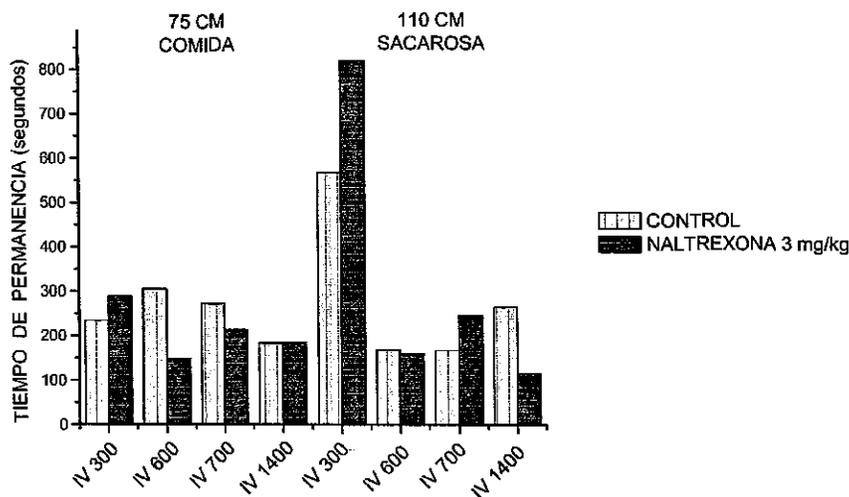


Figura 27. Se representa el efecto de la naltrexona, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador/barrera en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el tiempo que permanecieron las ratas en las áreas de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o naltrexona) y el tipo de reforzador/barrera (comida/75 cm o sacarosa/110 cm).

En la Figura 28 se muestra el número de veces que las ratas entraron a las alternativas de reforzamiento. Las ratas en línea base entraron en promedio 8.8 veces en cada alternativa; bajo el efecto de la naltrexona entraron 7.3 veces. Esta diferencia representa una disminución del 20 %. Hubo efectos significativos sobre el número de entradas de los siguientes factores: reforzador/barrera,  $F [(1, 7) = 16.300, p < 0.05]$ , programa IV,  $F [(3, 21) = 6.602, p < 0.05]$ , droga,  $F [(1, 7) = 11.033, p < 0.05]$ . Los resultados muestran que las ratas entraron más veces en las alternativas que tenían barreras de 75 cm y en aquellas que ofrecían una alta frecuencia de reforzamiento. La interacción reforzador/barrera X programa IV,  $F [(3, 21) = 3.320, p < 0.05]$  fue significativa.

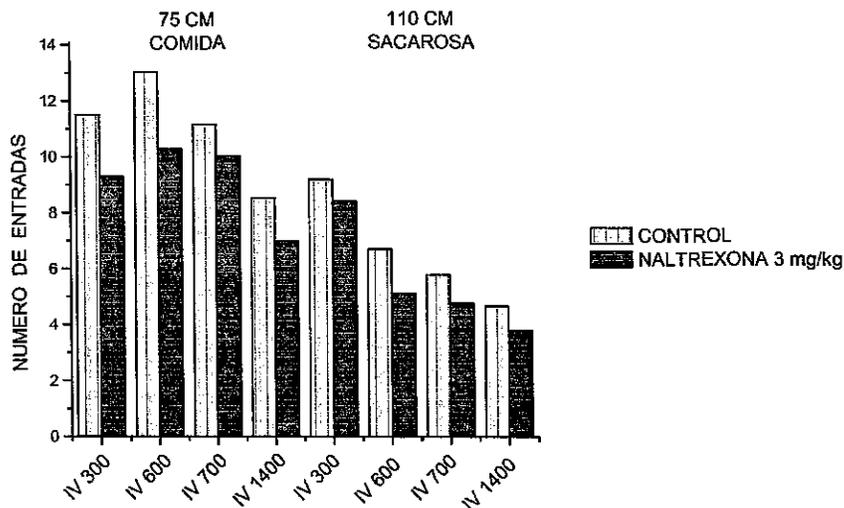


Figura 28. Se representa el efecto de la naltrexona, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador/barrera en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de veces que las ratas entraron a las áreas de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o naltrexona) y el tipo de reforzador/barrera (comida/75 cm o sacarosa/110 cm).

La Figura 29 muestra en número de veces que las ratas presionaron las palancas para obtener reforzamiento. Bajo el efecto de de la solución salina (control) las ratas presionaron cada palanca un promedio de 93 veces y bajo el efecto de la naltrexona el promedio fue de 84 veces. Este resultado indica una disminución del 10 %. Sin embargo, el mayor número de veces que fue presionada una palanca, tanto en línea base (132 veces) como bajo el efecto de la naltrexona (168), se registró en una palanca que ofreció pellas de sacarosa (IV 300 segundos) con accesibilidad de 110 cm de altura. Hubo un efecto significativo sobre el número de presiones a las palancas del tipo de programa IV,  $F [(3, 21) = 10.418, p < 0.05]$ . Este resultado muestra que las ratas presionaron más veces las alternativas que tenían una alta frecuencia de reforzamiento. Así también, hubo efectos significativos sobre esta medida de las interacciones reforzador/barrera X programa IV,  $F [(3, 21) = 7.094, p < 0.05]$ , reforzador/barrera X droga,  $F [(1, 7) = 10.047, p < 0.05]$  y de la interacción triple reforzador/barrera X programa IV X droga,  $F [(3, 21) = 6.430, p < 0.05]$ .

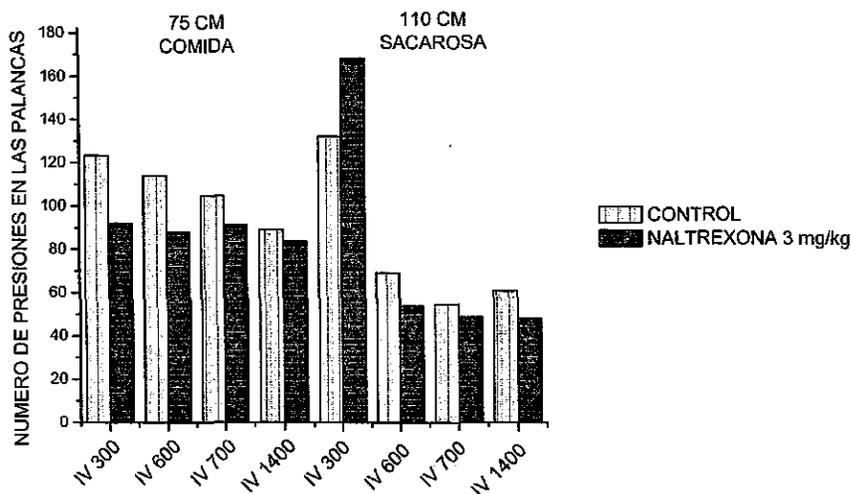


Figura 29. Se representa el efecto de la naltrexona, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador/barrera en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de veces que las presionaron las palancas para obtener reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o naltrexona) y el tipo de reforzador/barrera (comida/75 cm o sacarosa/110 cm).

La Figura 30 muestra el número de reforzadores que las ratas obtuvieron en cada alternativa. En línea base las ratas obtuvieron un promedio de 3.6 reforzadores por palanca; bajo el efecto de la naltrexona obtuvieron un promedio de 3.2 reforzadores. Esta diferencia representa un decremento del 12 %. Hubo un efecto significativo sobre el número de reforzadores obtenidos del tipo de programa IV,  $F [(3, 21) = 63.828, P < 0.05]$ . El resultado muestra que las ratas obtuvieron más alimento en las alternativas que ofrecían una alta frecuencia de reforzamiento. Así también, hubo efectos significativos de la interacción reforzador/barrera X droga,  $F [(1, 7) = 19.600, P < 0.05]$  y de la interacción triple reforzador/barrera X programa IV X droga,  $F [(3, 21) = 3.717, P < 0.05]$ .

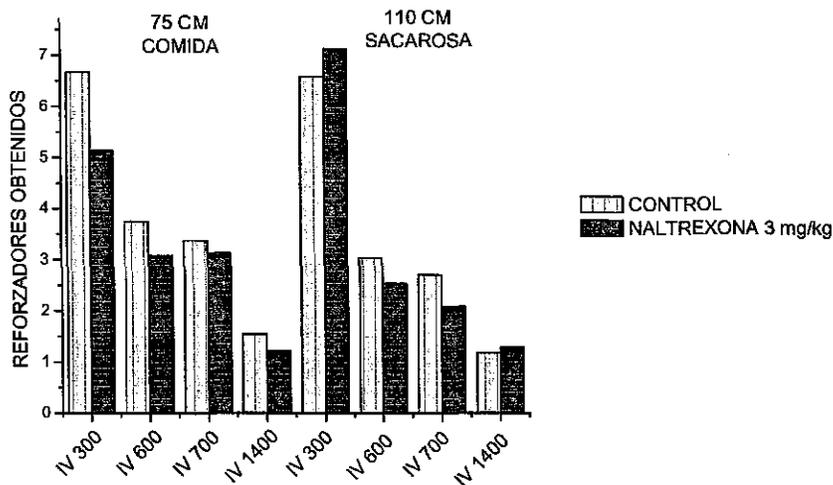


Figura 30. Se representa el efecto de la naltrexona, del tipo de programa de IV y del tipo de reforzador/barrera en la conducta de elección de un grupo de ocho ratas. Considerando estas variables, la figura indica el número de reforzadores que obtuvieron las ratas en las alternativas de reforzamiento. De izquierda a derecha se representan los programas IV (300, 600, 700 y 1400 segundos), y de manera intercalada la aplicación de la droga (salina o naltrexona) y el tipo de reforzador/barrera (comida/75 cm o sacarosa/110 cm).

## Discusión

El presente estudio evaluó los efectos de una dosis de haloperidol (0.16 mg/kg) y una dosis de naltrexona (3 mg/kg) sobre la conducta instrumental de ratas blancas que se comportaron en tres distintas situaciones de elección. Los resultados indican que las ratas fueron sensibles a las contingencias de reforzamiento. Las ratas en el periodo de línea base se comportaron de acuerdo a lo que se esperaba: “eligieron” y presionaron más las palancas de las alternativas que ofrecían una mayor frecuencia de reforzamiento, tal como lo indican los estudios de Aparicio (1999), Aparicio, Velasco y Balderrama (2004), Baum (1974) y Herrnstein (1961). Las ratas bajo estas condiciones experimentales también eligieron alternativas que ofrecían pellas de sacarosa (Baker, Li, Lee, Sclafani y Bodnar, 2004; Frisina y Sclafani, 2002; Yamamoto, 2003) y prefirieron aquellas alternativas que requerían un menor costo para acceder al alimento (Aparicio y Velasco, 2003; Salamone, Cousins y Bucher, 1994; Salamone y Correa, 2002).

Basándonos en estudios anteriores (Aparicio, Velasco y Balderrama, 2004; Salamone, Cousins y Bucher, 1994), se esperaba que el haloperidol disminuyera la emisión de conducta instrumental de las ratas, pero que no cambiaran las preferencias mostradas en línea base. El presente estudio corroboró las hipótesis anteriores, encontrándose que las ratas bajo el efecto del haloperidol emitieron niveles menores de conducta instrumental (entradas, presiones). Así mismo, la cuantificación de la duración de los traslados indica que las ratas bajo el efecto del haloperidol tardaron más tiempo para trasladarse desde una alternativa de reforzamiento a otra. El incremento en el tiempo de traslado sucedió en las ocho alternativas de reforzamiento y fue más notorio en aquellas que ofrecían una menor frecuencia de reforzamiento (IV 1400 segundos) o en aquellas alternativas que requerían mayor esfuerzo físico para acceder a los reforzadores (110 cm).

A pesar de que las ratas bajo el efecto del haloperidol mostraron lentitud para trasladarse, una menor cantidad de entradas a las alternativas y una menor cantidad de presiones en las

palancas, estos cambios no alteraron sus preferencias. Es decir, en los tres experimentos en donde se evaluó el haloperidol (0.16 mg/kg), las ratas disminuyeron su actividad física general pero no cambiaron la dirección de su conducta instrumental (la distribución de conducta). Estos resultados son coherentes con estudios anteriores (Aparicio, 1999; Aparicio, Velasco, Balderrama, 2004; Velasco, 2002), en los cuales se mostró que las ratas bajo el efecto del haloperidol siguen respondiendo proporcionalmente a las contingencias de reforzamiento.

El tiempo que permanecieron las ratas en las alternativas de reforzamiento, bajo el efecto del haloperidol, no arrojó los mismos resultados de otros estudios en los cuales se encontró que el haloperidol incrementó el tiempo de permanencia en las alternativas (Aparicio, 1999; Aparicio y Velasco, 2003; Velasco, 2002). Por ejemplo, en un experimento donde se utilizó una situación de elección similar (Velasco, 2002), se midió el tiempo que permanecieron las ratas en las alternativas de reforzamiento y se encontró que las dosis de haloperidol (0.04, 0.08, 0.16 y 0.24 mg/kg) incrementaron proporcionalmente el tiempo que las ratas permanecieron en las alternativas.

En los Experimentos 1 y 2 no se encontró que el haloperidol (0.16 mg/kg) incrementara el tiempo de permanencia en las alternativas. Incluso esta droga disminuyó el tiempo que las ratas permanecieron en las alternativas. Por otro lado, en el Experimento 3 no hubo cambios en los niveles de ejecución de esta medida (disminución o incremento).

En el estudio de Aparicio y Velasco (2003) se encontró que los animales bajo el efecto del haloperidol utilizaban una "estrategia" para seguir ganando reforzamiento, la cual consistió en permanecer más tiempo presionando las palancas de las alternativas elegidas. Los datos que arrojó la medida de tiempo de permanencia en el presente estudio son difíciles de explicar porque en los Experimentos 1, 2 y 3 se muestra que el haloperidol afectó el sistema motriz; lo cual se puede observar en la reducción del número de veces que las ratas entraron a las palancas y en la disminución de respuestas dadas a los operandos. Pero, a pesar de estos efectos ¿por qué

no permanecieron más tiempo en las alternativas de reforzamiento?. Una posible explicación para estos resultados podría ser que las contingencias de reforzamiento que arreglaron los experimentos era muy complejas por el número de variables involucradas (cualidad, frecuencia y accesibilidad al estímulo). La complejidad de las contingencias de reforzamiento pudieron afectar el tiempo de permanencia en las alternativas porque éstas “exigieron” una mayor actividad física (activación) a los animales, tal como lo sugiere Cousins, Atherton, Turner y Salamone (1996): “Una de las características adaptativas de la activación conductual puede estar relacionada con los procesos que llevan a los organismos a superar los obstáculos que el ambiente les presenta” (p.190). Es decir, frente a un ambiente que está enriquecido en estímulos los niveles de activación (arousal) aminorarían los efectos que pudiera tener una droga sobre la conducta de los organismos.

En términos generales, los datos que arrojaron los tres experimentos son consistentes con la evidencia que indica que el haloperidol no afecta el interés (*wanting*) de los organismos por el alimento (Aparicio y Velasco, 2003; Aparicio, Velasco y Balderrama, 2004; Salamone, Arizzi, Sandoval, Cervone y Aberman, 2002). Tampoco afecta la capacidad de ingerir alimento (Aparicio y Velasco, 2003; Salamone, Cousins y Bucher, 1994; Salamone, Cousins, Maio, Champion, Turski y Kovach, 1996).

No obstante, que el haloperidol en dosis altas (0.24 mg/kg) puede suprimir los movimientos involucrados en la emisión de conducta instrumental (Aparicio y Velasco, 2003), este efecto esta más relacionado con la dificultad que puede presentar la tarea instrumental (Aberman, Ward y Salamone, 1998; Salamone, 1991; Salamone y Correa, 2002). Se sabe que los animales bajo el efecto de dosis moderas y altas de haloperidol (0.10, 0.16 y 0.24 mg/kg) pueden escalar las barreras que se interponen a las fuentes de reforzamiento y pueden ingerir el alimento que obtienen (Aparicio y Velasco, 2003; Salamone, Cousins y Bucher, 1994). Se ha encontrado que la relación costo-beneficio puede condicionar, bajo el efecto de antagonistas o por

agotamiento de la dopamina, la emisión de conducta operante (Salamone, Correa, Mingote y Weber, 2003).

Estos hallazgos muestran que la conducta de búsqueda de alimento, y su alteración por medio de fármacos, dependen tanto de las dosis administradas como de la situación experimental (Dews, 1955). Básicamente, lo que hacen los antagonistas de dopamina como el haloperidol es alterar los índices de tasa de respuesta, pero no la conducta de elección (Aparicio, 1999; Salamone, 1991; Salamone y Correa, 2002).

La hipótesis a probar con la administración de naltrexona fue que esta droga iba a reducir el “interés” por el alimento (Parker, Maier, Rennie y Crebolder, 1992; Ragnauth, Moroz y Bodnar, 2000), tal como sucede con humanos (Drewnowski, Krahn, Demitrack, Nair y Gosnell, 1995). Se esperaba que el “desinterés” de las ratas por el alimento fuera reflejado en una disminución de la conducta instrumental o en un cambio de la dirección de la preferencia (apatía ante las contingencias de reforzamiento). Sin embargo, estos datos indican que la naltrexona no disminuyó la cantidad de conducta instrumental, ni cambió las preferencias que mostraron las ratas en la línea base. En pocos casos, los datos sugieren que la naltrexona hizo más preferidas algunas alternativas. Por ejemplo, en la alternativa que ofreció pellas de sacarosa con una frecuencia de reforzamiento de IV 300 segundos (Experimento 1), se puede observar que las ratas permanecieron más tiempo (Figura 7) y presionaron más veces esta palanca (Figura 9).

Algunos estudios que utilizan antagonistas opioides han encontrado que estos fármacos afectan el interés por alimento reduciendo la cantidad ingerida (Rolls, Kim, McNelis, Fischman, Foltin y Moran, 1991). No obstante, también se ha encontrado que la naltrexona no tiene efectos en la ingesta de alimento (Yeomans y Gray, 2002). Así también, Barrios (2005) en un estudio donde aplicó de manera intermitente la naltrexona encontró que esta droga incrementó la ingesta de alimento Purina chow. El resultado de Barrios es interesante porque la mayoría de experimentos sugieren que la naltrexona reduce la ingesta de alimento. Barrios sugiere que las

ratas ingirieron más alimento porque tuvieron una sobre-regulación de receptores debió al uso intermitente de la naltrexona.

Para que la naltrexona afecte la ingesta de alimento también son importantes el tipo de alimento que se ofrece y los estados de privación o no privación (Epstein, Truesdale, Wojcik, Paluch y Rayno, 2003). Algunos investigadores han reportado que los antagonistas opioides afectan la ingesta de alimentos específicos como son las grasas y azúcares (Levine, Murray, Kneip, Grace y Morley, 1982). Sin embargo, otros estudios han encontrado que los antagonistas opioides como la naltrexona no alteran la ingesta de reforzadores que son altamente palatables, como es el caso de la pellas de sacarosa (Frisina y Sclafani, 2002).

En algunos estudios con humanos, donde se ha evaluado el efecto de la naltrexona y la naloxona sobre la ingesta de alcohol, se encontró que estos fármacos reducen la ingesta de alcohol cuando los individuos no han sido privados de la ingesta de alcohol (véase la revisión, Srisurapanont y Jarusuraisin, 2005); asimismo, con ratas blancas se ha encontrado que después de interrumpir el tratamiento con naltrexona se incrementa la ingesta de alcohol (Barrios, 2005).

En algunos estudios se ha reportado que la naltrexona afecta la ingesta de alimentos palatables bajo situaciones experimentales donde se exagera su ingesta con inyecciones de agonistas opioides como la morfina (Berridge, 2005); este resultado ha sugerido que los opioides endógenos están involucrados en la detección de los estímulos palatables (Levine y Billington, 2004). No obstante los hallazgos anteriores, también se ha encontrado que bajo una tarea de discriminación de alimento la naloxona no altera la habilidad de las ratas para ejecutar la discriminación sensorial, la cual es necesaria para reconocer el *taste* (cualidades que hacen a un alimento palatable) de la sacarosa en presencia de otros alimentos (O'Hare, Cleary, Bartz, Weldon, Billington y Levine, 1997).

Otra posible explicación de la fortaleza de la conducta de elección, bajo el efecto de la naltrexona y el haloperidol, puede ofrecerse en términos de la influencia que tiene la experiencia

o el entrenamiento de los animales en la tarea experimental. Choi, Balsam y Horvitz (2005) realizaron un experimento para medir la “independencia” de una tarea aprendida en ratas que fueron inyectadas con dos antagonistas (SCH 23390 y racloprina). La tarea experimental se basó en un procedimiento pavloviano. El criterio para que las ratas recibieran un reforzador, en presencia de una luz, fue que estas introdujeran la cabeza en un dispositivo. Se evaluó el efecto de los antagonistas en tres grupos de ratas con diferente nivel de entrenamiento (3, 7 y 19 días). Se encontró que el efecto de los antagonistas de dopamina, sobre la conducta de las ratas, fue inversamente proporcional a la cantidad de entrenamiento recibido. Las ratas que fueron entrenadas menos tiempo tuvieron más problemas en ejecutar la tarea. Los grupos que funcionaron como control mostraron que este efecto no dependió de la cantidad de entrenamiento por sí mismo. Mediante análisis histológico, se cuantificó el número de receptores de dopamina (principalmente D1) y se observó que el bloqueo de los receptores ocurrió en la misma proporción en cada experimento e independientemente de la cantidad de entrenamiento.

Este hallazgo es coherente con las teorías que sugieren que la dopamina es importante para el aprendizaje de las nuevas contingencias de reforzamiento (Balleine y Dickinson, 1998; Schultz, Tremblay y Hollerman, 1998, Spanagel y Weiss, 1999). Asimismo, el estudio de Choi, Balsam y Horvitz (2005) es compatible con las teorías del incentivo (Bassareo y Di Chiara, 1997; Bindra, 1978; Ikemoto y Panksepp, 1999; Schultz, 1998), las cuales sugieren que la función principal de la dopamina es “activar” a los organismos para interactuar con el medio ambiente.

La hipótesis que sugiere que la dopamina es importante en el aprendizaje de las contingencias es coherente con la teoría del incentivo propuesta por Panksepp (Ikemoto y Panksepp, 1999; Schultz, 1998), la cual sugiere que la dopamina es más importante para establecer procesos que involucran “expectativas” o mecanismos de hábito-respuesta que involucran la función del área tegmental ventral y la corteza prefrontal. En el proceso de

aprendizaje de las contingencias los animales que responden a dichas contingencias pueden cambiar su nivel conductual, desde los ganglios basales que controlan la emisión de la conducta instrumental, hasta una mediación de la corteza prefrontal relacionada con las “expectativas” (Carelli, Wolske y West , 1997).

Se cree que la conducta de búsqueda de alimento se inicia con el contacto hedónico del alimento (*taste*) y se consolida con procesos cognitivos de alto orden (Salamone y Correa, 2002; White y Milner, 1992). Asimismo, se sugiere que en la formación de la conducta de búsqueda de alimento (deseo o *wanting*) “existen” varios circuitos de las recompensas y de los neurotransmisores que son mutuamente inclusivos (Nader, Bechara y van der Kooy, 1997). A pesar de que se desconoce cómo interactúan los opioides y la dopamina en la conducta de búsqueda de los reforzadores se ha venido mostrando y argumentando que estos neurotransmisores en conjunto son los principales responsables del aprendizaje de las contingencias.

En resumen, los resultados obtenidos en los tres experimentos sugieren que el haloperidol no afecta las preferencias; afecta la conducta instrumental disminuyendo los niveles de emisión por debajo de la línea base. Asimismo, los resultados indican que un tratamiento farmacológico no garantiza que se mantengan o cambien las preferencias. Las preferencias están determinadas por factores relacionados con la cualidad del reforzador y con las contingencias que ofrece el medio ambiente en la situación de elección (Aparicio y Velasco, 2003; Cousins, Atherton, Turner y Salamone, 1996; Nader, Bechara y van der Kooy, 1997; Salamone y Correa, 2002; White y Milner, 1992).

No obstante que las teorías del incentivo han puesto énfasis en la importancia de la dopamina para regular la conducta controlada por recompensas, en estas teorías se han venido integrando y estudiando más neurotransmisores como los opioides para entender la neurobiología que posibilita a los organismos el “aprendizaje” de las contingencias. Así también,

el estudio de las áreas cerebrales y su función como “centros de las recompensas” se ha diversificado. Por ejemplo, se ha encontrado que la estimulación eléctrica intracraneal (EEI), además de funcionar en el área septal del hipotálamo, también actúa en otras áreas del cerebro como son el tegmentum dorsal, algunas partes del núcleo tracto solitario, algunas regiones del cerebelo, el área tegmental ventral, el puente de Varolio y las áreas lateral y posterior del hipotálamo (véase la revisión de Wise, 1996). Aún no se sabe si las estructuras cerebrales donde la EEI funciona como un estímulo es un sistema de recompensa o son múltiples circuitos de la recompensa que actúan en paralelo (Van Ree, Niesink, Wolfswinkel, Ramsey, Kornet, Van Furth, Vanderschuren, Gerrits y Van den Berg, 2000; Wise, 1996).

Algunos investigadores como Salamone (1991) y Salamone y Correa (2002) han señalado que las teorías actuales del papel funcional de los neurotransmisores y de las áreas cerebrales en las recompensas no son incompatibles entre sí, y sobre todo, que los fenómenos involucrados son tan numerosos que una sola teoría no podría dar explicación a todos ellos.

## Referencias

- Aberman, J. E. y Salamone, J. D. (1999). Nucleus accumbens dopamine depletions make animals more sensitive to high ratio requirements but do not impair primary food reinforcement. *Neuroscience*, 92, 545-52.
- Aberman, J. E., Ward, S. J. y Salamone, J. D. (1998). Effects of dopamine antagonist and accumbens dopamine depletions on time-constrained progressive ratio performance. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 61, 341-48.
- Agmo, A., Y Berenfeld, R. (1990). Reinforcing properties of ejaculation in the male rat: role of opioids and dopamine. *Behavioral Neuroscience*. 104 (1), 177-182.
- Aparicio, C. F. (1998). Assessing haloperidol in rats with the barrier choice paradigm. *Suma Psicológica*, 5, 1-20.
- Aparicio, C. F. (1999). The barrier choice paradigm: Haloperidol reduces sensitivity to reinforcement. *Behavioural Processes*, 48, 57-67.
- Aparicio, C. F. (2001). Adicción a drogas anti-psicosis: una evaluación de los efectos colaterales. *Anuario de Investigación en Adicciones*, 2, 34-58.
- Aparicio, C. F. y Baum, W. M. (1997). Comparing locomotion with lever-press travel in an operant simulation of foraging. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 68, 177-192.
- Aparicio, C. F. y Cabrera, F. (2001). Choice with multiple alternatives: the barrier choice paradigm. *Mexican Journal of Behavior Analysis*, 27, 97-118.
- Aparicio, C. F., Velasco, F., y Balderrama, J. (2004). Haloperidol, elección y requisitos de respuesta de cambio. *Suma Psicológica*. 11 (2), 181-204.
- Aparicio, C. F., y Velasco, F. (2003). El paradigma de elección con barrera: evaluación del haloperidol con ocho alternativas de respuestas y dos requisitos de traslado. *Univ. Psychol.* 2 (2), 109-135.
- Aparicio, C.F. (2003). Efectos del haloperidol en un medio ambiente de reforzamiento variable. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, vol. 29, 2, 171-192.
- Baker, R. W., Li, Y., Lee, M., Sclafani, A., y Bodnar, R. J. (2004). Naltrexone does not prevent acquisition or expression of flavor preferences conditioned by fructose in rats. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*. 78, 239-246.
- Baker, R. W., Shah, M. J., Sclafani, A., y Bodnar, R. J. (2003). Dopamine D1 and D2 antagonists reduce the acquisition and expression of flavor preferences conditioned by fructose in rats. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*. 75, 55-65.
- Balleine, B. W. (2005). Neural bases of food-seeking: affect, arousal and reward in corticostriatolimbic circuits. *Physiology & Behavior*. 86 (5), 717-730.
- Barbeau, A. (1974). Drugs affecting movement disorders. *Annual Review of Pharmacology*. 14, 91-113.
- Barrios, E. 2005. *Efecto del tratamiento intermitente con Naltrexona en el consumo voluntario de alcohol en rata macho*. Universidad de Guadalajara. Tesis de Maestría no publicada. Guadalajara México.
- Bassareo, V. y Di Chiara G. (1997). Differential influence of associative and non-associative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal dopamine transmission to food stimuli in rats fed ad libitum. *The Journal of Neuroscience*, 17 851-861.
- Bassareo, V., y Di Chiara, G. (1997). Differential influence of associative and nonassociative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal dopamine transmission to food stimuli in rats fed ad libitum. *Journal of Neuroscience*. 17 (2), 851-861.

- Baum, W. M. (1974). On two types of deviations from of matching law: Bias and undermatching. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 22, 231-242.
- Baum, W., M y Rachlin, H., C. (1969). Choice as time allocation. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 12, 861-874.
- Baum, W., M. (1982). Choice, changeover, and travel. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 38, 35-49.
- Baum, W., M. y Aparicio, C., F. (1999). Optimality and concurrent variable-interval variable-ratio schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 71, 75-89.
- Beninger, R. J. y Ranaldi, R. (1993). Microinjections of flupenthixol into the caudate-putamen but not the nucleus accumbens, amygdala or frontal cortex of rats produce intra-session declines in food-rewarded operant responding. *Behavioral Brain Research*, 55, 203-212.
- Berridge, K. C. (1996). Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 20, 1-25.
- Berridge, K. C. (2000). Measuring hedonic impact in animals and infants: microstructure of affective taste reactivity patterns. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 24, 173-198.
- Berridge, K. C. (2003). Pleasures of the brain. *Brain and Cognition*. 52, 106-128.
- Berridge, K. C. (2005). Espresso reward learning, hold the dopamine: theoretical comment on Robinson et al. *Behavioral Neuroscience*. 119 (1), 336-341.
- Berridge, K. C. y Cromwell, H. (1999). Motivational-sensorimotor interaction controls aphagia and exaggerated treading after striatopallidal lesions. *Behavioral Neuroscience*, 104: 5, 778-795.
- Berridge, K. y Robinson, T. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?. *Brain Research Reviews*, 28, 309-369.
- Bindra, D. (1968). Neuropsychological interpretation of the effects of drive and incentive-motivation on general activity and instrumental behavior. *Psychological Reviews*. 75, 1-22.
- Blackburn, J. R., Phillips, A. G., Jakubovic, A., y Fibiger, H. C. (1989). Dopamine and preparatory behavior: II. A neurochemical analysis. *Behavioral Neuroscience*. 103, 15-23.
- Blum, D., Torch, S., Lambeng, N., Nissou, M., Benabid, A., Sadoul, R. y Verna, J. (2001). Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 65, 135-172.
- Borrett, D., Kelly, S., y Kuan, H. (2000). Bridging embodied cognition and brain function: the role of phenomenology. *Philosophical Psychology*. 13 (2), 261-266.
- Bozarth, M., A. (1994). Opiate reinforcement processes: reassembling multiple mechanisms. *Addiction*, 89, 1425-1435
- Bozarth, M., A. y Wise, R., A. (1981). Heroin reward is dependent on a dopaminergic substrate. *Life Science*, 29, 1881-1886.
- Bradbury, A., F., Feldberg, W., F., Smyth, D., G. y Snell, C., R. (1976). Lipotropin C-fragment: an endogenous peptide with potent analgesic activity. *Opiates and Endogenous Opioid Peptides*. Ed. H. W. Kosterlitz, pp. 9-17. Amsterdam: North Holland.
- Caine, S. B. y Koob, G. F. (1994). Effects of mesolimbic dopamine depletion on responding maintained by cocaine and food. *Journal Experimental Analisis of Behavior*, 61: 213-221.
- Carelli, R. M. y Ijames, S. G. (2001). Selective activation of accumbens neurons by cocaine-associated stimuli during a water/cocaine multiple schedule. *Brain Research*. 907, 156-161.

- Carelli, R. M., Ijames, S., Konstantopoulos, J. y Deadwyler, S., A. (1999). Examination of factors mediating the transition to behaviorally correlated nucleus accumbens cell firing during cocaine self-administration in rats. *Behavioural Brain Research*. 104, 127-139.
- Carelli, R.M., Wolske M., y West, M.O. (1997) Loss of Lever Press-Related Firing of Rat Striatal Forelimb Neurons after Repeated Sessions in a Lever Pressing Task. *The Journal of Neuroscience*. 17, 1804-1814.
- Carlson, N., R. (1982). *Fisiología de la Conducta*. (Trad. de 1a. ed. en inglés) C. E. C. S. A. México D.F.
- Choi, W. Y., Balsam, P. D. y Horvitz, J. C. (2005). Extended habit training reduces dopamine mediation of appetitive response expresión. *The Journal of Neuroscience*. 25 (29): 6729-6733.
- Colotla, V. A. El impacto del análisis experimental de la conducta en psicobiología: El caso de la farmacología conductual. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*. (1983), Vol. 9, No. 1-2, 83-94.
- Cousins, M., S. y Salamone, J., D. (1994). Nucleus accumbens dopamine depletions in rats affect relative response allocation in a novel cost/ benefit paradigm. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 49, 85-91.
- Cousins, M., S., Atherton, A., Turner, L. y Salamone, J., D. (1996). Nucleus accumbens dopamine depletions alter relative response allocation in a T-maze cost/benefit task. *Behavioural Brain Research*, 74, 189-197.
- Cousins, M., S., Sokolowski, J., D. y Salamone, J., D. (1993). Different effects of nucleus accumbens and ventrolateral striatal dopamine depletions on instrumental response selection in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 46, 943-951.
- Cousins, M., S., Trevitt, J., Atherton, A. y Salamone J., D. (1999). Different behavioral functions of dopamine in the Nucleus Accumbens and Ventrolateral Striatum: a microdialysis and behavioral investigation. *Neuroscience*, 91, 925-934.
- Cousins, M., S., Wei, W. y Salamone, J., D. (1994). Pharmacological characterization of performance on a concurrent lever pressing/feeding choice procedure: effects of dopamine antagonist, cholinomimetic, sedative and stimulant drugs. *Psychopharmacology*, 116, 529-537.
- Cromwell, H. C., y Berridge, K. C. (1993). Where does damage lead to enhanced food aversion: the ventral pallidum/substantia innominata or lateral hypothalamus?. *Brain Research*. 624 (1-2), 1-10.
- Davidson, M y McCarthy, D. (1988). *The matching law: a research review*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Dews, P.B. (1955). Studies on Behavior. I. Differential sensitivity to pentobarbital of pecking performance in pigeons depending on the schedule of reward. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 113: 393-401.
- Dickinson, A., Balleine, B. (1994). Motivational control of goal-directed action. *Animal Learning and Behaviour*. 22, 1-18.
- Doyle, T. G., Berridge, K. C., y Gosnell, B. A. (1993). Morphine enhances hedonic taste palatability in rats. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*. 46, 745-749.
- Drewnowski, A., Krahn, D. D., Demitrack, M. A., Nairn, K., y Gosnell, B. A. (1995). Naloxone, an opiate blocker, reduces the consumption of sweet high-fat foods in obese and lean female binge eaters. *American Journal of Clinical Nutrition*. 61 (6), 1206-1212.
- Duncan, G., Sheitman, B., y Lieberman, J. (1999). An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 29, 250-264.
- Epstein LH, Truesdale R, Wojcik A, Paluch RA y Raynor RA. (2003) Effects of deprivation on hedonics and reinforcing value of food. *Physiology and Behavior*. 78; 221-227.

- Fouriezos, G., Hansson, P. y Wise, R., A. (1978). Neuroleptic-induced attenuation of brain stimulation reward in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 92, 661-671.
- Fouriezos, G. y Wise, R., A. (1976). Pimozide-induced extinction of intracranial self-stimulation: response patterns rule out motor or performance deficits. *Brain Research*. 103, 377-380.
- Fowler, S., C. y Mortell, C. (1992). Low doses of haloperidol interfere with rat tongue extensions during licking: a quantitative analysis. *Behavioural Neuroscience*. 106, 386-395.
- Fowler, S., C., Birkestrand, B., R., Chen, R., Moss, S., J., Vorontsova, E., Wang, G. y Zarcone, T., J. (2001). A force-plate actometer for quantitating rodent behaviors: illustrative data on locomotion, rotation, spatial patterning, stereotypies, and tremor. *Journal of Neuroscience Methods*. 107, 107-124.
- Fowler, S., C., LaCerra, M., M. y Ettenberg, A. (1986). Effects of haloperidol on the biophysical characteristics of operant responding: implications for motor and reinforcement processes. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 25, 791-796.
- Fowler, S., C., Liao, R., M. y Skjoldager, P. (1990). A new rodent model for neuroleptic-induced pseudo-Parkinsonism: Low doses of haloperidol increase forelimb tremor in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 104, 449-456.
- Fowler, S., C., McKerchar, T., L. y Zarcone, T., J. (2005). Response dynamics: measurement of the force and rhythm of motor responses in laboratory animals. *Chapter A6/Response Dynamics in Laboratory Animals*. In *Animal Models of Movement Disorders*. pp 73-99.
- Fowler, S., C., Skjoldager, P., D., Liao, R., M., Chase, J., M. y Jonson, J., S. (1991). Distinguishing between haloperidol's and decamethonium's disruptive effects on operant behavior in rats: use of measurements that complement response rate. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*. 56, 239-260.
- Frisina, P., G. y Sclafani, A. (2002). Naltrexone suppresses the late but not early licking response to a palatable sweet solution: opioid hedonic hypothesis reconsidered. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 74, 163-172.
- Ganong, W., F. (2000). Transmisión sináptica y en la unión neuromuscular. Fisiología Médica. Traducida de la 19ª edición en inglés. *Manual Moderno*. México D.F.
- Gilbertson, T. A., Damak, S. y Margolskee, R. F. (2000). The molecular physiology of taste transduction. *Current Opinion in Neurobiology*, 10: 519-527.
- Gingrich, J. y Caron, M. (1993). Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annual Review of Neuroscience*. 16, 299-321.
- Giraud, S. Q., Billington, C. J., y Levine, A. S. (1998). Effects of the opioid antagonist naltrexone on feeding induced by DAMGO in the central nucleus of the amygdala and in the paraventricular nucleus in the rat. *Brain Research*. 782, 18-23.
- Goldstein, A., Fischli, W., Lowney, L., I., Hunkapiller, M. y Hood, L. (1981). Porcine pituitary dynorphin: complete amino acid sequence of the biologically active heptadecapeptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78, 7219-7223.
- Goldstein, A., Levy, L., I. y Pal, B., K. (1971). Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of the mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 73, 2132-2136.
- Goto, Y., y Grace, A. A. (2005). Dopaminergic modulation of limbic and cortical drive of nucleus accumbens in goal-directed behavior. *Nature Neuroscience*. 8 (6), 805-812.
- Gramling, S. E., Fowler, S. C. and Collins, K. R., 1984. Some effects of pimozide on nondeprived rats licking sucrose solutions in an anhedonia paradigm. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 21, 617-624.

- Gray, T. y Wise, R., A. (1980). Effects of pimozine on lever-pressing behavior maintained on an intermittent reinforcement schedule. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 12, 931-935.
- Green, L., y Estle, S. J. (2003). Preference reversals with food and water reinforcers in rats. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 79, 233-242.
- Hamill, S., Trevitt, J., T., Nowend, K., L., Carlson, B., B. y Salamone, J., D. (1999). Nucleus accumbens dopamine depletions and time-constrained progressive ratio performance: effects of different ratio requirements. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 64, 21-27.
- Harvey, R., A. y Champe P., C. (1992). Neuroleptics Drugs. *Pharmacology*. J. B. Lippincott Company.
- Hernandez, L. y Hoebel, B. G. (1988). Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Science*, 42, 1705-1712.
- Herrnstein, R. F., 1961. Relative and absolute strength of response as a function of frequency of reinforcements. *Journal Experimental Analysis of Behavior*, 4, 267-272.
- Herz, A. (1998). Opioid reward mechanisms: a key role in drug abuse. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 76, 252-258.
- Heyman, G., M. (1983). A parametric evaluation of hedonic and motoric effects of drugs: pimozide and amphetamine. *Journal Experimental Analysis of Behavior*, 40, 113-122.
- Heyman, G., M., Kinzie, D., L. y Seiden, L., S. (1986). Chlorpromazine and pimozide alter reinforcement efficacy and motor performance. *Psychopharmacology*, 3, 361-373.
- Higgs, S., Cooper, S. J. (1996). Hyperphagia induced by direct administration of midazolam into the parabrachial nucleus of the rat. *European Journal of Pharmacology*, 313, 1-9.
- Horvitz, J. C. (2000). Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience*, 96 (4), 651-656.
- Hughes, J., T., Smith, T., W., Kosterlitz, H., W., Fothergill, L., Morgan, B., A. y Morris, H., R. (1975). Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 258, 577-579.
- Ikemoto, S. y Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Research Reviews*, 31, 6-41.
- Ito, R., Dalley, J. W., Howes, S. R., Robbins, T. W. y Everitt, B. J. (2000). Dissociation in conditioned dopamine release in the Nucleus Accumbens Core and Shell in response to cocaine cues and during cocaine-seeking behavior in rats. *The Journal of Neuroscience*, 20, 7489-7495.
- Joel, D. y Weiner, I. (2000). The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience*, 96, 451-74.
- Kaasinen, V. y Rinne, J. (2002). Functional amaging of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 785-793.
- Khaimova, E., Kandov, Y., Israel, Y., Cataldo, G., Hadjimarkou, M. M., y Bodnar, R. J. (2004). Opioid receptor subtype antagonists differentially alter GABA agonist-induced feeding elicited from either the nucleus accumbens shell or ventral tegmental area regions in rats. *Brain Research*, 1026 (2), 284-294.
- Killeen, P., R. (1982). Incentive theory: II. Models for Choice. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 38, 217-232.
- King, D., Zigmond, M. y Finlay, J. (1997). Effects of dopamine depletion in the medial prefrontal cortex on the stress-induced increase in the extracellular dopamine in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience*, 77, 141-153.

- Kiyatkin, E. A. y Gratton, A. (1994). Electrochemical monitoring of extracellular dopamine in nucleus accumbens of rats lever-pressing for food. *Brain Research*. 652, 225-234.
- Koob, G. F., Riley, S. J., Smith, S. C. y Robbins, T. W. (1978). Effects of 6-hydroxidopamine lesions of the nucleus accumbens septi and olfactory tubercle on feeding, locomotor activity, and amphetamine anorexia in the rat. *Journal Comparaty of Physiology and Psychology*, 92, 917-927.
- Koob, G., F. y Bloom, F., E. (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 24, 715-723.
- Kosobud, A. E., Harris, G. C., y Chapin, J. K. (1994). Behavioral associations of neuronal activity in the ventral tegmental area of the rat. *Journal of Neuroscience*. 14, 7117-7129.
- Leeb, K., Parker, L., y Eikelboom, R. (1991). Effects of pimozide on the hedonic properties of sucrose: analysis by the taste reactivity test. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 39, 895-901.
- Levin, E., D., Galen, D., M. y Ellison, G., D. (1987). Chronic haloperidol effects on oral movements and radial-arm maze performance in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 26, 1-6.
- Levine, A. S. y Billington, C. J. (2004). Opioids as agents of reward-related feeding: a consideration of evidence. *Physiology and Behavior*. 82, 57-61.
- Levine, A. S., Murray, S. S., Kneip, J., Grace, M. y Morley J. E. (1982). Flavor enhances the antidipsogenic effect of naloxone. *Physiology and Behavior*. 28: 23-25.
- Lewy, A. J. y Seiden, L. S. (1972). Operant behavior changes norepinephrine metabolism in rat brain. *Science*, 175, 454-456.
- Liao, R., M. y Fowler, S., C. (1990). Haloperidol produces within-session increments in operant response duration in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 36, 199-201.
- Ljungberg, T., Apicella, P., y Schultz, W. (1992). Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *Journal of Neurophysiology*. 67, 145-163.
- MacDonald, A. F., Billington, C. J., y Levine, A. S. (2004). Alterations in food intake by opioid and dopamine signaling pathways between the ventral tegmental area and the shell of the nucleus accumbens. *Brain Research*. 1018, 78-85.
- Mazur, J. E. (1986). Fixed and variable ratios and delays: further tests of an equivalence rule. *Journal Experimental of Psychology: Animal Behaviour Process*. 12, 116-124.
- Mazur, J. E. (2000). Tradeoffs among delay, rate, and amount of reinforcement. *Behavioural Processes*. 49, 1-10.
- McCaul, M. E., Wand, G. S., Eissenberg, T., Rohde, C. y Cheskin, L. J. (2000). Naltrexone Alters Subjective and Psychomotor Responses to Alcohol in Heavy Drinking Subjects. *Neuropsychopharmacology*. 22 480-492.
- McCullough, L., D., Cousins, M., S. y Salamone, J., D. (1993). The role of nucleus accumbens dopamine in responding on a continuous reinforcement operant schedule: a neurochemical and Behavioral study. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 46, 581-586.
- Mirenowicz, J., y Schultz, W. (1994). Importance of unpredictability for reward responses in primate dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*. 72, 1024-1027.
- Nader, K., Bechara, A. y van der Kooy, D. (1997). Neurobiological constraints on behavioral models of motivation. *Annual Review of Psychology*, 48, 85-114.
- Nowakowska, E., Chodera, A., Kus, K. y Rybakowski, J. (1999). Some behavioural effects of risperidone in rats: comparison with haloperidol. *European Neuropsychopharmacology*. 9, 421-426.
- Nowend, K. L., Arizzi, M., N., Carlson, B., B. y Salamone, J., D. (2001). D1 or D2 antagonist in nucleus accumbens core or dorsomedial shell suppresses lever pressing for food but leads

- to compensatory increase in chow consumption. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 69, 373-382.
- O'Hare E, Cleary J, Bartz PJ, Weldon DT, Billington CJ, y Levine AS (1997). Naloxone administration following operant training of sucrose/water discrimination in the rat. *Psychopharmacology*. 129:289-94.
- Olds J. y Milner PM (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative Physiology and Psychology*, 221:368-75.
- Overton, P., G. y Clark, D. (1997). Burst firing in midbrain dopaminergic neurons. *Brain Research Reviews*, 25, 312-334.
- Panksepp, J. (2000). The riddle of laughter: neuronal and psychoevolutionary underpinnings of joy. *Current Directions in Psychological Science*. 9, 183-186.
- Park, W., Bari, A., Jey, A., Anderson, S., Spealman, R., Rowlett, J. y Pierce, R. (2002). Cocaine administered into the Medial Prefrontal Cortex reinstates cocaine-seeking behavior by increasing AMPA receptor-mediated glutamate transmission in the Nucleus Accumbens. *The Journal of Neuroscience*, 22, 2916-2925.
- Parker, L. A., Maier, S., Rennie, M., y Crebolder, J. (1992). Morphine and naltrexone-induced modification of palatability: analysis by the taste reactivity test. *Behavioral Neuroscience*. 106 (6), 999-1010.
- Parra, V., M., Parra, A., Miñarro, J., Arenas, M., C., Vinader-Caerols, C. y Aguilar, M., A. (2000). Predicting how equipotent doses of chlorpromazine, haloperidol, sulpiride, raclopride and clozapine reduce locomotor activity in mice. *European Neuropsychopharmacology*. 10, 159-164.
- Parsons, L. H., Koob, G. F., y Weiss, F. (1995). Serotonin dysfunction in the nucleus accumbens of rats during withdrawal after unlimited access to intravenous cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 274, 1182- 1191.
- Peciña, S., Cagniard, B., Berridge, K. C., Aldridge, J. W., Zhuang, X. (2003). Hyperdopaminergic mutant mice have higher "wanting" but not "liking" for sweet rewards. *Journal of Neuroscience*. 23, 9395-9402.
- Peciña, S., y Berridge, K. C. (1996). Brainstem mediates diazepam enhancement of palatability and feeding: microinjections into fourth ventricle versus lateral ventricle. *Brain Research*. 727 (1-2), 22-30.
- Peciña, S., y Berridge, K. C. (2000). Opioid eating site in accumbens shell mediates food intake and hedonic "liking": map based on microinjection Fos plumes. *Brain Research*. 836, 71-86.
- Ragnauth, A., Moroz, M., y Bodnar, R. J. (2000). Multiple opioid receptors mediate feeding elicited by mu and delta opioid receptor subtype agonists in the nucleus accumbens shell in rats. *Brain Research*. 876, 76-87.
- Richards J.B, Mitchell S.H, de Wit H. y Seiden L.S. (1997) Determination of discount functions in rats with an adjusting-amount procedure. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 67:353-366.
- Richardson, D. K., Reynolds, S. M., Cooper, S. J., y Berridge, K. C. (2005). Endogenous opioids are necessary for benzodiazepine palatability enhancement: naltrexone blocks diazepam-induced increase of sucrose-"liking". *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*. 81, 657-663.
- Rideout, H. J., y Parker, L. A. (1996). Morphine enhancement of sucrose palatability: analysis by the taste reactivity test. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*. 53 (3), 731-734.
- Robinson, S., Sandstrom, S. M., Denenberg, V. H., y Palmiter, R. D. (2005). Distinguishing whether dopamine regulates liking, wanting, and/or learning about rewards. *Behavioral Neuroscience*. 119, 5-15.

- Robinson, T. E., y Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18 (3), 247-291.
- Rolls, B. J., Kim, S., McNelis, A. L., Fischman, M. W., Foltin, R. W. y Moran, T. H. (1991). Time course of effects of preloads high in fat or carbohydrate on food intake and hunger rating in humans. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 260: 756-763.
- Salamone, J., D., Cousins, M., S. y Bucher, S. (1994). Anhedonia or anergia? Effects of Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost-benefit procedure. *Behavioural Brain Research*, 65, 221-229.
- Salamone, J., D., Cousins, M., S. y Snyder, B., J. (1997). Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonica hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21, 341-59.
- Salamone, J., D., Steinpreis, R., E., McCullough, L., D., Smith P., Grebel, D. y Mahan K. (1991). Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion suppress lever pressing for food but increase free food consumption in a novel food-choice procedure. *Psychopharmacology*, 104, 515-21.
- Salamone, J., D., Wisniecki, A., Carlson, B., B. y Correa, M. (2001). Nucleus accumbens dopamine depletions make animals highly sensitive to high fixed ratio requirements but do not impair primary food reinforcement. *Neuroscience*, 105, 863-870.
- Salamone, J. D. (1991). Behavioral Pharmacology of Dopamine Systems: a new synthesis. In Scheel-Krüger (Eds.). *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action*. John Wiley & Sons, 600-613.
- Salamone, J. D., Correa, M., Mingote, S. y Weber, S. M. (2003). Nucleus Accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking: Implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 305 (1), 1-8.
- Salamone, J., D. (1994). The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behavioural Brain Research*, 61, 117-113.
- Salamone, J., D. (1992). Complex motor and sensorimotor functions of accumbens and striatal dopamine: Involvement in instrumental behavior process. *Psychopharmacology*, 107, 160-174.
- Salamone, J., D. (1996). The behavioral neurochemistry of motivation: Methodological and conceptual issues in studies of the dynamic activity of nucleus accumbens dopamine. *Journal of Neuroscience Methods*, 64, 137-149.
- Salamone, J., D. y Correa, M. (2002). Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of Nucleus Accumbens dopamine. *Behavioural Brain Research*, 137, 3-25.
- Salamone, J., D., Aberman, J., E., Sokolowski, J., D. y Cousins, M., S. (1999). Nucleus accumbens dopamine and rate of responding: neurochemical and behavioral studies. *Psychobiology*, 27, 216-224.
- Salamone, J., D., Arizzi, M., N., Sandoval, M., D., Cervone, K., M. y Aberman, J. E. (2002). Dopamine antagonist alter response allocation but do not suppress appetite for food in rats: contrasts between the effects of SKF 83566, raclopride, and fenfluramine on a concurrent choice task. *Psychopharmacology*, 160, 371-380.
- Salamone, J., D., Cousins, M., S., Maio, C., Champion, M., Turski, T. y Kovach, J. (1996). Different behavioral effects of haloperidol, clozapine and thioridazine in an instrumental lever pressing/feeding procedure. *Psychopharmacology*, 125, 105-112.
- Salamone, J., D., Kurth, P., A., McCullough, L., D. y Sokolowski, J., D. (1995). The effects of nucleus accumbens dopamine depletions on continuously reinforced operant responding:

- contrasts with the effects of extinction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 50, 437-443.
- Salamone, J. D., Kurth, P. A., McCullough, L. D., Sokolowski, J. D y Cousins, M. S. (1993). The role of brain dopamine in response initiation: effects of haloperidol and regionally-specific dopamine depletions on the local rate of instrumental responding. *Brain Research*, 628, 218-226.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. The American Physiological Society. 1-26.
- Schultz, W. Tremblay, L. y Hollerman, J. (2000). Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cerebral Cortex*, 10: 272-283.
- Simansky, K. J., Bourbonais, K. A., y Smith, G. P. (1985). Food-related stimuli increase the ratio of 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid to dopamine in the hypothalamus. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 23, 253-258.
- Skinner, F. B. (1979). La Conducta de los Organismos. Traducción al Castellano. Conducta Humana. Editorial Fontanella.
- Skoubis, P. D., y Maidment, N. T. (2003). Blockade of ventral pallidal opioid receptors induces a conditioned place aversion and attenuates acquisition of cocaine place preference in the rat. *Neuroscience*. 119, 241-249.
- Snyder, S. y Childers, S. (1979). Opiate receptors and opioid peptides. *Annual review of Neuroscience*. 2, 35-64.
- Söderpalm, A. H., Berridge, K. C. (2000). The hedonic impact and intake of food are increased by midazolam microinjection in the parabrachial nucleus. *Brain Research*. 87, 288-297.
- Sokolowski, J. D. y Salamone, J. D. (1998). The role of nucleus accumbens dopamine in lever pressing and response allocation: effects of 6-OHDA injected into core and dorsomedial shell. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 59, 557-566.
- Spanagel, R. y Weiss, F. (1999). The dopamine hypothesis or reward: past and current status. *Trends in Neurosciences*, 22, 521-27.
- Srisurapanont, M., y Jarusuraisin, N. (2005). Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 8, 267-280.
- Stein, L. (1983). Endorfinas cerebrales: posibles mediadores del placer y la recompense. En V. M. Alcaraz, V. A. Colotla y V. G. Laties (Eds.). *Drogas y Conducta*. México. Editorial: Trillas.
- Steiner, J. E. (1973). The gustofacial response: Observation on normal and anencephalic newborn infants. *Symposium on Oral Sensation and Perception*, 4, 254-278.
- Steiner, J. E. (1974). Discussion paper: innate, discriminative human facial expressions to taste and smell stimulation. *Ann NY Acad. Sci.* 237, 229-233.
- Steiner, J. E. (1979). Human facial expressions in response to taste and smell stimulation. *Adv. Child Dev. Behav.* 13, 257-295.
- Steiner, J. E., Glaser, D., Hawilo, M. E., y Berridge, K. C. (2001). Comparative expression of hedonic impact: affective reactions to taste by human infants and other primates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 25 (1), 53-74.
- Terenius, L. y Wahlstrom, A. (1974). Inhibitor(s) of narcotic receptor binding in brain extracts and cerebrospinal fluid. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 35 (1): 15.
- Thompson, D. A., Welle, S. L., Lilavivat, U., Pinecaud, L., y Campbell, R. G (1982). Opiate receptor blockade in man reduces 2-deoxy-D-glucose induced food intake but not hunger, thirst, and hypothermia. *Life Science*. 31, 847-852.
- Thut, G., Schultz, W., Roelcke, U., Nienhusmeier, M., Missimer, J., Maguire, R., y Leenders, K. (1997). Activation of the human brain by monetary reward. *Neuroreport*, 8 (5), 1225-1228.

- Trevitt, J. T., Lyons, M., Aberman, J., Carriero, D., Finn, M. y Salamone, J., D. (1997). Effects of clozapine, thioridazine, risperidone and haloperidol on behavioral tests related to extrapyramidal motor function. *Psychopharmacology*, 132, 74-81.
- Tzschentke, T., M. (2001). Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Progress in Neurobiology*, 63, 241-320.
- Vallone, D., Picetti, R. y Borrelli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 125-132.
- Van Ree JM, Niesink RJ, Van Wolfswinkel L, Ramsey NF, Kornet MM, Van Furth WR, Vanderschuren LJ, Gerrits MA y Van den Berg CL (2000) Endogenous opioids and reward. *European Journal of Pharmacology*. 405, 89-101.
- Velasco, F. (2002). *Evaluación de haloperidol en una situación compleja de búsqueda de alimento con dos requisitos de traslado*. Universidad de Guadalajara. Tesis de Maestría no publicada. Guadalajara México.
- Volpicelli, J. R., Alterman, A. I., Hayashida, M. y O'Brien, C. P. (1992). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*. 49, 876-880.
- Walker, C., W. O. Faustman, S. C. Fowler y D. Kazar. (1981). A multivariate analysis of some operant variables used in behavioral pharmacology. *Psychopharmacology*. 74 (2), 182-186.
- Weinrieb, RM, OBrien, CP. (1997). Naltrexone in the treatment of alcoholism. *Annul Review of Medicine* 48: 477.
- Weissenborn, R., Deroche, V., Koob, G. y Weiss, F. (1966). Effects of dopamine agonists and antagonists on cocaine-induced operant responding maintained by a cocaine-associated stimulus. *Psychopharmacology*, 126, 311-332.
- Whishaw, I., Q. y Kornelsen, R., A. (1993). Two types of motivation revealed by ibotenic acid nucleus accumbens lesions: dissociation of food carrying and hoarding and the role of primary and incentive motivation. *Behavioural Brain Research*, 55, 283-295.
- White, N. M y Milner, P. M. (1992). The psychobiology of reinforcers. *Annual Review of Psychology*. 43: 443-471.
- Wilson, C. J. (1995). The contribution of cortical neurons to the firing pattern of striatal spiny neurons. In: J. C. Houk, J. L. Davis. D. G. Beiser (Eds.). *Models of information processing in the basal ganglia*. MIT Press, Cambridge, pp. 29-50.
- Winn, P. y Robbins, T., W. (1985). Comparative effects of infusions of 6-hydroxidopamine into nucleus accumbens and anterolateral hypothalamus induced by 6-hydroxidopamine on the response to dopamine agonists, body weight, locomotor activity and measures of exploration in the rat. *Neuropharmacology*, 24, 25-31.
- Wise, R., A. (1978). Neuroleptic attenuation of intracranial self-stimulation: reward or performance deficits?. *Life Sciences*. 22, 535-542.
- Wise, R., A. (1982). Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. *Behavioural Brain Science*, 5, 39-87.
- Wise, R., A. (1994). A brief history of the anhedonia hypothesis. In: C.R. Legg, D. Booth (Eds.). *Appetite: Neural and Behavioural Bases*. Oxford Univ. Press, New York, 1994, pp. 243-263.
- Wise, R., A. (1996). Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annual Review of Neuroscience*, 19, 319-340.
- Wise, R., A. (2002). Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron*, 63, 229-240.
- Wise, R., A., Spindler, J., de Witt, H. y Gerber, G., J. (1978). Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks reward quality of food. *Science*, 201, 262-264.
- Yamamoto, T. (2003). Brain mechanisms of sweetness and palatability of sugars. *Nutrition Reviews*. 61, 5-9.

- Yamamoto, T., Sako, N. y Maeda, S. (2000). Effects of taste stimulation on beta-endorphin levels in rat cerebral fluid and plasma. *Physiology and Behavior*, 69, 345-350.
- Yeomans, M., R. y Gray, R., W. (2002). Opioid peptides and the control of human ingestive behaviour. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 26, 713-128.
- Yokel, R., A. y Wise, R., A. (1978). Amphetamine-type reinforcement by dopaminergic agonists in the rat. *Psychopharmacology*. 58, 289-296.
- Zhang, M., y Kelley, A. E. (2000). Enhanced intake of high-fat food following striatal mu-opioid stimulation: microinjection mapping and fos expression. *Neuroscience*. 99 (2), 267-277.
- Zhou, Q. y Palmiter, R. (1995). Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic and aphagic. *Cell*, 83, 1197-1209.