



# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias

División de Ciencias Biológicas

Departamento de Ciencias Ambientales

**INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS**

## **Efecto de agonistas y antagonistas de la dopamina en ambientes de reforzamiento variables**

Tesis

que para obtener el grado de

**DOCTOR EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO  
(ORIENTACIÓN NEUROCIENCIA)**

presenta

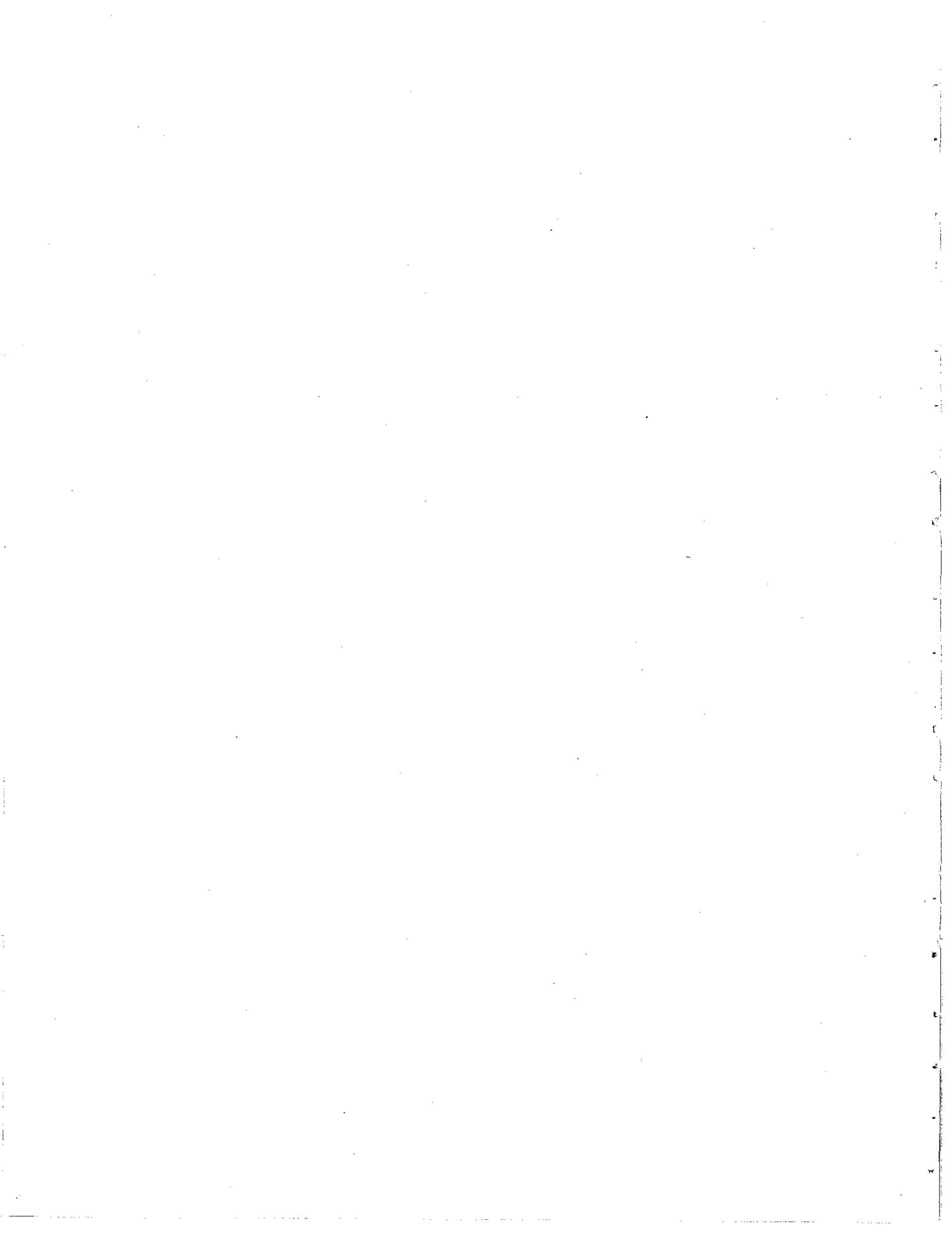
**Jorge Arturo Balderrama Trápaga**

Comité tutelar

**Dr. Carlos F. Aparicio Naranjo (Director)**

Dr. Jorge Juárez González

Dra. Julieta Ramos Loyo



**Agradecimientos:**

**Mi más profundo agradecimiento al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por apoyarme en mi formación la realización de mi proyecto.**

**A la Universidad Veracruzana, por permitirme la posibilidad de tener un espacio de desarrollo y haberme brindado la oportunidad de conocer y experimentar nuevas vivencias.**

**A la Universidad de Guadalajara, que sin duda su crecimiento y auge académico a fortalecido y favorecido el desarrollo de nuestro país y de nuestro entorno.**

**Al Instituto de Neurociencias por tener las característica de poseer un ambiente de libertad, de reflexión y sobre todo de disponibilidad científica y académica. Pero por sobre todas las cosas, por su gran personal académico con sentido humano y de respeto.**

**Al Dr. Carlos Fernando Aparicio Naranjo, por sus aportaciones, experiencias y conocimientos, además de su paciencia y dedicación para mi formación, así como del desarrollo del proyecto y trabajo de investigación y su sincera amistad.**

**Al Dr. Jorge Juárez González, no solo por que me permitio invadir su laboratorio, sino por sus finas y analíticas observaciones hacia nuestro trabajo y por supuesto por sus valiosa contribución a mi formación sobre una dimensión de amistad y respeto.**

**A la Dra. Julieta Ramos Loyo, por su disposición y valiosas aportaciones hacia nuestro trabajo pero por sus finas y respetuosas atenciones.**

**A los Drs. Félix Héctor Martínez Sánchez y Francois Tonneau, por su amistad y su aportación a mi formación tanto a nivel de maestría como de doctorado, sobre todo en el plano extraacadémico.**

**Al Lic. Ricardo Ramírez Angulo, que sin duda por la oportunidad que me brindo de colaborar a su lado, aunque brevemente, no hubiese sido posible llegar a esta meta, además de haber podido aprender, conocer y vivir la experiencia Lamar.**

**Al Centro de Estudios e Investigaciones en Comportamiento, por permitirme y otorgarme los recursos y facilidades para poder desarrollar y sobre todo finalizar este estudio. En especial al Dr. Emilio Ribes Iñesta.**

**A mis grandes amigos del postgrado Felipe, Francisco, Erika, Pablo, Angel, Eliana, Cristina, Virginia, Mario, Fara, David, por la gran experiencia de poder estar cerca de ustedes.**

**Dedicatoria:**

**Por supuesto, dedico este trabajo, a quien a sufrido no solo mi ausencia, mi mal humor y mi aislamiento, a quienes han compartido los cambios de ciudad, domicilios y de amistades, así como noches de desvelo, de privaciones y sufrimientos.**

**Algo bueno debería de tener después de todo...**

**A Claudia y a mis hijos Daniela y Arturo**

**Mil gracias y mil perdones.**

**Espero no volver a hacerlo...**

**A ti papá:**

**Que sin duda físicamente no hubieras podido estar conmigo en este momento, pero que ahora siento que estas más cerca de mi, tu ejemplo me permitió llegar...  
Te extrañamos...**

**A mi madre, hermanos y Adelita, que siempre han sabido estar conmigo...Gracias.**

## Resumen

La hipótesis anhedónica, considera que incrementos de dopamina aumentan el valor reforzante por comida. Paradójicamente, existen datos que muestran que esto no ocurre, agonistas (d-anfetamina) como antagonistas (primozide) reducen la tasa de respuestas operantes mantenida con reforzamiento positivo. El propósito del presente trabajo fue comparar los efectos de drogas agonistas a la dopamina (metilfenidato) y antagonistas (haloperidol) a la dopamina en la motivación por la comida y en el sistema motriz de las ratas, con situaciones de elección en ambientes variables (semiestable y dinámico). Utilizando la ley de igualación generalizada (Baum, 1974), donde las razones de respuestas entran en la regresión lineal como los factores de la variable dependiente y las razones de los reforzadores como los factores de la variable independiente. La inclinación del parámetro  $s$  sirve como indicador de la "sensibilidad" de la razón de respuestas a los cambios dinámicos en la razón de reforzadores. El valor de la intersección (el parámetro  $b$ ) es un estimador del "sesgo" del organismo por una de las dos alternativas y se interpreta como cambios en la motricidad del organismo. Con 32 ratas divididas en dos experimentos (ambiente semi-estable) donde las razones de reforzamiento (27:1, 9:1, 3:1, 1:1, 1:3; 1:9 y 1:27) cambiaban día a día y se imponía un requisito para cambiar entre las alternativas, que permanecía estable durante 42 días, para posteriormente incrementarse (a 1, 4, 8, 16 o 32 respuestas) y otro (dinámico) donde el requisito variaba cada 10 reforzadores en una misma sesión. Los resultados muestran que las drogas no interfirieron en la adaptación a las contingencias de reforzamiento, que existe un incremento en sensibilidad (sobre igualación, mayor o igual a 1) en función del requisito de cambio y los cambios fueron no sistemáticos en el parámetro  $b$  (sesgo) para ambos experimentos, drogas y dosis a evaluar. Palabras clave: Dopamina, motivación, sensibilidad, sesgo, motricidad elección, ratas.

## Effect Agonists and Antagonists of Dopamine in Variable Environment Reinforcement

### Abstract

Hypothesis Anhedonic considers that dopamine should increase reinforcing value for food. Paradoxically, there are data that show that this doesn't happen, agonists (d-amphetamine) and antagonists (primozide) reduce rate response operants maintained with positive reinforcement. Purpose of present work was to compare effects of drugs agonistics to dopamine (metilphenidate) and antagonistic (haloperidol) to dopamine in motivation for food and motor system of rats, with choice situations in variable environments (semi-stable and dynamic). Using the matching law equalization (Baum, 1974), where ratio of responses enter in lineal regression as factors of dependent variable and ratio reinforcers like factors of independent variable. Inclination of parameter  $s$  serves as indicator of the "sensitivity" of ratio of responses to dynamic changes in reinforcer ratio.

Using the matching law equalization (Baum, 1974), where ratio responses enter in lineal regression as factors of dependent variable and ratio reinforcers like factors of independent variable. Inclination of parameter  $s$  serves as indicator of the "sensitivity" of ratio of responses to dynamic changes in reinforcer ratio. The value of intersection (parameter  $b$ ) is an estimator the "bias" of organism for one of the two alternatives and is interpreted as changes in the motor system of the organism. With 32 rats divided in two experiments (it sets semi-stable) where reinforcement ratio (27:1, 9:1, 3:1, 1:1, 1:3; 1:9 and 1:27) they changed day by day and a requirement was imposed to change among the alternatives that it remained stable during 42 days, it stops later on to be increased (at 1, 4, 8, 16 or 32 responses) and other (dynamic) where requirement varied each 10 reinforces in same session. Results show that drugs didn't interfere in to reinforcement contingencies that an increment exists in sensivity (overmatching, high or similar to 1) in function of change over requirement and changes were not systematic in parameter  $b$  (bias) for experiments, drugs and dose evaluate.

Key words: dopamine, motivation, sensitivity, bias, motor, choice, rats.

## Índice

Introducción	1
Justificación	1
Marco teórico	2
1.- <i>La explicación biológica de la motivación por los estímulos positivos</i>	7
1.1 . <i>La Dopamina</i>	8
1.2 . <i>Dopamina y Memoria Activa</i>	9
1.3 . <i>Dopamina y Permanencia de Atención</i>	10
1.4 . <i>La Síntesis y Metabolismo de la Dopamina</i>	13
1.5. <i>Las Vías Dopaminérgicas</i>	16
1.6. <i>Circuitos Neuronales Involucrados en la Actividad Motora y de Esfuerzo</i>	18
1.7. <i>El papel de la dopamina en la recompensa</i>	22
2. <i>La farmacología conductual:</i>	
<i>El papel de la motivación por el estímulo positivo</i>	27
2.1. <i>La Explicación conductual de la motivación por los estímulos positivos</i>	29
3.- <i>El método de elección como una herramienta para estudiar efectos de agonistas y antagonistas a la dopamina</i>	30
4.- <i>Planteamiento del problema</i>	38
Experimento 1	39
Análisis de datos	44

	VI
Resultados Experimento 1	44
Discusión Experimento 1	55
Conclusiones Experimento 1	59
Experimento 2	60
Resultados Experimento 2	60
Discusión Experimento 2	63
Conclusiones Experimento 2	73
Discusión general	77
Conclusiones	82
Referencias	84
Anexo 1	VII

## INTRODUCCIÓN

Se afirman que la dopamina se encarga de mediar las propiedades recompensantes de los estímulos que causan placer como comida, sexo, etc., (i.e., Wise, 1982). De acuerdo con esta idea, los neurolépticos al bloquear los receptores de dopamina (D2) nulifican las propiedades reforzantes de los estímulo positivos causando una anhedonia o falta de placer. Esta idea que se interpreta como una apatía o carencia de motivación, con frecuencia se utiliza para explicar los efectos que los antagonistas a la dopamina causan en el aprendizaje y la conducta motivada. Sin embargo, no se descarta la posibilidad de que esa apatía o desinterés del organismo por los estímulos que le causan placer sea temporal, o bien que solo refleje un déficit motor que impide que al organismo moverse para obtener los estímulos que le producen placer. Sin embargo otras sustancias que favorecen la dopamina (agonistas) parecen tener efectos semejantes o paradójicos, como es el caso de la anfetamina, incrementan la actividad motriz y suprime el hambre y muestran efectos diferenciales en el organismo que dependen de la dosis administrada.

La investigación con los drogas consistentemente ha mostrado que estas afectan diversas conductas, como la de evitación, la de preferencia por un lugar específico del espacio experimental, la de aversión al sitio de permanencia, la de la conducta instrumental reforzada con comida, la de tasa de respuestas reforzada con estimulación cerebral y la de auto-administración de drogas, todo esto justificando la modificación en la conducta motivada relacionándolo directamente con la actividad motriz. Sin embargo, esto no se ha podido precisar. Este efecto se explica argumentando que en el sistema límbico de las ratas, el núcleo accumbens se divide en dos subregiones, la corteza y el núcleo, la primera se encarga de regular las funciones motoras y la segunda las emociones y los procesos motivacionales. De allí la importancia del presente estudio, pues el propósito del presente trabajo fue comparar los efectos de drogas agonistas a la dopamina (metilfenidato) y antagonistas (haloperidol) y así separar e identificar cuales son los efectos de la dopamina en la motivación por la comida y su relación en el sistema motriz de las ratas, para con ello distinguir y evaluar experimentalmente la conducta motivada de la motriz, por lo que se implementó experimentalmente situaciones que semejan los ambientes naturales por sus cambios en la probabilidad de otorgar reforzadores y que son conocidos como ambientes de

elección variables (semiestable y dinámico) y que propician una alta demanda motivacional y motora.

Por lo que, utilizando la ley de igualación generalizada (Baum, 1974), donde las razones de respuestas entran en la regresión lineal como los factores de la variable dependiente y las razones de los reforzadores como los factores de la variable independiente. La inclinación de la pendiente como parámetro  $s$  sirve como indicador de la "sensibilidad" de la razón de respuestas a los cambios dinámicos en la razón de reforzadores como un indicador de la conducta motivada. El valor de la intersección el parámetro  $b$  es un estimado del "sesgo" del organismo por una de las dos alternativas y se interpreta como cambios en la motricidad del organismo.

Se emplearon 32 ratas cepa wistar divididas en dos experimentos (ambiente semi-estable) donde las razones de reforzamiento (27:1, 9:1, 3:1, 1:1, 1:3; 1:9 y 1:27) cambiaban día a día y se imponía un requisito para cambiar entre las alternativas, que permanecía estable durante 42 días, para posteriormente incrementarse (a 1, 4, 8, 16 o 32 respuestas) y otro (dinámico) donde el requisito variaba cada 10 reforzadores en una misma sesión. Los resultados muestran que las drogas no interfirieron en la adaptación a las contingencias de reforzamiento, que existe un incremento en sensibilidad (sobreigualación, mayor o igual a 1) en función del aumento del requisito de respuesta para cambio y los cambios fueron no sistemáticos en el parámetro  $b$  (sesgo) para ambos experimentos, drogas y dosis a evaluar.

## MARCO TEÓRICO

La motivación describe un proceso en que los individuos son impulsados a actuar con una determinada "fuerza" y con ello lograr sus metas u objetivos, modificando para ello su comportamiento. Sin embargo este concepto aún es vago e impreciso, pues se ha asociado a conceptos como impulso, instinto, pulsión, necesidad, emoción, interés, recompensa, gusto, deseo o refuerzo. Para Mankeliunas (1996) la motivación es "un constructo teórico hipotético que conjuga los factores biológicos y aprendidos que inician, mantienen y detienen la conducta."

En el estudio de la motivación se han considerado diversos indicadores de la motivación que permiten su medición, como en el caso de la conducta abierta donde se mide la *latencia, persistencia, amplitud, probabilidad de respuesta, y la elección o preferencia*. En el caso de los procesos fisiológicos, la motivación se mide con base a los cambios neurales u hormonales de indicadores corporales complejos, por ejemplo los *niveles de neurotransmisores o glucosa en sangre*. Las necesidades de los individuos se clasifican *en motivos primarios o fisiológicos y secundarios o aprendidos*. Un organismo motivado aprende conductas anticipatorias a la ocurrencia de los eventos, lo cual se detecta por un acercamiento a los eventos primarios o por alejamiento de los eventos que ponen en riesgo su supervivencia, en los dos casos se requiere de una actividad motora compleja.

La distinción entre conductas innatas y adquiridas ocasionó que se pensara en una motivación interna, relacionada con las necesidades o cambios fisiológicos del organismo y en una motivación externa relacionada con cambios en los estímulos del medio ambiente (condicionales) que se asocian a eventos primarios (incondicionales) como la comida.

Así, a los estados motivacionales internos se les relacionó con la supervivencia como es el caso del sexo y la alimentación dos aspectos cruciales para la reproducción de las especies. Estas necesidades internas se dicen motivan al organismo y lo orientan a la meta donde obtiene lo que necesita. De manera que los estados motivacionales activan al organismo ocasionando que los componentes individuales de la conducta se organicen para dirigir al organismo a la meta. Cuando el organismo obtiene un evento en la meta (p.ej., comida) la intensidad de su motivación (p.ej., hambre) se reduce, lo cual ocasiona una disminución en su activación general y un cese en las conductas dirigidas a la meta.

Según Kandel, Schwartz y Jessell (2001), los estados motivacionales cumplen tres funciones: 1) guían a la conducta hacia una meta específica; 2) activan al organismo o lo ponen en un estado de alerta general que le da energía para emitir la acción; y 3) combinan cada uno de los componentes de la conducta para formar una secuencia de comportamiento coherente, orientada a la consecución de la meta.

Otros estudios que ayudan a entender cómo el medio ambiente controla la motivación del organismo, son los que analizan la relación costo-beneficio. Por ejemplo, el costo de la alimentación es el tiempo, esfuerzo o gasto de energía que el organismo invierte en la búsqueda y procuración de alimento. El beneficio lo obtiene con la ingesta de los alimentos, que aseguran el éxito de reproducción de la especie. Se puede decir que en la búsqueda y procuración de alimento hay mecanismos cerebrales que han evolucionado para maximizar las ganancias y reducir los costos. También, en la motivación se debe considerar la relación entre factores ecológicos y mecanismos homeostáticos como determinante de la adaptación del organismo al medio ambiente.

La regulación homeostática es un evento anticipatorio que inicia antes de que ocurra un déficit fisiológico. Ejemplo de ello, son los llamados mecanismos de reloj biológico que activan y desactivan las respuestas y comportamientos fisiológicos antes de que ocurra el déficit del tejido o una necesidad del organismo, el ritmo diario denominado ritmo circadiano es un mecanismo de este tipo.

El placer es un término que se ha vinculado con la motivación, argumentado que la función adaptativa del organismo es obtener placer y evitar dolor. Aunque el placer es término subjetivo difícil de estudiar con animales, hay razones para pensar que existen factores hedonistas que controlan la motivación de los animales. Hasta ahora poco se sabe de los mecanismos neurofisiológicos que subyacen al placer, pero parece razonable pensar que éstos se superponen con o que son los mismos mecanismos del encéfalo, incluyendo los del hipotálamo, los que determinan el valor de recompensa de los estímulos.

Un descubrimiento que apoyó esa idea fue que la estimulación eléctrica intracraneal en el hipotálamo y las estructuras asociadas a éste actúan como recompensas o reforzadores en el condicionamiento operante con animales de laboratorio. Sin embargo, hay buenas razones para creer que las drogas de abuso afectan a los sistemas de recompensa del encéfalo; por ejemplo, potencian los efectos reforzantes de la estimulación eléctrica cerebral (Schultz, 2000). En animales entrenados en procedimiento de autorreforzamiento que han utilizado estimulación eléctrica, las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral se activan ocasionando incrementos en el nivel de dopamina en las sinápsis de la proyección

mesocorticolímbica. También los fármacos psicoactivos (d-anfetamina, cocaína, etc.) incrementan el nivel de dopamina en las neuronas del área tegmental ventral.

Adicionalmente, se ha mostrado que los neurolépticos o antipsicóticos (haloperidol, etc.) afectan la actividad motora del organismo (Fellous y Suri, 2002), muchos de ellos con efectos extrapiramidales (EEP) como la akinesia, la diskinesia, la akatisia y el parkinsonismo.

Diversos estudios atribuyen estos efectos de la disminución en el sistema motriz a un efecto extrapiramidal (EEP) en el ganglio basal ocasionado por el bloqueo de receptores de dopamina D2 (e.g., Wise, 1982; Mobini, Chiang, Bradshaw, y Szabani, 2000; Marcus, Malmerfelt, Nyberg, y Svensson, 2002). Este efecto se explica argumentando que en el sistema límbico de las ratas, el núcleo accumbens se divide en dos subregiones, la corteza y el núcleo, la primera se encarga de regular las funciones motoras y la segunda las emociones y los procesos motivacionales.

Sin embargo, los efectos de los antagonistas a la dopamina en el sistema motriz dependen de la dosis que se administre al organismo. Por ejemplo, dosis bajas de haloperidol (0.005 mg/kg) inyectadas intracranealmente en la corteza y en la médula del núcleo accumbens, no producen los mismos efectos que dosis altas 0.01 mg/kg de la misma droga inyectadas en esas regiones (Marcus, Malmerfelt, Nyberg, y Svensson, 2002). De igual forma en estudios en los que se indujo catalepsia en ratas, se requirieron dosis altas de haloperidol (0.1 mg/kg por vía intraperitoneal) para producir EEP, observándose un 80% de bloqueo dopaminérgico (Kapur, 2000; Wadenber, 2000). Este efecto varía de un sujeto otro, sin embargo la dosis farmacológica efectiva del haloperidol ( $DE_{50}$ ) es de 0.2 mg/kg (con márgenes de 0.09 a 0.46 mg/kg). Las dosis que disminuyen la actividad motriz son 0.3 y 0.9 mg/kg donde las pruebas de motricidad se hicieron 30 minutos posteriores a la administración de la droga y se compararon con los resultados de grupos control (Mobini, Chiang, Bradshaw, y Szabani, 2000).

La investigación con los neurolépticos consistentemente ha mostrado que estas drogas afectan diversas conductas, como la de evitación, la de preferencia por un lugar específico del espacio experimental, la de aversión al sitio de permanencia, la de la conducta instrumental reforzada con comida, la de tasa de respuestas reforzada con estimulación

cerebral y la de auto-administración de drogas, todo esto justificando la modificación en la conducta motivada relacionándolo directamente con la actividad motriz.

Sin embargo, también, los agonistas a la dopamina, como es el caso de la anfetamina, incrementan la actividad motriz y suprime el hambre y muestran efectos diferenciales en el organismo que dependen de la dosis administrada. Por ejemplo, la anfetamina en dosis bajas (0.2 y .04 mg/kg) no cambia significativamente la tasa de respuestas de la conducta operante, pero en dosis altas de 0.8 mg/kg si la reduce significativamente. También la misma dosis de d-anfetamina que ocasiona incrementos en la locomoción, suprime la respuesta operante sugiriendo que la hiperactividad motriz puede interferir con la respuesta operante. (Mobini, Chiang, Bradshaw, y Szabani, 2000).

Por otro lado, los estudios con animales muestran que el metilfenidato, un psicoestimulante como la cocaína (Kuczenski y Segal, 1997), al actuar bloquea al transportador de dopamina (DAT) ocasionando un incremento extracelular de dopamina (DA) que se nivela en el estriado y el núcleo accumbens (Kuczenski, 1983), las regiones del cerebro de la rata que regulan la locomoción y los efectos del reforzamiento, respectivamente. Estudios con humanos indican que el metilfenidato y la cocaína tienen la misma potencia para bloquear DAT en el cerebro humano (Volkow, Fowler, Wang, 1999). En humanos, las dosis terapéuticas orales de metilfenidato (0.30 mg/kg) que bloquean más de 50% de DATs son responsables del nivel extracelular creciente de DA (Volkow, Fowler, 2000). Estas acciones se han asociado con las propiedades recompensantes de las drogas (Ritz y col., 1987). Un estudio reciente que utilizó la técnica del microdiálisis para medir niveles DA extracelular en el núcleo accumbens causados por administraciones orales (intra gástrica) y la vía intra peritoneales (ip) de metilfenidato, reportó que las concentraciones plasmáticas máximas de metilfenidato en los humanos no fueron semejantes a las encontradas en las ratas, concluyendo que las dosis de metilfenidato que son clínicamente pertinentes para inducir un nivel plasmático máximo en humanos no son las mismas que se requieren en animales para lograr el mismo propósito. Sin embargo, estudios posteriores con ratas mostraron que el metilfenidato administrado (ip) en dosis menores a 5 mg/kg producen efectos comparables a los que se obtienen con humanos (Volkow y Swanson, 2003). Esto, basado en los siguientes hallazgos: 1) Las dosis de metilfenidato menores a 5 mg/kg producen un

nivel plasmático sostenido sin llegar a un nivel asintótico; 2) Esas dosis administradas intragástricamente no elevan los niveles de DA sobre los niveles basales; y 3) Una dosis de metilfenidato de 5 mg/kg vía intragástrica ocasionan en las respuestas locomotoras de roedores el mismo efecto que el causado por una dosis de 2.0 mg/kg de metilfenidato vía ip (Brandon, Marinelli, Baker y White, 2001).

También existen estudios que afirman que la dopamina se encarga de mediar las propiedades recompensantes de los estímulos que causan placer (i.e., Wise, 1982). De acuerdo con esta idea, los neurolépticos al bloquear los receptores de dopamina (D2) nulifican las propiedades reforzantes de los estímulos positivos causando una anhedonia o falta de placer. Esta idea que se interpreta como una apatía o carencia de motivación, con frecuencia se utiliza para explicar los efectos que los antagonistas a la dopamina causan en el aprendizaje y la conducta motivada. Sin embargo, no se descarta la posibilidad de que esa apatía o desinterés del organismo por los estímulos que le causan placer sea temporal, o bien que solo refleje un déficit motor que impide que al organismo moverse para obtener los estímulos que le producen placer.

#### *1.- La explicación biológica de la motivación por los estímulos positivos*

La investigación en neurociencias sugiere que existen dos mecanismos que regulan la motivación del organismo por la comida (el reforzador positivo): uno es la homeostasis de la glucosa y el otro la actividad de los neurotransmisores. El primero opera al ocurrir una disminución en el nivel normal de glucosa y desencadena reacciones químicas moleculares que buscan la compensación celular a través de mecanismos homeostáticos reguladores, ocasionando un incremento en las actividades relacionadas con la búsqueda y consumo del alimento. En el segundo mecanismo desencadena neurotransmisores que aceleran o reducen la actividad celular, lo cual ocasiona cambios en la actividad relacionados con la alimentación cuando el organismo se encuentra en condiciones estables (Wise y Bozarth, 1987).

Un hecho que ha explicado parcialmente la efectividad de los estímulos positivos para reforzar la conducta instrumental, es la participación de los neurotransmisores.

Especialmente de la dopamina (DA), sustancia precursora de la noradrenalina producida en el Sistema Nervioso Central que se encuentra en concentraciones altas dentro de las catecolaminas circulantes en el cerebro. Los estudios de la neurofisiología han identificado cinco receptores (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> y D<sub>5</sub>) que se especializan en recibir y administrar la dopamina a las diferentes regiones del cerebro. Existen procedimientos que han identificado una función inhibitoria del receptor D<sub>2</sub> y una excitatoria del D<sub>1</sub> en la actividad dopaminérgica del cerebro (Wise y Bozarth, 1987; Beninger, 1993; Berridge y Robinson, 1998). Sin embargo, el papel de la dopamina como determinante de la motivación y las funciones motoras del organismo ante estímulos del medio ambiente, aun resulta confuso debido a la complejidad de los sistemas dopaminérgicos y a la participación de otros neurotransmisores en esos procesos. Otros problemas surgen cuando se administran drogas agonistas o antagonistas a la dopamina, por ejemplo no se identifica con facilidad en que receptores estas drogas actúan dificultando la interpretación de su efecto sobre las funciones cerebrales (Dávila y Navarro, 1998).

### *1.1. La Dopamina*

La Dopamina (DA) es un neuromodulador que se produce por pequeños grupos de neuronas en el mesencefalo (área ventro tegmental A10), la sustancia nigra (áreas A9 y A8) y diencéfalo (áreas A13, A14 y A15). Las proyecciones dopaminérgicas son en general muy difusas y alcanzan grandes porciones del cerebro. El rango para el tiempo de acción de descarga de dopamina varía, de milisegundos a varias horas. La mayoría de los estudios han puesto especial atención en los centros mesencefálicos de la dopamina, porque se considera que están involucrados en enfermedades como síndrome de Tourette, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, y en la farmacodependencia o depresión (Tzschentke, 2001). Los centros mesencefálicos de la dopamina también están involucrados en las funciones de cerebros normales como en la memoria activa, el aprendizaje por refuerzo y la permanencia de la atención. La acción de la dopamina en el transporte y transmisión de membrana sinápticos es compleja y depende de la naturaleza y distribución de los receptores postsinápticos. En preparación *in vitro* en ratas, la DA han mostrado incrementos o disminuciones de la

excitabilidad de las neuronas en una sólo capa celular a través de la modulación de canales específicos de sodio, potasio y calcio (Gulledge y Jaffe, 1998).

Mientras la naturaleza exacta de la modulación de dopamina todavía se discute, es probable que dependa de la oposición de las distribuciones de D1/D5 y de las familias de receptores de D2/D3 que respectivamente son positiva y negativamente acopladas con adenilciclasa. Los estudios en tejido cortical de macacos mostraron que la familia de receptores D1/D5 era 20 veces más abundante que la familia de D2/D3 y están presentes distalmente en las células piramidales y no-piramidales (Goldman –Rakic, Muly y Williams, 2000).

La dopamina modula transmisiones sinápticas excitadoras e inhibitoras. Se dice que la naturaleza de la transmisión neuromoduladora inhibitoria se encuentra entre la corteza y el striatum, pero la información al respecto no es contundente. El receptor D1, sin embargo, activa selectivamente el aumento de N-Metil-D-Aspartato (NMDA) pero no fortalece la transmisión sináptica del Acido  $\alpha$  Amino-3-hidroxi-5-metil- 4-isoxasolato-4- propionico (AMPA). Esto se debe a que de ese voltaje dependen las corrientes de NMDA que son más pequeñas que en estado de reposo en la despolarización que cuando la célula postsináptica se han disparado. La evidencia empírica sugiere que el aumento de dopamina liberada a través de NMDA participa en la memoria de trabajo y en el estado biestable en las grandes redes de trabajo de las neuronas piramidales (Lisman, Fellous, Wang, 1998).

En estudios con ratas, el disparo espontáneo de la corteza prefrontal disminuye con la estimulación del área ventral tegmental y con la aplicación local de dopamina (Thierry, Jay, Pirot, Mantz, Godbout, Glowinski, 1994) en el striatum y el núcleo accumbens (Nicola, Surmeier, Malenka, 2000).

### *1.2. Dopamina y Memoria Activa*

La memoria activa se refiere a la habilidad de retener en el cerebro información a corto plazo para elaborarla y utilizarla. En las tareas de memoria a corto plazo, por ejemplo en la tarea de igualdad a la muestra con demora, al sujeto se le presenta brevemente un estímulo de muestra seguido por un periodo de demora, que termina con la presentación de dos estímulos de comparación, uno de esos estímulos es igual al estímulo de muestra, si el sujeto elige ése estímulo su respuesta es reforzada, pero si elige el estímulo diferente su respuesta no es reforzada y algunas veces corregida. Algunos estudios con macacos han

mostrado que en el periodo de demora aumenta la tasa de disparo de células prefrontales corticales piramidales y las de interneuronas (Schultz, 2000). La administración local de iontoforetina de DA en la corteza prefrontal ocasiona el aumento de DA en la tarea de memoria activa incrementando la tasa de disparo de las células de dopamina durante el periodo de liberación; sin embargo, la concentración de dopamina conserva su nivel óptimo evitando el daño de la memoria de trabajo. Este efecto se debe a la adaptación de pulsos excitadores de entradas de dopamina en las células piramidales (Suri y Schultz, 1998; Suri y Schultz, 1999), la DA es más eficaz facilitando la transmisión excitadora en esas células que en las interneuronas, mientras que los niveles intermedios de DA mejora la activación, los niveles altos de recaptura de DA y reducen los rendimientos celulares piramidales causando inhibición y por consiguiente deterioro en la tarea de memoria. Como los niveles bajos de DA no son suficientes para inducir la facilitación excitadora, se produce una pobre facilitación celular de salida piramidal y un deterioro en el rendimiento (Goldman-Rakic, Muly, Williams, 2000). Aunque existen otros modelos de substrato neural de memoria de trabajo, éstos no explican de manera clara el papel de la dopamina en la memoria de trabajo (Tanaka, 2001).

### *1.3. Dopamina y Permanencia de Atención*

Diversos estudios sugieren que la dopamina participa en los procesos de atención, particularmente en el estriado y en las áreas corticales (Schultz, 1998). Sin embargo, en estas áreas las diferencias pequeñas en las proporciones de disparo de las neuronas de dopamina son difíciles de medir porque su resolución temporal es muy breve. Además, la concentración de dopamina no sólo es producto de la actividad de la neurona de dopamina, también los procesos reguladores locales contribuyen a dicha concentración. Los cambios lentos de dopamina en la corteza cortical o la concentración de dopamina en el estriado, puede proporcionar información equivocada de las recompensas. Por otra parte, el alivio de situaciones aversivas contingente a la conducta incrementa la actividad de dopamina (en áreas A8, A9 y A10) porque ésta funciona como una recompensa (reforzador negativo). En situaciones donde el reforzador se entrega sin demora, la permanencia de la atención determina la actividad de dopamina, lo cual sugiere,

que la entrega del reforzador contiguo a la respuesta del organismo sirve para reasignar la atención a través de mecanismos dopaminérgicos (Schultz, 1998; Suri y Schultz, 1999). Las neuronas de dopamina responden a estímulos novedosos y físicamente sobresalientes del contexto general de estimulación, aun cuando esos estímulos nunca se hallan asociado a un reforzador (Schultz, 1998). En contraste, para las respuestas que siempre producen recompensas y así adquieren valor predictivo del reforzador, las respuestas que ocurren ante estímulos novedosos que no sobresalen notoriamente del contexto, causan pequeños aumentos en dopamina que luego disminuyen en actividad por debajo de los niveles de línea base. Sin embargo, éstas respuestas pueden estimular la emisión de acciones breves que activen la atención (Suri y Schultz, 1999).

Redgrave, Prescott y Gurney (1999) argumentaron que la dopamina sigue a la emisión de respuestas con una latencia corta, lo cual es consistente con la hipótesis de que la dopamina sirve como una señal de predicción de la recompensa. Los disparos de dopamina producidos por respuestas que ocurren ante estímulos novedosos, así como las respuestas que producen recompensa parecen simplemente ocurrir antes de que empiece la permanencia de atención o durante ella (atención sostenida). La respuesta de dopamina probablemente ocurre después de que el colliculus superior ha descubierto un blanco visual y antes de la activación del movimiento de permanencia de la atención que atrae al blanco requerido por la fovea en el caso de la visión. Si esto es cierto, el animal debe ejecutar una permanencia (la atención sostenida) visual para la atención del estímulo antes de que pueda detectar su función predictora del reforzador, la latencia de la respuesta de dopamina también debe ser corta para señalar la recompensa.

Las actividades neuronales en las áreas cortical y subcortical reflejan anticipadamente la imagen visual antes de que sobresalga en un contexto de estimulación general (Ross, Morrone, Goldberg y Burr, 2001). Por consiguiente, estas representaciones de imágenes visuales futuras pueden influenciar la actividad de las neuronas de dopamina como si la permanencia visual ya hubiese sido ejecutada, así la respuesta de dopamina empiezan poco antes que ocurra la permanencia visual.

Al iniciarse la actividad neuronal anticipada por las imágenes de la retina que ocurren antes de que la permanencia visual sea ejecutada, los animales pueden usar esos mecanismos de predicción para seleccionar permanencias visuales intencionales (Ross, Morrone,

Goldberg y Burr, 2001). Sin embargo, existen mecanismos dopaminérgicos que afectan la capacidad de atención del organismo cambiando a los ganglios basales para facilitar la asignación de conductas y procesos cognoscitivos hacia eventos inesperados (Redgrave, Prescott y Gurney Redgrave, 1999). Si se acepta que la dopamina tiene funciones similares para la memoria a corto plazo, entonces la dopamina puede seleccionar criterios que se almacenan en la memoria a corto plazo y que ayudan al organismo a representar los estímulos en el tiempo.

Hace muchos años que se considera que la atención es una función independiente de otras funciones del cerebro y que incluso es una función psicológica superior. Sin embargo, no podemos hablar de una sola atención, sino de varias atenciones que jerarquizan la selectividad y la permanencia visual de los estímulos (Schultz, 1998).

En la atención selectiva y en la permanencia (la atención sostenida) participan estructuras corticales y subcorticales, de las primeras se debe mencionar a la corteza prefrontal y las cortezas sensoriales; de las segundas participa el tálamo óptico, el cuerpo estriado (núcleo caudado y lenticular), los núcleos septales, los núcleos de Meynert y el cerebelo. LaBerge (1999) ha esquematizado gran parte de esas estructuras denominándolas circuito triangular de la atención. De acuerdo con esto, en el circuito triangular de la atención selectiva participan los sistemas dopaminérgicos, noradrenérgicos y acetilcolinérgicos, pero también estas estructuras participan en la atención sostenida. Es difícil separar a la atención de otras funciones, en especial de la percepción, Fúster (1995) dice que las funciones de la atención son: 1) La percepción precisa de los objetos y la ejecución de acciones particulares, especialmente si hay varios objetos o acciones disponibles; 2) Aumentar la velocidad de las percepciones y acciones para preparar el sistema que las procesa; y 3) Sostener la atención en la percepción o en la acción del organismo todo el tiempo que se necesite.

Por otro lado, se considera que la atención es una función ejecutiva que se relacionan por su ubicación anatómica con otras funciones. El concepto empírico de 'función ejecutiva' se deriva principalmente del estudio de pacientes y animales de experimentación con lesiones en la corteza prefrontal, sobre todo en su porción dorsolateral.

Las funciones ejecutivas se organizan jerárquicamente de acuerdo a la formulación, realización y ejecución de planes. Esto comienza con el examen de la información que está almacenada y desencadena diversas reacciones que se ejecutan dependiendo de la elección a tomar por el organismo. Los planes de acción se realizan de acuerdo a un fin que es lo primero que se formula, ahí es donde la anticipación, verificación, monitorización y modulación de la salida conductual cobran importancia.

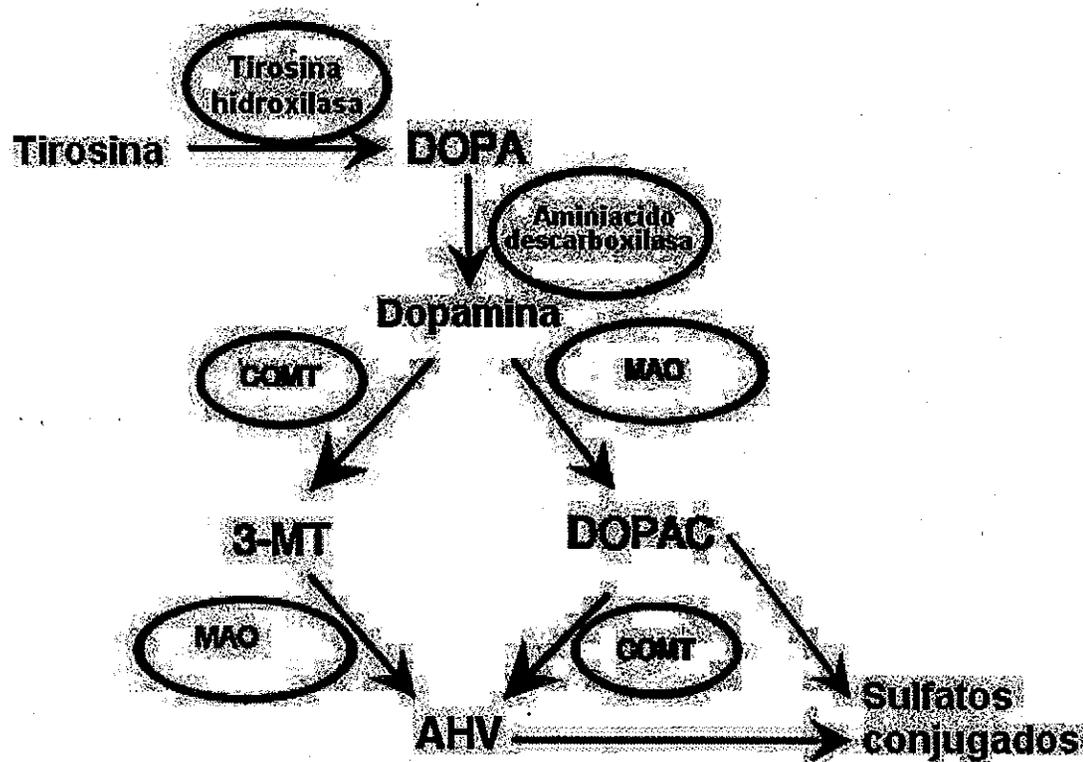
El ámbito de las funciones ejecutivas (FE) suele definirse como un amplio abanico de operaciones cognitivas que guardan una relación lejana entre sí, éstas incluyen habilidades vinculadas a la capacidad de organizar y planificar una tarea, seleccionar apropiadamente los objetivos, iniciar un plan y sostenerlo en la memoria mientras se ejecuta, inhibir las distracciones, cambiar flexiblemente de estrategias cuando se requiera, autorregular y controlar el curso de la acción para asegurarse que la meta propuesta se va a lograr, elegir entre diversas opciones sea correcta o no, etc.

#### *1.4 La Síntesis y Metabolismo de la Dopamina*

La dopamina como otros neurotransmisores de las catecolaminas, se sintetizan de su precursor el aminoácido tirosina, que se obtiene de la sangre a través de la barrera hematoencefálica del cerebro es transportado hacia dentro de las células dopaminérgicas (Cooper, Bloom, y Roth, 1986). El primer paso en la síntesis de catecolaminas es la hidroxilación de tirosina a DOPA (3,4-dihidroxifenilalanina), por la tirosina hidroxilasa que también es una enzima limitada en la cascada de la síntesis (Fig. 1).

En el citoplasma de las células, la DOPA descarboxilasa transforma DOPA a dopamina que es llevada por otro transportador activo a las vesículas sinápticas dónde las moléculas son protegidas de enzimas catabolizadoras. La proporción de la síntesis de dopamina es dependiente de la actividad de la tirosina hidroxilasa, una enzima que está bajo el control de muchos mecanismos complejos (Feldman, Meyer, y Quenzer, 1997). Los principales factores reguladores a corto plazo son la inhibición suspensión-producción, la tasa de disparos de la neurona y los autoreceptores, localizados en las terminales nerviosas.

La inhibición suspensión-producción de las neuronas dopaminérgicas ocurre cuando la dopamina disminuye la afinidad del cofactor espterina por la enzima tirosina hidroxilasa, lo que produce una disminución de la actividad de esa enzima. Todos esos mecanismos y otros factores regulan el estado de fosforilación de tirosina hidroxilasa que es el factor de mayor control de la actividad de dopamina (Feldman, Meyer, y Quenzer, 1997).



**Fig. 1. Representación Simplificada de la Síntesis de Dopamina y sus Principales Rutas Metabólicas.** COMT = Catecol-O-Metiltransferasa, MAO = Monoaminoxidasa, 3-MT = 3-Metoxitiramina, AHV = Ácido homovanílico, DOPAC = 3,4- Ácido dihidroxifenilacético.

Dentro de las células dopaminérgicas el citosol de dopamina se metaboliza principalmente por dos reacciones sucesivas (Figuras 1 y 2). Primero, la monoaminoxidasa (MAO) transforma la dopamina en un aldehído correspondiente, que sirve como un sustrato para que la aldehído-deshidrogenasa produzca ácido 3, 4-dihidroxifenilacético (DOPAC). La DOPAC se difunde hacia fuera de las células y puede ligarse al glucorinoides o transformarse

al ácido homovanílico (AHV) por el catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) (Westerink, 1979; Westerink, 1985).

Una porción de MAO se localiza fuera de las neuronas dopaminérgicas, es decir en las células gliales, en tanto que el COMT se encuentra fuera de las neuronas dopaminérgicas.

Un fragmento de dopamina liberado, el tamaño puede variar en diferentes áreas del cerebro (Karoum y col., 1994), primero es *O*-metilatado por COMT a 3-metoxitiramina (3-MT) y después es oxidado por MAO para formar AHV (Westerink, 1985; Wood y Altar, 1988).

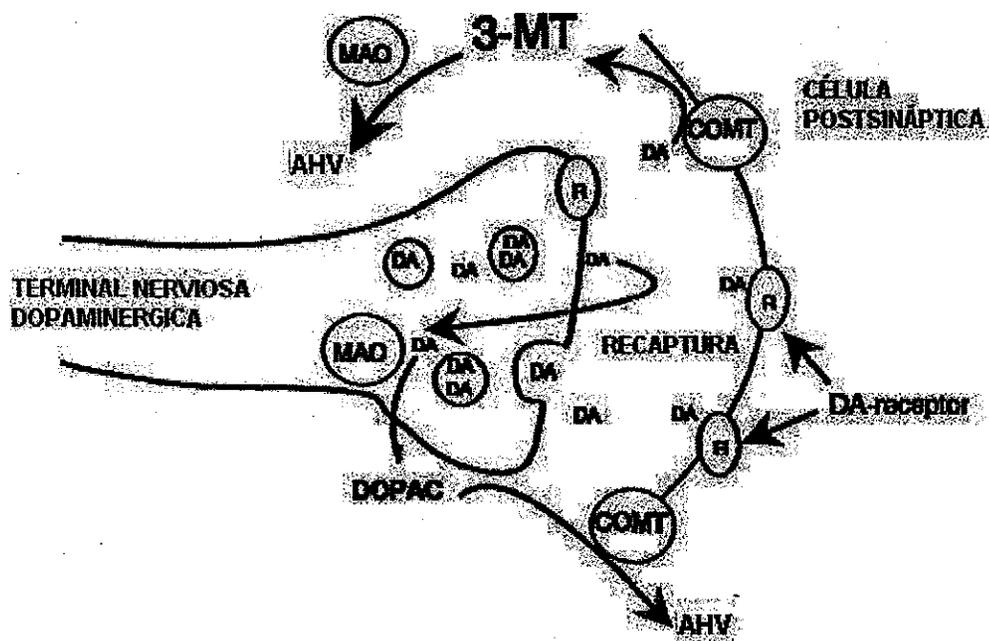


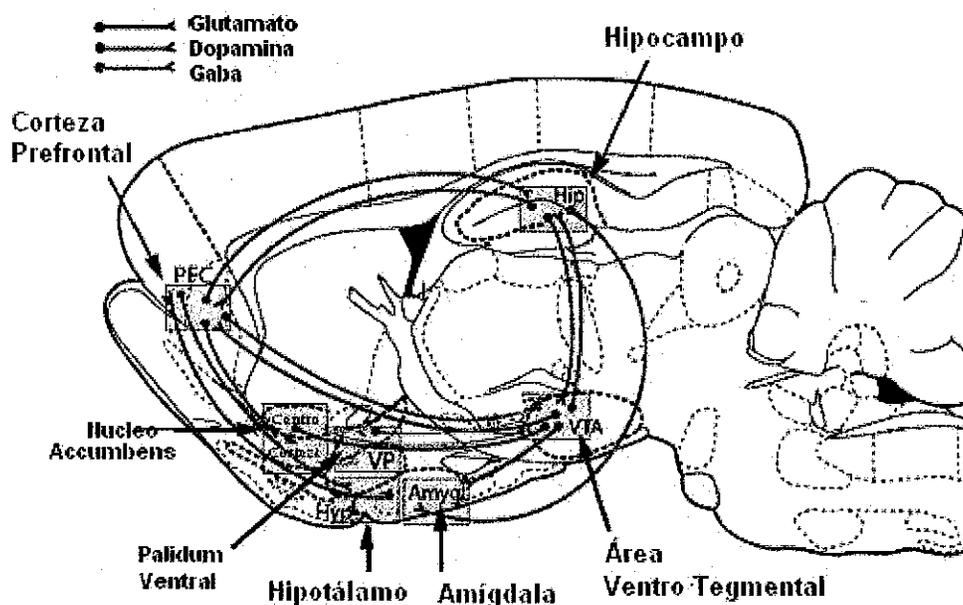
Fig. 2. Metabolismo de Dopamina en la Terminal Nerviosa y Sinapsis Dopaminérgica.

DA = Dopamina, COMT = Catecol-*O*-Metiltransferasa, MAO = Monoamina Oxidasa, 3-MT = 3-Metoxitiramina, AHV = Ácido Homovanílico, DOPAC = Ácido.3,4-Dihidroxifenilacético

### 1.5. Las Vías Dopaminérgicas

Los cuerpos celulares de las neuronas que forman las vías dopaminérgicas eferentes se localizan en el cerebro medio, sustancia negra pars compacta (SNc, A9) y área tegmental ventral (AVT, A10) (Björklund y Lindvall, 1984). Las neuronas de A9 se proyectan principalmente al putamen caudado o al estriado dorsal para formar el *Sistema de Dopamina Negroestriado* (Björklund y Lindvall, 1984; Fuxe y col., 1985). Un componente menor del Sistema Negroestriado se proyecta desde el área A8 al putamen ventral. La *Vía Dopaminérgica Mesolímbica* esta formada por neuronas que van del área A10 al estriado ventral, los núcleos accumbens, tubérculos olfativos y otras regiones límbicas, como la amígdala e hipocampo así como también al septum. El área A10 envía axones a las áreas corticales como a la corteza prefrontal media, entorina y la corteza del cíngulo que es mejor conocida como la *Vía Dopaminérgica Mesocortical* (Björklund y Lindvall, 1984; Fuxe, Agnati, Kalia, Goldstein, Andersson, Härfstrand, 1985).

En esas regiones del cerebro la dopamina se divide en dos grandes subtipos de receptores D1 y D2; a su vez, los primeros se dividen en la familia de los subtipos D1 y D5, y los segundos en la familia de los subtipos D3 y D4 (Jackson y Westlund-Danielsson, 1994). Las dos familias de receptores se adhieren a un ligando G-proteína, sin embargo los receptores que pertenecen a la familia D1 se adhieren a esa membrana siete veces más que los receptores de la familia D2; además, los receptores del tipo D1 son ligandos positivos y los receptores tipo D2 se acoplan negativamente por la adenil ciclasa. Las dos familias difieren en cuanto a la distribución de receptores dentro del estriado y a lo largo de las áreas de proyección de las vías dopaminérgicas (Jaber, Robinson, Missale y Caron, 1996).



**Fig. 3. La representación simplificada de las vías dopaminérgicas eferentes que se originan de la sustancia nigra pars compacta (SNc, A9) y el área ventro tegmental (VTA, A10) y algunas de sus principales áreas de proyección. Berridge (2004)**

El receptor de dopamina más común es el D1 que se localiza en los estriados dorsal y ventral, localizándose en varias regiones del sistema límbico, hipotálamo y tálamo (Jaber, Robinson, Missale y Caron, 1996).

También en el estriado se observan receptores D1 principalmente en las espinas medias de las neuronas GABAérgicas que se proyectan a la sustancia nigra reticular (SNr). En contraste el receptor D5 se manifiesta a un nivel muy reducido y su Acido Ribonucleico mensajero (mRNA) se manifiesta en el hipocampo y algunos núcleos del tálamo.

Los receptores D2 se presentan en los estriados dorsal y ventral en las neuronas GABAérgicas junto con la encefalina. Los receptores D3, a su vez, se encuentran principalmente en el estriado ventral, el núcleo accumbens y tubérculo olfativo. La expresión de receptores D3 es baja en el estriado dorsal. La manifestación de receptores D4 es baja en los ganglios basales, pero alta en las áreas como la corteza frontal, amígdala e hipocampo (Jaber, Robinson, Missale y Caron, 1996).

### *1.6. Circuitos Neuronales Involucrados en la Actividad Motora y de Esfuerzo*

Para estudiar la actividad motora y de esfuerzo relacionado con la motivación, debemos entender los componentes motrices considerados en tres categorías distintas de movimientos: los reflejos, los patrones motores rítmicos y los movimientos voluntarios. Estas categorías difieren en complejidad y en el grado de control voluntario (Roy Wise y Michael Bozarth, 1987).

Cada una de esas categorías de movimiento a su vez depende de una combinación de dos modos básicos de control muscular. Primero, mediante el control fásico, los músculos se activan momentáneamente para realizar movimientos específicos como alcanzar una meta, apretar una palanca o tirar de una cuerda. En los movimientos repetitivos tales como andar, los músculos están físicamente activados de un modo rítmico. Segundo, mediante el control tónico, los músculos se activan en contracciones mantenidas para estabilizar las articulaciones como en el mantenimiento de determinadas posturas o cuando se sostiene un objeto.

Los llamados patrones motores rítmicos, como la conducta de andar, correr o masticar combinan características de actos reflejos y voluntarios. En general, sólo el inicio y el final de la secuencia son voluntarios. Una vez que inicia, la secuencia de movimientos repetitivos es relativamente estereotipada y rápida, los movimientos están controlados de forma gradual por el estímulo que los provoca.

Los movimientos voluntarios tales como peinarse, acicalarse son los más complejos y se caracterizan por dos rasgos de tipo propositivos (dirigidos a una meta), o aprendidos donde su ejecución mejora con la práctica y se convierten en hábitos requiriendo menos control por parte del organismo, es decir se vuelven automáticos o espontáneos.

Además de controlar la contracción de los músculos individuales, los sistemas motores realizan otras tareas: 1) sincronizan con precisión órdenes para grupos de músculos; 2) se basan en la distribución de la masa corporal para planificar los ajustes posturales adecuados a cada movimiento; y 3) utilizan las propiedades mecánicas de los músculos, huesos y articulaciones. En cada movimiento, los sistemas motores se ajustan para compensar la inercia de los miembros, el reajuste mecánico de los músculos, los huesos y las articulaciones que participarán en el movimiento.

Desde que se localizó a la dopamina en el estriado, una área del cerebro conocida por participar en las actividades motoras extra piramidales, se sugirió la participación de ese neurotransmisor en las funciones de regulación motriz (Carlsson, 1959), para luego confirmarse que una disminución en la actividad de la dopamina en esa área se correlaciona con enfermedades como el mal de Parkinson y la depresión.

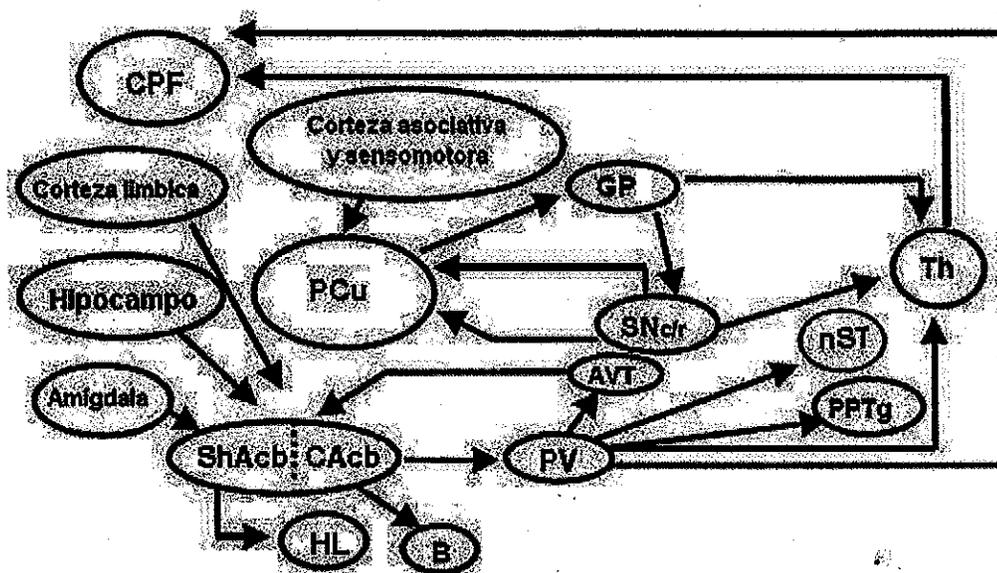
La investigación con drogas antagonistas a la dopamina (bloqueadores de receptores D1 y D2) y los estudios que localmente lesionaron proyecciones negroestriadas, mesolímbicas y mesocorticales encontraron que estas manipulaciones ocasionan cambios diferenciales en la actividad motora espontánea (Jackson, Anden, Ángel y Liljequist, 1975b; Kelly, Seviour y Iversen, 1975; Pijnenburg y Rossum, 1973). En contraste, la activación de transmisión dopaminérgica del negroestriado inducida por inyecciones locales de dopamina (Jackson, Anden, Ángel y Liljequist, 1975b), anfetamina (DA agonista receptor indirecto) o apomorfina (agonista directo) (Kelly, Seviour y Iversen, 1975) que ocasionan conductas estereotipadas como el olfateo, el acicalamiento y los movimientos orales; no afectan la funciones motrices del organismo. Por otro lado, la activación selectiva de transmisión dopaminérgica del núcleo accumbens fortalece la actividad locomotora pero no causa conducta estereotipada (Jackson, Anden, Ángel y Liljequist, 1975b; Kelly, Seviour y Iversen, 1975; Pijnenburg y Rossum, 1973). Finalmente, una lesión de la vía negroestriada que anula la conducta estereotipada inducida por anfetamina, sirve para fortalecer la estimulación locomotora inducida por anfetamina. Las lesiones selectivas del sistema mesolímbico causan cambios opuestos en los efectos de la anfetamina (Kelly, Seviour y Iversen, 1975).

En el putamen caudado las neuronas dopaminérgicas hacen contacto sináptico con neuronas espinosas medias que también son GABAérgicas, pero a diferencia de las primeras que utilizan dopamina, las segundas emplean los neurotransmisores de encefalina, sustancia P y dinorfina (Gerfen, 1992; Graybiel, 1990).

La dopamina sirve como modulador glutamatergico que señala las áreas corticales a través de los ganglios basales (Mogenson, 1987).

Las conexiones eferentes principales del estriado dorsal involucradas en la regulación de la actividad motora son las neuronas GABAérgicas que proyectan directa o indirectamente a la vía del globus pallidus y núcleo subtalámico al SNr. A su vez, el SNr tiene conexiones

aferentes del tálamo que proyecta a las áreas corticales al inervar el estriado dorsal y cerrar el *Circuito Cortico-Estriado-Pálido-Talámico* (Alexander y Crutcher, 1990; Gerfen, 1992). Este circuito que es central en la modulación extra piramidal de los procesos motores, es perturbado en la enfermedad de Parkinson con síntomas que incluyen temblor (tremor), rigidez y dificultades al iniciar acciones motoras (Carlsson y Carlsson, 1990; Fuxe, Agnati, Kalia, Goldstein, Andersson, Härfstrand, 1985; Gerfen, 1992).



**Fig. 4. Representación esquemática de las estructuras del cerebro y las conexiones involucradas en la regulación psicomotora y proceso de refuerzo.**

(Modificó Gerfen 1992; Pulvirenti y col. 1991; Robbins Y Everitt 1996).

PCu = Putamen caudado, GP = Globus pallidus, Th = Tálamo, nST = Núcleo subtalámico, PPTg = Núcleo pedúnculo pontino tegmental, SNc = Sustancia nigra pars compacta, AVT = Área tegmental ventral, CPF = Corteza prefrontal, PV = Pallidum ventral, B = Núcleo basal de Meynert, HL = Hipotálamo lateral, ShAcb = Corteza del núcleo accumbens; CAcb = Centro del núcleo accumbens.

También al putamen caudado y el núcleo accumbens reciben eferentes glutamatérgicas de algunas áreas corticales, de la amígdala y del hipocampo (Heimer, Zahm, y Alheid, 1995). La estimulación en la amígdala y el hipocampo induce la locomoción que puede ser bloqueada por antagonistas a la dopamina (Mogenson, 1987). Este efecto de la activación

del glutamato puede fortalecerse por la aplicación directa de dopamina en el núcleo accumbens.

De manera similar a como actúa en el estriado dorsal, la dopamina en el núcleo accumbens tiene una función de integración que regula el flujo de información entre las estructuras límbicas (como la amígdala y el hipocampo) y los núcleos motores (Mogenson, 1987). El núcleo accumbens establece conexiones eferentes con el palidum ventral (PV); este a su vez proyecta esas conexiones a la corteza prefrontal media (CMP), tálamo (TH), núcleo tegmental del pedúnculo pontino (PPTg) que es una parte de la región de locomoción del mesencéfalo (Schaefer y Michael, 1987), al núcleo subtalámico medio (nST) y a la sustancia negra (SN).

Se piensa que la hiperactividad de dopamina inducida es causada por un efecto inhibitor en las neuronas gabaérgicas que proyectan al palidum ventral y al núcleo accumbens para liberar GABA, causando una reducción en la activación de receptores de dopamina en el núcleo accumbens (Bourdelaís y Kalivas, 1990; Inglis y col., 1994; Mogenson, 1987). Esto ocasiona que se desinhiban las neuronas que proyectan al tálamo mediolateral y que se refuerce la actividad locomotora (Pulvirenti, Swerdlow, Hubner y Koob, 1991). Otra salida del palidum ventral es una vía al núcleo tegmental del pedúnculo pontino, una área del cerebro que podría modular la conducta motora al mandar esa información más allá de la estructura del cerebro anterior en dirección a la columna vertebral (Mogenson, 1987).

Por otra parte, la corteza prefrontal (CPF) participa en varios procesos cognitivos como la regulación de la memoria de trabajo y el enfoque de la atención, éstas funciones son moduladas por la vía dopaminérgica mesocortical (Barkley, 1998; Le Moal y Simon, 1991). Sin embargo, la dopamina en la CPF también juega un papel importante en la actividad locomotora. Por ejemplo, Carretero y Pycocock (1980) mostraron que el efecto excitador de la anfetamina en la actividad locomotora incrementa con la atenuación del tono dopaminérgico en la corteza prefrontal por lesión por 6-Hidroxi-dopamina (6-OHDA). Se sugiere que este efecto es resultado de la desinhibición de aferencias excitadoras glutamatérgicas que proyectan de la corteza prefrontal al área tegmental ventral y al núcleo accumbens (Taber y Fibiger, 1995). Sin embargo, la auto-administración de cocaína en la corteza prefrontal indica que esta área del cerebro es una parte importante en el circuito de recompensa del cerebro (Goeders y Smith 1983).

Esto ha dado lugar a que se formulen interpretaciones alternativas que invocan la existencia de otros centros productores de dopamina que se asume regulan todas las funciones del cerebro. Para poner a prueba esta posibilidad, se han implementado nuevas técnicas como la depleción celular que consiste en eliminar la producción de dopamina a través de la destrucción celular en dichos centros. No obstante, estas técnicas no han proporcionado evidencia empírica suficiente que justifique la participación de la dopamina en la motivación por los reforzadores primarios (Wise, 1982; Wise y Bozarth, 1987; Berridge y Robinson, 1998).

### *1.7. El papel de la dopamina en la recompensa*

La investigación en neurociencias revela que los mecanismos dopaminérgicos constituyen los circuitos de recompensa del cerebro (Wise y Rompré, 1989) y que estas vías neuronales se encargan de mediar los efectos recompensantes que tienen los estímulos para controlar la conducta. En psicología, el reforzamiento de la respuesta operante se define como el efecto que el estímulo o reforzador tiene sobre la conducta que es aumentar su probabilidad de recurrencia (Robbins y Everitt, 1996; Stolerman, 1992). Los animales pueden aprender a apretar una palanca si el efecto de esta respuesta es recibir estimulación eléctrica de ciertas áreas del cerebro (Olds y Milner, 1954), se cree que hay circuitos neuronales que median o regulan el efecto de los reforzadores (Olds y Milner 1954; Wise y Rompré, 1989). También hay una teoría biológica del reforzamiento que sostiene que la función del cerebro anterior es relacionar a los estímulos recompensantes con conductas de aproximación específicas de la especie para regular su emisión (Glickmann y Schiff, 1967). Otros estudios revelan que las drogas de abuso (e.g., heroína y anfetamina) sirven como reforzadores en situaciones experimentales donde los animales presionan una palanca obtener una infusión intravenosa de la droga (Ettenberg, Pettit, Bloom y Koob, 1982; Pickens y Harris, 1968; Pickens y Thompson, 1968). Además, las vías dopaminérgicas y noradrenérgicas que son los sistemas neuronales que forman el haz del cerebro medio responden a la estimulación intracraneal (SSIC por sus siglas en inglés) que se usa como reforzador de conductas instrumentales (Björklud y Lindavall, 1984). Sin embargo, los estudios donde la función con ciertos bloqueadores farmacológicos dopaminérgicos o de

vías noradrenérgicas o produciendo lesiones selectivas, se observó que favoreció el papel de los neurotransmisores dopaminérgicos pero no del sistema noradrenérgico con relación a los efectos reforzantes en el consumo y abuso de drogas (Fibier, 1978; Wise y Rompré, 1989).

Sabemos que existen varios sistemas dopaminérgicos y vías de regulación de la conducta en el cerebro medio (Björklud y Lindavall, 1984) con diferentes funciones que dependen de los sistemas de neuronas con los que interactúan (Amalric y Koob, 1993; Le Moal y Simon, 1991; Robbins y Everitt, 1996; White, 1989). El análisis de las áreas de proyección de los sistemas de dopaminas mesolímbicas, ha mostrado que la función del núcleo accumbens es mediar las propiedades recompensantes de los estímulos naturales como alimento, agua, sexo y drogas de abuso. Estas recompensas incrementan la liberación de dopamina en diferentes áreas (núcleo accumbens, área prefrontal, amígdala, etc.) del cerebro (Di Chiara e Imperato, 1988b; Kiyatkin, 1995; Rosaria y Argiolas, 1995). En contraste, una disminución de la actividad de dopamina en el núcleo accumbens se correlaciona con una reducción en las propiedades reforzantes de esos estímulos (Ettenberg 1989; Rosaria y Argiolas, 1995; Wise y Bozarth, 1987). Por eso se sugiere que las neuronas dopaminérgicas del núcleo accumbens son vías finales comunes que regulan las conductas de búsqueda y obtención de placer (Wise y Rompré, 1989). Sin embargo, aun cuando se dice que el papel del sistema mesolímbico dopaminérgico es mediar los efectos recompensantes de los estímulos que causan placer, no hay evidencia empírica contundente que apoye esta idea (Bechara, Nader, van der Kooy, 1998; Berridge y Robinson, 1998; Di Chiara, 1995; Salamone, 1996; Schultz, Dayan, y Montague, 1997; Wise, 1996).

La teoría psicomotora estimulante de la adicción (Wise y Bozarth, 1987), mantiene que la dopamina en el núcleo accumbens se encarga de mediar el placer o efecto hedónico de los reforzadores y que el bloqueo de los receptores de dopamina ahí localizados (principalmente D2) causa una función antagónica al efecto hedónico de los reforzadores. Sin embargo, se ha documentado evidencia que cuestiona la validez de esa teoría. Por ejemplo, cuando el alcohol y los opioídes se han utilizado como reforzadores, el bloqueo de los receptores de dopamina en el núcleo accumbens no reduce la conducta de beber, ni tampoco afecta la preferencia por el lugar donde se administraron los opioídes (Ettenberg, Pettit, Bloom y Koob, 1982; Kiiianmaa, Andersson, y Fuxe, 1979; Linseman, 1990; Mackey

y Van Der Kooy, 1985). Hallazgos más recientes (e.g., Garris, Kilpatrick, Bunin, Michael, Walter y Wightman, 1999) sugieren que la dopamina no necesariamente juega un papel central en el proceso de reforzamiento.

Otras teorías (i.e., Robinson y Berridge, 1993) proponen que los niveles dopaminérgicos elevados, atributos sobresalientes del incentivo, son estímulos que se asocian con la liberación de dopamina. De acuerdo con esta teoría, la fuerte activación y sensibilización de los sistemas de dopamina inducidos por las drogas pueden hacer que éstas tengan efectos atractivos y que el organismo desarrolle un deseo patológico.

Alternativamente, hay teorías que sostienen que la dopamina es un mediador de la relación recompensa-dependencia que ocurre en el proceso de aprendizaje (Di Chiara, 1995; Schultz, Dayan, y Montague, 1997). Esta idea surgió de los experimentos electrofisiológicos que mostraron que las neuronas dopaminérgicas del cerebro del mono responden a los estímulos novedosos y con la obtención del reforzador. Las neuronas de dopamina de la sustancia negra se activan cuando el animal aprende a esperar o anticipar la recompensa, sugiriendo que en el proceso de aprendizaje la dopamina es una señal significativa del evento reforzante. (Schultz, Dayan, y Montague, 1997). Sin embargo, también se ha sugerido que la dopamina sólo puede mediar el efecto del reforzamiento cuando el organismo está en estado de privación, como en el caso de la suspensión de opioídes después de un tratamiento clínico, o en la privación de comida en animales de laboratorio (Bechara, Harrington, Nader, y van der Kooy, 1992; Bechara y van der Kooy, 1989).

Por otro lado, en el control de la conducta motora el sistema negroestriado determina ciertos procesos de aprendizaje y memoria. Se reconoce que la participación del estriado dorsal y de los sistemas dopaminérgicos es necesaria para la formación de hábitos o asociaciones entre estímulos y respuestas; es decir, ciertas secuencias de acciones motoras son importantes para “crear” los circuitos en el estriado que controlarán las respuestas aprendidas en relación a los estímulos obtenidos. Lo que significa que en el aprendizaje, el estriado dorsal medio no tiene una función “cognitiva” (White, 1997) y que es “insensible” (rígido) a fluctuaciones en el valor del reforzador (Robbins y Everitt, 1996).

Los estudios de la amígdala muestran que es una estructura fuertemente relacionada con los estados emocionales y en el proceso de aprendizaje es afectada por los efectos de las

recompensas. Las lesiones de amígdala parecen romper el aspecto de la "importancia emocional de los estímulos percibidos" (Berridge, 1999; Gallagher y Holland, 1994). De acuerdo con esta idea, la función motivadora, el "objetivo", cambia por un proceso no afectivo que controla la actividad a través de la recompensa, el miedo y otros motivadores y estímulos emocionales. Algunos autores han sugerido que la llamada función motivadora (el objetivo) es un mecanismo de atención que abre los procesos de información (Gallagher y Holland, 1994), o un mecanismo de incentivo que sobresale en el contexto y adquiere un significado motivacional en la percepción del reforzador (Berridge, 1999). No existe un entendimiento completo de la función de la amígdala porque no se ha estudiado en detalle su relación con las emociones (miedo, recompensa, etc.) en el aprendizaje (Aggleton, 2000 en Berridge, 1999).

Volviendo a la idea de que el núcleo accumbens es un centro de recompensa y placer (Koob y Le Moal, 1997; Panksepp, 1998; Phillips, Blaha, Pfaus, y Blackburn, 1992; Rolls, 1999; Shizgal, 1997; Wise, 1996), sobre todo a las proyecciones de dopamina al núcleo accumbens (Nash, 1997; Pani y Gessa, 1997; Wickelgren, 1997; Wise, 1985), los estudios electrofisiológicos y neuroquímicos de la actividad de dopamina en el accumbens indican que éste es un sistema neuronal que muestra gran actividad ante los estímulos placenteros. Aunque los estímulos apetitivos causan la activación del núcleo accumbens y la liberación de dopamina (Apicella, Ljungberg, Scarnati, y Schultz, 1991; Blackburn, Phillips, Jakubovic, y Fibiger, 1989; Richardson y Gratton, 1996; Schultz, Dayan, y Montague, 1997), las medidas directas de estimulación eléctrica indican una actividad neuronal débil en las proyecciones de dopamina (Gallistel, 1986; Garris, Kilpatrick, Bunin, Michael, Walker, y Wightman, 1999; Hunt y McGregor, 1998).

Algunos autores sugieren que las drogas antagonistas a la dopamina se alojan en los receptores D1 y D2 para bloquear la actividad dopamina y producir anhedonia (Wise, 1985). Como resultado de esto, los estímulos recompensantes (los reforzadores) pierden su valor hedónico y disminuye o se pierde el interés del organismo por obtenerlos (Blackburn, Phillips, y Fibiger, 1987; Ettenberg y Camp, 1986; Smith, 1995; Wise, Spindler, deWit, y Gerberg, 1978). También se ha reportado que los sistemas dopaminérgicos del accumbens se activan en situaciones de peligro, por ejemplo cuando las ratas reciben un choque eléctrico en las patas (Gray, Moran, Grigoryan, Peters, Young, y Joseph, 1997; Rada, Mark,

y Hoebel, 1998; Salamone, 1994; Young, Ahier, Upton, Joseph, y Gray, 1998).

Recientemente, la investigación en neurociencias ha puesto un particular interés en una subregión del núcleo accumbens, la corteza, donde se localizan receptores opioídes que muestran un aumento en actividad ante la presentación de comida que se obtiene como reforzador.

En contraste, en ratas y gatos, las lesiones en el hipotálamo lateral nulifican las conductas de comer, beber y actividad sexual entre otras, el hipotálamo es otra estructura del cerebro relevante en la motivación por el sexo, hambre y en otros estímulos (Stellar, 1954; Teitelbaum y Epstein, 1962). Las lesiones en regiones del hipotálamo ventromedial ocasionan incrementos en las conductas de comer y la agresión social o conducta defensiva. Los estudios electrofisiológicos de la activación de neuronas en el hipotálamo lateral en ratas, conejos, o monos reportan que esas neuronas disparan en respuesta a las propiedades hedónicas de la comida (Rolls, 1999; Schwartzbaum, 1988).

Otras neuronas que se activan cuando el organismo tiene contacto visual con la comida y la sabores, se encuentran en el palidum ventral (Rolls, 1999) que es la parte del cerebro anterior que se conecta con la amígdala el núcleo accumbens y otras estructuras (Heimer, Harlan, Alheid, García, y de Olmos, 1997). La destrucción de las neuronas del palidum ventral por medio de excitotóxicas anula las reacciones hedónicas y causa aversión por las comidas normalmente sabrosas (Cromwell y Berridge, 1993). En contraste, las lesiones en el hipotálamo lateral no causan aversión por la comida cuando las neuronas del palidum ventral permanecen intactas (Berridge, 1996). El palidum ventral es la única estructura del cerebro, que después de una sola lesión anula la capacidad del organismo para detectar el sabor dulce de la comida y desarrollar reacciones afectivas. También, el dañado de ésta estructura ocasiona que surjan reacciones negativas por la comida, o que se presenten reacciones afectivas normales por comidas de sabores amargos, lo cual sugiere que la estructura intacta de las neuronas del palidum ventral es crucial para que el organismo detecte el sabor dulce de la comida y desarrolle un afecto positivo por la misma (Cromwell y Berridge, 1993). Otros estudios que utilizaron cocaína (Gong, Neill, y Justice, 1997; McBride, Murphy, y Ikemoto, 1999) y estimulación cerebral (Johnson y Stellar, 1994; Panagis, G., Nomikos, G. G., Miliaressis, E., Chergui, K., Kastellakis, A., Svensson, T. H., y Spyraiki, C., 1997) como reforzadores reportan que el registro electrofisiológico detectó

actividad en el palidum ventral cuando el organismo detectó el efecto de esos reforzadores. Por tanto, se reconoce que las neuronas del palidum ventral juegan un papel especial en la generación de estados afectivos vinculados al placer por la comida, habilitando en el organismo la reacción hedónica de “gusto” por la comida.

## *2. La farmacología conductual: El papel de la motivación por el estímulo positivo*

La investigación en farmacología conductual sugiere que la dopamina juega un papel determinante como mediador o regulador del efecto o ‘valor’ reforzante que tienen los estímulos primarios como la comida, el agua, el sexo, las drogas de abuso, etc. (e.g., Wise, Spindler, deWit, y Gerber, 1978). Existen datos que muestran que las drogas que bloquean o interfieren con la actividad de dopamina (los neurolepticos) causan “decrementos” en la conducta instrumental mantenida por reforzamiento positivo. (Liebman y Butcher, 1973; Fouriez y Wise, 1976; Fouriez, Hansson y Wise, 1978; Wise, Spindler, deWill y Gerber, 1978; Franklin y McCoy, 1979; Gallistel, Boytin, Gomita, y Klebanoff, 1982; Wise, 1982; Wise y Colle, 1984; Wise y Raptis, 1986; Ettenberg, 1989; Miller, Wickens, y Beninger, 1990), o interfieren con la conducta dirigirse al alimento y consumirlo (Berridge y Robinson, 1998; Aparicio, 1999, 2001b; Aparicio y Velasco, 2003). Estos trabajos indican que la reducción o interferencia en la actividad de la dopamina que es causada por una droga antagonista a ésta, produce una disminución en el valor reforzante del estímulo positivo que es responsable del decremento o extinción de la respuesta instrumental. De acuerdo con esa hipótesis de la anhedonia, los incrementos en la actividad de dopamina deberían aumentar el valor reforzante de los estímulos positivos y por consecuencia incrementar la frecuencia o tasa de una respuesta instrumental.

Paradójicamente, existen datos que muestran (Heyman, 1983; Wise y Bozarth, 1987) que esto no ocurre, tanto los agonistas (e.g., d-anfetamina) como los antagonistas (pimozide) reducen la tasa de respuestas operantes mantenida con reforzamiento positivo. A la fecha no se ha identificado claramente a los mecanismos responsables de este efecto, ni tampoco se aclarado como actúa la dopamina para regular el valor reforzante de los estímulos positivos (Berridge y Robinson, 1998). Sabemos que en los receptores cerebrales (D1, D2, D3) *la disponibilidad* de la dopamina incrementa con la administración de drogas agonistas

a esta (anfetamina), mientras que los antagonistas a la dopamina (pimozide) ocasionan una disminución de la disponibilidad de dopamina en esos sitios. (Heyman, 1983; Wise y Bozarth, 1987). Estos hechos son importantes porque contradicen la idea de que drogas como la anfetamina ocasionan un incremento en la actividad de dopamina y que los antagonistas a la dopamina o neurolépticos un decremento en esta actividad, lo que estas drogas ocasionan son cambios en la disponibilidad de la dopamina y estos cambios pueden ser responsables de los decrementos en la respuesta instrumental.

Otros autores sugieren que los neurolépticos reducen la emisión de conductas instrumentales porque inducen en el organismo un déficit motriz, (Tomabaugh, Tomabaugh y Anisman, 1979; Wise y Bozarth, 1987). La explicación motriz dice que con la meta-anfetamina la tasa de respuestas se incrementa porque esta droga causa un aumento en la concentración de receptores dopaminérgicos presinápticos, lo cual produce una elevación en la actividad motriz. Diversos trabajos han mostrado que el incremento en la tasa de respuestas que se observa bajo el efecto de la anfetamina depende de la tasa de respuestas en la línea base, del programa de reforzamiento que se haya utilizado para mantenerla y de la especie que se estudie. Específicamente la anfetamina puede incrementar la tasa de respuestas bajo programas que usualmente producen un nivel bajo de respuestas, como el programa de reforzamiento diferencial de tasas bajas (RDB) o el IV (Clark, 1966; Lucki y DeLong, 1983). Por ejemplo, los efectos de la anfetamina en la conducta operante parecen depender de los requisitos impuestos por las contingencias de reforzamiento (Dews 1958; Dews y Morse, 1961; Clark y Steele, 1966; McMillan, 1968, 1969; Kelleher y Morse, 1968) ya que una misma dosis de meta-anfetamina que se caracteriza por no afectar la tasa de respuestas mantenida por un programa de reforzamiento diferencial de tasas bajas (RDB), produce un incremento en esa misma variable dependiente cuando el programa se ha sustituido por uno de razón fija (Heffner, Drawbaugh y Zigmond, 1974; Owen, 1960), o por otro de intervalo variable (Bradshaw, Ruddle y Szabadi, 1981; Lucki, 1983; Lucki y DeLong, 1983). Sin embargo, se ha argumentado que los efectos de la anfetamina dependen tanto de la dosis administrada, así como de la tasa de respuestas previa a su administración (Clark, 1983).

### *2.1. La Explicación conductual de la motivación por los estímulos positivos*

Durante décadas se ha intentado explicar como la dopamina (DA) determina el efecto reforzante de los estímulos naturales como la comida (Wise, 1982; Wise y Bozarth, 1987). Trabajos que estudiaron experimentalmente el supuesto efecto anhedónico que los neurolépticos tienen sobre los reforzadores naturales como la comida, observaron decrementos en la tasa de respuestas de una operante que seguían cursos paralelos a los que provocaba un procedimiento de extinción de reforzamiento positivo (e.g., Wise, 1982; Wise y Bozarth, 1987; Bechara, Harrington, Nader, van der Kooy, 1992; Beninger, 1983). Estos datos sirvieron de apoyo para la formulación de un modelo general anhedónico (Wise, 1985).

A partir de esto la atención se ha centrado en la hipótesis de la anhedonia atribuyéndose un mayor efecto supresor de los neurolépticos sobre conductas relacionadas con la búsqueda y el consumo de alimento, o sea la motivación del organismo por los reforzadores primarios. Sin embargo, en estudios de conducta operante en donde se dañaron o inhibieron los centros productores de dopamina mediante la técnica de depleción celular o bloqueo, los resultados fueron ambiguos, en algunos casos se observaron decrementos de la operante en curso, pero en otros casos no, sugiriendo una dependencia del efecto supresor del programa de reforzamiento utilizado para adquirir y mantener a la operante. Por ejemplo, cuando se utilizaron programas de intervalo variable (IV 30 s) o de razón fija (RF 1) para estimar el efecto del bloqueo o la depleción celular, no se encontraron efectos significativos de estas técnicas sobre la reducción de las respuestas operantes. Mientras que con programas de RF 5 la tasas de respuestas mostró gran sensibilidad (un decremento cuantioso) ante la técnica de la depleción. De igual manera, los programas de RF progresivos en conjunto con las técnicas de bloqueo o depleción suprimieron por completo la emisión de conducta operante (Salamone, Wisniecki, Carlson y Correa, 2001). En general, existen datos que parecen apoyar la hipótesis de anhedonia, pero hay otros que la contradicen, particularmente por que han mostrado que el bloqueo de la actividad de la dopamina o la eliminación de sus receptores no produce una reducción importante en la motivación de la comida. La depleción de dopamina no suprime el consumo de alimento. (Koob, Riley, Smith y Robbins, 1978) pero afecta los parámetros de alimentación incluyendo el consumo de alimento, la

velocidad de alimentación, su frecuencia y manipulación de la misma (Salamone, Mahan, y Rogers, 1993b; Salomone, Arizzi, Sandoval, Cervone y Aberman, 2002). En resumen, se puede decir que una reducción en la actividad de dopamina afecta al funcionamiento del sistema motriz interrumpiendo el curso de las conductas instrumentales, pero no afecta el consumo del alimento ni la motivación por el mismo.

### *3. El método de elección como una herramienta para estudiar efectos de agonistas y antagonistas a la dopamina*

En el análisis experimental de la conducta, la mayoría de las investigaciones en elección se centran en la evaluación de la elección en estado estable de los programas concurrentes. Dichos programas tienen disponibles simultáneamente dos o más programas simples de reforzamiento; en todo momento el sujeto puede elegir entre responder a uno, o a ninguno de ellos. Para determinar la preferencia del organismo por alguna de las alternativas disponibles, el experimentador registra el número de respuestas o el tiempo que el organismo dedica respondiendo en las alternativas disponibles durante la sesión experimental.

Los programas mayormente utilizados en el estudio de la conducta de elección son los programas concurrentes con dos componentes de intervalo variable (conc IV-IV). Debido a que cada programa de intervalo variable funciona de manera independiente, los organismos pueden distribuir sus respuestas en una alternativa y producir los reforzadores arreglados para esa alternativa sin necesidad de cambiar o responder en la otra alternativa (Pliskoff 1971; Shull y Pliskoff, 1967; Silberberg y Fantino 1970; Silberberg y Schrot 1974; Stubbs y Pliskoff, 1969). En los estudios con programas concurrentes de razón variable o de razón fija se ha demostrado que los organismos tienden a responder más a la alternativa con el requisito de razón más corto, lo que conlleva a una maximización de la cantidad de reforzadores por respuesta (ver de Villiers, 1977). La elección se ha también investigado con programas concurrentes IV-IF, encontrándose que la frecuencia de respuestas en el programa de intervalo fijo (IF) depende de la frecuencia de reforzamiento en ese programa (Nevin, 1971; Trevitt, Davison y Williams, 1972).

Cuando los organismos responden a una situación de elección con dos programas de intervalo variable (conc IV-IV) concurrentemente disponibles, la distribución de sus respuestas se aproxima a la distribución de reforzamientos obtenidos (Catania, 1963; Findley, 1958; Herrnstein, 1961; Baum y Rachlin, 1969; Brownstein y Pliskoff, 1968). A este resultado se le conoce como *igualación estricta* y fue formulado por Herrnstein (1961) como una relación de empate entre la frecuencia relativa de respuestas y la frecuencia relativa de reforzamientos:

$$R_1/(R_1 + R_2) = r_1/(r_1 + r_2), \quad (1)$$

en donde  $R_1$  y  $R_2$  se refieren a las tasas de respuesta en las alternativas 1 y 2, respectivamente, y  $r_1$  y  $r_2$  a las tasas de reforzamiento correspondientes.

Los estudios de elección que cuestionaron la generalidad de igualación estricta (Fantino, Squires, Delbrück y Peterson, 1972; La Bounty y Reynolds, 1973), observaron que los cambios en las distribuciones de respuestas con frecuencia son menos extremos que los que ocurren en las distribuciones de los reforzamientos (Baum y Rachlin, 1969;), ocasionando desviaciones de la igualación o empate entre esas distribuciones. Baum (1974) formuló la *ley de igualación generalizada* para identificar esas desviaciones como sigue:

$$\log(R_1/R_2) = s \log(r_1/r_2) + \log b. \quad (2)$$

Aquí, el logaritmo de la razón de respuesta emitidas en dos alternativas es una función lineal del logaritmo de la razón de reforzamiento obtenida en estas alternativas; el parámetro  $s$  mide la sensibilidad de la razón de respuestas a cambios en la razón de reforzamiento y el parámetro  $b$  el sesgo del organismo por una de las dos alternativas. En la Ecuación 2, los valores de  $s$  y  $b$  iguales a 1 corresponden a la igualación estricta (Ecuación 1). Una pendiente  $s$  con un valor mayor a 1.0 representa la sobreigualación, donde los cambios en la razón de respuestas son más extremos que los esperados en la igualación estricta. Una pendiente con un valor menor a 1.0 representa la subigualación donde los cambios en la razón de respuestas son menos extremos que los esperados en la igualación estricta.

En el estudio de la elección se ha identificado un patrón de respuesta que consiste en una alternación rápida entre los dos programas, lo que produce el fortalecimiento accidental de la conducta de cambiar de una alternativa a la otra por medio del reforzador programado para la operante de presionar la palanca, lo cual se consideró un caso de superstición concurrente (Catania, 1966). Para evitar que eso suceda, Herrnstein (1961) penalizó la conducta de cambiar de una alternativa a otra con un procedimiento llamado "demora de cambio" (DCA). La DCA exige al organismo no responder por un tiempo determinado (por lo regular un par de segundos) contado a partir de la última respuesta en la alternativa en la que se encontraba respondiendo, o a partir de la primera respuesta que ocurra en la alternativa a la que se cambio. Shull y Pliskoff, (1967) evaluaron el efecto al incrementar la duración de la DCA y encontraron que con DCAs de larga duración los cambios en las distribuciones de respuestas eran más extremos que con DCAs cortas, el organismo permanecía más tiempo en una alternativa antes de cambiar a la otra, esto se interpretó como si la DCA funcionara como un costo o penalización a la conducta de cambiar de una alternativa a otra.

Los estudios de elección que no utilizaron una DCA (Herrnstein, 1961), o los que usaron una DCA de corta duración (Brownstein & Pliskoff, 1968), reportaron un valor del parámetro  $s$  menor a 1.0, una desviación de la ley de igualación que Baum (1974) llamó subigualación. Otros estudios que excluyeron el tiempo de las DCA para computar la tasa de respuestas (Baum, 1974) y los que no incluyeron las respuestas emitidas durante la DCA en los cálculos de tasa de respuestas (Silberberg & Fantino, 1970), reportaron un valor del parámetro  $s$  mayor que 1.0; otra desviación que Baum (1974) llamó sobreigualación.

Otros trabajos que utilizaron dos programas de Razón Fija, uno de cinco respuestas (RF5) y otro de diez respuestas (RF10) como requisitos de cambio para alternar entre dos programas de Intervalo Variable arreglados concurrentemente (conc IV IV), encontraron que el valor del parámetro  $s$  fue mayor con el requisito de 10 respuestas que con el de 5 respuestas (Pliskoff, Ciceron y Nelson, 1978). Posteriormente, Pliskoff y Fetterman (1981) reportaron que un requisito de cambio (RCA) de 1 respuesta produjo distribuciones de tiempos y respuestas que fueron equivalentes a las que ocasionó una DCA de cero segundos. En contraste, una RCA de 2 respuestas ocasionó la subigualación con distribuciones de tiempos y la sobreigualación con las

de número de respuestas, pero un RCA de 4 respuestas ocasionó la sobreigualación tanto para las distribuciones de tiempos y como con las de número de respuestas (Pliskoff y Fetterman, 1981).

En resumen, en los estudios con programas concurrentes de IV la subigualación ha sido el resultado más frecuente (0.80 y 0.85) donde las razones de respuesta subigualan a las razones de reforzamiento (Davison y McCarthy, 1988). Sin embargo, con distribuciones de tiempos gastados en las dos alternativas el valor del parámetro  $s$  (sensibilidad) oscila entre de 0.90 y 0.95 (Baum y Rachlin, 1969; Baum, 1979). Las investigaciones que han manipulado la DCA indican que la sensibilidad al reforzamiento ( $s$ ) incrementa con: 1) la duración de la DCA (Shull y Pliskoff, 1967); 2) el número de respuestas en el RCA (Pliskoff y Fetterman, 1981); y 3) el costo o esfuerzo que implica el traslado del organismo de una alternativa a la otra (Baum, 1982). En conjunto, esos y otros estudios sugieren que la conducta de elección en estado estable muestra una mayor sensibilidad al reforzamiento cuando la situación de elección impone un costo alto a la respuesta de cambiar de una alternativa a la otra (Aparicio, 2001; Aparicio y Balderrama, 2004; Aparicio y Otero 2004).

Recientemente se examinó la elección en una situación dinámica donde la distribución de los reforzadores cambia rápidamente en dos alternativas de respuesta. Por ejemplo, Davison y Hunter (1979) manipularon la razón de reforzadores que dos alternativas proporcionaban en bloques de seis sesiones, en cada bloque observaron un sesgo de la preferencia en favor de la alternativa que en el bloque anterior había sido asociada a la mayor probabilidad de reforzamiento (la alternativa rica); sin embargo, el sesgo desaparecía antes de pasar al siguiente bloque de seis sesiones. En trabajos posteriores (Hunter y Davison, 1985; Schofield y Davison, 1997) que cambiaron la razón de reforzadores de una sesión a otra, la preferencia (la razón de respuestas) se ajustó a la razón de reforzadores de la sesión en curso y no fue controlada por la razón de reforzadores de las sesiones anteriores, indicando que la ejecución concurrente se adapta rápidamente a los cambios dinámicos en las contingencias de reforzamiento. Estos hallazgos ocasionaron que los investigadores se interesaran en estudiar la elección en estado transitorio (i.g., Mazur, 1992, 1995, 1996, 1997) y que se analizara el efecto que sobre la elección ocasiona un cambio intrasesión en la razón de reforzadores que proporcionan dos alternativas (Bailey y Mazur, 1990; Mazur y Ratti, 1991). Esto es importante porque revolucionó el estudio de elección que se hacía con ejecuciones concurrentes en estado estable donde la

misma razón de reforzadores permanecía en las dos alternativas por veinte o más sesiones antes de ser remplazada por otra razón diferente, lo cual, permitía que la elección alcanzara la estabilidad de acuerdo con el diseño experimental intrasujeto (Sidman, 1960). La continuidad en el estudio de elección dinámica llevó a Davison y Baum (2000) a utilizar un procedimiento de elección forzada (Belke y Herman, 1994) para variar siete veces en una sesión la razón de reforzadores (27:1, 9:1, 3:1, 1:1, 1:3, 1:9 y 1:27) que proporcionaban dos teclas de respuesta; cada razón fue separada por un tiempo fuera de 10 segundos y terminó después de entregar un rango de cuatro a once reforzadores. Los resultados mostraron que la elección (la razón de respuestas) se ajustó rápidamente a los cambios dinámicos en la razón de reforzadores, donde la sensibilidad al reforzamiento (el parámetro  $s$ ) alcanzó un valor cercano a 0.8 en los reforzadores sucesivos.

La generalidad de estos hallazgos se extendió en estudios posteriores que confirmaron que el criterio tradicional de estado estable no es necesario para estudiar la elección que rápidamente se ajusta a las contingencias dinámicas de reforzamiento. Considerando que los medios ambientes de reforzamiento dinámico simulan de manera más precisa las contingencias de reforzamiento que el organismo enfrenta en medios ambientes naturales, otros estudios (Landon y Davison, 2001) variaron el rango de la razón de reforzadores para mostrar que a nivel local cada reforzador controla elección del organismo. Este resultado tuvo dos implicaciones para el estudio tradicional de la elección. La primera fue para la ejecución concurrente en estado estable donde el efecto local de reforzador podría no ocurrir y en su lugar la agregación de reforzadores en el tiempo controlaría la ejecución concurrente. La otra implicación fue para el análisis de los datos que difícilmente identifica efectos locales de los reforzadores con ejecución en estado estable. Landon, Davison y Elliffe (2003) exploraron estas implicaciones utilizando un programa concurrente convencional con dos componentes de intervalo variable que permanecieron vigentes en dos teclas por 65 sesiones consecutivas. El análisis local de sus datos mostró que el reforzador recientemente obtenido tuvo un mayor control sobre la elección que el ejercido por los reforzadores previos a este que solo tuvieron pequeños efectos en la elección. Las regularidades en sus análisis locales mostraron que de un reforzador a otro la preferencia del organismo se dirigía hacia la alternativa que acababa de ser reforzada, sugiriendo que las variables que controlan la elección a largo plazo son las mismas

que la controlan a corto plazo, acentuándose su efecto cuando la diferencia en número de reforzadores entre una alternativa y otra es más extrema (Landon, Davison y Elliffe, 2003).

Pronto, la generalidad de este hallazgo se extendió a ratas de laboratorio (Aparicio y Barajas 2002; Aparicio y Balderrama, 2004; Aparicio y Otero, 2004) confirmando que la adaptación rápida de la conducta de elección a los cambios dinámicos en las contingencias de reforzamiento depende de la frecuencia y velocidad con la cual las alternativas disponibles arreglan cambios en la razón de reforzadores (Davison y Baum, 2000, 2002; Landon y Davison, 2001; Aparicio y Barajas, 2002; Aparicio y Otero, 2004; Aparicio y Balderrama, 2004; Palia y Allan, 2003).

Muchos estudios han utilizado la situación de elección para evaluar los efectos de antagonistas a la dopamina en la conducta de las ratas. Por ejemplo, Cousins, Atherton, Turner y Salamone (1996) usaron un laberinto en forma de T para ofrecer la elección entre dos comidas, una comida altamente preferida por las ratas que se puso en un brazo del laberinto que tenía la entrada obstaculizada por una barrera y la otra comida no preferida que se colocó en el otro brazo del laberinto que no tenía la entrada bloqueada por la barrera. En la línea base las ratas comieron exclusivamente del brazo del laberinto que tenía la entrada obstaculizada, esto a pesar del esfuerzo que les representó escalar la barrera para obtener la comida preferida. Sin embargo, la conducta de las ratas cambió cuando enfrentaron la misma elección bajo el efecto de un antagonista a la dopamina, en esas condiciones solo visitaron el brazo del laberinto que no estaba bloqueado por la barrera, indicando que aceptaban la comida no preferida porque su obtención requería de menor esfuerzo. También existen estudios que muestran que la técnica de depleción de dopamina cambia la preferencia de las ratas en la situación de elección (Nowend, Arrizzi, Carlson y Salamone, 2001; Salamone, Steinpreis, McCullough, Smith, Grebel, y Mahan, 1991). No obstante, esta evidencia se ha obtenido en condiciones estables de reforzamiento, poco sabemos del efecto que esas técnicas tienen en situaciones de reforzamiento dinámico o variable, por lo que resulta importante ampliar nuestros conocimientos al respecto (Aparicio, 2001; Aparicio, Velasco y Balderrama, 2004).

Por otro lado, la administración de agonistas a la dopamina como la anfetamina y la fenfluramida interrumpe el curso de la conducta instrumental de manera muy similar a la que lo hacen los antagonistas a la dopamina como el pimozide. Para mostrar esto, Heyman (1983) utilizó programas múltiples de reforzamiento positivo para estimar los efectos de pimozide y anfetamina en el sistema motriz y la motivación de las ratas por la comida. Para estos fines, midió cambios en los valores de los parámetros  $k$  y  $r_0$  de la relación hiperbólica de Herrnstein (1974) formulada para una alternativa de respuesta; donde el parámetro  $k$  estimó efectos en el sistema motriz y el parámetro  $r_0$  la motivación o sensibilidad de las ratas por la comida (Heyman, 1983). Los resultados mostraron que en dosis intermedias (0.3 y 0.5 mg/kg ip respectivamente) las dos drogas causaron incrementos en la tasa de la respuesta de presionar una palanca, pero en dosis altas (0.6 y 1 mg/kg ip respectivamente) las dos drogas causaron decrementos en la tasa de esa misma respuesta. Este último hallazgo no fue consistente con la hipótesis de la anhedonia ya que el pimozide no eliminó el interés de las ratas por la comida (Wise, 1985), tampoco la anfetamina alteró notoriamente el valor recompensante de la comida (Cousins, Wei y Salamone, 1994). Esto es interesante porque Heyman esperaba en sus resultados que la tasa de esa respuesta incrementara con la dosis alta de anfetamina, situación que no se observó, sino que se presentó en forma opuesta, es decir se redujo la tasa de respuestas al incrementar la dosis de anfetamina, su explicación de esos resultados fue que un déficit motor causado por el incremento en la actividad de la dopamina interfirió con la conducta de presionar la palanca (Heyman, 1983).

Son muchos los factores que pueden alterar la actividad motora del organismo. Por ejemplo, en situaciones en donde existe dos tipos de alimento diferente, la preferencia del organismo por alguno de ellos puede ocasionar una conducta estacionaria en el lugar donde se encuentra este, esto podría ser interpretado como un decremento en la actividad motriz causado por la administración de la droga. Otra variable que podría contribuir a una interpretación errónea del efecto de la drogas evaluadas en el sistema motriz, es el incremento exponencial en el requisito de respuestas impuesto por las contingencias del programa de reforzamiento. Cuando el requisito de respuestas se va incrementando hasta que llega a tener un valor considerablemente alto, las ratas dejan de presionar la palanca, un

fenómeno conocido como “estiramiento de la razón”. Esto es importante porque tiene implicaciones en la evaluación de agentes tóxicos que destruyen neuronas; por ejemplo, si la técnica de depleción se quiere usar para estimar la contribución de los receptores de dopamina en la actividad motriz del organismo, el fenómeno de estiramiento de la razón podría ser erróneamente interpretado como un indicador de daño motriz causado por la sustancia que sirvió en la depleción (Nowend, Arrizzi, Carlson y Salamone, 2001).

En el estudio experimental de los antagonistas a la dopamina, existen trabajos que ha intentado separar el efecto que estos fármacos tienen en el sistema motriz del efecto que producen en la motivación por la comida (Aparicio, 1998, 1999, 2001; Aparicio y Velasco, 2003; Aparicio, Velasco y Balderrama, 2004). Son pocos los estudios (Aparicio, 2002; Aparicio, Velasco y Balderrama, 2004) que han evaluado los efectos de estas drogas en medios ambientes de reforzamiento variable o dinámico. Esto se debe hacer porque estos ambientes representan para el organismo una demanda de adaptación alta, si los antagonistas a la dopamina interfieren con el sistema motriz y la motivación por el reforzamiento, entonces en un medio ambiente de reforzamiento variable esto debería interferir con la rápida adaptación de reforzamiento a esta situación.

Como se observó en la sección anterior, el método de Davison y Baum (2000) sirve para simular un ambiente de reforzamiento variable o dinámico. Los estudios que lo han implementado muestran que los pichones y las ratas (Aparicio y Barajas 2002; Aparicio y Balderrama 2004; Aparicio y Otero, 2004) ajustan su conducta de elección de un reforzador a otro de manera que la distribución de las respuesta favorece a la alternativa que proporciona reforzamiento con mayor probabilidad.

El método de Davison y Baum (2000) es idóneo para evaluar los efectos de las drogas agonistas y antagonistas a la dopamina, porque este permite analizar cambios conductuales en dos alternativas de respuesta que son provocados por las contingencias dinámicas de reforzamiento que arregla la situación de elección. También, este permite simular las condiciones ambientales naturales que predominan en la búsqueda de alimento ya que no

utiliza señal alguna que le indique al organismo cómo varían las contingencias del reforzamiento en las alternativas disponibles.

### *Planteamiento del problema*

El estudio experimental de los sistemas dopaminérgicos no ha acumulado suficiente evidencia empírica que de manera contundente muestre que la dopamina determina la motivación del organismo por estímulos primarios como la comida. Tampoco la investigación con neurolépticos ha mostrado con éxito que el bloqueo de receptores de dopamina nulifique el valor reforzante que tienen esos estímulos. Además, resulta paradójico que los agonistas a la dopamina causen un efecto supresor sobre la conducta instrumental mantenida con comida similar al que ocasionan los antagonistas a la dopamina. El interés fundamental del presente trabajo es abordar experimentalmente estos planteamientos con una metodología que permite estimar los efectos de agonistas y antagonistas a la dopamina en la motivación por la comida y los aspectos motrices que participan en su búsqueda. Esas estimaciones se harán por medio de los parámetros  $s$  y  $b$  de la ley de igualación generalizada (Baum, 1974) que evalúan la sensibilidad del organismo al reforzamiento y su sesgo por una de las dos alternativas, respectivamente.

### *Objetivos*

El propósito de la presente tesis doctoral fue identificar los efectos de una droga agonista a la dopamina (metilfenidato) y de otra antagonista (haloperidol) a la dopamina en la motivación por la comida y en el sistema motriz de las ratas en una situación de elección con cambios dinámicos en las contingencias de reforzamiento.

Basándose en los antecedentes arriba expuestos, la presente tesis doctoral planteó la siguiente hipótesis de trabajo: las drogas agonistas (metilfenidato) y antagonistas (haloperidol) a la dopamina administradas por vía intraperitoneal afectan de manera similar al organismo, por lo que su efecto en los valores de los parámetros  $s$  y  $b$  de la ley de igualación generalizada (Baum 1974) deben ser el mismo.

### *Experimento 1*

El Experimento 1 comparó los efectos del haloperidol con los del metilfenidato en la motivación de las ratas por la comida y su relación con la conducta motora. Implementó un medio ambiente de reforzamiento semi-estable donde los requisitos de cambio de 1, 4, 8, 16 y 32 respuestas se evaluaron sucesivamente con las siete razones de reforzadores, y se mantuvieron constantes durante una misma sesión para evaluar si este es un factor que determina el efecto de estas drogas en la conducta de elección.

Hipótesis de trabajo:

1.- En comparación con los valores que en línea base muestren los parámetros  $s$  y  $b$  de la ley generalizada de la igualación, las dos drogas en dosis bajas (haloperidol 0.05 mg/kg y metilfenidato 5 mg/kg) no modificarán la sensibilidad al reforzamiento (el valor de  $s$  no cambiará), pero incrementarán el sesgo (el valor de  $b$  subirá) por una de las dos alternativas disponibles en la situación de elección de pequeña demanda motriz (ambiente estable).

2.- En comparación con los valores que en línea base muestren los parámetros  $s$  y  $b$  de la ley generalizada de la igualación, las dos drogas en dosis altas (haloperidol 0.10 mg/kg y metilfenidato 10 mg/kg) incrementarán la sensibilidad al reforzamiento (el valor de  $s$  subirá) y ocasionarán variabilidad en el sesgo (el valor de  $b$  cambiará entre un valor positivo y otro negativo) de las ratas por las alternativas de respuesta disponibles en la situación de elección de pequeña demanda motriz (ambiente estable).

### *Método*

#### *Sujetos*

Dieciséis ratas albinas macho cepa Wistar de aproximadamente 90 días de edad sirvieron como sujetos. Las ratas fueron alojadas en cajas hogar independientes con libre acceso al agua en una habitación que controló la temperatura (entre los 18 y 22 ° C) y mantuvo un ciclo de iluminación de 12/12 hrs. El acceso al alimento se restringió para reducir a los animales al 85% del peso corporal que adquirieron con acceso libre a la comida. Antes de iniciar los estudios, los sujetos fueron divididos aleatoriamente en cuatro grupos de 4 ratas cada uno.

### *Aparatos*

Se utilizaron cuatro cajas operantes modulares para ratas (Coulbourn E10-18TC), de 31 cm de largo por 26 cm de ancho y 32 cm de altura, con paredes anteriores y posteriores de aluminio y paredes laterales de acrílico transparente. En el centro de la pared anterior de caja a 2 cm del piso y a 20 cm del techo de la caja, se montó un comedero (E14-01) de 3 cm de ancho y 4 cm de largo. Dos palancas no retráctiles (Coulbourn E23-17) que requerirán una fuerza de 0.2 N para ser operadas, se instalaron en la misma pared a 10 cm del piso, 13 cm del techo de la caja y a 2.5 cm de cada una de las paredes laterales izquierda y derecha. Un foco de luz blanca (E11-03) de 24 V DC se colocó 2 cm arriba de ambas palanca (derecha e izquierda). Un dispensador de alimento (E14-24) arrojó pellas de 45 mg (PJ Noyes Reserch Diets, NY) en el comedero. Una bocina (E12-01) de 2.6 cm de ancho por 4 cm de alto, montada en la pared anterior y alineada al centro a 2 cm del techo, permitió la presentación de un ruido blanco constante. Una palanca no retráctil (Coulbourn E21-03) que requerirá de una fuerza de 0.2 N para ser operada, se montó centrada en la pared posterior a 10 cm del piso y a 13 cm del techo de la caja. Una rejilla de malla metálica (E10-18NS) de 27 cm de largo por 28.5 cm de ancho formó el piso de la caja. Cada caja operante se introdujo dentro de un cajón aislante a prueba de ruidos de 78 cm largo por 54 cm de ancho y 51 cm de altura. Una interfase (L18-16S/C) instalada en una computadora de escritorio (Compaq) se conectó en serie con una caja de distribución (L18-16XVC) y un controlador de eventos (Habitest EZ Linc L9 102S). Un paquete de software Grafic State 1.0 (Coulbourn instrument) sirvió para programar y recolectar los eventos de estímulo y respuesta con una aproximación a la décima de segundo.

### *Agentes farmacológicos*

Dos dosis de Haloperidol de 0.05 y 0.10 mg/kg se obtuvieron mezclando porciones de haloperidol y de ácido tartárico respectivamente en una solución salina fisiológica (60 ml). Las mezclas resultantes se disolvieron en baño María a una temperatura promedio de 40° C. Cada dosis se administró por separado en un volumen de 1 ml/kg por vía intraperitoneal (ip) 30 minutos antes de iniciar la sesión (El efecto varía de un sujeto otro), sin embargo, ya

que la dosis farmacológica efectiva del haloperidol ( $DE_{50}$ ) es de 0.2 mg/kg y con márgenes de 0.09 a 0.46 mg/kg y las dosis que disminuyen la actividad motriz son 0.3 y 0.9 mg/kg donde las pruebas de motricidad se realizaron 30 minutos posteriores a la administración de la droga y comparandose con los resultados de grupos control (Mobini, Chiang, Bradshaw, y Szabani, 2000), puesto que nuestro interés no era anular la actividad motriz sino determinar el tiempo suficiente para que la droga actúe a su nivel máximo y surta efecto durante toda la sesión experimental, que no duró más de 30 min. Las dosis (0.05 y 0.10 mg/kg) se evaluaron en dos ocasiones en orden ascendente y descendente con dos días intercalados entre una dosis y otra dosis donde a las ratas no se les inyectó droga para evitar sus efectos acumulativos.

El Clorhidrato de metilfenidato se disolvió en una razón de 1 comprimido (10 mg) por cada 1 ml de solución salina fisiológica a una temperatura ambiente, la solución resultante fue una concentración de 10 mg/ml, para garantizar su homogeneidad se sonicó la solución durante 60 minutos quedando compuestos insolubles (excipientes). Después de sonicar la solución ésta se filtró por un papel millipore de 0.22  $\mu$ m de poro para obtener dos dosis de exposición de 5 y 10 mg/kg que se administraron por separado en un volumen de 1 ml/kg por vía intraperitoneal (ip) 30 minutos antes de iniciar la sesión experimental (Debido a que las dosis de metilfenidato menores a 5 mg/kg producen un nivel plasmático sostenido sin llegar a un nivel asintótico y a que la dosis de metilfenidato de 5 mg/kg vía intragástrica ocasionan en las respuestas locomotoras de roedores el mismo efecto que el causado por una dosis de 2.0 mg/kg de metilfenidato vía ip (Brandon, Marinelli, Baker y White, 2001). Las dosis (5 y 10 mg/kg) se evaluaron en orden ascendente y descendente con un día intercalado entre una y otra donde no se inyectó a las ratas para evitar efectos acumulativos de la droga.

### *Entrenamiento*

Inicialmente, cada una de las ratas de los cuatro grupos recibió entrenamiento en el comedero en presencia de la palanca izquierda. Un programa de reforzamiento continuo sirvió para reforzar con comida la conducta de presionar esta palanca. Cuando las ratas obtuvieron 30 reforzadores consecutivos, se retiró dicha palanca y se introdujo la palanca

derecha. El mismo programa de reforzamiento sirvió para reforzar las presiones en esta palanca. Cuando las ratas obtuvieron 30 reforzadores consecutivos, la palanca derecha se retiró y se instaló la palanca de cambio. En esta palanca también se reforzó con comida las presiones de palanca de acuerdo a un programa de reforzamiento continuo, que se suspendió cuando se obtuvieron 30 reforzadores consecutivos. A partir de aquí inició el procedimiento experimental para cada grupo de cuatro ratas.

### *Procedimiento*

El Experimento 1 implementó una situación de elección basada en el método de Davison y Baum (2000). Un programa concurrente con dos componentes de intervalo variable (Conc IV 11 s – IV 11 s) proporcionó comida en las dos palancas frontales cada 11 segundos en promedio. Para estos fines, la computadora revisaba cada 3 segundos a un circuito lógico que asignaba un reforzador en la palanca izquierda o en la derecha de acuerdo a siete pares de probabilidades: .27-.01, .25-.03, .21-.07, .14-.14, .07-.21, .03-.25 y .01-.27 (note que en cada par la suma es .28 y que el producto de 3 dividido entre .28, es 10.7 el valor promedio de los intervalos). Así, los siete pares de probabilidades proporcionaron reforzadores en las palancas de acuerdo a siete razones de reforzadores (27:1, 9:1, 3:1, 1:1, 1:3, 1:9 y 1:27). Cada razón se asignó por separado a las palancas en orden aleatorio y por 6 días consecutivos entregó 50 reforzadores por día de acuerdo a un método de elección forzada (Stubbs y Pliskoff, 1969); esto significa que cuando se asignaba un reforzador a una palanca, no se preparaba otro reforzador en la misma o en la otra palanca hasta que la rata obtenía el que ya estaba asignado. En todo momento de la sesión la rata podía abandonar la palanca en la que estaba respondiendo y trasladarse a la otra palanca para buscar reforzadores que no se ponía disponibles en esa palanca hasta que la rata se trasladaba a la pared posterior de la caja y presionaba la palanca de cambio que ahí se encontraba. En cinco condiciones que duraron 42 sesiones cada una, la palanca de cambio requirió 1, 4, 8, 16 y 32 respuestas para permitir la disponibilidad del reforzador en una palanca después de que la rata abandonó la otra palanca.

En los seis días que cada razón de reforzadores permaneció vigente en las palancas, se implementó programa de administración de droga como sigue: D) En los días 1 y 4 a las

ratas no se les inyectó solución alguna. II) Los días 2 y 5 fueron de vehículo en los que a las ratas se le inyectó intraperitonealmente (ip) 1 ml/kg de una de dos soluciones, ácido tartárico disuelto en agua salina (control de haloperidol), o solo se les inyectó agua salina (control de metilfenidato) 30 minutos antes de que iniciara la sesión para estimar cualquier posible efecto que la inyección haya tenido como estímulo incondicionado sobre la ejecución concurrente de las ratas. III) Finalmente, los días 3 y 6 fueron de droga en los que a las ratas se les inyectó (ip) haloperidol o metilfenidato 30 minutos antes de iniciar la sesión. La Tabla 1 muestra el programa de droga para los cuatro grupos que difieren con respecto a la droga (haloperidol o metilfenidato) que se les administró y a la dosis de ésta que recibieron en los días 3 y 6.

Tabla 1. Administración de droga (ip) con valores en mg/kg, programa de seis días consecutivos para cada razón de reforzador y un requisito de respuesta de cambio.

Grupo	DÍAS					
	1	2	3	4	5	6
1	Libre	Tarta+Sal	0.05 haldol	Libre	Tarta+Sal	0.10 haldol
2	Libre	Salina	5.00 metilfe	Libre	Salina	10.00 metilfe
3	Libre	Tarta+Sal	0.10 haldol	Libre	Tarta+Sal	0.05 haldol
4	Libre	Salina	10.00 metilfe	Libre	Salina	5.00 metilfe

El programa de droga se repitió con cada una de las siete razones de reforzador arriba señaladas, de manera que en 42 días las dos dosis de una misma droga se evaluaron con todas las razones de reforzadores y con el requisito de cambio de una respuesta. En otros 42 días el requisito de cambio de 4 respuestas y las siete razones de reforzadores se volvieron a evaluar con las dos dosis de la misma droga de acuerdo a los cuatro grupos que muestra la Tabla 1. Este mismo ciclo de 42 días se repitió con los requisitos de cambio de 8, 16 y 32 respuestas. En total se necesitaron 210 días de experimentación para evaluar las dos drogas con las siete razones de reforzadores y los cinco requisitos de respuesta de cambio.

#### *Análisis de los datos*

Para analizar los efectos del haloperidol y el metilfenidato en la conducta de elección de las ratas, se utilizó la ley generalizada de la igualdad (Baum 1974) que matemáticamente se expresa como sigue:

$$\log(R_1/R_2) = s \log(r_1/r_2) + \log b \quad (1)$$

donde  $R_1$  y  $R_2$  son las respuestas emitidas o los tiempos invertidos en las alternativas 1 y 2, respectivamente;  $r_1$  y  $r_2$  son los reforzadores obtenidos como consecuencia de  $R_1$  y  $R_2$ ,  $s$  y  $b$  son dos parámetros libres que estiman la *sensibilidad* de la razón de respuestas a los cambios en la razón de reforzadores y el *sesgo* del organismo por una de las dos alternativas, respectivamente.

Para cada sujeto y en cada condición se contó por separado: el número de respuestas emitidas en cada visita en las palancas 1 y 2, la duración de cada visita, el tiempo de traslado de una palanca a la otra y el número veces que las ratas cambiaron de una palanca a la otra. Con los cálculos del número de respuestas y los tiempos de visita en las alternativas 1 y 2, se obtuvieron las razones de respuestas y las razones de tiempos invertidos en las palancas 1 y 2. Estas razones se transformaron en logaritmos con base 10 y entraron en la Ecuación 1 con los factores de la variable dependiente. Las siete razones de reforzadores también se transformaron en logaritmos con base 10 y entraron en la misma ecuación como los factores de la variable independiente. La idea fue estimar los parámetros de *sensibilidad* y *sesgo* al reforzamiento a través de los siete componentes (razones de reforzamiento) con cada uno de los requisitos de respuesta de cambio (RCA) y ver si estos parámetros fueron afectados por la administración de las dos drogas. Un análisis factorial de 2 x 2 permitió hacer comparaciones entre las dos drogas y las dos dosis de éstas. También se analizaron los efectos de las interacciones entre el requisito de respuesta de cambio y la droga administrada.

### *Resultados experimento 1*

Para lograr el objetivo, se identificó con la ley de igualdad generalizada (Baum, 1974) el efecto de esas drogas en la motivación de las ratas por la comida. En la práctica, este análisis se hace con el método de los cuadrados mínimos donde las razones de respuestas

entran en la regresión lineal como los factores de la variable dependiente y las razones de los reforzadores como los factores de la variable independiente. En la regresión, la inclinación de la pendiente (el parámetro  $s$ ) sirve como indicador de la "sensibilidad" de la razón de respuestas a los cambios dinámicos en la razón de reforzadores. El valor de la intersección (el parámetro  $b$ ) es un estimador del "sesgo" del organismo por una de las dos alternativas en ese parámetro y se interpreta como cambios en la motricidad del organismo.

Para lograr esto, los datos de todas las sesiones se organizaron y clasificaron por sujeto, día, razón de reforzadores, requisito de cambio, droga y dosis administrada. En cada sesión se contó, reforzador por reforzador, el número de respuestas en la palanca izquierda y las emitidas en la palanca derecha. Esos conteos se usaron para calcular razones de respuestas (izquierda/derecha) que se transformaron en logaritmos (base 10) y se graficaron en las figuras 5 a 8 en función del requisito de cambio (1, 4, 8, 16, o 32 respuestas). Los números en los paneles indican la razón de reforzadores, la línea punteada la indiferencia en la elección (donde la razón de respuestas es 1.0 y su logaritmo 0), los círculos los datos promedio en días de no inyección, los cuadrados los obtenidos con el vehículo y los triángulos los correspondientes al haloperidol (figuras 5 y 6) y al metilfenidato (figuras 7 y 8).

La preferencia de las ratas (i.e., la razón de respuestas) cambió de acuerdo con la probabilidad de reforzamiento que arreglaron las palancas. Cuando ésta fue mayor en la palanca izquierda que en la palanca derecha (razones de reforzadores de 27:1, 9:1 y 3:1), las ratas emitieron más respuestas en la palanca izquierda que en la palanca derecha; en esos componentes de reforzamiento las figuras 5 a 8 muestran valores positivos en los logaritmos de la razón de respuestas, indicando una preferencia por la palanca izquierda en todos los requisitos de cambio y en las condiciones sin inyección, vehículo y droga. El resultado opuesto ocurrió cuando la probabilidad de reforzamiento en palanca derecha fue mayor que la palanca izquierda (razones de reforzadores de 1:27, 1:9 y 1:3), en esos componentes de reforzamiento la preferencia favoreció con más respuestas a la palanca derecha. Esto generó razones de respuestas que al transformarse en logaritmos tomaron

valores negativos en las figuras 5 a 8, indicando una preferencia de las ratas por la palanca derecha en todos los requisitos de cambio y en las condiciones sin inyección, vehículo y droga. La razón de reforzadores 1:1 (panel inferior derecho) muestra razones de respuestas con valores cercanos a cero (entre 0.125 y -0.150), revelando una indiferencia de las ratas por responder en una o en la otra palanca.

Las dos dosis de haloperidol (0.05 y 0.10 mg/kg) y las de metilfenidato (5 y 10 mg/kg) que se administraron intra-peritonealmente a las ratas, no afectaron notoriamente la preferencia que las ratas mantuvieron respondiendo a las 7 razones de reforzador con los 5 requisitos de cambio. Una inspección visual de las figuras 5 a 8 revela que las razones de respuestas generadas en los días de droga (los triángulos) fueron muy similares a las generadas en los días sin droga (círculos) y con el vehículo (cuadrados); la variabilidad en la razón de respuestas que generó la administración del haloperidol y el metilfenidato, no fue considerablemente mayor a la variabilidad en la razón de respuestas que ocasionó el incremento en el requisito de respuesta de cambio.

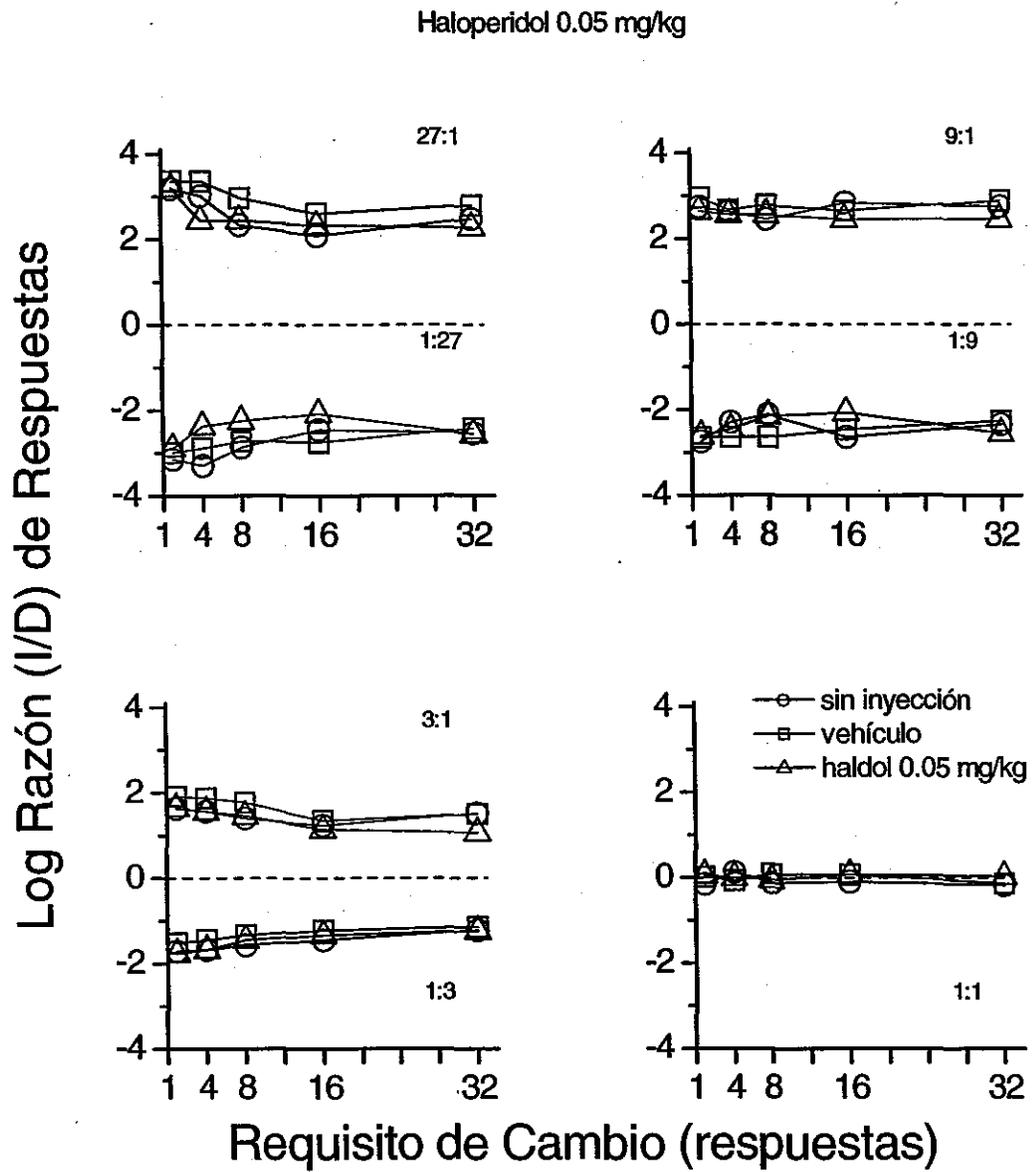


Figura 5. Logaritmos de razón de respuestas en función del requisito de cambio (Experimento 1, ambiente estable).

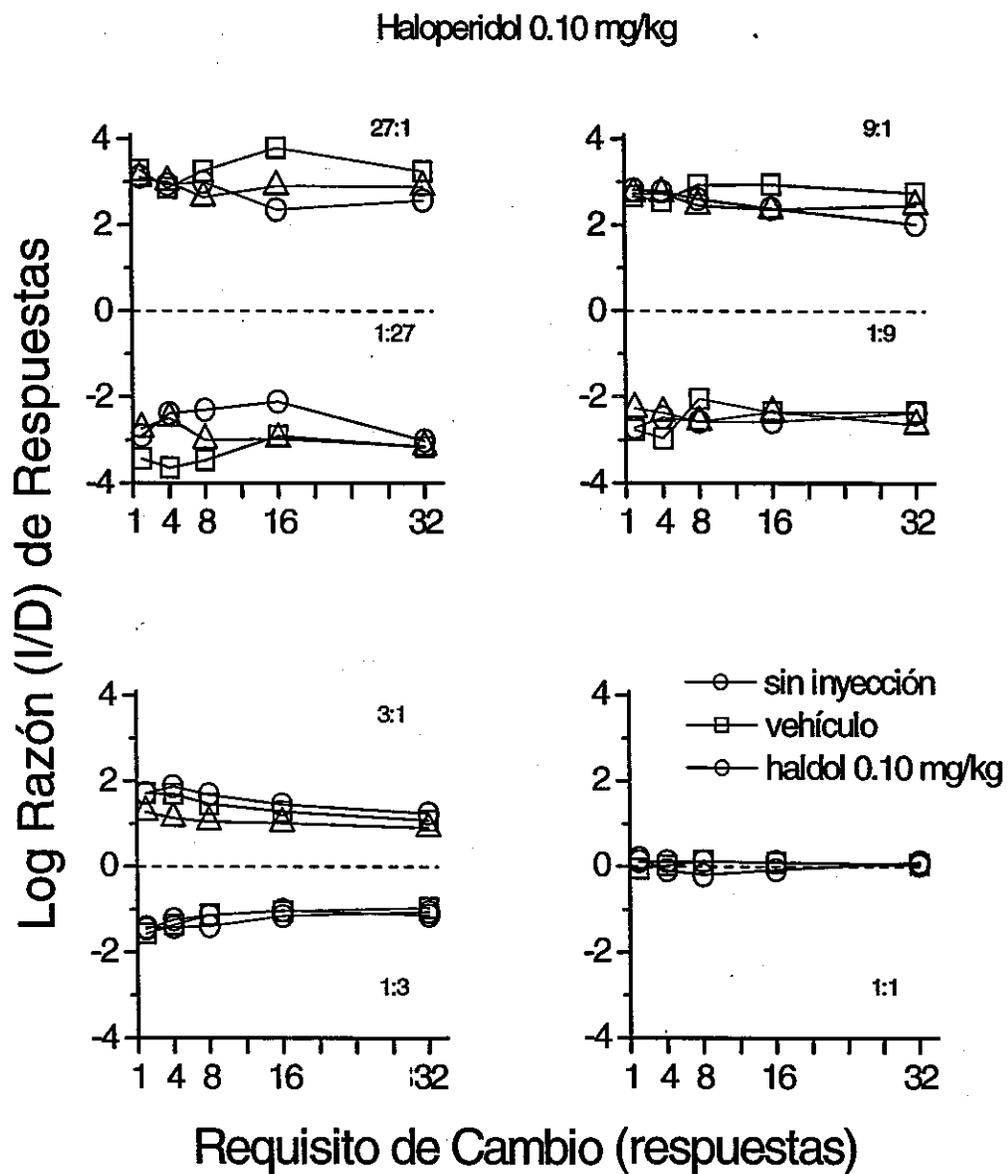


Figura 6. Logaritmos de razón de respuestas en función del requisito de cambio (Experimento 1, ambiente estable).

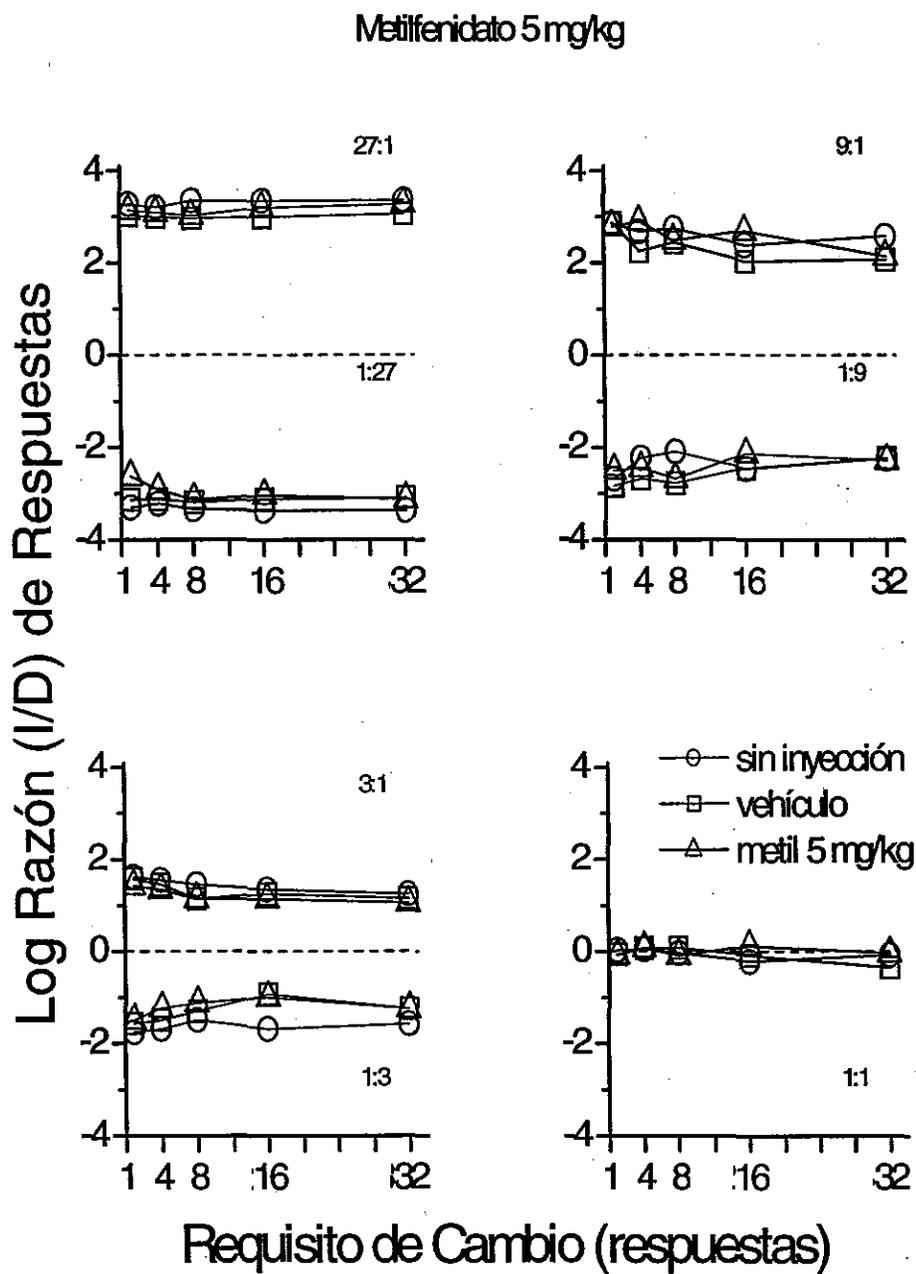


Figura 7. Logaritmos de razón de respuestas en función del requisito de cambio (Experimento 1, ambiente estable).

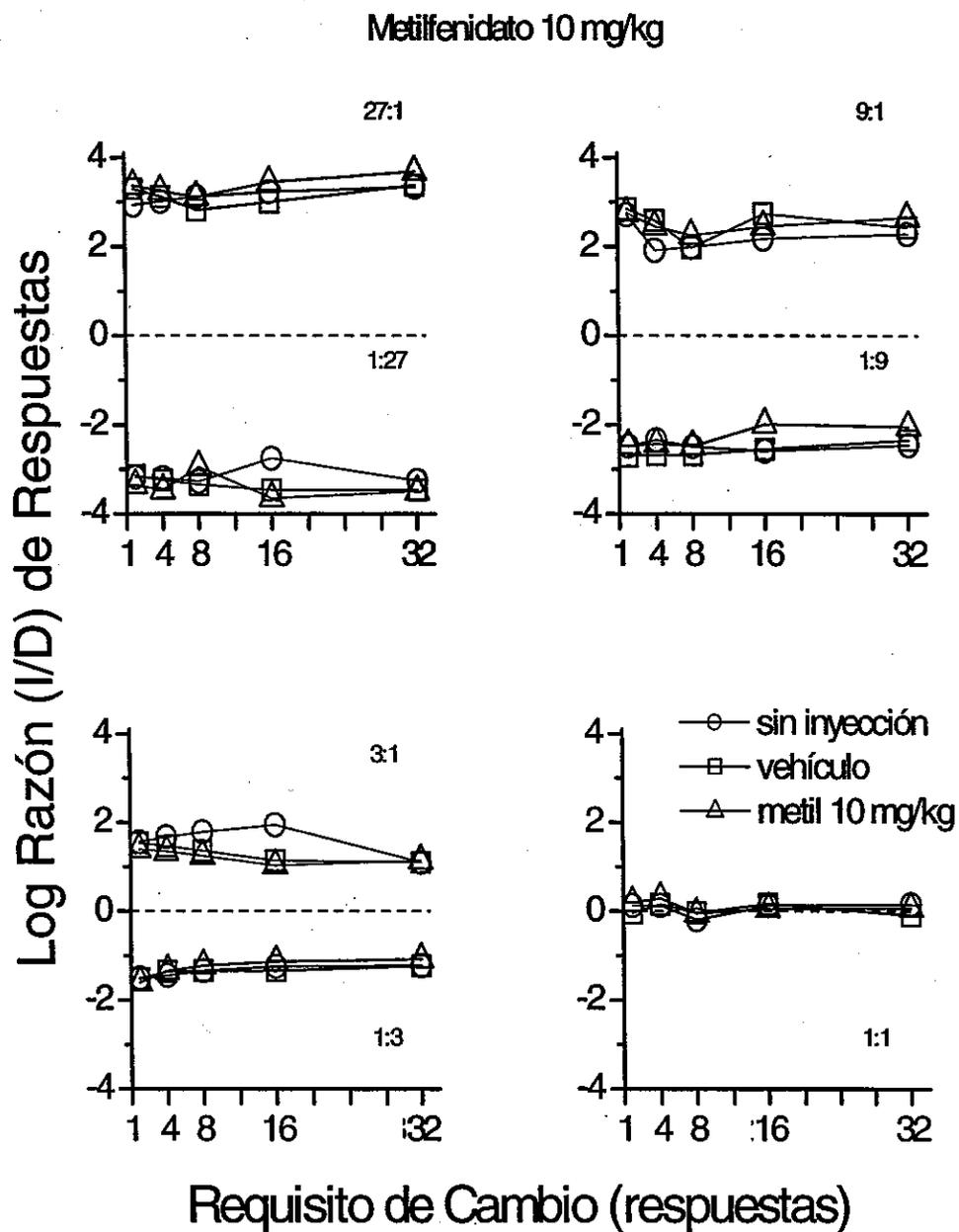


Figura 8. Logaritmos de razón de respuestas en función del requisito de cambio (Experimento 1, ambiente estable).

La ley de la igualación generalizada (Baum, 1974) se utilizó para estimar la sensibilidad al reforzamiento y los cambios en el sesgo de las ratas por una de las dos palancas. Los logaritmos de las razones de respuestas ingresaron en la Ecuación 1 como factores de la variable dependiente y los logaritmos de las razones de reforzadores como los factores de la variable independiente. Así, la Ecuación 1 se aplicó por separado para cada requisito de cambio con las razones de respuestas obtenidas en los días sin inyección, de vehículo y con la administración de las dos drogas. El valor promedio de las pendientes que se obtuvo con el método de los cuadrados mínimos (el valor promedio del parámetro  $s$ , o sensibilidad al reforzamiento) y el valor promedio del sesgo (el valor del parámetro  $b$ , la intersección), se graficaron en las figuras 9 y 10, respectivamente, en función del requisito de cambio. Los paneles superiores muestran las estimaciones con las dosis de haliperidol y los inferiores las correspondientes a las dosis de metilfenidato. Los círculos indican estimaciones en días sin inyección, los cuadrados las obtenidas con el vehículo y los triángulos las estimaciones de esos parámetros ( $s$  y  $b$ ) con las dos drogas. La línea punteada en la Figura 9 indica un empate o igualación entre las razones de respuestas y las razones de reforzadores; en la Figura 10 la línea punteada representa la indiferencia de las ratas por responder en cualquiera de las dos palancas.

En general, la Figura 9 muestra que la sensibilidad al reforzamiento (el valor promedio del parámetro  $s$ ) aumentó con los incrementos sucesivos en el requisito de cambio. En los días sin inyección se observa una clara tendencia de la sensibilidad (los círculos) a incrementar a través de los diferentes requisitos de cambio. El panel superior izquierdo muestra una excepción en el requisito de cambio de una respuesta, el valor promedio de  $s$  (1.1) es mayor al generado con los otros requisitos de cambio. Las otras dos excepciones las muestran los paneles inferiores en el requisito de cambio de 16 respuestas, el valor promedio de  $s$  (1.1) es menor al generado (1.2) con el requisito de cambio de 32 respuestas. Las inyecciones del vehículo generaron variabilidad en los valores promedio del parámetro  $s$ ; por ejemplo, en los requisitos de cambio de 1 y 4 respuestas el panel superior izquierdo muestra valores promedio de sensibilidad de 1.2 y 1.1, respectivamente; sin embargo, el valor promedio de

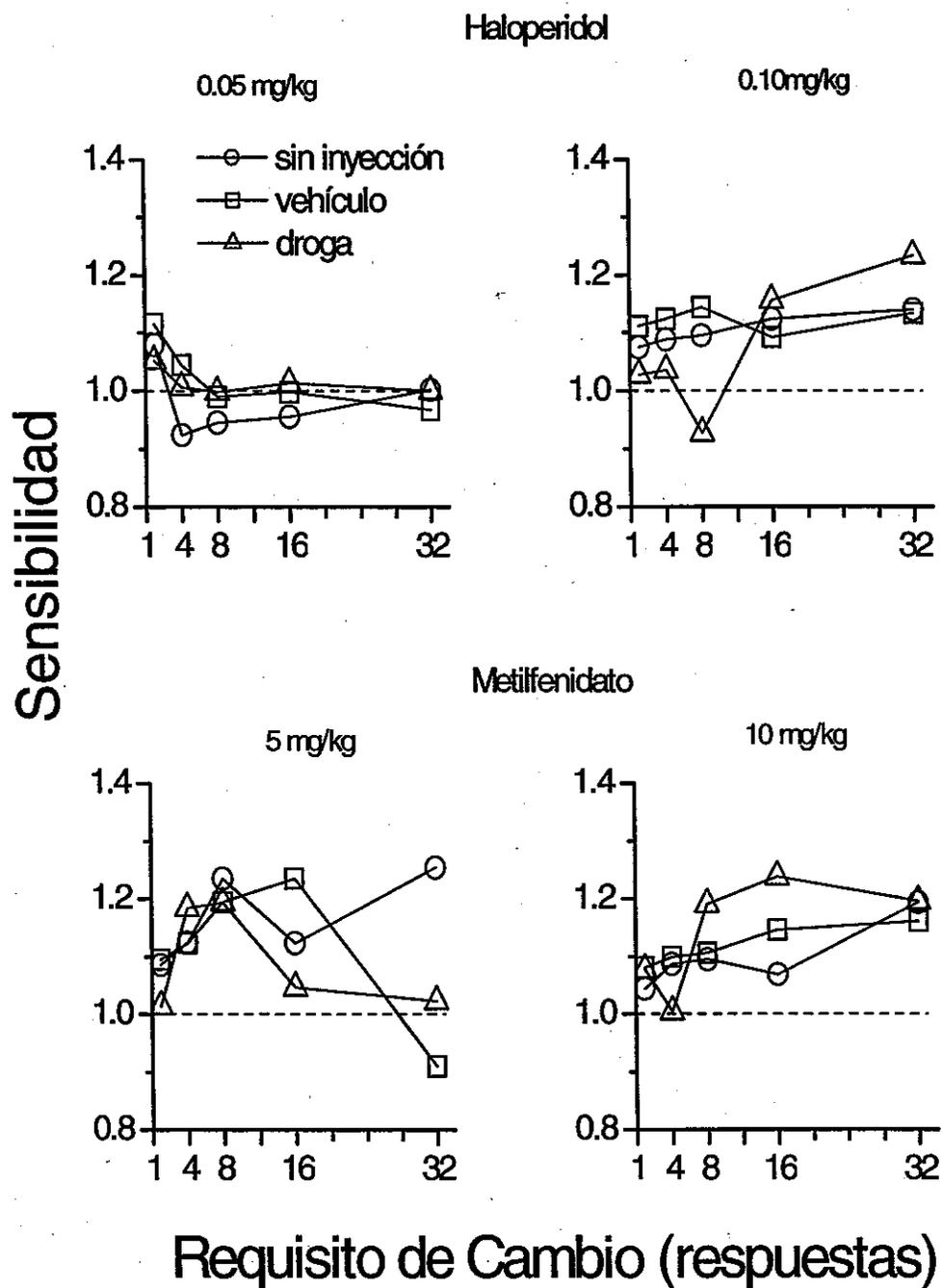


Figura 9. Sensibilidad al reforzamiento en función del requisito de cambio (Experimento 1, ambiente estable).

$s$  permanece alrededor de 1.0. con los requisitos de 8, 16 y 32 respuestas. El mayor caso de variabilidad ocasionado por la administración del vehículo, lo muestra el panel inferior izquierdo en el requisito de cambio de 32 respuestas con un valor promedio de 0.87, el valor más bajo del parámetro  $s$  obtenido en el Experimento 1.

El valor del parámetro  $s$  (la sensibilidad al reforzamiento) no disminuyó por abajo de 1.0 (la igualdad) con el haloperidol, ni tampoco con el metilfenidato. La única excepción la muestra el panel superior derecho en la dosis de 0.10 mg/kg de haloperidol, en el requisito de cambio de 8 respuestas el valor promedio de  $s$  es 0.9, pero en los requisitos de 16 y 32 respuestas éste es 1.18 y 1.24, respectivamente. De manera interesante, en la mayoría de los requisitos de cambio y respondiendo a las 7 razones de reforzadores, las ratas bajo el efecto de 0.10 mg/kg de haloperidol generaron valores promedio de  $s$  que fueron mayores a los obtenidos con la dosis de 0.05 mg/kg (note que la dosis 0.05 mg/kg de haloperidol generó valores promedio de  $s$  semejantes a los obtenidos en los días sin inyección y de vehículo). El panel inferior derecho muestra un resultado semejante con la dosis de 10 mg/kg de metilfenidato, en la mayoría de los requisitos de cambio esa dosis generó valores promedio del parámetro  $s$  que fueron más altos (arriba de 1.2) que los obtenidos (cercaos a 1.0) con la dosis de 5 mg/kg de metilfenidato. Una comparación entre los paneles superiores y los paneles inferiores de la Figura 9, revela que a través de los diferentes requisitos de cambio, la dos dosis de metilfenidato (5 y 10 mg/kg) generaron valores promedio del parámetro  $s$  más altos (superiores a 1.0) que los generados (cercaos de 1.0) por las dos dosis de haloperidol (0.05 y 0.10 mg/kg).

En todas las condiciones, los paneles de la Figura 10 muestran un sesgo de las ratas por la palanca izquierda en el requisito de cambio de una respuesta, note los valores positivos en las estimaciones promedio del parámetro  $b$  con ese requisito de cambio. La excepción es el panel inferior derecho que en las condiciones de no inyección y vehículo muestra valores promedió del parámetro  $b$  cercaos a cero (la indiferencia). El incremento en el requisito de cambio de 1 a 4 respuestas, ocasionó que el sesgo de las ratas por la palanca izquierda cambiara en dirección a la palanca derecha, la Figura 10 muestra en ese requisito de cambio valores negativos en las estimaciones promedio del parámetro  $b$  (la excepción es la condición de 10 mg/kg de metilfenidato, pero esa condición muestra valores positivos

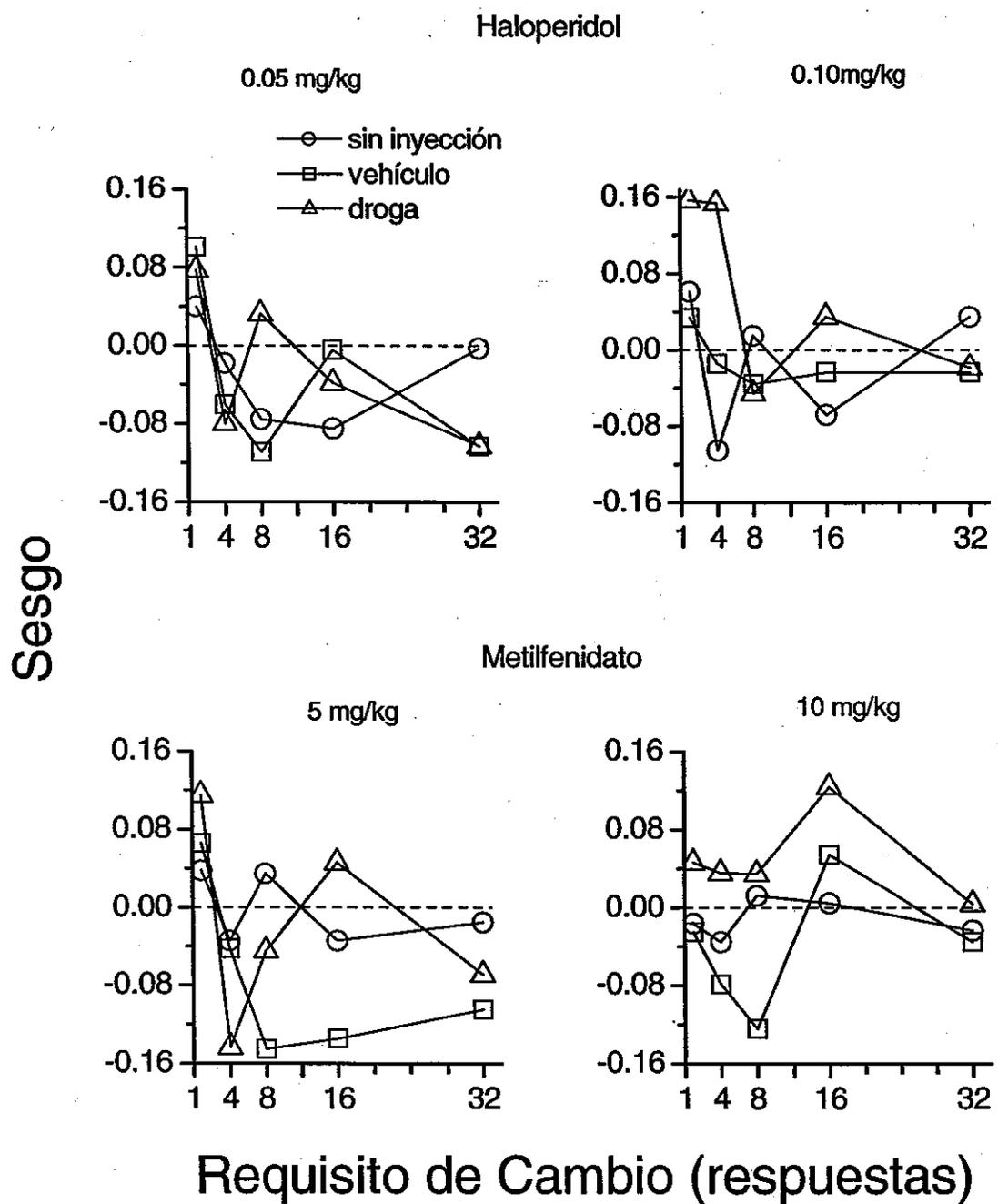


Figura 10. Sesgo en función del requisito de cambio (Experimento 1, ambiente estable).

en las estimaciones del parámetro  $b$  en todos los requisitos de respuesta de cambio).

El sesgo de las ratas por la palanca derecha tendió a fortalecerse con los requisitos de cambio mayores a 4 respuestas, para las condiciones sin inyección (círculos) y vehículo (cuadrados) los paneles de la Figura 10 muestran valores negativos en las estimaciones del parámetro  $b$  en los requisitos de cambio mayores a 4 respuestas. Las excepciones son los requisitos de 16 y 32 respuestas que generaron valores de  $b$  cercanos a cero, sugiriendo una indiferencia de las ratas por responder en la palanca izquierda o en la derecha con esos dos requisitos de cambio.

Las administraciones de haloperidol y metilfenidato ocasionaron que el sesgo de las ratas por una de las dos palancas, el valor promedio del parámetro  $b$ , variara de manera no sistemática con los incrementos en el requisito de respuesta de cambio. La variabilidad en los valores promedio del parámetro  $b$  fue mayor con las dosis altas (0.10 y 10 mg/kg, respectivamente) que la observada con las dosis bajas (0.05 y 5 mg/kg, respectivamente) de estas drogas. De manera interesante, la dosis de 10 mg/kg de metilfenidato ocasionó que el sesgo de las ratas por la palanca derecha cambiara por un sesgo en favor de la palanca izquierda, para esa condición el panel inferior derecho muestra estimaciones promedio del parámetro  $b$  con valor positivo en los todos los requisitos de respuesta de cambio.

### *Discusión experimento 1*

Los resultados del Experimento 1 en medios ambientes de reforzamiento semidinámico permitieron modelar las contingencias de reforzamiento que operan en ambientes naturales, ya que arreglaron cambios variables en las distribuciones de reforzadores (de un día a otro) y los requisitos de respuesta de cambio (un RCA permanecía en la misma sesión durante 42 días para cambiar a otra en forma ascendente). La rápida adaptación de las ratas a los cambios dinámicos en las contingencias de reforzamiento, fue evidenciada por los cambios sistemáticos en la preferencia (la razón de respuestas) que las figuras 5 a 8 mostraron en las siete razones de reforzadores y los 5 requisitos de cambio. En

todos los casos, la razón de respuestas correspondió biunívocamente con la razón de reforzadores que arreglaron los 7 componentes de reforzamiento. Esto es, las ratas rastrearon de un reforzador a otro a la palanca con probabilidad de reforzamiento más alta y ahí emitieron el mayor número de respuestas.

Ninguna de las dos dosis de haloperidol (0.05 y 0.10 mg/kg), ni tampoco las dosis de metilfenidato (5 y 10 mg/kg), administradas intraperitonealmente antes del inicio de las sesiones, impidió que las ratas se adaptaran rápidamente a los cambios dinámicos en las contingencias de reforzamiento que arreglaron las dos palancas. En los días sin inyección y con la administración del vehículo, las distribuciones de respuestas fueron muy similares a las que se observaron con las ratas respondiendo a las palancas bajo el efecto de esas drogas. La idea de que el haloperidol y el metilfenidato interfieren con conductas relacionadas con el consumo de alimento como son la velocidad de la alimentación, la frecuencia de ésta y su manipulación (Koob, Riley, Smith y Robbins, 1978), no recibió apoyo de los presentes estudios que claramente mostraron que éstas drogas no eliminan el interés de las ratas por la comida (Salomone, Arizzi, Sandoval, Cervone y Aberman, 2002; Salamone, Mahan, y Rogers, 1993b).

Las administraciones de haloperidol y metilfenidato causaron que la preferencia de las ratas variara de manera no sistemática con las manipulaciones en el requisito de cambio, sugiriendo que éstas drogas afectaron el sistema motriz de las ratas que permanecieron en la palanca de baja probabilidad de reforzamiento por verse impedidas para completar el número de respuestas que se requería para cambiar a la palanca de mayor probabilidad de reforzamiento.

Esta idea recibe apoyo de los estudios que muestran que el bloqueo de la acción inhibitoria de receptores D2 disminuye la actividad del sistema motriz debido a una acción extrapiramidal (EEP) en el ganglio basal que afecta la actividad de dopamina en la corteza del núcleo acumbens encargada de regular funciones motoras más que emocionales o motivacionales (Beninger, 1993; Berridge y Robinson, 1998; Fellous y Suri, 2002; Marcus, Malmerfelt, Nyberg, y Svensson 2002; Mobini, Chiang, Bradshaw y Szabani, 2000; Wise, 1982; Wise y Bozarth, 1987).

Son diversos los estudios que han documentado una disminución en la actividad locomotriz del organismo debida a la administración aguda de neurolépticos como el haloperidol (Aparicio, 1999, 2001b; Aparicio y Velasco, 2003; Berridge y Robinson, 1998; Ettenberg, 1989; Fellous y Suri, 2002; Fouriezos, Hansson y Wise, 1978; Fouriezos y Wise, 1976; Franklin y McCoy, 1979; Gallistel, Boytin, Gomita, y Klebanoff, 1982; Liebman y Butcher, 1973; Miller y cols., 1990; Wise, 1982; Wise y Colle, 1984; Wise y Raptis, 1986; Wise, Spindler, deWill y Gerber, 1978). Sin embargo, con el metilfenidato la posible explicación es diferente, porque es un agonista indirecto a la dopamina que actúa para incrementar su actividad extracelular en el estriado y núcleo acumbens que son las regiones del cerebro involucradas en la locomoción y el reforzamiento (Kuczenski, 1983). Las mismas dosis de metilfenidato que incrementa la locomoción espontánea del organismo, produce hiperactividad motriz lo que suprime la respuesta operante, sugiriendo que puede interferir con la emisión de las conductas operantes, sobre todo en situaciones de elección por presentar perseverancia de la respuesta lo que obliga su permanencia en alguna de las palancas (Mobini y cols., 2000).

Un denominador común entre el haloperidol y el metilfenidato es que las dos drogas alteran la actividad de dopamina, el haloperidol la disminuye y el metilfenidato la aumenta, estas alteraciones en la actividad de dopamina producen irregularidades en la emisión de conductas operantes que se manifiestan en cambios no sistemáticos en la preferencia (la distribución de las respuestas) sin que esto afecte el interés o motivación del organismo por el evento reforzante (Aparicio, Velasco y Balderrama, 2004; Tombaugh, Tombaugh y Anisman, 1979; Wise y Bozarth, 1987).

En las condiciones sin inyección y de vehículo, el Experimento 1 mostró estimaciones del parámetro  $s$  (sensibilidad al reforzamiento) con valores superiores a 1.0, lo cual significa que los cambios en las razones de respuestas fueron más extremos que los cambios en las razones de reforzadores, fenómeno al que se conoce como sobreigualación para distinguirlo de un empate o igualación entre la distribución de respuestas y la distribución de reforzadores. Este resultado es consistente con el reportado en situaciones de elección que también manipularon el requisito de

respuesta de cambio con ejecuciones concurrentes en estado estable (Pliskoff y Fetterman, 1981; Todorov, Acuña y Falcón, 1982) y en transición (Aparicio y Otero 2004; Aparicio y Balderrama, 2004), lo cual contrasta con la subigualación (cambios en la razón de respuestas menos extremos que en la razón de reforzadores) que es el resultado reportado con mayor frecuencia en los estudios de elección (Baum y Rachlin, 1969; Baum, 1979; Davison y McCarthy, 1988).

La sensibilidad de las ratas al reforzamiento no disminuyó con las administraciones de haloperidol y metilfenidato, por el contrario las estimaciones del parámetro  $s$  mostraron valores superiores a 1.0 indicando la sobreigualación. Este resultado sugiere que el costo que los requisitos de cambio le impusieron a la conducta de cambiar de una palanca a la otra, incrementó con las dos dosis de haloperidol y las de metilfenidato, confirmando que cuando la situación de elección le impone un costo adicional a la conducta de desplazarse de un lugar a otro (moverse bajo el efecto de las drogas en el presente estudio) se incrementa la sensibilidad del organismo al reforzamiento (Aparicio, 2001; Aparicio y Balderrama, 2004; Aparicio y Otero 2004).

La administración de 0.10 mg/kg de haloperidol ocasionó valores en el parámetro  $s$  cercanos o mayores a 1.2 en los requisitos de cambio de 16 y 32 respuestas. En contraste, las estimaciones de sensibilidad al reforzamiento con la dosis de 0.05 mg/kg de haloperidol, mostraron valores de 1.0 en todos los requisitos de cambio. Este resultado sugiere que fue la experiencia de las ratas en la situación de elección (recuerde que la segunda dosis se evaluó después de muchas sesiones) lo que contribuyó a que aumentara la sensibilidad al reforzamiento (i.e., Todorov, Mendes de Olivera, Hanna Bittencourt de Sa y Barreto, 1983).

El sesgo de las ratas por una de las dos palancas varió de manera no sistemática con la administración del haloperidol y el metilfenidato, sugiriendo un efecto de las drogas en el sistema motriz (un incremento en el costo del traslado), un resultado ya documentado en estudios que evaluaron el efecto de agonistas y antagonistas a la dopamina en conductas de elección (Heyman, 1983; Heyman, Kinzie y Seiden, 1986).

### *Conclusiones experimento 1*

El objetivo del experimento fue comparar el efecto de dos drogas, una antagonista (haloperidol) y de otra agonista (metilfenidato) a la dopamina, con relación a la motivación por la comida y su efecto en el sistema motriz de las ratas en una situación de elección con cambios semi-estables en las contingencias de reforzamiento. Los resultados del experimento mostraron que el haloperidol y el metilfenidato no interfirieron con la adaptación de las ratas a las contingencias de reforzamiento, las razones de respuestas mantenidas por las 7 razones de reforzadores no cambiaron como resultado de la administración de las drogas.

En todas las condiciones (libres de droga y con droga) los valores del parámetro  $s$  (sensibilidad) incrementaron en función del requisito de cambio. Este resultado no favorece la idea de que el haloperidol o el metilfenidato elimina el interés (la motivación) de las ratas por la comida, el Experimento 1 mostró valores del parámetro  $s$  mayores a 1.0 con las administraciones del haloperidol, que fueron muy similares a los obtenidos en las condiciones sin inyección y de vehículo.

Los resultados mostraron que el haloperidol y el metilfenidato, administrados por vía intraperitoneal, actuaron de manera similar en el sistema motriz del organismo ocasionando cambios no sistemáticos en el valor del parámetro  $b$  (el sesgo) de la ley de igualación generalizada (Baum 1974). Sin embargo, ninguna de las dos drogas, en las dos dosis administradas, afectó la sensibilidad de ratas al reforzamiento; el valor del parámetro  $s$  de la ley de igualación generalizada no disminuyó con el haloperidol y ni con el metilfenidato, por el contrario la sensibilidad al reforzamiento aumentó con incrementos en las dosis de de estas drogas.

Por lo que en comparación con los valores que en línea base las dos drogas en dosis bajas (haloperidol 0.05 mg/kg y metilfenidato 5 mg/kg) no modificó la sensibilidad al reforzamiento (el valor de  $s$  no cambio), pero modificó el sesgo (el valor de  $b$  no cambió) por alguna de las alternativas en la situación de elección de pequeña demanda motriz (ambiente estable).

Así también, en comparación con los valores que en línea base, las dos drogas en dosis altas (haloperidol 0.10 mg/kg y metilfenidato 10 mg/kg) incrementaron su sensibilidad al reforzamiento (el valor de  $s$  subió) y ocasionó variabilidad en el sesgo (el valor de  $b$  cambió entre los valores positivos a negativos) de las ratas por las alternativas de respuesta disponibles en la situación de elección de pequeña demanda motriz (ambiente estable). Sin embargo el metilfenidato muestra un marcada preferencia por la palanca izquierda en todos los requisitos, por lo que nuestras hipótesis son apoyadas parcialmente y esto se explica por el incremento en la actividad de dopamina en el sistema límbico de las ratas preferentemente en el núcleo acumbens, donde solo la corteza se ve afectada a dosis alta y el núcleo permanece con valores semejantes a la línea base, ya que la primera se encarga de regular las funciones motoras y la segunda las emociones y los procesos motivacionales.

## Experimento 2

El Experimento 1 comparó los efectos del haloperidol con los del metilfenidato en la conducta motora y la motivación de las ratas por la comida en un medio ambiente de reforzamiento semi-estable donde los requisitos de cambio de 1, 4, 8, 16 y 32 respuestas se evaluaron sucesivamente con las siete razones de reforzadores. El experimento 2 estimó el efecto de las mismas drogas en una situación de elección que aleatoriamente varió el requisito de respuesta de cambio dentro de una misma sesión. En este segundo experimento, la idea fue modelar un medio ambiente dinámico que combinó el esfuerzo físico que se requiere para cambiar de una alternativa a otra con el posible impedimento motriz causado por el haloperidol, o bien con la facilitación motriz que posiblemente causaría la administración del metilfenidato. El objetivo fue determinar empíricamente si la manipulación aleatoria en el requisito de respuesta cambio dentro de una misma sesión, tiene el mismo efecto sobre la adquisición y el mantenimiento de las preferencias de las ratas que se observó en el Experimento 1 donde los diferentes requisitos de cambio se evaluaron en sucesión con las siete razones de reforzadores y las dos drogas.

### Hipótesis de trabajo:

- 1.- En comparación con los valores que en línea base muestren los parámetros  $s$  y  $b$  de la ley generalizada de la igualación, las dos drogas en dosis bajas (haloperidol 0.05 mg/kg y metilfenidato 5 mg/kg) decrementarán la sensibilidad al reforzamiento (el valor de  $s$  bajará) y aumentarán el sesgo (el valor de  $b$  subirá) por una de las dos alternativas disponibles en la situación de elección de alta demanda motriz (ambiente dinámico)
- 2.- En comparación con los valores que en línea base muestren los parámetros  $s$  y  $b$  de la ley generalizada de la igualación, las dos drogas en dosis altas (haloperidol 0.10 mg/kg y metilfenidato 10 mg/kg) incrementarán la sensibilidad al reforzamiento (el valor de  $s$  subirá) y acentuarán en el sesgo (el valor de  $b$  subirá) de las ratas por una de las dos alternativas de respuesta.

### *Método*

#### *Sujetos*

Otras dieciséis ratas albinas macho cepa Wistar de aproximadamente 90 días de edad sirvieron como sujetos. Las ratas fueron alojadas en cajas hogar independientes con libre acceso al agua en una habitación que controló la temperatura (entre los 18 y 22 ° C) y mantuvo un ciclo de iluminación de 12/12 hrs. El acceso al alimento se restringió para reducir a los animales al 85% del peso corporal que adquirieron con acceso libre a la comida. Antes de iniciar los estudios, los sujetos fueron divididos aleatoriamente en cuatro grupos de 4 ratas cada uno.

#### *Aparatos*

El Experimento 2 utilizó los mismos aparatos descritos en el Experimento 1.

#### *Agentes farmacológicos*

En el Experimento 2, los agentes farmacológicos, el método para su preparación, las dosis derivadas de éste y el método de su administración fueron los mismos que utilizó el Experimento 1.

### *Fase entrenamiento*

El Experimento 2 entrenó a las ratas a presionar las palancas utilizando el mismo método de entrenamiento que implementó el Experimento 1.

### *Procedimiento*

El procedimiento que implementó el Experimento 2 fue muy similar al que utilizó el Experimento 1, la única diferencia fue que los cinco requisitos de cambio (1, 4, 8, 16 y 32 respuestas) se programaron para ocurrir dentro de una misma sesión. Al inicio de ésta, la computadora seleccionaba al azar y sin reemplazo a uno de los cinco requisitos de cambio que permanecía vigente por 10 reforzadores que las ratas obtenían respondiendo en las palancas frontales de acuerdo a una razón de reforzadores que el experimentador previamente había seleccionado. La entrega del décimo reforzador ocasionaba que se apagarán durante 1 minuto las luces arriba de las palancas y la luz general de la caja. Al finalizar este tiempo, la computadora seleccionaba al azar a otro requisito de cambio diferente para que controlara los cambios de una palanca a la otra en los siguientes diez reforzadores que terminaban con otro tiempo fuera de 1 minuto. El mismo procedimiento se repitió con los otros tres requisitos de respuesta de cambio, lo cual significa que la sesión terminaba con la entrega del cincuentavo reforzador (10 reforzadores por cada requisito de cambio).

El Experimento 2 implementó con los cuatro grupos de ratas el mismo programa de administración de droga que el Experimento 1 reportó en la Tabla 1. De manera que con cada grupo de ratas en seis días consecutivos se evaluaron dos dosis de una misma droga, en cada uno de esos días los cinco requisitos de respuesta de cambio regularon la alternación de palancas que proporcionaron reforzadores de acuerdo a una misma razón de reforzadores. Esto significa que se necesitaron 42 días para evaluar las dos drogas en las siete razones de reforzadores (6 días por cada razón de reforzadores).

### *Análisis de los datos*

El mismo análisis de datos que implementó el Experimento 1, se efectuó en el Experimento 2 que también incluyó el uso de la Ecuación 1 para estimar el efecto de las drogas en la motivación por la comida (el parámetro  $s$ ) y en la motricidad del organismo (el parámetro  $b$ ).

### *Resultados Experimento 2*

De la misma manera que en el Experimento 1, los datos de todas las sesiones se organizaron y clasificaron por sujeto, día, razón de reforzadores, requisito de cambio, droga y dosis administrada. Para cada sesión se contó, reforzador por reforzador, el número de respuestas emitidas en la palanca izquierda y en la palanca derecha. Esos conteos sirvieron para computar razones de respuestas (izquierda/derecha) que se transformaron en logaritmos (base 10) y se graficaron en las figuras 11 a 14 en función del requisito de cambio (1, 4, 8, 16, o 32 respuestas). Los números en los paneles indican la razón de reforzadores, la línea punteada la indiferencia en la elección, los círculos los datos promedio en días de no inyección, los cuadrados los obtenidos con el vehículo y los triángulos los correspondientes al haloperidol (figuras 11 y 12) y al metilfenidato (figuras 13 y 14).

De manera consistente con los datos del Experimento 1, la preferencia de las ratas cambió en función de la probabilidad de reforzamiento asociada a las dos palancas. En las razones de reforzadores de 27:1, 9:1 y 3:1 las figuras 11 a 14 muestran que las ratas emitieron más respuestas en la palanca izquierda que en la palanca derecha; en esos componentes, los valores positivos en los logaritmos de la razón de respuestas indican una preferencia de las ratas por la palanca izquierda en todos los requisitos de cambio y en las condiciones sin inyección, vehículo y droga. En contraste, en las razones de reforzadores de 1:27, 1:9 y 1:3 la preferencia favoreció con más respuestas a la palanca derecha que a la palanca izquierda, para estos componentes de reforzamiento los paneles muestran valores negativos indicando una preferencia de las ratas por la palanca derecha en todos los requisitos de cambio y en las diferentes condiciones. Para la razón de reforzadores de 1:1, los paneles inferiores muestran valores promedio de las razones de respuestas cercanos a cero (entre 0.160 y –

0.290), indicando la indiferencia de las ratas por responder en la palanca derecha o en la palanca izquierda.

Las dosis intraperitoneales de haloperidol (0.05 y 0.10 mg/kg) y metilfenidato (5 y 10 mg/kg), no afectaron las preferencias que las ratas mostraron respondiendo a las 7 razones de reforzadores en los 5 requisitos de cambio. Una inspección visual de las figuras 11 a 14 revela que los logaritmos de las razones de respuestas obtenidos con las dos drogas (los triángulos) tienen valores similares a los que muestran las condiciones sin inyección (círculos) y de vehículo (cuadrados); la variabilidad en la distribución de las respuestas generada por la administración del haloperidol y el metilfenidato, no es considerablemente mayor que la variabilidad en las razones de respuestas que los requisitos de cambio ocasionaron en las condiciones sin inyección y de vehículo.

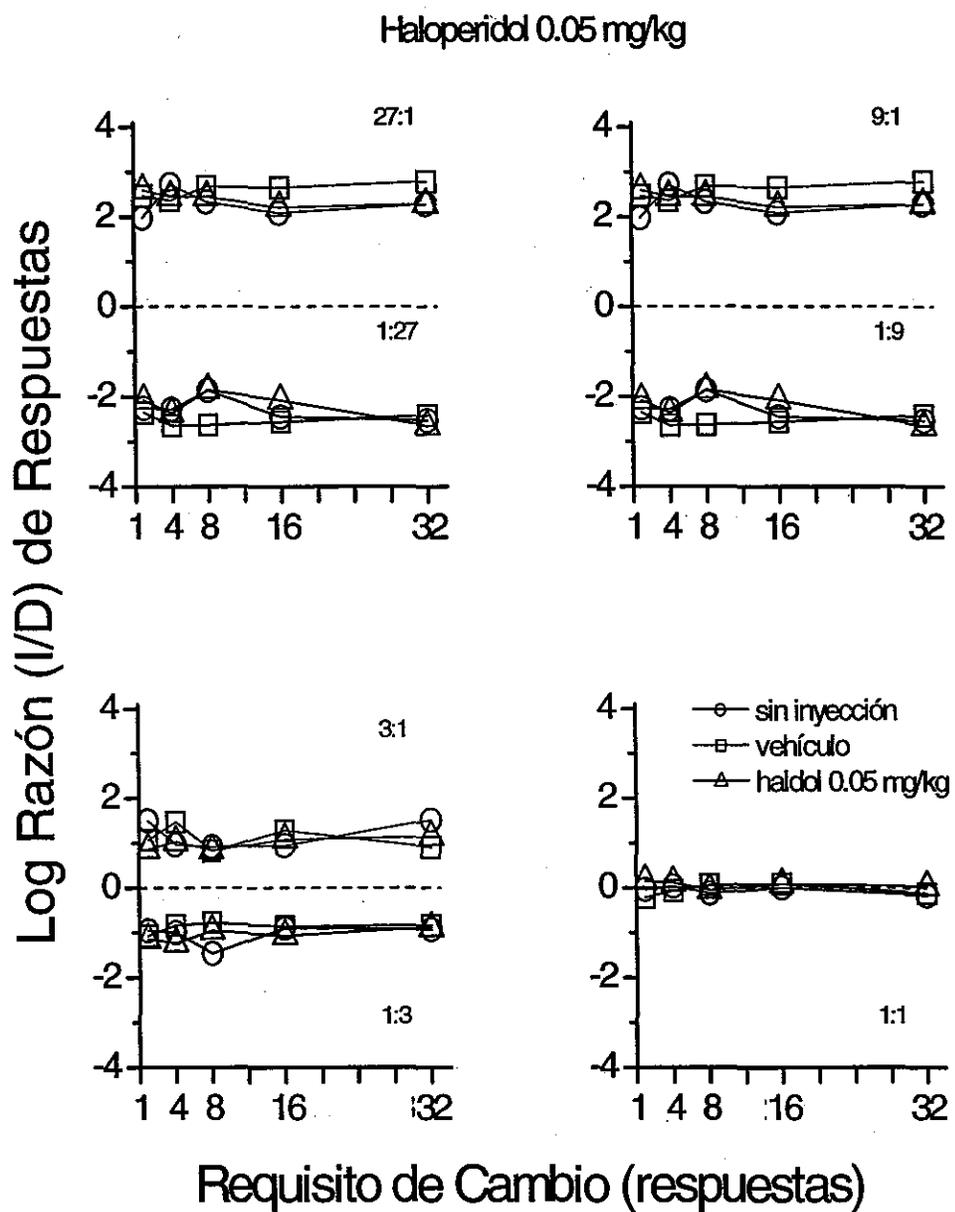


Figura 11. Logaritmos de razón de respuestas en función del requisito de cambio (Experimento 2, ambiente variable).

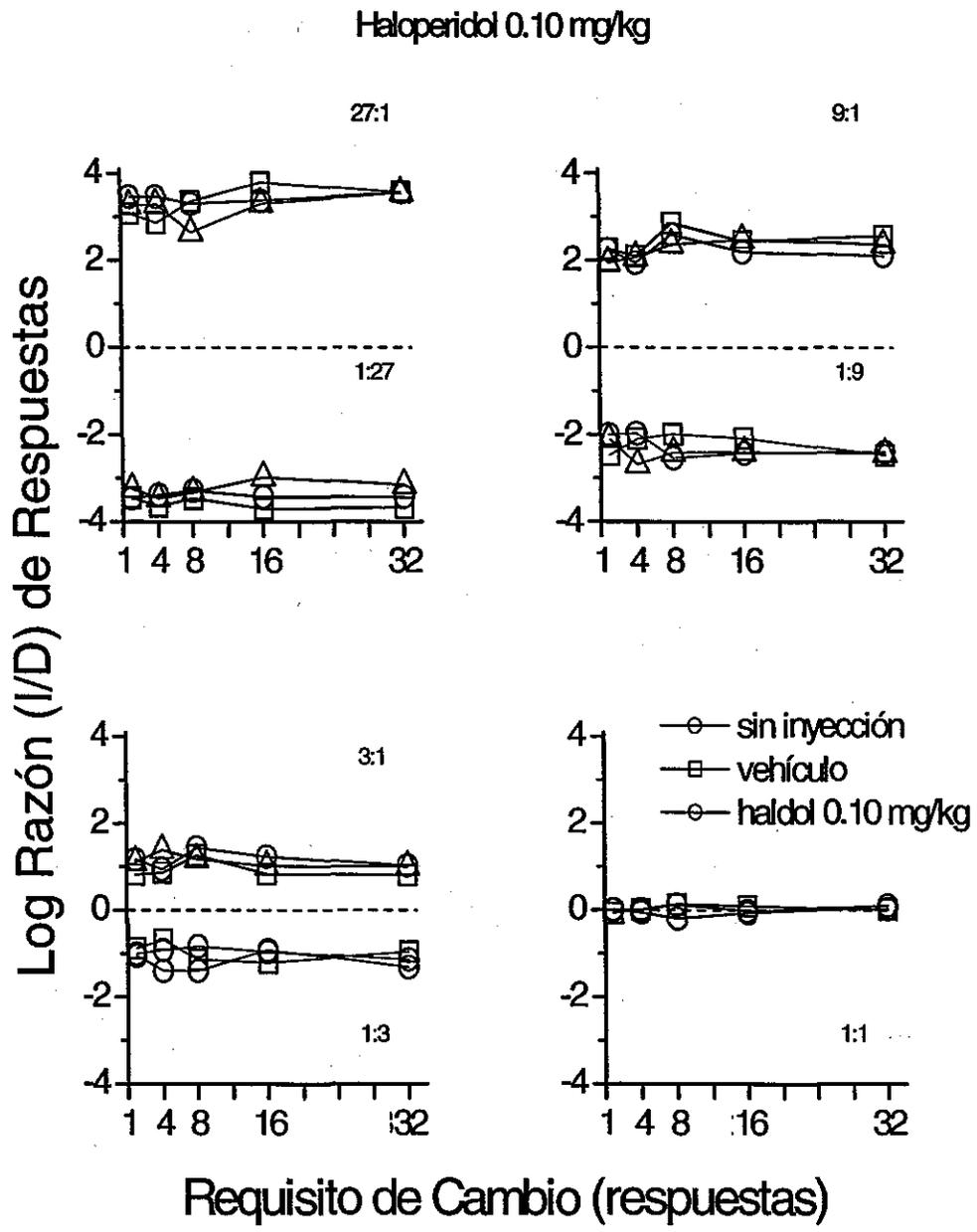


Figura 12: Logaritmos de razón de respuestas en función del requisito de cambio (Experimento 2, ambiente variable).

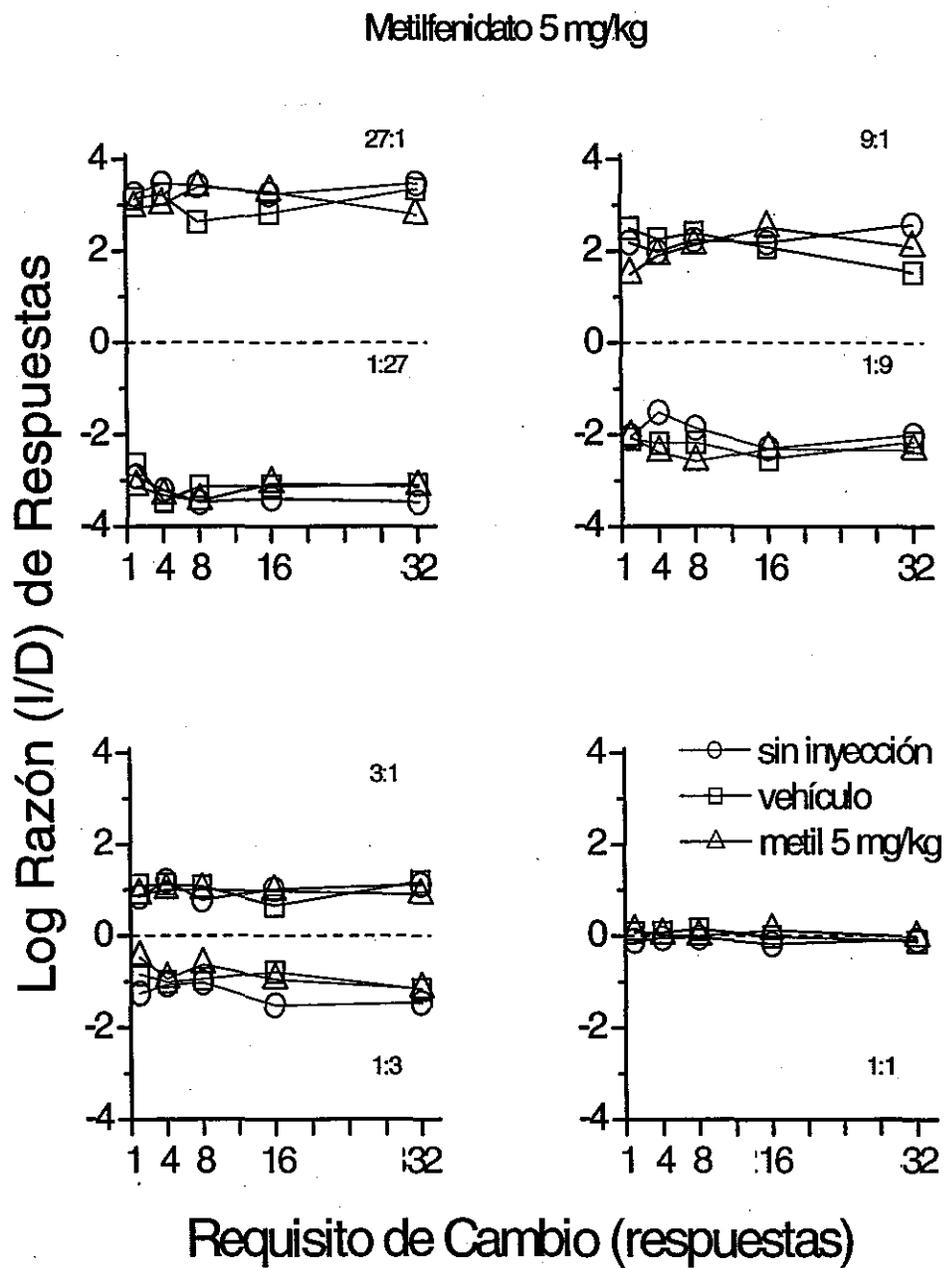


Figura 13. Logaritmos de razón de respuestas en función del requisito de cambio (Experimento 2, ambiente variable).

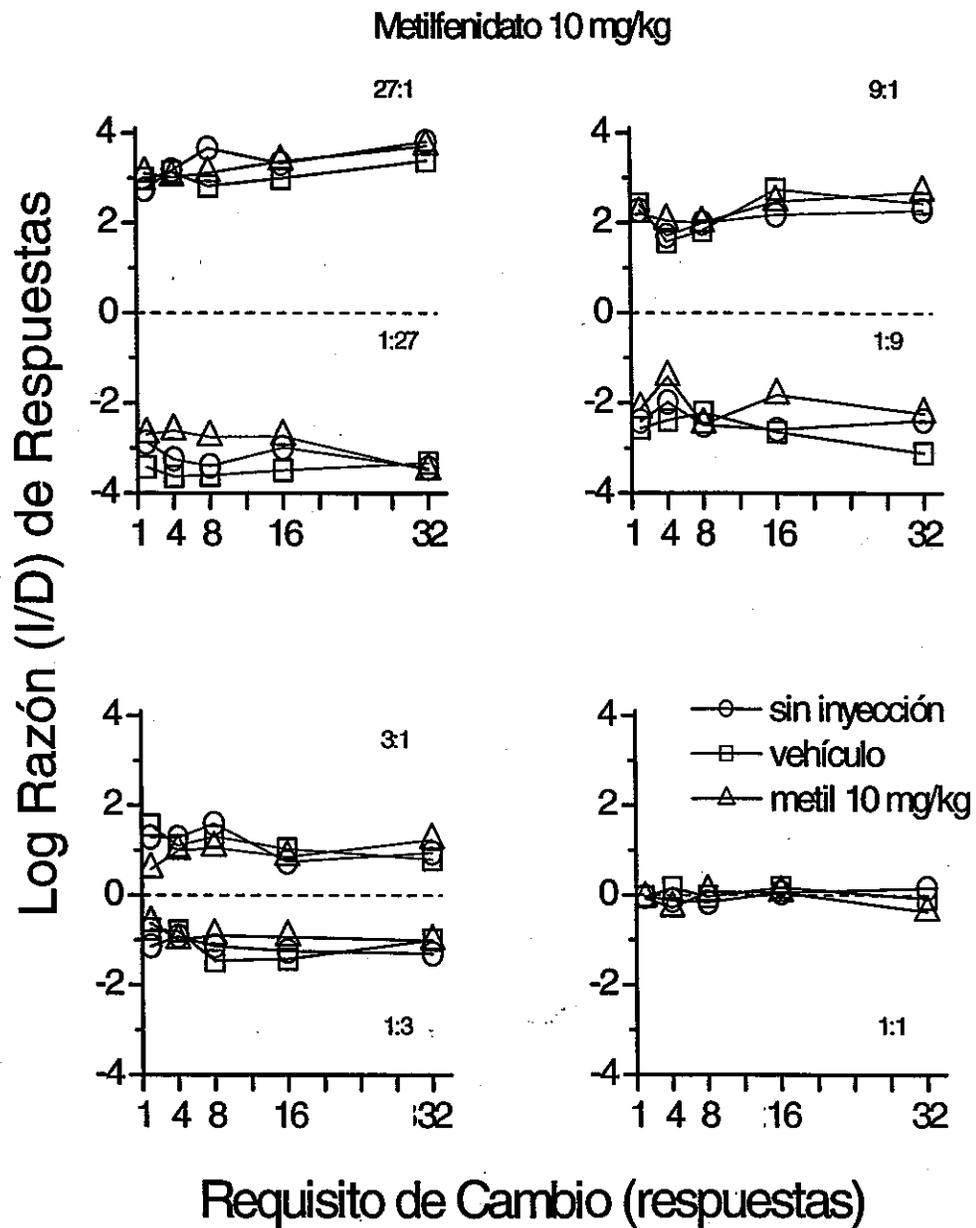


Figura 14. Logaritmos de razón de respuestas en función del requisito de cambio (Experimento 2, ambiente variable).

Nuevamente, la ley de la igualdad generalizada (Baum, 1974) se utilizó para estimar la sensibilidad de las ratas al reforzamiento y los cambios en el sesgo por una de las dos palancas. De la misma manera que en el Experimento 1, la Ecuación 2 se aplicó por separado para cada requisito de cambio con las razones de respuestas obtenidas en los días sin inyección, de vehículo y con la administración de las drogas. Los valores promedio del parámetro  $s$  (sensibilidad al reforzamiento) y los correspondientes al sesgo (valor del parámetro  $b$ ), se graficaron en las figuras 15 y 16 respectivamente en función de los requisitos de cambio. Los paneles superiores muestran las estimaciones obtenidas con las dosis de haloperidol (0.05 y 0.10 mg/kg) y los inferiores las correspondientes a las dosis de metilfenidato (5 y 10 mg/kg). Los círculos representan las estimaciones en los días sin inyección, los cuadrados las obtenidas con el vehículo y los triángulos las evaluaciones con las drogas. La línea punteada en la Figura 15 indica una igualdad o empate entre los valores de las razones de respuestas y los valores de las razones de reforzadores, y en la Figura 16 la línea punteada representa la indiferencia de las ratas para responder en cualquiera de las dos palancas.

En general, la Figura 15 muestra que en todas las condiciones la sensibilidad al reforzamiento (valor promedio del parámetro  $s$ ) aumentó con los incrementos sucesivos en el requisito de cambio. La dosis de metilfenidato de 10 mg/kg generó variabilidad en la sensibilidad al reforzamiento, para esta condición el panel inferior derecho muestra un valor promedio de 0.8 en los requisitos de cambio de 1, 4, 8 y 16 respuestas; sin embargo, con el requisito de cambio de 32 respuesta el valor promedio del parámetro  $s$  fue de 1.0, indicando una igualdad (empate) entre la distribución de las respuestas y la distribución de los reforzadores obtenidos en las palancas.

Las estimaciones de sensibilidad al reforzamiento con las dos dosis de haloperidol (0.05 y 0.10 mg/kg) y con la dosis de 5 mg/kg de metilfenidato, muestran valores muy similares a los obtenidos con el vehículo, indicando que la motivación de las ratas por la comida no cambió con la administración de las drogas. A diferencia del Experimento 1 donde las dos dosis de metilfenidato generaron valores del parámetro  $s$  más altos (mayores a 1.2) que los generados por las dos dosis de haloperidol (cerca de 1.0), en el Experimento 2 las dos

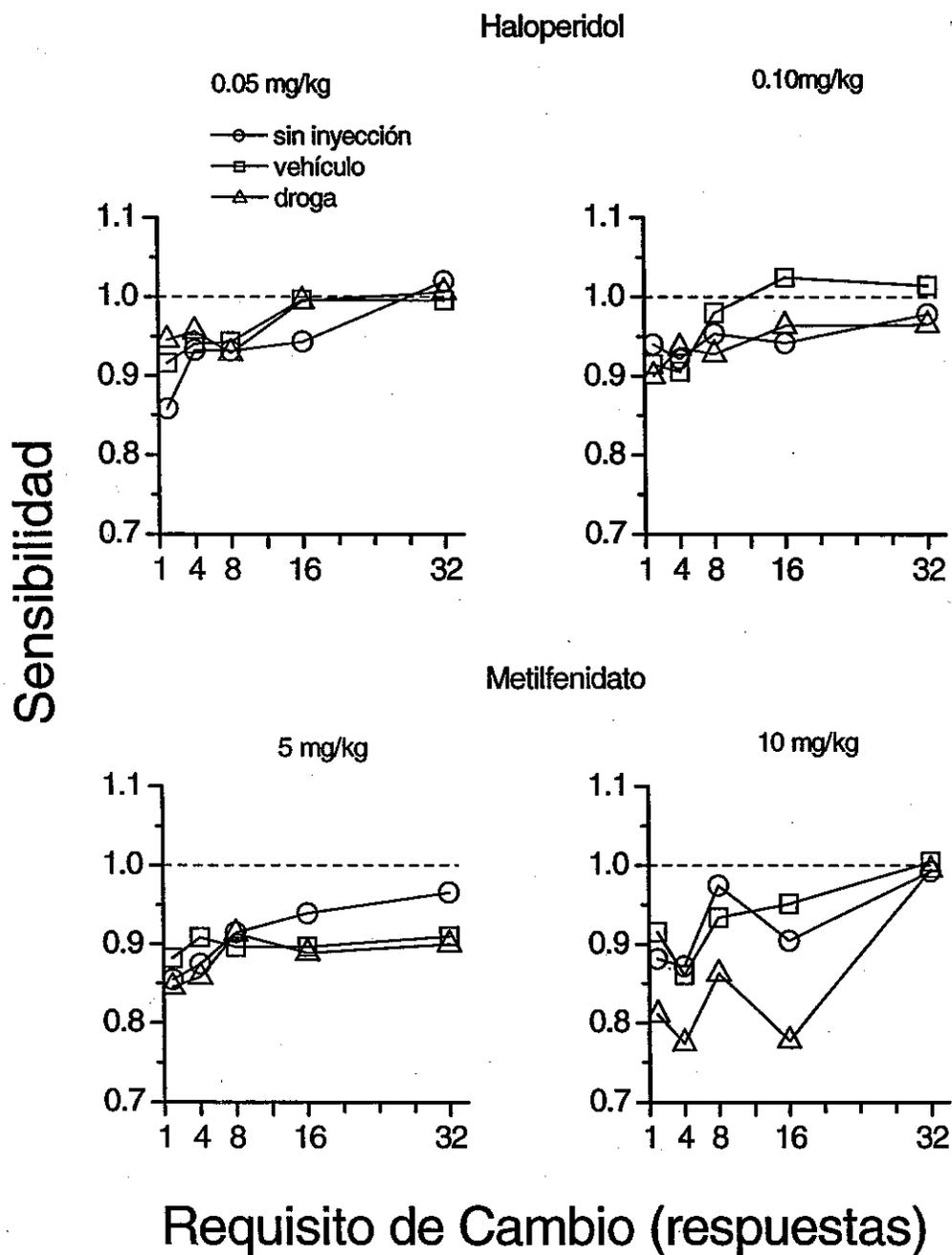


Figura 15. Sensibilidad al reforzamiento en función del requisito de cambio (Experimento 2, ambiente variable).

drogas en sus dos dosis generaron valores promedio de sensibilidad menores a 1.0, indicando una clara subigualación entre las razones de respuestas y las razones de reforzadores. Las excepciones ocurrieron con los requisitos de cambio de 16 y 32 respuestas con la dosis de 0.05 mg/kg de haloperidol (panel superior izquierdo) que muestran un valor promedio de 1.0 en el parámetro  $s$  (una perfecta igualación). De manera interesante, las ratas respondiendo bajo el efecto de 10 mg/kg de metilfenidato y con un requisito de cambio de 32 respuestas, distribuyeron sus respuestas de manera que estas correspondieron con los reforzadores que las dos palancas arreglaron en los 7 componentes de reforzamiento; para esta condición el panel inferior derecho muestra una perfecta igualación (i.e., un valor de 1.0 en el parámetro  $s$ ) entre las razones de respuestas y las razones de reforzadores. Una comparación entre los paneles inferiores y los superiores de la Figura 15, revela que a través de los diferentes requisitos de cambio la dos dosis (5 y 10 mg/kg) de metilfenidato generaron valores promedio del parámetro  $s$  más bajos (entre 0.84 y 0.96) que los generados (entre 0.90 y 1.0) por las dos dosis (0.05 y 0.10 mg/kg) de haloperidol.

En la mayoría de las condiciones, los paneles de la Figura 16 muestran un sesgo de las ratas por la palanca derecha (los símbolos por debajo de la línea de indiferencia), note que a través de los diferentes requisitos de cambio las estimaciones promedio del parámetro  $b$  tomaron valores negativos. Algunas excepciones a este resultado las muestra el requisito de cambio de una respuesta en las condiciones sin inyección y de vehículo con valores positivos en el valor promedio de  $b$ , indicando un sesgo inicial de las ratas por la palanca izquierda.

En general, la administración de las drogas ocasionó que el sesgo inicial de las ratas por la palanca derecha cambiara en dirección a la palanca izquierda. Aunque la Figura 16 muestra variabilidad en los valores promedio del parámetro  $b$  obtenidos con las dos dosis (0.05 y 0.10 mg/kg) de haloperidol y las de metilfenidato (5 y 10 mg/kg); en esas condiciones y a través de los diferentes requisitos de cambio las estimaciones del parámetro  $b$  muestran más casos con valores positivos que con valores negativos, indicando que bajo el efecto de las drogas las ratas desarrollaron un sesgo por la palanca izquierda. De manera interesante, la dosis más alta de haloperidol (0.10 mg/kg) y la de metilfenidato (10 mg/kg)

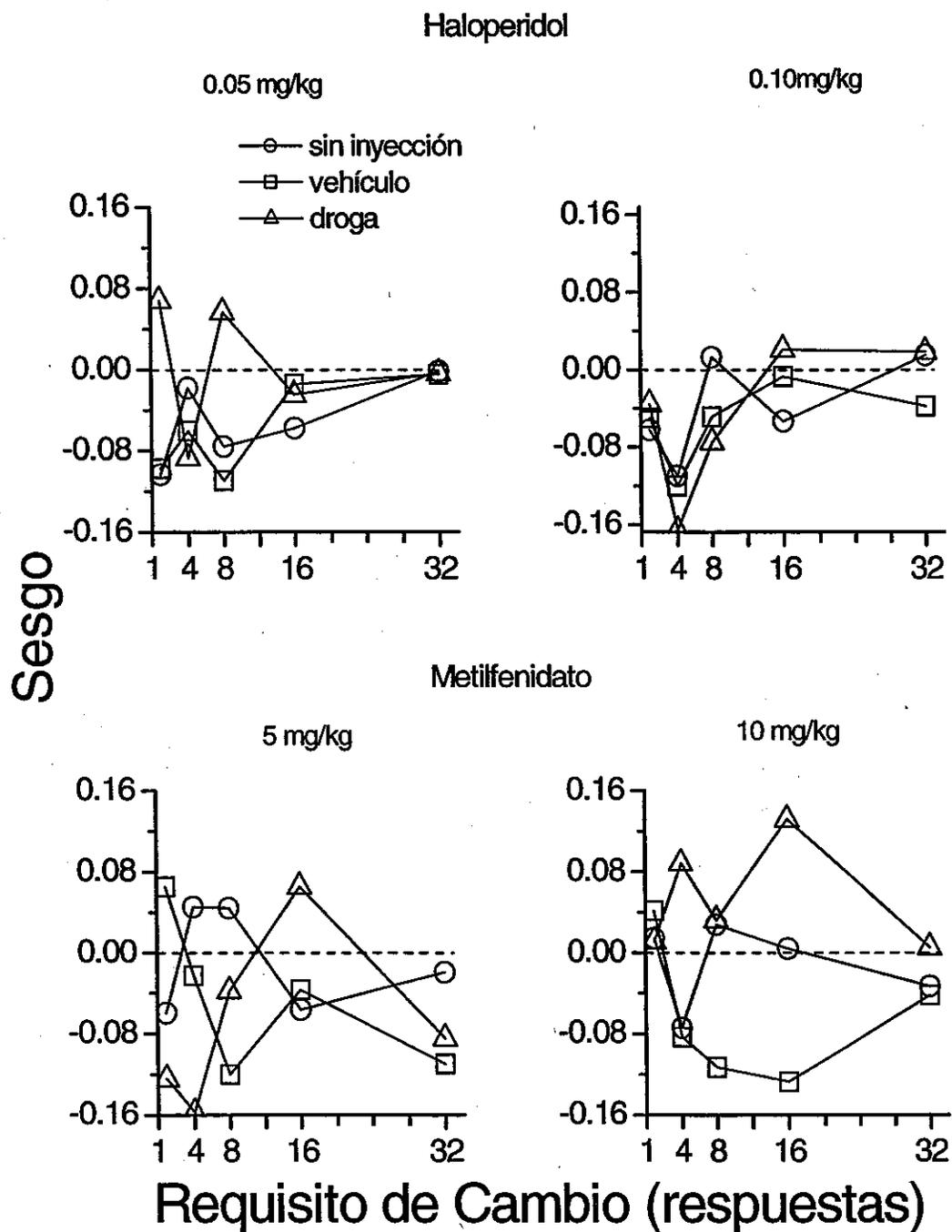


Figura 16. Sesgo en función del requisito de cambio (Experimento 2, ambiente variable).

ocasionaron que el sesgo de las ratas por la palanca izquierda cambiara en dirección a la indiferencia, note que en esas condiciones los triángulos caen en la línea de indiferencia.

## Discusión experimento 2

Los resultados del Experimento 2 en estos ambientes permitieron modelar las contingencias de reforzamiento que operan en ambientes naturales, ya que arreglaron cambios variables en las distribuciones de reforzadores (de un día a otro) y en los requisitos de respuesta de cambio (un RCA diferente cada 10 reforzadores). Mostrando una rápida adaptación de las ratas a los cambios dinámicos en las contingencias de reforzamiento, esto se observó en los cambios sistemáticos en la preferencia (la razón de respuestas) que las figuras 11 a 14 mostraron en las siete razones de reforzadores y en los 5 requisitos de cambio.

Ninguna de las dos dosis de haloperidol (0.05 y 0.10 mg/kg), ni tampoco las dosis de metilfenidato (5 y 10 mg/kg), administradas intraperitonealmente, impidió que las ratas se adaptaran rápidamente a los cambios dinámicos en las contingencias de reforzamiento que arreglaron las dos palancas. En los días sin inyección y con la administración del vehículo, las distribuciones de respuestas fueron muy similares a las que se observaron con las ratas respondiendo a las palancas bajo el efecto de esas drogas. Nuevamente consideramos que la idea de que el haloperidol y el metilfenidato interfieren con conductas relacionadas con el consumo de alimento (Koob, Riley, Smith y Robbins, 1978), no están apoyadas por los presentes resultados que claramente mostraron que estas drogas no eliminan el interés de las ratas por la comida (Salomone, Arizzi, Sandoval, Cervone y Aberman, 2002; Salamone, Mahan, y Rogers, 1993b).

Las administraciones de haloperidol y metilfenidato causaron que la preferencia de las ratas variara de manera no sistemática con las manipulaciones en el requisito de cambio, sugiriendo nuevamente que las drogas impidieron una actividad satisfactoria del sistema motriz de las ratas que mostraron su preferencia a la palanca de baja probabilidad de reforzamiento por verse afectadas para completar el número de respuestas que se requería para cambiar a la palanca de mayor probabilidad de reforzamiento. Esta idea recibe apoyo

de los estudios que muestran que el bloqueo de la acción inhibitoria de receptores D2 disminuye la actividad del sistema motriz debido a una acción extrapiramidal (EEP) en el ganglio basal que afecta la actividad de dopamina en la corteza del núcleo acumbens encargada de regular funciones motoras más que emocionales o motivacionales (Beninger, 1993; Berridge y Robinson, 1998; Fellous y Suri, 2002; Marcus, Malmerfelt, Nyberg, y Svensson 2002; Mobini, Chiang, Bradshaw y Szabani, 2000; Wise, 1982; Wise y Bozarth, 1987).

Son diversos los estudios que han documentado una disminución en la actividad locomotriz del organismo debida a la administración aguda de neurolépticos como el haloperidol (Aparicio, 1999, 2001b; Aparicio y Velasco, 2003; Berridge y Robinson, 1998; Ettenberg, 1989; Fellous y Suri, 2002; Fouriezos, Hansson y Wise, 1978; Fouriezos y Wise, 1976; Franklin y McCoy, 1979; Gallistel, y cols., 1982; Liebman y Butcher, 1973; Miller y cols., 1990; Wise, 1982; Wise y Colle, 1984; Wise y Raptis, 1986; Wise, Spindler, deWill y Gerber, 1978). Sin embargo el metilfenidato nos arroja una diferente explicación puesto que siendo un agonista a la dopamina que actúa incrementando su actividad extracelular en el estriado y núcleo acumbens que son regiones del cerebro involucradas en la locomoción y el reforzamiento (Kuczenski, 1983).

En las condiciones sin inyección y de vehículo, el Experimento 2 mostró estimaciones del parámetro  $s$  (sensibilidad al reforzamiento) con valores inferiores a 1.0, lo cual significa que los cambios en las razones de respuestas fueron menos extremos que los cambios en las razones de reforzadores, fenómeno al que se conoce como subigualación para distinguirlo de un empate o igualación entre la distribución de respuestas y la distribución de reforzadores. Este resultado es consistente con el reportado en situaciones de elección (Baum y Rachlin, 1969; Baum, 1979; Davison y McCarthy, 1988) que también manipularon el requisito de respuesta de cambio y que es un resultado reportado con mayor frecuencia en los estudios de elección.

La sensibilidad de las ratas al reforzamiento no disminuyó con las administraciones de haloperidol y metilfenidato, por el contrario las estimaciones del parámetro  $s$  mostraron valores inferiores a 1.0 indicando la subigualación. Este resultado sugiere que el costo que los requisitos

de cambio le impusieron a la conducta de cambiar de una palanca a la otra, incrementó con las dos dosis de haloperidol y las de metilfenidato, confirmando que cuando la situación de elección le impone un costo adicional a la conducta de desplazarse de un lugar a otro (moverse bajo el efecto de las drogas en el presente estudio) la sensibilidad del organismo al reforzamiento permanece en igualdad y que al incrementar el requisito de respuesta la sensibilidad también se incrementa (Aparicio, 2001; Aparicio y Balderrama, 2004; Aparicio y Otero 2004).

La administración de 10 mg/kg de metilfenidato ocasionó valores en el parámetro  $s$  cercanos a 1 en los requisitos de cambio de 16 y 32 respuestas. En contraste, las estimaciones de sensibilidad al reforzamiento con la dosis de 0.05 mg/kg de haloperidol, mostraron valores menores de 1.0 en todos los requisitos de cambio. Este resultado sugiere que fue la experiencia de las ratas en la situación de elección lo que contribuyó a que aumentara la sensibilidad al reforzamiento (i.e., Todorov, Mendes de Olivera, Hanna Bittencourt de Sa y Barreto, 1983).

En el Experimento 2, los valores de las estimaciones de sensibilidad y sesgo obtenidos con las dos dosis de haloperidol (0.05 y 0.10 mg/kg), no fueron notoriamente diferentes a los valores que se obtuvieron con las dosis de metilfenidato (5 y 10 mg/kg), las dos drogas causaron que las ratas permanecieran en la palanca de menor probabilidad de reforzamiento, lo cual generó valores menores a 1.0 en el parámetro  $s$  (poca sensibilidad al reforzamiento) y variaciones en el parámetro  $b$  (oscilaciones en el sesgo) a través de los 7 componentes de reforzamiento. Este resultado es consistente con los hallazgos reportados en situaciones de elección que evaluaron los efectos de antagonistas a la dopamina con técnicas de depleción; en esos estudios la preferencia de las ratas por la alternativa que proporcionaba reforzadores de alto valor, cambio por la alternativa que proporcionaba reforzadores de bajo valor que requerían de menor esfuerzo para ser producidos (Aparicio, 2002; Cousins, Atherton, Turner y Salamone, 1996; Heyman, 1983; Nowend, Arrizzi, Carlson y Salamone, 2001; Salamone, Steinpreis, McCullough, Smith, Grebel, Mahan, 1991).

## Conclusiones experimento 2

El objetivo del experimento 2 fue identificar el efecto de dos drogas, una antagonista (haloperidol) y de otra agonista (metilfenidato) a la dopamina, en la motivación por la comida y en el sistema motriz de las ratas en una situación de elección con cambios dinámicos en las contingencias de reforzamiento.

Los resultados de los dos experimentos mostraron que el haloperidol y el metilfenidato no interfirieron con la adaptación de las ratas a las contingencias de reforzamiento, las razones de respuestas mantenidas por las 7 razones de reforzadores no cambiaron como resultado de la administración de las drogas. En todas las condiciones (libres de droga y con droga) los valores del parámetro  $s$  (sensibilidad) incrementaron en función del requisito de cambio. Nuevamente este resultado descartó el supuesto de que el haloperidol elimina el interés (la motivación) de las ratas por la comida, sin embargo, el Experimento 2 mostró valores del parámetro  $s$  menores a 1.0 con las administraciones del haloperidol, con ello confirmó ese resultado mostrando valores del parámetro  $s$  cercanos a 1.0 con el haloperidol, mismos que fueron muy similares a los obtenidos en las condiciones sin inyección y de vehículo. La ley de igualación generalizada describió correctamente (explicó un porcentaje alto de la variabilidad) los cambios en la razón de respuestas que ocurrieron en función de los cambios en la razón de reforzadores. Ninguna de las dos drogas, en las dos dosis administradas, afectó la sensibilidad de ratas al reforzamiento; el valor del parámetro  $s$  de la ley de igualación generalizada no disminuyó con el haloperidol y pero si con el metilfenidato a dosis de 10 mg/kg, por el contrario la sensibilidad al reforzamiento aumentó solo con incrementos en las dosis de de estas drogas e incrementos en el requisito de cambio.

Los resultados mostraron que el haloperidol y el metilfenidato, administrados por vía intraperitoneal, actuaron de manera muy similar en el sistema motriz del organismo ocasionando cambios no sistemáticos en el valor del parámetro  $b$  (el sesgo) de la ley de igualación generalizada (Baum 1974). Pero se mantuvieron muy semejantes en sus valores de sensibilidad.

Por lo que en comparación con los valores que en línea base las dos drogas en dosis bajas (haloperidol 0.05 mg/kg y metilfenidato 5 mg/kg) disminuyó la sensibilidad al reforzamiento (el valor de  $s$  se mantuvo bajo) y aumentará y varió el sesgo (el valor de  $b$  cambió) por las alternativa izquierda en la situación de elección de alta demanda motriz (ambiente dinámico) por lo que se apoya nuestra hipótesis 1.

Así también en comparación con los valores que en línea base, las dos drogas en dosis altas (haloperidol 0.10 mg/kg y metilfenidato 10 mg/kg) incrementaron la sensibilidad al reforzamiento (el valor de  $s$  subió) y en el sesgo (el valor de  $b$ ) de las ratas por la palanca izquierda se manifesto claramente solo para el metilfenidato.

Lo que permite afirmar que las drogas producen un incremento en la actividad de dopamina en el sistema límbico de las ratas preferentemente en el núcleo acumbens, pero solo a nivel de la corteza y el núcleo sin mayor actividad ya que los valores permanecen semejantes a la línea base.

### Discusión General

Los resultados de los Experimentos 1 y 2 extendieron la generalidad de los hallazgos reportados por Aparicio, Velasco y Balderrama (2004) a medios ambientes de reforzamiento semidinámico y dinámico, respectivamente. Estos ambientes permitieron modelar las contingencias de reforzamiento que operan en ambientes naturales, ya que arreglaron cambios variables en las distribuciones de reforzadores (de un día a otro) y en los requisitos de respuesta de cambio (un RCA diferente cada 10 reforzadores o de una sesión a otra). La rápida adaptación de las ratas a los cambios dinámicos en las contingencias de reforzamiento, fue evidenciada por los cambios sistemáticos en la preferencia (la razón de respuestas) que las figuras 5 a 8 y 11 a 14 mostraron en las siete razones de reforzadores y los 5 requisitos de cambio. En todos los casos, la razón de respuestas correspondió biunívocamente con la razón de reforzadores que arreglaron los 7 componentes de reforzamiento. Esto es, las ratas rastrearon de un reforzador a otro a la palanca con probabilidad de reforzamiento más alta y ahí emitieron el mayor número de

respuestas.

Ninguna de las dos dosis de haloperidol (0.05 y 0.10 mg/kg), ni tampoco las dosis de metilfenidato (5 y 10 mg/kg), administradas intraperitonealmente antes del inicio de las sesiones, impidió que las ratas se adaptaran rápidamente a los cambios dinámicos en las contingencias de reforzamiento que arreglaron las dos palancas. En los días sin inyección y con la administración del vehículo, las distribuciones de respuestas fueron muy similares a las que se observaron con las ratas respondiendo a las palancas bajo el efecto de esas drogas. La idea de que el haloperidol y el metilfenidato interfieren con conductas relacionadas con el consumo de alimento como son la velocidad de la alimentación, la frecuencia de ésta y su manipulación (Koob, Riley, Smith y Robbins, 1978), no recibió apoyo de los presentes estudios que claramente mostraron que éstas drogas no eliminan el interés de las ratas por la comida (Salomone, Arizzi, Sandoval, Cervone y Aberman, 2002; Salamone, Mahan, y Rogers, 1993b).

Las administraciones de haloperidol y metilfenidato causaron que la preferencia de las ratas variara de manera no sistemática con las manipulaciones en el requisito de cambio, sugiriendo que éstas drogas mermaron el sistema motriz de las ratas que permanecieron en la palanca de baja probabilidad de reforzamiento por verse impedidas para completar el número de respuestas que se requería para cambiar a la palanca de mayor probabilidad de reforzamiento. Esta idea recibe apoyo de los estudios que muestran que el bloqueo de la acción inhibitoria de receptores D2 disminuye la actividad del sistema motriz debido a una acción extrapiramidal (EEP) en el ganglio basal que afecta la actividad de dopamina en la corteza del núcleo acumbens encargada de regular funciones motoras más que emocionales o motivacionales (Beninger, 1993; Berridge y Robinson, 1998; Fellous y Suri, 2002; Marcus, Malmerfelt, Nyberg, y Svensson 2002; Mobini, Chiang, Bradshaw y Szabani, 2000; Wise, 1982; Wise y Bozarth, 1987).

Son diversos los estudios que han documentado una disminución en la actividad locomotriz del organismo debida a la administración aguda de neurolepticos como el haloperidol (Aparicio, 1999, 2001b; Aparicio y Velasco, 2003; Berridge y Robinson, 1998; Ettenberg,

1989; Fellous y Suri, 2002; Fouriezos, Hansson y Wise, 1978; Fouriezos y Wise, 1976; Franklin y McCoy, 1979; Gallistel, y cols., 1982; Liebman y Butcher, 1973; Miller y cols., 1990; Wise, 1982; Wise y Colle, 1984; Wise y Raptis, 1986; Wise, Spindler, deWill y Gerber, 1978). El caso del metilfenidato es diferente porque es un agonista a la dopamina que actúa para incrementar su actividad extracelular en el estriado y núcleo acumbens que son las regiones del cerebro involucradas en la locomoción y el reforzamiento (Kuczenski, 1983). Las mismas dosis de metilfenidato que incrementa la locomoción espontánea del organismo, suprimen la respuesta operante sugiriendo que la hiperactividad motriz puede interferir con la emisión de las conductas operantes (Mobini y cols., 2000). Sabemos que en dosis orales terapéuticas, el metilfenidato bloquea más de 50% del transportador de dopamina o DATs (Volkow, Fowler y Wang, 1999) aumentando el nivel extracelular de dopamina (Volkow y Fowler, 2000), esta acción se asocia con las propiedades reforzantes de las drogas (Ritz y Cole, 1987).

Un denominador común entre el haloperidol y el metilfenidato es que las dos drogas alteran la actividad de dopamina, el haloperidol la disminuye y el metilfenidato la aumenta, estas alteraciones en la actividad de dopamina producen irregularidades en la emisión de conductas operantes que se manifiestan en cambios no sistemáticos en la preferencia (la distribución de las respuestas) sin que esto afecte el interés o motivación del organismo por el evento reforzante (Aparicio, Velasco y Balderrama, 2004; Tombaugh, Tombaugh y Anisman, 1979; Wise y Bozarth, 1987).

En las condiciones sin inyección y de vehículo, el Experimento 1 mostró estimaciones del parámetro  $s$  (sensibilidad al reforzamiento) con valores superiores a 1.0, lo cual significa que los cambios en las razones de respuestas fueron más extremos que los cambios en las razones de reforzadores, fenómeno al que se conoce como sobreigualación para distinguirlo de un empate o igualación entre la distribución de respuestas y la distribución de reforzadores. Este resultado es consistente con el reportado en situaciones de elección que también manipularon el requisito de respuesta de cambio con ejecuciones concurrentes en estado estable (Pliskoff y Fetterman, 1981; Todorov, Acuña y Falcón, 1982) y en transición (Aparicio y Otero 2004; Aparicio y Balderrama, 2004), lo cual contrasta con la subigualación (cambios en la razón de respuestas menos extremos

que en la razón de reforzadores) que es el resultado reportado con mayor frecuencia en los estudios de elección (Baum y Rachlin, 1969; Baum, 1979; Davison y McCarthy, 1988).

La sensibilidad de las ratas al reforzamiento no disminuyó con las administraciones de haloperidol y metilfenidato, por el contrario las estimaciones del parámetro  $s$  mostraron valores superiores a 1.0 indicando la sobreigualación. Este resultado sugiere que el costo que los requisitos de cambio le impusieron a la conducta de cambiar de una palanca a la otra, incrementó con las dos dosis de haloperidol y las de metilfenidato, confirmando que cuando la situación de elección le impone un costo adicional a la conducta de desplazarse de un lugar a otro (moverse bajo el efecto de las drogas en el presente estudio) se incrementa la sensibilidad del organismo al reforzamiento (Aparicio, 2001; Aparicio y Balderrama, 2004; Aparicio y Otero 2004).

La administración de 0.10 mg/kg de haloperidol ocasionó valores en el parámetro  $s$  cercanos o mayores a 1.2 en los requisitos de cambio de 16 y 32 respuestas. En contraste, las estimaciones de sensibilidad al reforzamiento con la dosis de 0.05 mg/kg de haloperidol, mostraron valores de 1.0 en todos los requisitos de cambio. Este resultado sugiere que fue la experiencia de las ratas en la situación de elección (recuerde que la segunda dosis se evaluó después de muchas sesiones) lo que contribuyó a que aumentara la sensibilidad al reforzamiento (i.e., Todorov, Mendes de Olivera, Hanna Bittencourt de Sa y Barreto, 1983).

En los dos experimentos, el sesgo de las ratas por una de las dos palancas varió de manera no sistemática con la administración del haloperidol y el metilfenidato, sugiriendo un efecto de las drogas en el sistema motriz (un incremento en el costo del traslado), un resultado ya documentado en estudios que evaluaron el efecto de agonistas y antagonistas a la dopamina en conductas de elección (Heyman, 1983; Heyman, Kinzie y Seiden, 1986).

En el Experimento 2, los valores de las estimaciones de sensibilidad y sesgo obtenidos con las dos dosis de haloperidol (0.05 y 0.10 mg/kg), no fueron notoriamente diferentes a los valores que se obtuvieron con las dosis de metilfenidato (5 y 10 mg/kg), las dos drogas causaron que las ratas permanecieran en la palanca de menor probabilidad de

reforzamiento, lo cual generó valores menores a 1.0 en el parámetro  $s$  (poca sensibilidad al reforzamiento) y variaciones en el parámetro  $b$  (oscilaciones en el sesgo) a través de los 7 componentes de reforzamiento. Este resultado es consistente con los hallazgos reportados en situaciones de elección que evaluaron los efectos de antagonistas a la dopamina con técnicas de depleción; en esos estudios la preferencia de las ratas por la alternativa que proporcionaba reforzadores de alto valor, cambio por la alternativa que proporcionaba reforzadores de bajo valor que requerían de menor esfuerzo para ser producidos (Aparicio, 2002; Cousins, Atherton, Turner y Salamone, 1996; Heyman, 1983; Nowend, Arrizzi, Carlson y Salamone, 2001; Salamone, Steinpreis, McCullough, Smith, Grebel, Mahan, 1991).

En general, los resultados de los experimentos 1 y 2 son similares a los encontrados en estudios que evaluaron agonistas y antagonistas a la dopamina (el metilfenidato) en la misma situación operante. Por ejemplo, Heyman (1983) midió cambios en los parámetros libres ( $k$  y  $r_0$ ) de la ley de la igualación de Herrnstein (1974) causados por la administración de drogas agonistas y antagonistas a la dopamina. En sus estudios, el parámetro  $k$  se utilizó para estimar los cambios en la capacidad motora y el parámetro  $r_0$  para medir los cambios en la sensibilidad al reforzamiento (Heyman, 1983; Wise y Bozarth, 1987). Aunque los resultados no fueron consistentes a través de las diferentes condiciones, se encontró que las dosis intermedias de agonistas a la dopamina ocasionaron incrementos en la tasa de respuestas, pero las dosis altas de esas drogas causaron disminuciones en la tasa de respuestas, la interpretación de Heyman (1983) fue un déficit motor causado por un incremento en la actividad de la dopamina producto de la administración de una dosis alta de un agonista a la dopamina.

Son muchos los factores que pueden alterar la actividad motora del organismo. Por ejemplo, en situaciones en donde se presentan dos tipos de alimento diferente, el organismo puede presentar una conducta estacionaria en el lugar donde se encuentra una de esas comidas, esto podría ser interpretado como un decremento en la actividad motriz causado por la administración de la droga. Otra variable que podría contribuir a una interpretación errónea del efecto de las drogas agonistas y antagonistas a la dopamina en el sistema

motriz, es un incremento exponencial en el requisito de respuestas (como en los programas de razón fija). En estos casos, el organismo deja de responder a requisitos de razón muy altos, un fenómeno conocido como “el estiramiento del requisito de razón”.

La ventaja de utilizar los parámetros libres de la ley de igualación generalizada para estimar los efectos de agonistas y antagonistas a la dopamina, es que éstos permiten separar el efecto que estos fármacos tienen en el sistema motriz, de los efectos que causan en la motivación del organismo por la comida (Aparicio, 1998, 1999, 2001; Aparicio y Velasco, 2003; Aparicio, Velasco y Balderrama, 2004). El presente estudio confirma que el procedimiento de elección dinámica (Aparicio y Balderrama 2004; Aparicio y Barajas 2002; Aparicio y Otero, 2004; Davison y Baum, 2000) es un método idóneo para evaluar los efectos de drogas agonistas y antagonistas a la dopamina, que permite estudiar la adaptación del organismo a condiciones ambientales similares a las que se presentan en medios ambientes naturales de reforzamiento (i.e., la búsqueda de alimento). A los trabajos subsecuentes se les recomienda evaluar los efectos crónicos de estas drogas utilizando la misma metodología, lo cual permitiría medir cambios permanentes en la preferencia del organismo. También, se sugiere que este método se utilice para evaluar drogas que se asocian a la supresión o interés de los sujetos por el alimento, como es la anfetamina y la sibutramina, que disminuyen el apetito afectando la búsqueda alimento y ocasionando reducción del peso corporal del organismo.

### Conclusiones

El objetivo de la presente tesis doctoral fue identificar el efecto de dos drogas, una antagonista (haloperidol) y de otra agonista (metilfenidato) a la dopamina, en la motivación por la comida y en el sistema motriz de las ratas en una situación de elección con cambios dinámicos en las contingencias de reforzamiento. Los resultados mostraron que el haloperidol y el metilfenidato, administrados por vía intraperitoneal, actuaron de manera similar en el sistema motriz del organismo ocasionando cambios no sistemáticos en el valor del parámetro  $b$  (el sesgo) de la ley de igualación generalizada (Baum 1974). Sin embargo, ninguna de las dos drogas, en las dos dosis administradas, afectó la sensibilidad de ratas al reforzamiento; el valor del parámetro  $s$  de la ley de igualación generalizada no disminuyó

con el haloperidol y ni con el metilfenidato, por el contrario la sensibilidad al reforzamiento aumentó con incrementos en las dosis de de estas drogas.

Los resultados de los dos experimentos mostraron que el haloperidol y el metilfenidato no interfirieron con la adaptación de las ratas a las contingencias de reforzamiento, las razones de respuestas mantenidas por las 7 razones de reforzadores no cambiaron como resultado de la administración de las drogas. En todas las condiciones (libres de droga y con droga) los valores del parámetro  $s$  (sensibilidad) incrementaron en función del requisito de cambio. Este resultado descartó la idea de que el haloperidol elimina el interés (la motivación) de las ratas por la comida, el Experimento 1 mostró valores del parámetro  $s$  mayores a 1.0 con las administraciones del haloperidol, y el Experimento 2 confirmó ese resultado mostrando valores del parámetro  $s$  cercanos a 1.0 con el haloperidol, mismos que fueron muy similares a los obtenidos en las condiciones sin inyección y de vehículo. La ley de igualación generalizada describió correctamente (explicó un porcentaje alto de la variabilidad) los cambios en la razón de respuestas que ocurrieron en función de los cambios en la razón de reforzadores. En los dos experimentos, el sesgo de las ratas por una de las dos palancas varió de manera no sistemática con la administración del haloperidol y el metilfenidato, sugiriendo un efecto de las drogas en el sistema motriz (un incremento en el costo del traslado), un resultado ya documentado en estudios que evaluaron el efecto de agonistas y antagonistas a la dopamina en conductas de elección. En los dos experimentos, el sesgo de las ratas por una de las dos palancas varió de manera no sistemática con la administración del haloperidol y el metilfenidato, sugiriendo un efecto de las drogas en el sistema motriz (un incremento en el costo del traslado), un resultado ya documentado en estudios que evaluaron el efecto de agonistas y antagonistas a la dopamina en conductas de elección, sin embargo la sensibilidad no se vio afectada de forma considerable. Lo que permite afirmar el incremento en la actividad de dopamina en el sistema límbico de las ratas en el núcleo acumbens, pero solo la corteza se ve afectada y el núcleo permanece la actividad semejante a la línea base, ya que la primera se encarga de regular las funciones motoras y la segunda las emociones y los procesos motivacionales.

### Referencias

- Adamec, R. E., & Morgan, H. D. (1994). The effect of kindling of different nuclei in the left and right amygdale on anxiety in the rat. *Physiology and Behavior*, 55(1), 1-12.
- Alexander, G.E., Crutcher, M.D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallels processing. *Trends Neuroscience*. 13, 266-271.
- Amalric, M., Koob, G.F. (1993). Functionally selective neurochemical afferents and efferents of the mesocorticolimbic and nigrostriatal dopamine systems. En: Arbuthnott GW, Emson PC (eds) *Progress in Brain Research*, pp. 209-226.
- Aparicio, C. (1998). Assessing haloperidol with the barrier choice paradigma. *Suma Psicológica*, 5, 1-20.
- Aparicio, C. (1999). The barrier choice paradigm: Haloperidol reduces sensitivity to reinforcement. *Behavioral Proceses*, 48, 57-67.
- Aparicio, C. (2001). Overmatching in rats: the barrier choice paradigma. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 75, 93-106.
- Aparicio, C. (2001b). Adicción a drogas antipsicosis: una evaluación de los efectos colaterales. *Anuario de Investigación en Adicciones*, 2, 34-58.
- Aparicio, C., y Barajas I. (2002). Cambios dinámicos en contingencias de reforzamiento en situación de elección: ¿se requiere la estabilidad en la ejecución concurrente?. *Revista Mexicana De Análisis De La Conducta*, 28, 67-90.
- Aparicio, C. y Velasco, F. (2003). El paradigma de elección con barrera: evaluación del haloperidol con ocho alternativas de respuestas y dos requisitos de traslado. *Universitas Phychological*, 2(2), 109-135.
- Aparicio, C. y Balderrama, J. (2004). Elección, reforzamiento y requisitos de respuesta de cambio. *Universitas Phychological*, 3(2), 121-146.
- Aparicio, C., y Otero E. E. (2004). Requisitos de cambio y sensibilidad al reforzamiento en medios ambientes semi-estables y dinámicos. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 30, 23-78.
- Aparicio, C. y Velasco, F., Balderrama, J. (2004). Haloperidol, elección y requisitos de respuesta de cambio. *Suma Psicológica*, 11(2), 181-204.
- Apicella, P., Ljungberg, T., Scarnati, E., & Schultz, W. (1991). Responses to reward in monkey dorsal and ventral striatum. *Experimental Brain Research*, 85(3), 491- 500.

- Bailey, J.T. & Mazur, J.E. (1990). Choice behavior in transition: Development of preference for the higher probability of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 53, 409-422.
- Barkley, R.A. (1998). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Science American*, 279, 66-71.
- Baum, W.M. (1974). On two type of deviation from the matching law: bias and undermatching. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 22,231-242.
- Baum, W. M. & Rachlin, H. C. (1969). Choice as time allocation. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*,12, 861-874.
- Bechara, A., & van der Kooy, D. (1989). The tegmental pedunculopontine nucleus: A brain-stem output of the limbic system critical for the conditioned place preferences produced by morphine and amphetamine. *Journal of Neuroscience*, 9(10), 3400-3409.
- Bechara, A., Harrington, F., Nader, K. y van der Kooy, D. (1992). Neurobiology of motivation: double dissociation of two motivational mechanisms mediating opiate reward in drug-naive versus drug-dependent animals. *Behavior Neuroscience*, 106, 798-807.
- Bechara A., van der Kooy D. (1992) A single brain stem substrate mediates the motivational effects of both opiates and food in nondeprived rats but in deprived rats. *Behavior Neuroscience*, 106, 351-363.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*, 275(5304), 1293-1295.
- Bechara A., Nader K., van der Kooy D. (1998) A two-separate-motivational-systems hypothesis of opioid addiction. *Pharmacology Biochemical Behavior*, 59, 1-17.
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbit frontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10(3), 295-307.
- Belke, T.W. & Heyman, G.M. (1994). Increasing and signaling background reinforcement-effect on the foreground response-reinforcer relation. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 61, 65-81.
- Beninger, R. J. (1983). The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Research* 368, 62-68.
- Berridge, K. C. (1991). Modulation of taste affect by hunger, caloric satiety, and sensory-specific satiety in the rat. *Appetite*, 16(2), 103-120.
- Berridge, K. C. (1996). Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 20(1), 1-25.

Berridge, K. C. (1999). Pleasure, pain, desire, and dread: Hidden core processes of emotion. In D. Kahneman, E. Diener, & N. Schwarz (Eds.), *Well-being: The foundations of hedonic psychology* (pp. 525–557). New York: Russell Sage Foundation.

Berridge, K. C. (2000). Taste reactivity: Measuring hedonic impact in human infants and animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 173–198.

Berridge, K. C., & Treit, D. (1986). Chlordiazepoxide directly enhances positive ingestive reactions in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 24(2), 217–221.

Berridge, K. C., Venier, I. L., & Robinson, T. E. (1989). Taste reactivity analysis of 6-hydroxydopamine-induced aphagia: Implications for arousal and anhedonia hypotheses of dopamine function. *Behavioral Neuroscience*, 103(1), 36–45.

Berridge, K. C., & Valenstein, E. S. (1991). What psychological process mediates feeding evoked by electrical stimulation of the lateral hypothalamus? *Behavioral Neuroscience*, 105(1), 3–14.

Berridge, K. C., & Pecina, S. (1995). Benzodiazepines, appetite, and taste palatability. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 19, 121–131.

Beninger, R. J. y Miller, R. (1998). Dopamine D-1 like receptor and reward-related incentive learning. *Neuroscience and Biobehavior Reviews*, 22, 335–345.

Berridge, K. C., & Robinson, T.E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28, 309–369.

Björklund, A., Lindvall, O. (1984). Dopamine-containing system in the CNS. En: Björklund A, Hökfelt O (eds) Classical transmitters in the CNS, Part I (Handbook of chemical neuroanatomy). Elsevier, Amsterdam, pp. 55–122.

Blackburn, J. R., Phillips, A. G., & Fibiger, H. C. (1987). Dopamine and preparatory behavior: I. Effects of pimoziide. *Behavioral Neuroscience*, 101(3), 352–360.

Blackburn, J. R., Phillips, A. G., Jakubovic, A., & Fibiger, H. C. (1989). Dopamine and preparatory behavior: II. A neurochemical analysis. *Behavioral Neuroscience*, 103(1), 15–23.

Bradshaw, C.M., Ruddle, H. V., & Szabadi, E. (1981). Relationship between response rate and reinforcement frequency in variable-interval schedule: III. The effect of d-amphetamine. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 36, 29–39.

Branch, M.N. (1984). Rate dependency, behavioral mechanisms, and behavioral pharmacology. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 42, 511–522.

Brandon, C., Marinelli, M. A., Baker, L. K., & White, F.J. (2001) Enhanced Reactivity and Vulnerability to Cocaine Following Methylphenidate Treatment in Adolescent Rats *Neuropsychopharmacology*, 25(5) 651-661.

Brow, P. L. & Jenkins, H. M. (1968). Auto-shaping of the pigeon's keypeck. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 11, 1-8.

Brownstein, A.J., & Pliskoff, S.S. (1968). Some effects of relative reinforcement rate and changeover delay in response-independent concurrent schedules of reinforcement. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 11, 683-688.

Bourdelais, A., Kalivas, P.W. (1990). Amphetamine lowers extracellular GABA concentration in the ventral pallidum. *Brain Research*, 516, 132-136.

Cabanac, M. (1979). Sensory pleasure. *Quarterly Review of Biology*, 54(1), 1-29.

Cabanac, M. (1992). Pleasure: The common currency. *Journal of Theoretical Biology*, 155, 173-200.

Cabanac, M., & LaFrance, L. (1990). Postingestive alliesthesia: The rat tells the same story. *Physiology and Behavior*, 47 (3), 539-543.

Cacioppo, J. T., & Gardner, W. L. (1999). Emotion. *Annual Review of Psychology*, 50, 191-214.

Cacioppo, J. T., Gardner, W. L., & Berntson, G. G. (1999). The affect system has parallel and integrative processing components: Form follows function. *Journal of Personality and Social Psychology*, 76(5), 839-855.

Carlsson, A. (1959). The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacological Review*, 11, 490-493.

Carlsson, M., & Carlsson, A. (1990). Interactions between glutaminergic and monoaminergic systems within the basal ganglia - implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neuroscience*. 13, 272-276.

Catania, A. C. (1963). Concurrent performances: Reinforcement interaction and response independence. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 6, 253-263.

Catania, A.C. (1966). Operantes concurrentes: En W.K. Honig, *Conducta operante: Investigación y aplicaciones*. México: Trillas.

Clark, F.C., & Steele, B.J. (1966). Effects of d-amphetamine on performance under a multiple schedule in the rat. *Psychopharmacology*, 9, 157-169.

- Cromwell, H. C., & 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.
- Cooper, J.R., Bloom, F.E., Roth R.H. (1986). The biochemical basis of neuropharmacology. 5 edition. Oxford University Press, New York.
- Cousins, M.S., Wei, W. & Salomone, 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.
- Cousins, M. S., Atherton, A., Turner L. y Salamone J. D. (1996). Nucleus accumbens dopamine depletions alter relatives response allocation in a T-maze cost/benefit task. *Behavior Brain Research*, 74, 189-197.
- Dávila, G. y Navarro, J. F. (1998). Efectos conductuales de la metadona. *Revista Española De Drogodependencia*, 23, 109-128.
- Davis, M., & Lee, Y. (1998). Fear and anxiety: Possible roles of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis. *Cognition & Emotion*, 12(3), 277-305.
- Davison, M.C. & Hunter, I.W. (1979). Concurrent schedules: Undermatching and control by the previous experimental conditions. *Journal Of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 32,233-244.
- Davison, M.C. & Baum, W.M. (2000). Choice in a variable environment: Every reinforcer counts. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 74, 1-24.
- Denenberg, V. H. (1983). Lateralization of function in rats. *American Journal of Physiology*, 245(4), R505-9.
- de Villiers, P.A. (1977). Choice in concurrent schedules and a quantitative formulation of the law of effect. In W.K. Honig & J. E. R. Staddon (Eds.) *Handbooks of operant behavior* (pp.223-287). Englewood Cliff, NJ: Prentice Hall.
- De Wit, H., & Wise, R. A. (1977). Blockade of cocaine reinforcement in rats with the dopamine receptor blocker pimozide, but not with the noradrenergic blockers phentolamine or phenoxybenzamine. *Canadian Journal of Psychology*, 31(4), 195-203.
- Dews, P.B. (1958). Studies of behavior: IV. Stimulant actions of methamphetamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 122, 137-147.
- Dews, P.B. & Morse, W.H. (1961). Behavioral pharmacology. In W.C. Cutting, R. H. Driesbach, and H.W. Elliot (eds) *Annual review of pharmacology*. Palo Alto: Annual Reviews, Inc. Pp. 145-174.

Di Chiara G. (1995). The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Dependence*, 38, 95-137.

Di Chiara G., Imperato A. (1988b). Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal striatum of freely moving rats. *Journal Pharmacology Experimental, Therapeutic*, 244, 1067-1080.

Elliffe, D. & Davison, M. (2003). Strict and random alternation in concurrent variable-interval schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 79, 65-85.

Ettenberg, A. (1989). Dopamine, neuroleptics, and reinforced behavior. *Neuroscience and Biobehavior Reviews*, 13, 105-111.

Ettenberg, A., Pettit, H.O., Bloom, F.E., Koob, G.F. (1982). Heroin and cocaine intravenous self-administration in rats: mediation by separate neural systems. *Psychopharmacology* 78, 204-209.

Ettenberg, A., & Camp, C. H. (1986). Haloperidol induces a partial reinforcement extinction effect in rats: Implications for a dopamine involvement in food reward. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 15, 813- 821.

Fantino, E., Squires, N., Delbrück, N., & Peterson, C. (1972). Choice behavior and the accessibility of the reinforcer. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 18, 35-43.

Feldman, R.S., Meyer, J.S., Quenzer, L.F. (1997) Catecholamines. En: Principles of Neuropsychopharmacology. Sinauer Associates, Inc., Publishers, Sunderland, pp 277-344.

Fellous, J.M. & Suri, R.E. (2002). The roles of Dopamine. En *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks*, M.A. Arbib, Ed., Second edition., Cambridge, MA: MIT Press.

Ferster, C. & Skinner, B. F. (1957). Schedules of reinforcement. NY: Prentice Hall Inc.

Fibiger, H.C. (1978) Drugs and reinforcement mechanisms: a critical review of the catecholamine theory. *Annual Review Pharmacology Toxicology*, 18, 37-56.

Findley, J. D. (1958). Preference and switching under concurrent scheduling. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1, 123-144.

Franklin, K. B. J., & McCoy, S.N. (1979). Pimozide-induced extinction in rats: Stimulus control of responding rules out motor deficit. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*; 11, 71-76.

Fouriezios, G. & Wise, R. A. (1976). Pimozide-Induce extinction of intracranial self-stimulation: Response patterns rule out motor or performance deficit. *Brain Research*; 103, 377-380.

Fouriezios, G., Hansson, P. & Wise, R. A. (1978). Neuroleptic-induced attenuation of brain stimulation reward. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92, 659-669.

Füster, J. M. (1995). *Memory in the cerebral cortex*. Cambridge, Mass. Bradford Book/MIT Press.

Fuxe, K., Agnati, L.F., Kalia, M., Goldstein, M., Andersson, K., Härfstrand, A. (1985). Dopaminergic system in the brain and pituitary. In: Fluckiger, E., Muller, E.E., Thorner, M.O., (eds) *The dopaminergic system (Basic and clinical aspects of neuroscience)*. Springer-Verlag, Berlin, pp 11-25.

Gallagher, M., & Holland, P. C. (1994). The amygdala complex: Multiple roles in associative learning and attention. *Proceedings National Academic Science USA*, 91(25), 11771-11776.

Gallistel, C. R. (1986). The role of the dopaminergic projections in MFB self-stimulation. *Behavioral Brain Research*, 22(2), 97-105.

Gallistel, C. R., Boytin, M., Gomita, Y., & Klebanoff, L. (1982). Does pimozide block the reinforcing effect of brain stimulation? *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*; 17, 769-781.

Garris, P. A., Kilpatrick, M., Bunin, M. A., Michael, D., Walker, Q. D., & Wightman, R. M. (1999). Dissociation of dopamine release in the nucleus accumbens from intracranial self-stimulation. *Nature*, 398, 67-69.

Gerfen, C. (1992) The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends Neuroscience*, 15, 133-139.

Glick, S. D., Weaver, L. M., & Meibach, R. C. (1980). Lateralization of reward in rats: Differences in reinforcing thresholds. *Science*, 207, 1093-1095.

Glick, S. D., Weaver, L. M., & Meibach, R. C. (1981). Amphetamine enhancement of reward asymmetry. *Psychopharmacology*, 73(4), 323-327.

Glick, S. D., Merski, C. Steindorf, S., Wang, S., Keller, R. W., & Carlson, J. N., (1992). Neurochemical predisposition to self-administer morphine in rats. *Brain Research*, 578(1-2), 215-220.

Glickman, S.E., Schiff B.B. (1967). A biological theory of reinforcement. *Psychological Review*, 74, 81-109

Goeders, N.E., Smith, J.E. (1983). Cortical dopaminergic involvement in cocaine reinforcement. *Science*, 221,773-5.

Goldman-Rakic, P.S., Muly, E.C., Williams, G.V. (2000). D (1) receptors in prefrontal cells and circuits, *Brain Research Review*, 31, 295-301.

Gong, W., Neill, D., & Justice, J. B., Jr. (1997). 6-Hydroxydopamine lesion of ventral pallidum blocks acquisition of place preference conditioning to cocaine. *Brain Research*, 754(1-2), 103-112.

Gray, J. A., Moran, P. M., Grigoryan, G., Peters, S. L., Young, A. M., & Joseph, M. H. (1997). Latent inhibition: The nucleus accumbens connection revisited. *Behavioral Brain Research*, 88(1), 27-34.

Graybiel, A.M. (1990) Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neuroscience*, 13, 244-253.

Gulledge, A.T., Jaffe, D.B. (1998). Dopamine decreases the excitability of layer V pyramidal cells in the rat prefrontal cortex. *Journal Neuroscience*, 18, 9139-9151.

Heimer, L., Zahm, D.S., Alheid, G.F. (1995). Basal ganglia. In: Paxinos G (ed) *The rat nervous system*. Academic Press.

Heimer, L., Harlan, R. E., Alheid, G. F., García, M. M., & de Olmos, J. (1997). Substantia innominata: A notion which impedes clinical-anatomical correlations in neuropsychiatric disorders. *Neuroscience*, 76(4), 957-1006.

Heffner, T.G. Drawbaugh, R.B., & Zigmond, M.J.,(1974). Amphetamine and operant behavior in rats: Relationship between drug effect and control response rate. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 86, 1031-1043.

Hernández, M. (2002). Motivación animal y humana. *Manual Moderno*. Guadalajara, México.

Herrnstein, R.J. (1961). Relative and absolute strength of response as a function of frequency of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 4, 563-573.

Herrnstein, R.J. (1970). On the law of effect. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 13, 243-266.

Herrnstein, R.J. (1974). Formal properties of the matching law. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 21, 159-164.

Heyman, G.M. (1983). A parametric evaluation of the hedonic and motoric effects of drugs: pimozide and amphetamine. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 40, 113-122.

Heyman, G.M. & Monaghan M.M. (1987). Effects of changes in response requirement and deprivation on the parameters of the matching law equation: new data and review. *Journal Of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 13, 384-394.

- Hunt, G. E., & McGregor, I. S. (1998). Rewarding brain stimulation induces only sparse Fos-like immunoreactivity in dopaminergic neurons. *Neuroscience*, 83(2), 501-515.
- Hunter, I.W. & Davison, M.C. (1985). Determinations of a behavioral transfer function: White noise analysis of session-to-session response-ratio dynamics on concurrent VI VI schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 43, 43-59.
- Inglis, W.L., Dunbar, J.S., Winn, P. (1994). Outflow from the nucleus accumbens to the pedunculopontine tegmental nucleus: a dissociation between locomotor activity and the acquisition of responding for conditioned reinforcement stimulated by d-amphetamine. *Neuroscience*, 62, 51-64.
- Jaber, M., Robinson, S.W., Missale, C., Caron, M.G. (1996). Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*, 35, 1503-19.
- Jackson, D.M., Anden, N.E., Engel, J., Liljequist, S. (1975b). The effect of long-term penfluridol treatment on the sensitivity of the dopamine receptors in the nucleus accumbens and in the corpus striatum. *Psychopharmacology*, 45, 151-5.
- Jackson, D.M., Westlund-Danielsson, A. (1994). Dopamine receptors: molecular biology biochemistry and behavioral aspects. *Pharmacology Therapeutic*, 64, 291-369.
- Johnson, P. I., & Stellar, J. R. (1994). Comparison of delta opiate receptor agonist induced reward and motor effects between the ventral pallidum and dorsal striatum. *Neuropharmacology*, 33(10), 1171-1182.
- Kandel, E., Schwartz, J. y Jessell, T.(2001). *Neurociencia y conducta*. Prentice Hall. España. 654-655.
- Karoum, F., Chrapusta, S.J., Egan M.F. (1994). 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *Journal Neurochemistry*. 63, 972-979.
- Kelleher, R.T., & Morse, W. H. (1968). Determinants of the specificity of behavior effects of drugs. *Ergebnisse der Physiologie*, 60, 1-56.
- Kelly, P.H., Seviour, P.W., Iversen, S.D. (1975). Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the accumbens septi and corpus striatum. *Brain Research*, 94, 507-522.
- Kiianmaa, K., Andersson, K., Fuxe, K. (1979). On the role of ascending dopamine systems in the control of voluntary ethanol intake and ethanol intoxication. *Pharmacology Biochemical Behavior*, 10: 603-608.
- Kiyatkin, E. A. (1995). Functional significance of mesolimbic dopamine. *Neuroscience Biobehavior Review*, 19: 573-598.

- Koob, G. F., & Le Moal, M. (1997). Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278(5335), 52-58.
- Koob, G. F., Riley, S. J., Smith, S. C., Robbins, T. W. (1978). Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi and olfactory tubercle on feeding, locomotor activity, and amphetamine anorexia in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92, 917-927.
- Kuczenski, R. & Segal, D. S. (2002). Exposure of adolescent rats to oral methylphenidate: preferential effects on extracellular norepinephrine and absence of sensitization and cross-sensitization to methamphetamine. *Journal of Neuroscience*, 22, 7264-71.
- LaBerge, D. (1999). Networks in attention. En Gazzaniga M.S. The new cognitive neurosciences. Cambridge, Mass.: Bradford Book/MIT Press.
- La Bounty, C.E., & Reynolds, G.S. (1973). An analysis of response and time matching to reinforcement in concurrent ratio-interval schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 19, 155-166.
- Landon, J., & Davison, M. (2001). Reinforcer ratio variation and its effects on rate of adaptation. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 75, 207-234.
- Landon, J., Davison, M., & Elliffe, D. (2003). Choice in variable environment: effects of unequal reinforcer distributions. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 80, 187-204.
- Le Moal, M., Simon, H. (1991). Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiological Review*, 71, 155-233.
- Liebman, J. M., & Butcher, L. L. (1973). Effects on self-stimulation behavior of drugs influencing dopaminergic neurotransmission mechanisms. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*; 227, 305-318.
- Linseman, M.A. (1990). Effects of dopaminergic agents on alcohol consumption by rats in a limited access paradigm. *Psychopharmacology*, 100, 195-200.
- Lisman, J. E., Fellous, J.-M., Wang, X.-J. (1998). A role for NMDA-receptor channels in working memory, *Nature Neuroscience*, 1, 273-275.
- Lucki, I. (1983). Rate-dependent effects of amphetamine on responding under random-interval schedule of reinforcement in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 18, 195-201.
- Lucki, I. & DeLong, R. E. (1983). Control rate of response or reinforcement and amphetamine's effect on behavior. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 40,123-132.

- Mackey, W.B., Van Der Kooy D. (1985). Neuroleptics block positive reinforcing effects of amphetamine but not of morphine as measured by place conditioning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 22, 101-105.
- Mankeliunas, V. M.(1996). Psicología de la motivación. México. Trillas. 17-51.
- Marcus, M. M., Malmerfelt, A., Nyberg, S. & Svensson, T. H.(2002). Biochemical effects of low doses of haloperidol are qualitatively similar to those of high doses. *European Neuropsychopharmacology*, 12, 379-386.
- Mazur, J. E., & Ratti, T.A. (1991). Choice behavior in transition. Development of preference in a free-operant procedure. *Animal Learning and Behavior*, 19, 241-248.
- Mazur, J. E.(1992). Choice behavior in transition. Development of preference with ratio and interval schedules. *Journal of Experimental Psychology; Animal Behavior Processes*, 18, 364-378.
- Mazur, J. E.(1995). Development of preference and spontaneous recovery in choice behavior with concurrent variable-interval schedules. *Animal Learning and Behavior*, 23, 93-103.
- Mazur, J. E.(1996). Past experience, recency, and spontaneous recovery in choice behavior. *Animal Learning and Behavior*, 24, 1-10.
- Mazur, J. E. (1997). Effects of rate of reinforcement and rate change on choice behavior in transition. *Quarterly of Experimental Psychology*, 50B, 111-128.
- McBride, W. J., Murphy, J. M., & Ikemoto, S. (1999). Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial placeconditioning studies. *Behavioural Brain Research*, 101(2), 129-52.
- Mckearney, J. (1970). Rate-dependent effects of drugs: modification by discriminative stimuli of the effects of amobarbital on schedules-controlled behavior. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 14, 167-175.
- McMillan, D. E. (1968). Some interactions between sympathomimetic amines and amine-depleting agents on the schedule-controlled behavior of the pigeon and the squirrel monkey. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 163, 172-187.
- McMillan, D. E., Li, M. & Snodgrass, S.H. (1998). Effects of drugs on concurrent variable-interval variable-interval schedule performance. *Behavioural Pharmacology*, 9, 663-670.
- Miller, R., Wickens, J. R., & Beninger, R. J. (1990). Dopamine D-1 and D-2 receptors in relation to reward and performance: A case for the D-1 receptors as a primary site of therapeutic action of neuroleptic drugs. *Progress in Neurobiology*, 34, 143-183.

- Mobini, S., Chiang, T. J., Bradshaw, C.M. & Szabani, E. (2000). Comparison of the effects of clozapine, haloperidol, chlorpromazine and d-amphetamine on performance on a time-constrained progressive ratio schedule and on locomotor behaviour in the rat. *Psychopharmacology*, 152, 47-54.
- Mogenson, G.J. (1987) Limbic-motor integration Progress in Psychobiology and physiological. *Psychology*, 117-170.
- Nash, M. J. (1997). Addicted: Why do people get hooked? Mounting evidence points to a powerful brain chemical called dopamine. *Time*, 68-76.
- Nevin, J. A. (1971). Rates and patterns of responding with concurrent fixed-interval and variable-interval reinforcement. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 16, 241-247.
- Nicola S.M., Surmeier J., Malenka R.C. (2000). Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens, *Annual Review Neuroscience*, 23,185-215.
- Nowend, K.L., Arrizzi, M., Carlson, B.B., y Salamone, J.D. (2001). D1 o D2 antagonism in nucleus accumbens core or dorsomedial shell suppresses lever pressing for food but leads to compensatory increases in chow consumption. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 18, 373-382.
- Olds. J., Milner. P.M. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47: 419-427.
- Owen, J.E. (1960). The influence of dt, d, y l-amphetamine and d-methamphetamina on a fixed-ratio schedule. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 3, 293-310.
- Panagis, G., Nomikos, G. G., Miliaressis, E., Chergui, K., Kastellakis, A., Svensson, T. H., & Spyraiki, C. (1997). Ventral pallidum self-stimulation induces stimulus dependent increase in c-Fos expression in reward-related brain regions. *Neuroscience*, 77(1), 175-186.
- Pani, L., & Gessa, G. L. (1997). Evolution of the dopaminergic system and its relationships with the psychopathology of pleasure. *International Journal of Clinical*.
- Panksepp, J. (1998). *Affective Neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. New York: Oxford University Press.
- Phillips, A. G., Blaha, C. D., Pfaus, J. G., & Blackburn, J. R. (1992). Neurobiological correlates of positive emotional states: Dopamine, anticipation, and reward. In K. T. Strongman (Ed.), *International review of studies on emotion*, 2, 31-50.

- Pickens, R., Harris, W.C. (1968). Self-administration of d-amphetamine by rats. *Psychopharmacologia*, 12:158-163.
- Pickens, R., Thompson, T. (1968). Cocaine-reinforced behavior in rats: effects of reinforcement magnitude and fixed-ratio size. *Journal Pharmacology Experimental Therapeutic*, 161, 122-129.
- Pijnenburg, A.J., Rossum, J.Mv. (1973). Letter: Stimulation of locomotor activity following injection of dopamine into the nucleus accumbens. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 25, 1003-1005.
- Pliskoff, S.S. (1971). Effects of symmetrical and asymmetrical changeover delays on concurrent performances. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 16, 249-256.
- Pliskoff, S.S., Ciceron, R. & Nelson, T.D. (1978). Local response-rate constancy on concurrent variable-interval schedules of reinforcement. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 29, 431-446.
- Pliskoff, S. S. & Fetterman, J. G. (1981). Undermatching and overmatching: The fixed-ratio changeover requirement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 36, 21-27.
- Pulvirenti, L., Swerdlow, N.R., Hubner, C.B., Koob, G.F. (1991). The role of limbic-pallidal circuitry in the activating and reinforcing properties of psychostimulant drugs. En: Willner P, Scheel-Krüger J (eds) *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. John Wiley & Sons, Chichester, New York, pp 131-140.
- Rada, P. V., Mark, G. P., & Hoebel, B. G. (1998). Dopamine release in the nucleus accumbens by hypothalamic stimulation-escape behavior. *Brain Research*, 782(1-2), 228-234.
- Redgrave, P., Prescott, T.J., Gurney, K. (1999). Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error? *Trends Neurosci*, 22, 146-151.
- Richardson, N. R., & Gratton, A. (1996). Behaviorrelevant changes in nucleus accumbens dopamine transmission elicited by food reinforcement: An electrochemical study in rat. *Journal of Neuroscience*, 16, 8160-8169.
- Richelle, M. (1969). Combined action of diazepam and d-amphetamine on fixed-interval performance in cats. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 12, 989-998.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18, 247-292.
- Robbins, T.W., Everitt, B.J. (1996). Neurobehavioral mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*. 6, 228-236.

- Robinson, T. E., & Kolb, B. (1999). Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. *European Journal of Neuroscience*, 11(5), 1598–1604.
- Rolls, E. T. (1997). Taste and olfactory processing in the brain and its relation to the control of eating. *Critical Reviews in Neurobiology*, 11(4), 263–287.
- Rolls, E. T. (1999). *The brain and emotion*. Oxford: Oxford University Press.
- Rolls, E. T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral Cortex*, 10(3), 284–294.
- Rolls, E. T., Murzi, E., Yaxley, S., Thorpe, S. J., & Simpson, S. J. (1986). Sensory-specific satiety: Food-specific reduction in responsiveness of ventral forebrain neurons after feeding in the monkey. *Brain Research*, 368(1), 79–86.
- Rolls, E. T., Scott, T. R., Sienkiewicz, Z. J., & Yaxley, S. (1988). The responsiveness of neurones in the frontal opercular gustatory cortex of the macaque monkey is independent of hunger. *Journal of Physiology*, 397, 1–12.
- Rolls, E. T., Yaxley, S., & Sienkiewicz, Z. J. (1990). Gustatory responses of single neurons in the caudolateral orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology*, 64(4), 1055–1066.
- Rolls, E. T., & Baylis, L. L. (1994). Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 14(9), 5437–5452.
- Rolls, E. T., Critchley, H. D., Browning, A. S., Hernadi, I., & Lenard, L. (1999). Responses to the sensory properties of fat of neurons in the primate orbitofrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 19(4), 1532–1540.
- Rosaria, M., Argiolas, A. (1995). Dopamine and sexual behavior. *Neuroscience Biobehavior Review*, 19: 19-38.
- Ross, J., Morrone, M.C., Goldberg M.E., Burr D.C. (2001). Changes in visual perception at the time of saccades, *Trends Neuroscience*, 24,113-121.
- Salamone, J. D., Steinpreis, R. E., McCullough, L. D., Smith, P., Grebel, D., 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, 515-521.
- Salamone, J. D., Mahan, K., Rogers, S. (1993b). Ventrolateral striatal dopamine depletions impair feeding and food handling in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*; 44, 605-610.

Salamone, J. D. (1994). The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behavioral Brain Research*, 61, 117-133.

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., Cousins, M. S., & Snyder, B. J. (1997). Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: Empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 21(3), 341-359.

Salomone, J.D., Wisniecki, A. Carlson, B.B. & 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.

Salomone, J. D., Arizzi, M. N., Sandoval, M. D., Cervone, K. M. y Aberman, J. E. (2002). Dopamine antagonists alter response allocation but do not suppress appetite for food in rats: contrast between the effects of SKF 83566, raclopride, and fenfluramine on a concurrent choice task. *Psychopharmacology*, 160, 371-380.

Schaefer, G.J., Michael, R.P. (1987). Ethanol and current thresholds for brain self-stimulation in the lateral hypothalamus of the rat. *Alcohol*, 4, 209-213.

Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80(1), 1-27.

Schultz, W. (2000). Multiple redwards signals in the brain. *Natural Reviews/ Neurociencia*, (1), 199-207.

Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275, 1593- 1599.

Schwartzbaum, J. S. (1988). Electrophysiology of taste, feeding and reward in lateral hypothalamus of rabbit. *Physiology and Behavior*, 44(4-5), 507-526.

Shizgal, P. (1997). Neural basis of utility estimation. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 198-208.

Shofield, G. y Davison, M. (1997). Nonstable concurrent choice in pigeons. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 68, 219-232.

Shull, R. L. & Pliskoff, S. S. (1967). Changeover delay and concurrent schedules: some effects on relative performance measures. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 10, 517-527.

Sidman, M. (1960) Tactics of scientific research, Authors cooperative inc. Publishers, Boston (pag.234).

- Silberberg, A., & Fantino, E. (1970). Choice, rate of reinforcement, and the changeover delay. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 13, 187-197.
- Silberberg, A., & Schrot, J. (1974). A yoked-chamber comparison of concurrent and multiple schedules: The relationship between component duration and responding. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 22, 21-30.
- Simón, 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.
- Smith, G. P. (1995). Dopamine and food reward. In A. M. Morrison & S. J. Fluharty (Eds.), *Progress in psychobiology and physiological psychology*, 15, 83- 144.
- Stellar, E. (1954). The physiology of motivation. *Psychological Review*, 61, 5-22.
- Stolerman, I. (1992) Drugs of abuse: behavioral principles, methods and terms. *Trends Pharmacology Science*, 13:170-176.
- Stubbs, D.A. y Pliskoff, S.S. (1969). Concurrent responding with fixed relative rate of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 12, 887-895.
- Suri, R. E. & Schultz, W. (1998). Learning of sequential movements by neural network model with dopamine-like reinforcement signal. *Experimental Brain Research*. 121, 350-354.
- Suri, R.E., Schultz, W. (1999). A neural network model with dopamine-like reinforcement prefrontal cortical circuit for working memory signal that learns a spatial delayed response task, *Neuroscience*, 91, 871-890.
- Suri, R.E., Bargas, J., Arbib, M.A. (2001). Modeling functions of striatal dopamine modulation in learning and planning. *Neuroscience*, 103,65-85.
- Taber, M.T., Fibiger, H.C. (1995) Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. *Journal Neuroscience*, 15, 3896-904.
- Tanaka, S. (2001). Computational approaches to the architecture and operations of the prefrontal cortical circuit for working memory, *Progress in Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry*, 25, 259-281.
- Teitelbaum, P., & Epstein, A. N. (1962). The lateral hypothalamic syndrome: Recovery of feeding and drinking after lateral hypothalamic lesions. *Psychological Review*, 69, 74-90.

Thierry, A. M., Jay, T. M., Pirot, S., Mantz, J., Godbout, R., Glowinski, J. (1994). Influence of afferent systems on the activity of the rat prefrontal cortex: Electrophysiological and pharmacological characterization. In: Thierry A.M., Glowinski J., Goldman-Rakic P.S., Christen Y., eds (1994). *Motor and Cognitive Functions of the Prefrontal Cortex* -, New York: Springer-Verlag, 35-50.

Trevett, A. J., Davison, M.C., & Williams, R-J. (1972). Performance in concurrent interval schedules. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 17, 369-374.

Todorov, J. C., Acuña Santaella, L. E. & Falcón Sanguinetti, O. (1982). Concurrent procedures, changeover delay and the choice behavior of rats. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, Vol. 8, 2, 133-147.

Todorov, J., Mendes, J., Seixas, E., Neves, M. y Queiroz, M. (1983). Choice, experience, and the generalized matching law. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 40, 99-111.

Tombaugh, T.N., Tombaugh, J, y Anisman, H. (1979). Effects of dopamine receptor blockade on alimentary behavior: Home cage food consumption, magazine training, operant acquisition, and performance. *Psychopharmacology*, 66, 219-225.

Tzschentke, T. M. (2001). Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system, *Progress in Neurobiology*, 63, 241- 320.

Uriarte, V. (1987). *Psicofarmacología. Trillas. México*

Urbain, C., Poling, A., Millam, J. and Thompson, T. (1978). d-Amphetamine and fixed-interval performance: effects of operant history. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 29,385-392.

Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J. (1999). Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. *Journal of Psychopharmacology*. 13, 337-345.

Volkow, N. D., Fowler, J. S. (2000). Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*. 10, 318-325.

Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G., Ding, Y. y Gatley, S.J. (2002). Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *Journal Attention Disorders*, 6, 1, S31-S43.

Volkow, N. D., y Swanson, J. M. (2003). Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *American Journal Psychiatry*, 160, 1909-1918.

- Volkow, N. D., Wang, G. J., Ma, Y., Fowler, J. S., Zhu, W., Maynard, L., Telang, F., Vaska, P., Ding, Y. S., Wong, C., Swanson, J. M. (2003). Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *Journal of Neuroscience*, 23, 11461–11468.
- Westerink B. (1979). Further studies on the sequence of dopamine metabolism in the rat brain. *European Journal Pharmacology*. 56, 313-322.
- Westerink B. (1985). Sequence and significance of dopamine metabolism in the rat brain. *Neurochemistry International*. 7, 221-227.
- White, N.M. (1989). Reward or Reinforcement: what's the difference. *Neuroscience Biobehavior Review*, 13: 181-186.
- White, N.M. (1997). Mnemonic functions of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*. 7, 164-169.
- Wickelgren, I. (1997). Getting the brain's attention [news]. *Science*, 278, 35–37.
- Wise, R. A. (1982). Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. *Behavior Brain Science*, 5, 39-87.
- Wise, R. A. (1985). The anhedonia hypothesis: Mark III. *Behavioral and Brain Sciences*, 8, 178–186.
- Wise, R. A. (1991). Neuroleptic-induced anhedonia: Recent studies. In C. A. Tamminga & C. S. Schulz (Eds.), *Schizophrenia research. Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology* 1, 323–331.
- Wise, R. A. (1996). Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annual Review of Neuroscience*, 19, 319–340.
- Wise, R. A. (1998). Drug-activation of brain reward pathways. *Drug & Alcohol Dependence*, 51(1-2), 13–22.
- Wise, R. A., & Dawson, V. (1974). Diazepam-induced eating and lever pressing for food in satiated rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 86(5), 930–941.
- Wise, R. A., Spindler, J., deWit, H., & Gerberg, G. J. (1978). Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: Pimozide blocks reward quality of food. *Science*, 201(4352), 262–264.
- Wise, R. A. & Colle, L. (1984). Pimozide attenuates free feeding. "Best scores" analysis reveals a motivational deficit. *Psychopharmacology*; 84, 446-451.
- Wise, R. A. & Raptis, L. (1986). Effects of naloxone and primozide on initiation and maintenance measures of free feeding. *Brain Research*; 368, 62-68.

Wise, R. A. & Bozarth, M.A. (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Review*, 94, 469-492.

Wise, R. A. Rompré, P.P. (1989). Brain dopamine and reward. *Annual Review Psychology*, 40, 191-225.

Wood, P.L., Altar, C.A. (1988). Dopamine release in vivo from nigrostriatal, mesolimbic, and mesocortical neurons: Utility of 3-methoxytyramine measurements. *Pharmacology Review*. 40, 163-187.

Young, A. M., Ahier, R. G., Upton, R. L., Joseph, M. H., & Gray, J. A. (1998). Increased extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat during associative learning of neutral stimuli. *Neuroscience*, 83(4), 1175-1183.

## ANEXO 1

Tabla 2. Estadística de resultados de los parámetros libres (s y b) de los días de administración de droga.

DROGA DOSIS	SENSIBILIDAD				SESGO			
	MEDIA EXP1	DS EXP1	MEDIA EXP2	DS EXP2	MEDIA EXP1	DS EXP1	MEDIA EXP2	DS EXP2
NH05	0.98106	0.06169	0.93696	0.05717	-0.02837	0.05213	-0.05132	0.04166
VH05	1.02317	0.059	0.95782	0.03574	-0.03524	0.08699	-0.05716	0.04715
H05	1.01372	0.02184	0.96589	0.03286	-0.02226	0.07565	0.00204	0.06321
NH10	1.10454	0.02638	0.94689	0.02092	-0.01266	0.07083	-0.03949	0.05342
VH10	1.12124	0.02023	0.96749	0.05529	-0.01267	0.027	-0.05264	0.04149
H10	1.07617	0.11974	0.93804	0.02716	0.05615	0.09488	-0.04753	0.07763
NM5	1.16404	0.0749	0.90956	0.04522	-0.00253	0.03609	-0.00902	0.05151
VM5	1.11114	0.1255	0.89842	0.01131	-0.07229	0.08693	-0.04467	0.07496
M5	1.0918	0.08882	0.8812	0.02825	-0.0192	0.10103	-0.0676	0.08677
NM10	1.09716	0.05724	0.92473	0.05514	-0.01175	0.01987	-0.01227	0.04124
VM10	1.11814	0.03362	0.93304	0.05232	-0.04195	0.06662	-0.06471	0.0677
M10	1.14076	0.09658	0.84416	0.0913	0.04868	0.04479	0.05364	0.05461

