



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas
Departamento de Ciencias Ambientales
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Auto-administración libre versus operante de alcohol: efectos sobre la tasa de respuesta, peso corporal, consumo de alimento y líquidos en ratas.

Tesis

que para obtener el grado de

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

presenta

Eder Javier Espinoza Becerra

Comité tutorial

Dr. Félix Héctor Martínez Sánchez (Director)

Dra. Eliana Barrios de Tomasi

Mtro. Sergio Meneses Ortega

Guadalajara, Jalisco

Diciembre de 2011

A mi esposa, con todo mi amor

A mis padres y a mis abuelos

A Julio, Mayte y Valeria

Agradecimientos

En especial al **COECyTJAL**, en parte este trabajo fue posible gracias a su apoyo al proyecto no. PS-2009-542.

Dr. Héctor:

Por su ejemplo como persona y como investigador, por guiarme durante estos dos años, por su apoyo, paciencia y por inculcarme el gusto por el análisis experimental de la conducta.

A la Dra. Eliana y al Mtro. Sergio:

Gracias por su dedicación a este trabajo, sus orientaciones, consejos y observaciones.

A la Dra. Marisela y al Dr. Felipe:

Por su disposición a participar en la revisión de esta tesis.

A Paola, Susana, Minerva, Nayamin, Marai, Ana, Ángeles, Vanesa, Juan, Ricardo y Andrés:

Por todo lo que aprendí de cada uno de ustedes, los extrañaré.

A Idania, Saraí, Iris, Ray y Juanpablo:

Por el espacio y tiempo que compartimos, por su amistad y confianza.

Al CONACyT:

Por la beca otorgada.

Índice

| | |
|---|------|
| Introducción | 1 |
| Conducta operante | 2 |
| Programas de reforzamiento..... | 4 |
| Programas de razón..... | 4 |
| Técnica de replicación | 6 |
| Ingesta de alcohol en ratas | 8 |
| Modelos experimentales de auto-administración de alcohol | 11 |
| Razón fija y alcohol | 12 |
| Inducción al consumo de alcohol | 13 |
| Alcohol y alimentación | 15 |
| Neurobiología de la recompensa | 18 |
| Metabolismo del alcohol | 22 |
| Reporte experimental | 23 |
| Planteamiento del problema | 24 |
| Objetivo | 25 |
| Hipótesis | 25 |
| Variables independientes | 26 |
| Variables dependientes | 26 |
| Método | 27 |
| Aparatos y materiales..... | 27 |
| Procedimiento..... | 28 |
| Diseño experimental | 31 |
| Resultados grupos reforzados con alimento | 33 |
| Resultados grupos reforzados con agua ó alcohol alternados | 53 |
| Discusión | 74 |
| Referencias bibliográficas | 92 |
| <u>Apéndice</u> | 98 |
| Estudio exploratorio | I |
| Gráficas..... | III |
| Resultados estudio exploratorio | VIII |
| Discusión estudio exploratorio | XII |

Resumen

Estudios previos han demostrado que el requerimiento para acceder a la ingesta de alcohol en ratas es determinante al momento de evaluar sus efectos. La literatura muestra principalmente mediciones de los patrones de consumo en modelos de auto-administración libre (sin restricción) o bien, los efectos sobre la tasa de respuesta en modelos de auto-administración operante (p.ej., presionar una palanca por alcohol). Sin embargo, la comparación de los efectos sobre la tasa de respuesta, consumo de alimento, líquido y peso corporal en auto-administración de alcohol libre versus operante ha recibido menor atención. Con esta base evaluamos los efectos del consumo de alcohol bajo ambos modelos de auto-administración (operante versus libre acceso). Con este propósito 18 ratas fueron asignadas a uno de tres grupos ($n=6$ cada grupo). Un grupo de ratas con restricción de agua ($n=6$) fue reforzado con alcohol (grupo operante-alcohol) y la comida estuvo disponible todo el tiempo después de la sesión experimental. Otro grupo con restricción de comida con todos los sujetos teniendo libre acceso al alcohol fuera de la caja experimental fueron reforzados con comida (grupo libre acceso-alcohol). Solo la mitad de los sujetos de cada grupo recibieron un procedimiento de inducción de alcohol. Con esta finalidad, se estableció un programa de reforzamiento de Razón Fija (RF11) durante 10 días consecutivos y posteriormente se introdujo un procedimiento de inducción al alcohol hasta llegar al 10% v/v bajo el programa de auto-administración correspondiente a cada grupo durante 10 días. Enseguida, los sujetos fueron reforzados con alcohol 10% v/v o comida durante 10 días, seguidos de 15 días de reforzamiento con agua sin alcohol o comida. El experimento terminó después de que este ciclo alcohol-no alcohol fuera repetido dos veces más. Se esperaba una menor tasa de respuesta, un menor consumo de comida y alcohol y un incremento en el peso corporal para ambos grupos experimentales en comparación con un grupo control. El procedimiento permitió comparar los efectos conductuales de la auto-administración de alcohol en libre acceso versus auto-administración operante.

Abstract

Previous studies have shown that when evaluating effects of alcohol on behavior the requirement for access to alcohol intake is a determining factor in rats. The reports mainly shows measures of consumption patterns under free self-administration models (unrestricted) or the effects on response rate using models of operant self-administration (press a lever for alcohol). However, comparing the effects on response rate, consumption food, fluid and body weight of operant versus free self-administration of alcohol in rats has received less attention. On this basis, we evaluate the effects of alcohol consumption using both models of self-administration (operant *versus* free access) on the response rate, water and alcohol consumption, body weight and food intake. For this purpose, eighteen rats were assigned to one of three groups ($n = 6$ each group). A water-restricted group was reinforced with alcohol (alcohol-operant group) and food was available all the time after experimental session. In a food-restriction group, all subjects having free-access to alcohol outside of experimental box were reinforced with food (alcohol free-access group). Only the half of subjects on each group received an alcohol-induction procedure. A fixed ratio (FR11) schedule was introduced during 15 days (baseline) followed by an induction to alcohol procedure until reach 10% v/v under the self-administration model of each group during 10 days. Followed by 15 days of water or food reinforcement repeating two times this alcohol, no-alcohol cycle to finish the experiment. Additionally, three subjects reinforced with food and three subjects reinforced with water never exposed to alcohol, served as control group. A lower rate response, lower consumption of alcohol and food and increase of body weight for both experimental groups as compared to control group was expected. The procedure allowed to compare the behavioral effects of oral alcohol free self-administration versus operant self-administration.

Introducción

Se han desarrollado modelos experimentales para el estudio de consumo de alcohol en ratas que permiten determinar el impacto de dicho consumo en los organismos. Los modelos de auto-administración y los de condicionamiento de lugar o de sabor son ejemplos de su uso (Cunningham, Filder, y Hill, 2000). Para cada uno de estos modelos el requerimiento suele ser diferente, ya que en algunos de ellos los sujetos tienen la opción de elegir entre la solución alcohol y agua, en otro modelo la única fuente de fluido para el sujeto es la solución alcohol y también existen modelos de condicionamiento operante donde el sujeto tiene que presionar una palanca para acceder a la solución alcohol (Kamenetzky y Mustaca, 2005). El tipo de requerimiento que se impone al sujeto para acceder al alcohol es determinante cuando se evalúan los efectos de su consumo (p. ej., efectos conductuales, fisiológicos, emocionales, sociales).

Los procedimientos de auto-administración de alcohol en ratas son considerados como útiles herramientas pre-clínicas para la evaluación de los efectos farmacológicos de nuevos medicamentos así como para estudiar la etiología del abuso de la ingesta alcohol y procesos de adicción (Carnicella, Yowell y Ron, 2011)

La utilización de modelos operantes permite conocer los efectos de determinada sustancia sobre la tasa de respuesta y normalmente se utilizan programas de reforzamiento intermitente ya que la tasa de respuesta que producen es alta y estable (Catania, 1968), lo que permite conocer la forma en que la sustancia administrada actúa evaluando las variaciones de la tasa de respuesta.

Los modelos de auto-administración en la propia caja-hogar han sido utilizados para evaluar la preferencia de los sujetos eligiendo entre dos sustancias o la modificación en los niveles de consumo en acceso continuo y libre (Kamenetzky y Mustaca, 2005).

Conducta operante

Se han distinguido dos tipos de conducta: la conducta respondiente que está relacionada con un estímulo provocador (los estímulos del ambiente provocan las respuestas) y la conducta operante que está determinada por sus consecuencias. Las respuestas son emitidas en ausencia de un estímulo provocador identificable y son reforzadas por estímulos ambientales que provocan un aumento en la probabilidad de que dicha conducta se repita. Dicho estímulo ambiental es llamado reforzador (Millenson, 1967; Skinner, 1938).

Para fortalecer las respuestas de un organismo se ha utilizado el modelo de fortalecimiento operante. Millenson (1967) ha señalado que este modelo se define con base en dos factores: a) el sujeto debe estar emitiendo una respuesta operante en una tasa mayor a cero y debe existir un reforzador apropiado; y, b) la respuesta debe ser seguida por el reforzador; estos factores tienen como resultado un incremento en la tasa de respuesta, la formación de un circuito de respuesta que se repite y por lo tanto una forma de estereotipia en la conducta.

Para conseguir que un sujeto emita la respuesta deseada por el experimentador se utiliza el procedimiento de moldeamiento que permite reducir la topografía de la respuesta. Para lograrlo se utiliza el reforzamiento diferencial, esto es, reforzar solo algunas de las respuestas emitidas permitiendo el reforzamiento

selectivo y la extinción de las respuestas no deseadas (Catania, 1968). En experimentos con ratas el moldeamiento permite que la conducta se acerque gradualmente a presionar la palanca. Cuando la rata es colocada en una caja experimental muestra una conducta exploratoria (p. ej., huele las esquinas de la caja y el platillo, se acicala, permanece inmóvil y eventualmente presiona una palanca) el experimentador debe reforzar gradualmente aquellas respuestas que se acerquen a presionar la palanca y no reforzar las que se alejen de esta conducta logrando que la conducta de presionar la palanca aumente en frecuencia (Martínez, 2002).

Existen reforzadores positivos que producen un aumento en la tasa de respuesta cuando son proporcionados (p.ej., comida, agua, calor, sexo, azúcar, estimulación intracraneal) y reforzadores negativos que producen un incremento en la tasa de respuesta cuando son retirados (p. ej., una descarga eléctrica). Para aumentar la eficacia del reforzador y mantener un nivel estable de motivación del organismo se utiliza la reducción de la disponibilidad de alimento cuando los sujetos son reforzados con alimento y una reducción en la disponibilidad de agua en el caso de los sujetos reforzados con agua, este procedimiento de reducción es llamado privación (Catania, 1968; Holland y Skinner, 1990; Martínez, 2002).

Martínez (2002) describió el experimento típico de condicionamiento operante que está diseñado para el análisis de la conducta intra-sujeto. Es necesario un organismo motivado, una caja experimental que cuente con un espacio donde se suministre el reforzador, una palanca y un sistema para registrar el número de veces que la palanca es presionada. Para obtener el reforzador es necesario que el sujeto presione la palanca. El sujeto es expuesto continuamente

a la condición experimental con la finalidad de conocer la intensidad de la conducta, la cual se puede determinar por el número de respuestas que un sujeto emite en cierto tiempo. Existen otras medidas como la latencia, amplitud y duración de la respuesta que son usadas de manera menos frecuente.

Programas de reforzamiento

Se ha identificado como reforzamiento continuo al procedimiento donde una respuesta es siempre seguida por un reforzador y reforzamiento intermitente cuando una respuesta es seguida solo ocasionalmente por un reforzador. Con base en el reforzamiento intermitente se han desarrollado programas de reforzamiento donde se especifica el requerimiento para que el reforzador sea suministrado al sujeto (p.ej., número de respuestas, tiempo entre respuestas). Cada programa de reforzamiento produce efectos diferentes sobre la tasa y patrón de respuesta, el experimentador elige que tipo de programa de reforzamiento es el adecuado para el experimento dependiendo de su interés particular (Domjan, 2003; Whaley y Malott, 1969).

Programas de razón

En un programa de razón fija (RF) se especifica un número constante de respuestas requeridas para que el reforzamiento sea proporcionado. El número de respuestas es fijo entre un reforzador y otro. Los programas RF tienen como patrón característico una pausa después de la entrega de cada reforzador, seguida de una tasa de respuesta constante hasta que el siguiente reforzador es entregado (Catania, 1968; Holland y Skinner, 1990; Domjan, 2003).

Catania (1968) identifica la medición de la conducta bajo un programa RF con tres variables: a) distribución temporal de las respuestas; b) fuerza de las respuestas; y, c) precisión en la tarea. Conforme el valor de la razón fija aumenta por lo general se produce un incremento de la pausa post-reforzamiento (Felton y Lyon, 1966). La fuerza de las respuestas en un programa RF se caracteriza por un notable aumento de las respuestas no reforzadas en comparación con las respuestas reforzadas, lo cual puede tener una función de discriminación de la propia conducta del sujeto (Mintz, 1962). La precisión de la tarea se refiere a como una conducta es mantenida con mayor precisión bajo un programa de reforzamiento intermitente en comparación con un programa de reforzamiento continuo (Fester, 1958).

De acuerdo con Whaley y Malott (1969) un programa de razón fija se caracteriza por producir una tasa de respuesta alta y estable y una pausa después de cada reforzamiento que dependerá del valor de la razón (un valor grande de RF genera una pausa post-reforzamiento mayor, un valor pequeño producirá una pausa menor).

Existen otros programas de reforzamiento simples en los cuales el requisito de respuesta por reforzador cambia, por ejemplo en el programa de razón variable (RV) el número de respuestas entre un reforzador y otro cambia, por ejemplo en un programa de RV10 se utiliza un promedio de 10 respuestas para que el sujeto sea reforzado, algunas veces el sujeto tendrá que responder diez veces, algunas veces el requisito será menor de diez respuestas y algunas otras será mayor de diez, la característica principal de los programas RV es una tasa de respuesta alta y estable sin pausa post-reforzamiento. Se han utilizado programas en donde el

tiempo es el requerimiento para que el reforzador sea proporcionado, el número de respuestas no importa basta con una respuesta una vez cubierto el tiempo designado por el programa. En los programas de intervalo fijo (IF) el tiempo requerido entre un reforzador y otro es fijo, en los de intervalo variable (IV) el tiempo requerido entre reforzadores es variable (Catania, 1968; Martínez, 2002; Schoenfeld, Cumming y Hearst, 1956).

Utilizando el condicionamiento operante se han desarrollado modelos experimentales con los que se pueden estudiar diversos fenómenos como patrones de consumo, efectos conductuales del estrés, formas de comunicación, agresión y la relación entre el uso de drogas y efectos en la conducta entre otros. En el campo de la farmacología conductual se han utilizando programas de reforzamiento para conocer el efecto de la administración de una droga, primero se establece una línea base de la conducta del sujeto, ya que los programas de reforzamiento simple producen tasas de respuesta altas y estables, enseguida se administra la droga y se observan sus efectos directamente en la variación de la tasa de respuesta (Sidman, 1959; Martínez, 2002).

Técnica de replicación

Dentro de los diseños univariados multicondicionales existen aquellos que presentan más de dos condiciones experimentales, generalmente solo se explora una variable independiente, sirven para demostrar de forma certera los efectos que provoca la variable independiente sobre la variable dependiente. Este tipo de diseños son denominados “reversibles A-B-A”, de acuerdo con Ferster y Skinner, 1957 (citado en Castro, 1980) el objetivo de estos diseños es establecer una línea base, incluir una variable independiente y retornar de nuevo a la línea base, de

esta manera el organismo es su propio control. En el análisis experimental de la conducta este tipo de diseños es común y han sido ampliamente utilizados, el principal objetivo de la reversión de condiciones es observar que los cambios observados en la variable dependiente durante la condición B es ocasionado por la variable independiente y no por otro tipo de variables, un objetivo secundario es evaluar los efectos residuales retardados que ejerce la variable independiente sobre la variable dependiente (Castro, 1980).

De acuerdo con Sidman (1960) otro de los diseños reversibles es el llamado "A-B-A-B". La técnica más simple de replicación es la repetición de un experimento por el mismo investigador. Puede llevarse a cabo repitiendo el experimento con nuevos sujetos (entre-grupos ó entre-sujetos) o haciendo observaciones repetidas de los mismos sujetos bajo cada una de las condiciones experimentales (intra-grupo o intra-sujeto). La replicación de datos individuales permite una evaluación directa de la confiabilidad y generalización de un fenómeno.

El propósito de la replicación entre-sujetos es determinar si las variables no controladas o desconocidas pueden ser lo suficientemente capaces de prevenir la repetición exitosa. Con la repetición entre-sujetos cada experimento adicional incrementa la representatividad de los resultados. La replicación de un experimento con dos sujetos establece una mayor generalidad para los datos entre los individuos de una población que una replicación con dos grupos de sujetos en los que datos individuales han sido combinados. Cada demostración de que un fenómeno conductual es independiente de variables que pueden ser consideradas como factores importantes sirve para acrecentar la generalidad y confiabilidad de un fenómeno.

Con la replicación intra-sujeto se puede lograr manipular repetidamente la conducta de un sujeto de una manera consistente y de esta forma asegurar que el fenómeno presentado es real y el experimentador tiene las variables relevantes bajo control. En una serie de manipulaciones a un solo sujeto la posible casualidad decrementa rápidamente con cada replicación exitosas. La replicación intra-sujeto tiene la característica de eliminar la variabilidad entre-sujeto como factor en la evaluación de los resultados experimentales. Los procedimientos estadísticos de grupo operan contra la variabilidad entre-sujeto de la línea base, en la replicación intra-sujeto no se produce este tipo de errores pues opera solo sobre la variabilidad de la línea base intra-sujeto.

Las líneas-base que sirven como fundamento para la replicación intra-sujeto no implican necesariamente constancia o simplicidad, una línea base puede ser constantemente cambiante.

Ingesta de alcohol en ratas

Las ratas han sido sujetos de estudio de laboratorio pues tienen características que las hacen fácilmente manipulables, su mantenimiento es económico, y pueden ser alojadas individual o grupalmente (Galli, 2005; citado en Martínez y Gómez, 2009). Estas características facilitan su utilización para estudiar diferentes variables (p. ej., patrones de consumo, administración de sustancias, manipulación genética, etc.). Utilizar ratas para estudios de consumo de alcohol tiene como beneficio controlar variables que en experimentos sobre consumo de alcohol con humanos es difícil controlar (p. ej., dieta, condiciones de alojamiento y previa exposición al alcohol). Se han hecho manipulaciones genéticas para controlar la preferencia hacia el alcohol y se han utilizado para estudiar cambios a

nivel comportamental, neuroquímico y de preferencia por el consumo (Mustaca y Kamenetzky, 2006).

Algunos de los fenómenos estudiados están relacionados con el desarrollo de tolerancia y los síntomas de retirada. Spanagel y Höltner (1999) realizaron diversos estudios con ratas administrándoles alcohol a largo plazo seguidas de retiradas de alcohol y encontraron que la fase siguiente al retiro se caracterizó por un aumento en el consumo y preferencia de alcohol ocasionando una pérdida de control en el patrón de consumo, durante esta fase observaron síntomas físicos de retirada como un aumento en la actividad locomotora y un decremento en la temperatura corporal, los animales también mostraron síntomas del síndrome psicológico de retirada como hiper-reactividad, irritabilidad y ansiedad. Estos autores también señalaron cambios en los patrones de consumo (P. ej., incrementaba el consumo durante la fase de luz comparado con el consumo en condiciones basales).

También se han realizado estudios sobre aspectos motivacionales en tareas en las que los sujetos deben trabajar por alcohol, aun cuando no se encuentren en condiciones de hambre o sed (Sinclair, 1974). Por ejemplo, Juárez y Barrios de Tomasi (1999) analizaron las diferencias en patrones de ingesta de alcohol entre ratas macho y hembra bajo condiciones de consumo voluntario y forzado. Con ese propósito expusieron a grupos de ratas a diferentes condiciones de acceso al alcohol: a) consumo forzado; b) acceso libre a alcohol y agua; c) acceso periódico a alcohol y agua; y, d) acceso periódico con libre acceso a alcohol y una solución azucarada. Sus datos no mostraron diferencias entre sexos en el volumen consumido de alcohol bajo ninguna de las condiciones; en la condición de acceso

libre a alcohol y agua el consumo fue más alto. Estos autores atribuyeron este resultado a la exposición previa de los sujetos a la solución alcohol. La ingesta de líquidos ocurrió en mayor medida en la fase de oscuridad confirmando los resultados reportados por Gill, Amit y Smith (1996), aunque las hembras mostraron una distribución mayor de su ingesta a lo largo del día en comparación a las ratas macho (Juárez y Barrios de Tomasi, 1999).

Gill, Amit y Smith (1996) han señalado que el patrón de consumo de alcohol en las ratas se distribuye a lo largo del día igual que el patrón del consumo de agua y que no separan el consumo de alcohol de los patrones normales de consumo de alimento. Por otro lado, Cunningham, Filder y Hill (2000) afirman que cuando las ratas tienen como única fuente de fluido alcohol las ratas lo beben durante lapsos cortos y espaciados, lo cual no produce niveles apreciables de alcohol a nivel cerebral.

Según Larue-Achagiotis, Poussard y Louis-Sylvestre (1990) para mantener el balance de agua de su organismo, las ratas que tienen acceso a la solución alcohol como única fuente de fluido beben en pequeñas cantidades ya que el sistema regulador de fluidos, la regulación calórica y la capacidad para el metabolismo del alcohol son afectados. Kamenetzky y Mustaca (2005) han identificado tres etapas en el desarrollo de patrones de consumo de alcohol en ratas: a) etapa de adquisición, la cual se desarrolla en las primeras dos semanas de exposición, el consumo es exploratorio y por lo tanto impredecible; b) etapa de consumo controlado, la ingesta se vuelve estable (Wolffgram, 1990); y, c) la pérdida de control en la ingesta de alcohol ocurriendo aproximadamente a los seis meses de consumo y donde ya es posible observar conducta adictiva.

Modelos experimentales de auto-administración de alcohol

De acuerdo con Tabakoff y Hoffman (2000) se han desarrollado varios modelos de auto-administración para el estudio de la ingesta de alcohol en ratas, que han servido para medir los efectos de diversas variables sobre el consumo de alcohol. Cunningham, Filder y Hill (2000) han revisado algunos de los modelos empleados para estudiar la auto-administración de alcohol bajo diferentes preparaciones experimentales. Uno de estos modelos fue diseñado para estudiar patrones de consumo de alcohol, en donde los sujetos tienen acceso ilimitado o limitado a lo largo del día pero siempre dentro de su caja-hogar; otro modelo está dirigido al estudio de la preferencia usando el alcohol como una de las opciones a elegir con procedimientos de 2 ó 4 opciones; un tercer modelo es el llamado “punto de no retorno” que es cuando se produce la pérdida de control en el consumo de alcohol y se genera conducta adictiva; y un último modelo en el que se analizan los efectos de la privación de alcohol y su relación con comportamientos de recaída y modificación de patrones de ingesta.

Dentro de los modelos de auto-administración de alcohol se encuentran también los de condicionamiento operante y estudian la motivación para obtener alcohol. El experimentador determina el requisito de respuesta para obtener una cierta dosis, la rata tiene que trabajar (p.ej., presionar una palanca) por alcohol (Vacca, Serra, Brunetti, Carai, Samson, Gessa y Colombo, 2002). Bajo estas condiciones el sujeto tiene que presionar la palanca un número determinado de veces o después de un tiempo para producir la presentación del alcohol (Meish y Thompson, 1973). Estos modelos han arrojado resultados que sugieren que la ingesta de alcohol se mantiene debido a sus efectos reforzantes.

Hyttiä y Sinclair (1989) realizaron un experimento que demostró que un grupo de ratas ingenuas aprendieron a trabajar por alcohol sin recurrir a ningún moldeamiento ni restricciones de hambre o sed. En su estudio tres ratas de la cepa *alcohol accepting* fueron colocadas en cajas experimentales con dos palancas disponibles con las que podían elegir entre una solución de alcohol 10% ó agua; sus resultados mostraron que el número de respuestas por alcohol incrementó a partir del octavo día mientras el consumo de agua fue decreciendo. Los autores concluyeron que las ratas aprendieron a trabajar por alcohol.

Razón fija y alcohol

Ritz, George, y Meish (1989) realizaron un experimento para evaluar la efectividad del alcohol como reforzador utilizando ratas de la cepa ALKO (*alcohol accepting*) y ratas *Sprague-Dawley*. Con esa finalidad se compararon los efectos de la selección y del tamaño de la razón fija, variando el requerimiento de la razón fija y el porcentaje de alcohol demostrando que el factor biológico influye en la conducta de ingerir alcohol. Las ratas *alcohol accepting* utilizando 8, 16 y 32% de alcohol aumentaron su tasa de respuesta bajo una RF8 pero cuando el valor de la razón fija incrementó a RF16 y RF32, la tasa de respuesta decreció ligeramente. En comparación las ratas de la cepa *Sprague-Dawley* tuvieron una tasa de respuesta mayor en los requerimientos RF8, RF16 y RF32. Estos datos sirvieron como soporte para concluir que estos porcentajes de etanol funcionaron como reforzadores para ambas cepas. Sin embargo, bajo ninguna de las condiciones examinadas las ratas *alcohol accepting* consumieron más alcohol que

las *Sprague-Dawley*. Con esta evidencia se asume que la genética y el tamaño de la razón fija son determinantes en el consumo de alcohol.

Meish y Thompson (1973) ya habían documentado que el valor de la razón fija es determinante en la ingesta de alcohol. Estos autores utilizaron ratas de la cepa *Sprague Dawley*, usando alcohol al 8% como reforzador e incrementando gradualmente el valor de la razón fija. Comparando entre ratas privadas de alimento y ratas saciadas encontraron que en las ratas privadas de alimento aumentó la tasa de respuesta por alcohol siendo mayor el aumento en el valor RF16. En contraste, hubo una reducción en la tasa de respuesta bajo la condición de saciedad de alimento.

Inducción al consumo de alcohol

Por lo general las ratas suelen ser selectivas en la elección de alimento o bebidas. Esta selectividad es benéfica para la supervivencia de estos sujetos ya que no tienen los mecanismos para la expulsión de alimentos nocivos una vez ingerida (p.ej., vómito). Las ratas son muy cautas para la ingestión de alimentos nuevos en su dieta. Por ejemplo, cuando las ratas son expuestas al alcohol por primera vez no consumen grandes cantidades, pues cuando un sabor es nuevo suelen probarlo y si no les producen efectos post-ingestivos negativos proceden a ingerirlo. Además, se han observado tres problemas principales al trabajar con auto-administración de diversas drogas en animales: a) el sabor aversivo; b) el retraso en el inicio de los efectos a nivel del sistema nervioso central y c) el consumo de bajas cantidades de la solución. Por esta razón, se han utilizado procedimientos para inducir el consumo de un sabor o alimento nuevo, por ejemplo, se puede emplear un procedimiento de inducción iniciando con una

concentración baja de alcohol y gradualmente se va incrementando el porcentaje o volumen de alcohol diluido en agua. (Cunningham, Filder y Hill, 2000; Meish, 2001).

Veale y Myers (1969) desarrollaron un modelo para inducir a las ratas a consumir altos volúmenes de alcohol. Realizaron un experimento en el que evaluaron como se afectaba el consumo de alcohol cuando se sometía a los sujetos a una condición de consumo forzado de alcohol en comparación con sujetos a los cuales se les exponía gradualmente al alcohol en una secuencia gradual del 3% al 30%. Encontraron que en sujetos expuestos al alcohol sin tener un proceso de inducción bebieron una cantidad menor de la solución alcohol en comparación con sujetos a los que la exposición al alcohol fue gradual. Los sujetos que se expusieron a la inducción bebieron una cantidad mayor de alcohol 12% en comparación con el consumo de agua. En otro procedimiento, se mezcla el alcohol con sacarosa empezando con un alto porcentaje de azúcar y un bajo porcentaje de alcohol, después se va reduciendo el porcentaje de azúcar y aumentando el de alcohol progresivamente hasta que se elimina el azúcar, sin embargo, existen estudios que sugieren que utilizar sacarosa o sacarina puede interferir con la absorción y metabolismo del alcohol (Cunningham, Filder y Hill, 2000; Roberts, Heyser y Koob, 1999; Slaweck y Samson, 1997).

Simms, Bito-Onon, Chatterjee y Bartlett (2010) en un estudio acerca de la auto-administración de alcohol 20% utilizando una inducción al etanol diferente a la realizada con azúcar, utilizaron ratas de la cepa *Long-Evans* demostrando que sujetos que tuvieron auto-administración de alcohol 20% intermitente (tres días por semana durante la inducción) consumieron significativamente más alcohol que

aquellos sujetos a los cuales se les reforzó con alcohol 10% a los cuales se les indujo al alcohol utilizando el procedimiento de azúcar, incluso demostraron diferencias significativas en el mismo parámetro con un grupo reforzado también con alcohol 20% pero la exposición al etanol durante la inducción fue diaria. Los resultados advierten que las ratas pudieron ser entrenadas para responder por alcohol 20% como reforzador sin la necesidad de utilizar el procedimiento de azúcar ya que los autores reportaron un consumo alto de alcohol que fue mantenido durante varias semanas, así como altos niveles de concentraciones de alcohol en sangre.

Carnicella, Yowell y Ron (2011) utilizaron ratas de la cepa Long-Evans y las entrenaron para auto-administración de alcohol 20% en modelo operante, incrementaron el porcentaje de alcohol de 2.5 a 60% después de que las ratas fueron habituadas al alcohol en cajas-habitación. Estos autores reportaron una adaptación de los sujetos en nivel de consumo y patrón de respuesta conforme el porcentaje de alcohol se fue incrementando para obtener un nivel constante de alcohol en la sangre. Al incrementar el porcentaje de alcohol encontraron que el número de veces que presionaron la palanca y la entrega de alcohol en el platillo incrementó gradualmente en las concentraciones de 2.5 a 10%, después decreció gradualmente en las concentraciones de 20 a 60%.

Alcohol y alimentación

En humanos, el consumo de alcohol se presenta alrededor de los consumos de alimento, algunos autores han sugerido que tanto las acciones farmacológicas inmediatas como la energía generada por el metabolismo del alcohol pueden modificar los patrones de ingesta de alimento, el alcohol suprime

la oxidación de ácidos grasos, incrementa la termogénesis a corto plazo y activa varios sistemas periféricos y neuroquímicos que participan en la regulación del apetito, por ejemplo, los efectos inhibitorios de la leptina, del péptido glucagon tipo 1 y de la serotonina, así como incrementos de GABA, opioides endógenos y neuropéptido Y (Yeomans, Caton y Hetherington, 2003).

Lieber (1991) sugirió que el alcohol puede ser considerado como alimento pues tiene un alto aporte energético y en varias sociedades el consumo de alcohol está considerado parte del suministro básico de alimentación. En Personas que consumen alcohol la entrada de calorías que no provienen del alcohol disminuyen mientras que la entrada de calorías aportadas por el alcohol incrementa, se ha sugerido que entre el 15 al 41% de calorías aportadas por el alcohol sustituyen la entrada de calorías aportadas por otras fuentes. Se considera que el alcohol es un macronutriente que aporta 7 kCal/gr, no tiene capacidad de almacenamiento en comparación con las grasas y los carbohidratos, es por eso que tiene prioridad en la oxidación. Estas propiedades, sus efectos farmacológicos y energía generada al metabolizarlo, son factores que afectan la ingesta de comida. La acción farmacológica del alcohol a corto plazo aumenta los consumos de alimento (Gruchow, Sobocinski, Barboriak y Scheller, 1985; Lands, 1995; Yeomans, Caton y Hetherington, 2003).

De acuerdo con Yeomans, Caton y Hetherington (2003) el consumo de alcohol en humanos tiene efectos sobre la ingesta de alimento a corto plazo (efecto estimulador del apetito) y a largo plazo (ajuste de ingesta de alimento, incremento leve del apetito). Además estos autores sugieren que en personas con consumo crónico de alcohol los cambios en patrones de alimentación podrían ser

producidos por los efectos dañinos a nivel fisiológico que produce el alcohol más que por efectos directos del alcohol sobre la alimentación.

De acuerdo con Richardson, Rumsey y Read (1990) cuando las ratas tienen como única fuente de fluido una solución de alcohol al 10% disminuye su ingesta de alimento para regular su entrada de energía. En un experimento utilizaron seis ratas macho Wistar con acceso libre a alimento y líquido, dividieron el experimento en tres periodos (a, b y c), en el primero y último el agua estuvo disponible, en el periodo b el líquido disponible fue una solución de alcohol 10%, en dicho periodo hubo un decremento en la ingesta de líquido y alimento, en el periodo c no se encontraron diferencias significativas en los consumos comparado con el periodo a. En los tres periodos el incremento de peso no fue significativamente diferente aunque en el periodo b éste incremento fue menor.

Por otro lado, Mendelson y Mello (1964) (citado en Gill, Amit y Smith, 1996) no reportaron regulación calórica en animales forzados al consumo de alcohol. Gill, Amit y Smith (1996), realizaron un experimento para evaluar si el consumo de alcohol era causado por necesidad calórica, utilizaron 70 ratas macho *Long Evans* las cuales se sometieron a un proceso de inducción de alcohol con alimento disponible, enseguida durante 5 días los animales tuvieron acceso libre a alimento y alcohol 10%, por último se llevo a cabo un procedimiento de medición de ingesta de liquido teniendo acceso libre a una solución alcohol 10%, agua y alimento. No se reportó que los sujetos compensen las calorías aportadas por el alcohol mediante una reducción en el consumo de alimento. El consumo de agua y de la solución alcohol ocurre en mayor medida antes o después de la ingesta de alimento que durante el consumo. En roedores que están saciados y que

consumen alcohol voluntariamente parece que la ingesta no es por necesidad calórica.

El estudio del papel que tiene el consumo de alcohol con relación al peso corporal se ha realizado desde tres perspectivas: consumo de alcohol y peso corporal (epidemiológica), alcohol y regulación de apetito (psicofisiológica) y los efectos del consumo de alcohol y gasto de energía (metabólica). Estudios con humanos sugieren que no se reduce su ingesta de alimento por el contenido calórico y entrada de energía que aporta el consumo de alcohol, solo en sujetos alcohólicos se ha observado que la energía que aporta el alcohol se añade al total de energía aportada por la ingesta de alimento (Jéquier, 1999).

Addolorato, Capristo, Greco, Stefanini, Gasbarrini (1998) con el objetivo de evaluar el efecto del consumo de alcohol crónico en humanos sobre la composición corporal y el metabolismo de energía compararon a un grupo de sujetos alcohólicos contra un grupo de bebedores sociales, los autores reportaron un menor peso corporal en los sujetos del primer grupo, además observaron una mayor distribución de grasa en la región abdominal de los sujetos alcohólicos, además encontraron que la entrada de energía proveniente de el consumo de alimento fue mayor en los bebedores sociales. Dichos autores concluyeron que el consumo crónico de alcohol puede afectar el estado nutricional de los sujetos.

Neurobiología de la recompensa

El concepto de recompensa es aplicable a un objeto o incentivo por el cual para recibirlo un organismo trabajará. Un reforzador es cualquier recompensa

natural o estímulo condicionado el cual asociado a una conducta incrementará la probabilidad de que esa conducta se repita (Becker y Meisel, 2007).

Berridge y Robinson (2003) sugirieron que para entender la neurobiología de la recompensa era necesario dividirla en sus componentes psicológicos, tales componentes los identificaron como: a) aprendizaje; b) *liking* y, c) *wanting*, es decir, un organismo aprende que un estímulo es recompensante debido a sus características hedónicas y qué tanto esas características son valoradas o deseadas por el organismo. Entre los sistemas neurales implicados en los cambios neurobiológicos asociados con el aprendizaje están el cortex orbitofrontal, el cortex cingulado y la amígdala, estos sistemas neurales son activados por estímulos recompensantes.

Drogas y circuito de recompensa

El alcohol produce sus efectos reforzantes a través de su acción en el sistema mesolímbico dopaminérgico, se ha sugerido que dicho sistema es responsable de componentes motivacionales, contextuales, afectivos y emocionales del comportamiento (March y Miranda Morales, 2009). La evidencia experimental muestra que los elementos del sistema de recompensa que han sido claramente identificables son el sistema dopaminérgico mesolímbico, sus aferencias hacia núcleo accumbens y sus aferencias locales gabaérgicas (Wise, 1998).

De acuerdo con Wise (1998) existen inputs al sistema mesolímbico dopaminérgico que pueden regular la recompensa de drogas a través de modular la activación mesolímbica, una fuente de estos inputs es la retroalimentación

gabaérgica desde el núcleo accumbens, otra fuente importante de inputs al circuito de recompensa son las aferentes glutamatérgicos hacia neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, la cual recibe inputs de la corteza prefrontal medial, de la amígdala y del pedúnculo pontino. El núcleo accumbens recibe inputs de las mismas fuentes límbicas y del hipocampo. Se ha observado que la estimulación eléctrica en cualquiera de esas áreas es recompensante para los organismos.

El área tegmental ventral también recibe inervación serotoninérgica, la manipulación de la activación neural serotoninérgica parece modular la función recompensante. También se han identificado proyecciones noradrenérgicas desde el locus coeruleus hacia el área tegmental ventral y hacia el núcleo accumbens, se ha observado que la función noradrenérgica parece tener alguna habilidad para modular la función recompensante (Wise, 1998).

Van Erp y Miczek (2007) encontraron que los niveles de dopamina tienden a incrementar en anticipación a un acceso al alcohol cuando se han tenido sesiones diarias de ingesta durante un periodo determinado. Otros autores han sugerido que el consumo de alcohol activa el sistema dopaminérgico incrementando los niveles de dopamina en el núcleo accumbens, cortex frontal, en el estriado y amígdala (Imperato y DiChiara, 1986).

DiChiara e Imperato (1988) reportaron incremento de dopamina extracelular en el núcleo accumbens y en el núcleo caudado dorsal debido a la ingesta de drogas de abuso entre las que se encuentra el alcohol, sugieren que aunque las drogas pertenecen a diferentes clases farmacológicas comparten tanto la característica de ser recompensantes en animales y en humanos como el incremento de la concentración dopaminérgica en el sistema dopaminérgico

mesolímbico y de estimular la conducta, esto es, la activación del sistema dopaminérgico puede contribuir a un efecto placentero de recompensa y a un efecto activador motor.

De acuerdo con McKim (2003), March y Miranda-Morales (2009) el consumo de alcohol afecta a varios receptores y neurotransmisores. Cuando los sujetos consumen alcohol se produce un desequilibrio en la neurotransmisión, se altera la interacción de los procesos inhibitorios y excitatorios. Se ha identificado un aumento de la actividad inhibitoria a corto plazo; a largo plazo la actividad excitatoria aumenta y decrecienta la actividad inhibitoria. Cuando el alcohol deja de administrarse después de un periodo de consumo la actividad excitatoria sigue aumentando considerablemente (Valenzuela, 1997).

Los receptores sobre los que influye el consumo de alcohol son el *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) disminuyendo el poder excitatorio del glutamato que es mediador del aprendizaje asociativo, provocando pérdida de memoria y un efecto de hiperactividad cuando el alcohol es retirado después de un largo periodo de consumo; el alcohol actúa en el receptor GABA_A incrementando la inhibición ocasionada por el neurotransmisor GABA lo que contribuye al desarrollo de la tolerancia al alcohol; los efectos reforzantes del alcohol se deben al aumento de la transmisión dopaminérgica en el sistema mesolímbico; también se incrementa la liberación de serotonina afectando emoción y pensamiento, el receptor 5HT_{1A} podría controlar la conducta de consumo de alcohol, el receptor 5HT_{1B} participa en el desarrollo de la tolerancia al alcohol, el receptor 5HT₂ participa en los efectos de recompensa y el 5HT₃ influye en la regulación del consumo de alcohol; se afecta la neurotransmisión de los sistemas opioides implicando efectos fisiológicos que

umentan los efectos de recompensa (Chastain, 2006). Thiele y Badia-Elder (2003) encontraron que el neuropéptido Y funciona como modulador en la ingestión de alcohol, en algunos núcleos del hipotálamo, en la eminencia media y en el núcleo supraquiasmático se incrementan los niveles del neuropéptido Y.

El alcohol puede afectar directamente a esos sistemas de neurotransmisión y la interacción entre dichos sistemas es un factor importante en la expresión de los efectos del consumo de alcohol pues tendrá consecuencias sobre la conducta que estarán directamente relacionadas con la dosis ingerida y con el tiempo de ingestión (Eckardt, File, Gessa, Grant, Guerri, Hoffman, Kalant, Koob, Li y Tabakoff, 1998).

Metabolismo del alcohol

El organismo elimina el alcohol por varios mecanismos metabólicos, las enzimas que participan en el metabolismo del alcohol son: aldehído deshidrogenasa (ALDH), alcohol hidrogenasa (ADH), el citocromo p450 (CYP2E1) y la Catalasa (Zakhari, 2006). De acuerdo con Zakhari (2006) el hígado es el órgano donde se lleva a cabo la mayor parte del metabolismo del alcohol con la participación del estómago sobre todo en el primer paso del metabolismo. En estudios realizados con ratas se ha observado que el total de consumo de alcohol por día, especialmente en sujetos que consumen altas cantidades, es aproximado a la capacidad máxima del organismo para oxidar el alcohol. La ingesta prolongada de alcohol por ratas con preferencia por el alcohol no incrementa la capacidad para oxidar al alcohol (Segovia-Riquelme, Vitale, Hegsted y Mardones, 1956).

REPORTE EXPERIMENTAL

Planteamiento del problema

En los estudios operantes relacionados con el consumo de alcohol, se ha observado que el tipo de programa de reforzamiento (p. ej., el tamaño de la razón), la genética (p. ej., tipo de cepa), efectos farmacológicos (p.ej., térmicos, cardiovasculares, sedativos), la privación (p. ej., parcial o total) o la saciedad pueden ser factores determinantes al considerar la motivación del sujeto para ingerir alcohol (Meish y Thompson, 1973; Ritz, George y Meish, 1989). Por el otro lado, en los modelos de acceso libre continuo y siendo el alcohol la única fuente de líquido se ha encontrado que la genética, la preferencia por el sabor, los efectos farmacológicos y la saciedad son las variables determinantes del consumo de alcohol (Cunningham, Filder y Hill, 2000). Sin embargo, el estudio del rol de otras variables ha arrojado resultados contrastantes como en el caso de la regulación calórica (Cunningham, Filder y Hill, 2000; Gill, Amit y Smith, 1996; Mendelson y Mello, 1964). La motivación y el tipo de requerimiento de acceso son importantes en los patrones de consumo de alcohol y sus efectos sobre la conducta de ingesta de alimento, líquido y de otras respuestas del organismo. Reconociendo esta importancia, los estudios comparando los efectos sobre la auto-administración en libre acceso al alcohol versus una auto-administración en modelo operante parecen constituir una estrategia experimental de relevancia.

Aún no es claro de qué manera el consumo de alcohol afecta la tasa de respuesta, el peso corporal, la ingesta de alimento y líquido cuando el requerimiento para acceder a la ingesta de alcohol es presionar una palanca bajo un programa de reforzamiento y cuando el acceso al alcohol no tiene ninguna restricción. En los resultados de un estudio exploratorio que realizamos en el

laboratorio de procesos básicos de conducta animal y humana obtuvimos indicios de que pueden existir diferencias en los efectos (p. ej., la tasa de respuesta disminuye en los sujetos que presionan la palanca por alcohol, el consumo de líquido es mayor para los sujetos que tienen acceso libre y continuo a la solución alcohol). La pregunta es si existen diferencias en los efectos de la ingesta de alcohol cuando se encuentra disponible de manera libre y continua en comparación con una situación donde el sujeto tiene que trabajar por alcohol sobre la tasa de respuesta, el peso corporal, el consumo de alimento y de agua y alcohol.

Objetivo

Comparar los efectos de la auto-administración de alcohol operante contra la auto-administración en libre acceso en la rata sobre los siguientes parámetros: a) Número de reforzadores; b) peso corporal; c) consumo de alimento; y, d) consumo de alcohol. Un objetivo adicional será identificar si estos efectos producen diferencias entre los sujetos que serán expuestos al procedimiento de inducción al alcohol y los que no serán expuestos a dicho procedimiento.

Hipótesis

Las ratas con auto-administración de alcohol en libre acceso durante las fases de alcohol mostrarán decrementos en el número de reforzadores, en la ingesta de líquidos y un aumento en tiempo por sesión e incrementos en su peso corporal a pesar de estar bajo restricción alimentaria, existiendo diferencias con las fases de acceso al agua en las cuales se espera un mayor número de

reforzadores obtenidos, menores tiempos por sesión, mayor ingesta de líquidos y que su peso corporal sea estable alrededor del 80% de su peso inicial.

Las ratas expuestas a una auto-administración operante de alcohol durante las fases de reforzamiento con alcohol mostrarán un decremento en el número de reforzadores, el tiempo por sesión aumentará, la ingesta de alimento y el peso corporal se mantendrán estables, mientras que en las fases de reforzamiento con agua los sujetos obtendrán en la mayoría de las sesiones el número de reforzadores criterio para terminar la sesión (90), la ingesta de alimento y el peso corporal serán estables y el tiempo por sesión será menor en comparación con las fases de reforzamiento con alcohol.

Los sujetos con inducción al alcohol mostrarán un mayor consumo de la solución en comparación de los sujetos que no sean sometidos a la inducción.

Variables Independientes

Restricción (alimento, agua, alcohol)

Inducción al alcohol (inducción, no-inducción)

Variables dependientes

Número de reforzadores

Consumo de alimento (para el grupo reforzado con agua ó alcohol)

Consumo de líquido (agua, alcohol) (para el grupo reforzado con alimento)

Peso corporal

Tiempo por sesión

Método

Sujetos

Se utilizaron 18 ratas hembras de la cepa *Wistar* con 3 meses de edad al inicio del experimento, ingenuas experimentalmente procedentes del Bioterio del Instituto de Neurociencias, alojadas en cajas-habitación individuales y las sesiones experimentales se llevaron a cabo en las cajas de condicionamiento operante.

Aparatos y Materiales

Para las sesiones experimentales se utilizaron dos cámaras para condicionamiento operante de ratas de la marca *Lafayette instrument*. En la pared frontal se encontraban dos palancas con una distancia horizontal entre ellas de 8 cm y estaban ubicadas a 13 cm del piso de la cámara. En la parte superior de cada palanca se encontraba un foco de 28v a una distancia de 7 cm; en la parte central entre las dos palancas existió una abertura con un platillo que tenía la función de recibir los pellets del dispensador y ponerlos al alcance de los sujetos. Los reforzadores utilizados eran de la marca *Bioserv* y tienen un peso de 0.045 mg (fórmula F). Ambas cámaras estaban conectadas a una PC por medio de una interfase (*Abet* modelo 81401 y 81402). Para los programas de reforzamiento y el registro de las sesiones se usó el *software Abet*. Las cámaras experimentales se encontraban dentro de una caja amortiguadora de sonido que contó con una luz de 28 v en el panel posterior a 1 cm del techo que funcionó como luz general. Estas cajas también evitaban que los sujetos tuvieran contacto visual con el exterior; la observación a los sujetos dentro de las cámaras se hizo mediante una pequeña ventana con un cristal de color rojo que solo permitía la visión desde el

exterior de la caja. Una vez terminada la sesión experimental los sujetos eran colocados en cajas-habitación individuales donde recibían el alimento en forma de croquetas de la marca *Rodent Laboratory Chow* con la fórmula nutricional: 3% de grasas, 23% de proteína, 7% de ceniza, 1% de calcio, 6% de fibra, 49% de E. L. N, 6% de fósforo y 12 % de humedad. Para el registro de peso de los sujetos se utilizó una báscula digital marca *Lab-Tech*.

Procedimiento

Diariamente se empezaron las sesiones experimentales a las 10 de la mañana. Se registró el consumo de alcohol utilizando una probeta graduada y el consumo de alimento. Se procedió a meter a la rata a la cámara experimental, una vez que el sujeto terminó la sesión se volvió a pesar y se regresó a su caja-habitación. Finalmente, se guardaron los datos recolectados de la sesión experimental, el tiempo de la sesión, el número de respuestas y el consumo de alcohol ó comida, según correspondió a cada grupo. Se rellenaron los bebederos y se suministró el alimento en la caja-habitación.

Cada sujeto tuvo acceso al agua y alimento libre durante 5 días y se registró tanto el consumo de agua, alimento y peso inicial. Se calculó el 80% del peso promedio individual de estos cinco días para los sujetos del grupo experimental (grupo reforzado con alimento) y del control (grupo control reforzado con alimento). Ambos grupos de sujetos recibieron una restricción de alimento para reducir su peso al 80%, proporcionándoles una ración de alimento diaria para el mantenimiento del peso con acceso libre al agua. Los sujetos del grupo experimental reforzado con alcohol y del control reforzado con agua durante estos 5 días tuvieron acceso libre al alimento pero serán fueron de agua durante 23

horas, teniendo un periodo de 20 minutos diarios de acceso libre posterior a la sesión experimental.

Todos los sujetos fueron expuestos a una fase de adquisición y establecimiento de la razón fija (RF11) que tuvo una duración de variable con la siguiente secuencia: RF1, RF2, RF4, RF5, RF6, RF8, RF9, RF10, RF11.

Una vez establecido el RF11 inició una línea base en la que cada sesión terminaba con lo que suceda primero: un límite de tiempo de 30 minutos, ó bien, 90 reforzadores obtenidos. Como criterio de estabilidad de ejecución bajo el programa de reforzamiento de razón fija se establecieron dos criterios: a) que el sujeto obtuviera el 80% de los reforzadores durante 10 días seguidos; ó, b) un máximo de 30 sesiones.

Se dividió el grupo experimental reforzado con alimento en dos subgrupos (n=3) uno de los cuales tuvo inducción al alcohol y el otro grupo no tuvo inducción al alcohol. El grupo reforzado con alimento con inducción fue puesto bajo el procedimiento de inducción al alcohol en la siguiente secuencia: los sujetos eran expuestos a la solución alcohol al 2% durante dos días y se incrementó el porcentaje 2% cada dos días hasta llegar al 10% de concentración de alcohol.

El grupo reforzado con alimento sin inducción desde el inicio fue expuesto directamente al alcohol al 10%. El grupo reforzado con alcohol también se dividió en dos subgrupos (n=3), uno de los cuales fue expuesto al procedimiento de inducción al alcohol y el otro no fue expuesto al procedimiento de inducción. El grupo reforzado con agua ó alcohol con inducción fue expuesto al mismo procedimiento de inducción que el grupo reforzado con alimento con inducción.

El grupo reforzado con alcohol sin inducción fue reforzado con alcohol al 10% sin ser expuestos al procedimiento de inducción. Una vez terminada esta fase los dos grupos experimentales fueron expuestos a 10 días de alcohol al 10%, el grupo reforzado con alcohol fue reforzado con esta solución y el grupo reforzado con alimento tuvo acceso libre a la misma solución a lo largo de todo el día excepto durante la sesión experimental, terminando esta fase este ciclo línea base-fase experimental se repitió dos veces más para finalizar el experimento.

El grupo control se dividió en dos subgrupos uno reforzado con alimento y otro reforzado con agua con la excepción de la ausencia de alcohol las condiciones experimentales eran las mismas que las de los grupos experimentales.

Diseño experimental



***Grupo reforzado con Agua/alcohol.
*Alimento libre en caja-hogar**

n=9

Restricción de agua 23:30 hrs
Peso *ad libitum*

Se establece RF11

Línea base Agua
10 días

n=3

Inducción al alcohol
2%, 4%, 6%, 8%, 10%
10 días

Alcohol 10%
10 días

Agua 15 días

Alcohol 10 días

Agua 15 días

Alcohol 10 días

Agua 15 días

n=3

alcohol 10%
10 días

Alcohol 10%
10 días

Agua 15 días

Alcohol 10 días

Agua 15 días

Alcohol 10 días

Agua 15 días

n=3

Agua
10 días

Agua
10 días

Agua 15 días

Agua 10 días

Agua 15 días

Agua 10 días

Agua 15 días

RESULTADOS GRUPOS REFORZADOS CON ALIMENTO

El peso corporal por sujeto de los tres grupos reforzados con alimento aparece en la Figura 1. El sujeto 1 con inducción (parte superior de la Figura 1) en la línea base mostró estabilidad, a partir del cuarto día la inducción al alcohol incrementó el peso y después del octavo día disminuyó pero se mantuvo por arriba del 80% de su peso inicial y por encima del peso mostrado durante la línea base. Cuando se volvió a administrar solamente agua su peso disminuyó por debajo del 80% de su peso inicial. En la segunda administración de alcohol el peso mostrado fue mayor del 80% con un peso similar a la primera administración de alcohol. En el regreso a la administración de agua el peso se mantuvo por encima del 80% de su peso inicial y por encima de las dos fases anteriores de agua. Durante la tercera administración de alcohol el peso corporal aumentó a un nivel mayor a todas las fases y fue disminuyendo gradualmente, durante los diez días de esta fase el peso se mantuvo por encima del 80% del peso inicial. Finalmente, el regreso a la administración de agua mostró un decremento en el peso con respecto a la fase anterior pero se mantuvo la mayor parte de los días por encima del 80%.

El sujeto 2 con inducción (parte superior de la Figura 1) durante la línea base mostró un peso corporal por debajo del 80% de su peso inicial. Cuando se empezó con la inducción al alcohol el peso corporal aumentó y se mantuvo por encima del 80% siendo esta fase en la que el peso corporal fue mayor con respecto a todas las fases. En la segunda administración de agua el peso corporal disminuyó y se mantuvo por debajo del 80% de su peso inicial. En la segunda administración de alcohol el peso corporal se mostró estable respecto a la fase

anterior de agua, solo en cuatro días es mayor al 80% de su peso inicial. Durante la tercera administración de agua el peso corporal se mostró estable respecto a la fase anterior de alcohol pero en cuatro días el peso estuvo por encima del 80% de su peso inicial. Cuando se regresó a la administración de alcohol el peso corporal aumentó y se mantuvo por encima del peso mostrado durante las tres fases anteriores. Al final durante la última fase de agua el peso disminuyó y se mantuvo por debajo del 80% del peso inicial.

El sujeto 3 con inducción (parte alta de la Figura 1) muestra durante todas las fases un peso corporal superior respecto a los otros dos sujetos del grupo. Durante la línea base el peso estuvo por encima del 80% de su peso inicial. Cuando empezó la inducción de alcohol el peso aumentó gradualmente hasta el final de la fase. En la segunda administración de agua el peso decreció paulatinamente, a partir del sexto día fue menor del 80% del peso inicial. Cuando se administró alcohol por segunda ocasión el peso corporal empezó a incrementar hasta el séptimo día y a partir de ahí disminuyó, en esta fase no se alcanzó el nivel de peso corporal alcanzado en la anterior administración de alcohol. Cuando se administró por tercera ocasión agua el peso durante los primeros ocho días se mantuvo estable, a partir del noveno y hasta el día trece se incrementó por encima del 80% de su peso inicial, los dos últimos días de la fase el peso disminuyó. En la tercera administración de alcohol el peso corporal se mostró por encima del 80% de su peso inicial durante toda la fase. Para finalizar, durante la última administración de agua el peso corporal disminuyó y se mantuvo por debajo del 80% del peso inicial durante la mayor parte de la fase.

El sujeto 1 sin inducción (parte media de la Figura 1) mostró estabilidad en su peso con excepción de la primera administración de alcohol durante la cual el peso corporal se mantuvo por encima del 80% del peso corporal inicial. El sujeto 2 sin inducción (parte media de la Figura 1) mostró una estabilidad similar a la del sujeto 1 sin inducción durante todas las fases pero también incrementó su peso durante la primera administración de alcohol disminuyendo durante la segunda administración de agua y manteniéndose estable durante todas las fases subsecuentes.

El sujeto 3 sin inducción (parte media de la Figura 1) durante la línea base su peso corporal estuvo por debajo del 80% de su peso inicial. Cuando se administró por primera vez alcohol el peso corporal incrementó y mostró el mayor nivel de todas las fases, regresando al nivel de la fase anterior cuando se administró por segunda ocasión el agua. Durante la segunda administración de alcohol existió un ligero incremento del peso corporal pero sin llegar al peso corporal alcanzado durante la inducción del alcohol. En la tercera administración de agua el peso se mostró estable respecto a la fase anterior de alcohol y fue mayor que la segunda administración de agua. Cuando se cambió a la tercera administración de alcohol el peso incrementó y se mantuvo por encima del 80% de su peso inicial. Finalmente, el peso se mantuvo estable durante la última administración de agua.

El panel inferior de la Figura 1 muestra el peso corporal por sujeto para el grupo control reforzado con pellets. Los tres sujetos mostraron estabilidad de peso corporal durante todo el experimento.

La Figura 2 muestra la media por fase del peso corporal por sujeto de los tres grupos reforzados con alimento (grupo control en la parte superior, grupo sin inducción parte media, grupo con inducción parte inferior). Los sujetos con inducción mostraron mayor variabilidad en el peso corporal con respecto a los sujetos de los otros dos grupos reforzados con pellets. Los sujetos sin inducción mostraron variabilidad en su peso corporal pero es menor a la de los sujetos con inducción, el incremento mayor lo mostraron en la primera fase de alcohol. Los sujetos del grupo control mostraron estabilidad de peso durante todo el experimento.

Peso corporal

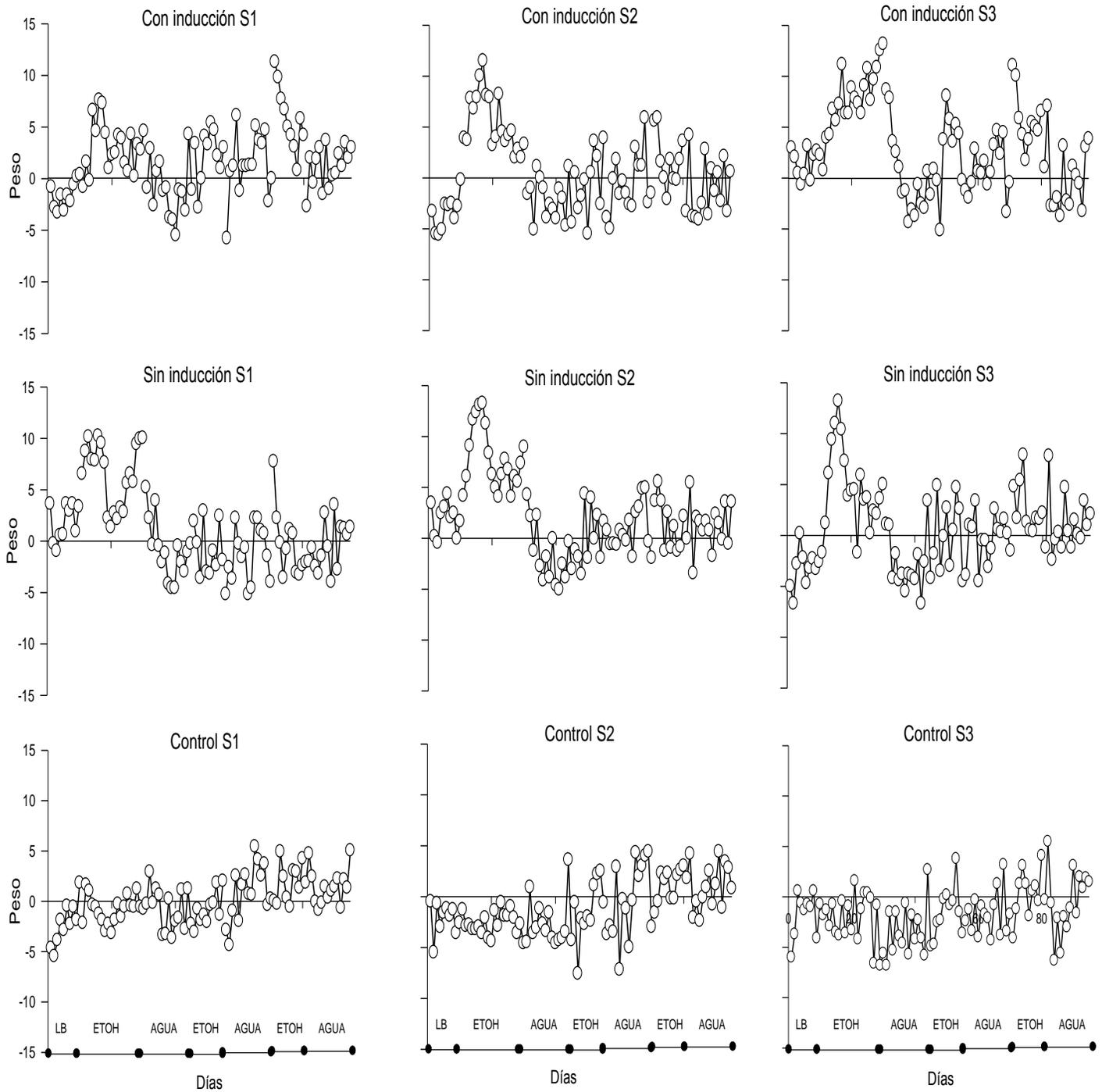
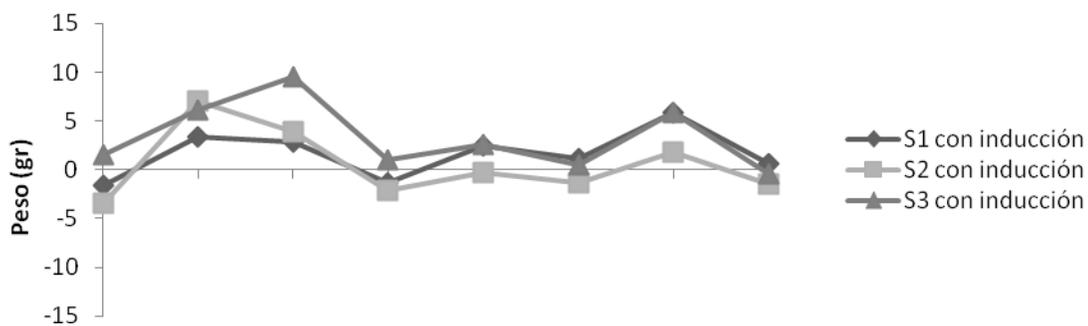
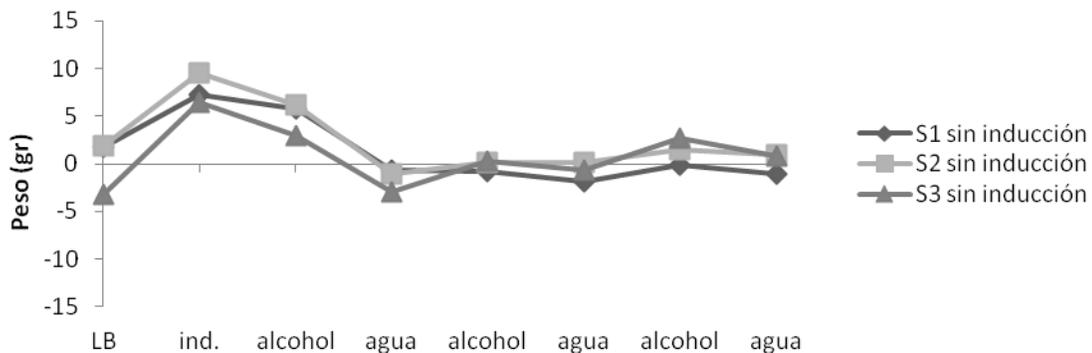


Fig. 1 Muestra el peso corporal individual de los sujetos de los tres grupos reforzados con alimento, las líneas inferiores muestran las fases a las que se expusieron los sujetos de los dos grupos experimentales: LB (15 días de línea base); Ind. ETOH (inducción al alcohol 2%,4%,6%,8%,10%); Agua (se administró solamente agua); ETOH (administración de alcohol 10%).*El grupo control jamás fue expuesto al alcohol.

Peso corporal grupo con inducción reforzado con alimento



Peso corporal grupo sin inducción reforzado con alimento



Peso corporal grupo control reforzado con alimento

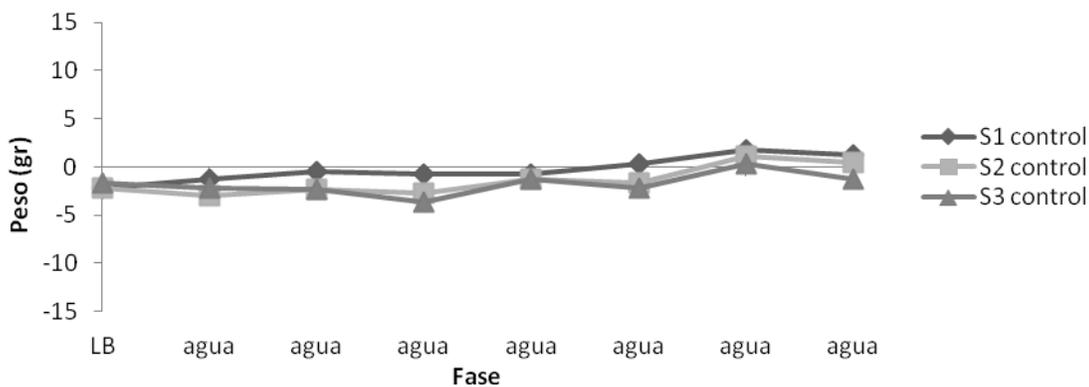


FIG.2 Muestra la media por fase por sujeto del peso corporal de los tres grupos reforzados con alimento. LB (15 días de línea base); Ind. ETOH (inducción al alcohol 2%,4%,6%,8%,10%); Agua (se administró solamente agua); ETOH (administración de alcohol 10%).*El grupo control jamás fue expuesto al alcohol.

En la Figura 3 se muestra el consumo de alimento por sujeto de los tres grupos reforzados con alimento. El sujeto 1 con inducción (parte superior de la Figura 3) durante la línea base el consumo de alimento se mantuvo estable. Comenzando la inducción al alcohol el consumo de alimento fue disminuyendo gradualmente los seis primeros días, a partir del séptimo día se dejó de administrar la ración de mantenimiento de peso por que el sujeto mostró un peso corporal por encima del 80% de su peso inicial. Durante la segunda administración de agua el consumo de alimento aumentó. Cuando se administró alcohol por segunda ocasión el consumo de alimento disminuyó, en seis días no se retiró la ración de alimento debido a que el peso corporal había incrementado. Al regresar a la fase de agua el consumo de alimento aumentó siendo el consumo superior con respecto a la fase anterior de agua. Durante la última fase de alcohol el consumo de alimento disminuyó manteniéndose la mayor parte de los días en cero. Al finalizar, durante la última fase de agua el consumo de alimento incrementó.

El sujeto 2 con inducción (parte superior de la Figura 3) mostró un patrón similar de consumo de alimento al sujeto 1 con inducción, es decir, un incremento en las fases de administración de agua y un decremento durante las fases de administración de alcohol. El sujeto 3 con inducción (parte superior de la Figura 3) mostró también un consumo similar de alimento a los sujetos 1 y 2 con inducción, pero durante las fases de alcohol este sujeto mostró el consumo más bajo de los tres pues fue el que mayor incremento de peso mantuvo durante esas fases.

El sujeto 1 sin inducción (parte media de la Figura 3) mostró un consumo estable de alimento durante la línea base, disminuyó durante la primera

administración de alcohol llegando a cero. En la siguiente administración de agua incrementó el consumo de alimento llegando al nivel de la línea base. En la segunda administración de alcohol el consumo de alimento mostró variabilidad con respecto a la fase anterior de alcohol. En la tercera fase de agua el consumo de alimento incrementó alcanzando un nivel superior a las dos fases anteriores de agua. Durante la última administración de alcohol disminuyó el consumo de alimento y en la etapa final de agua el consumo de alimento incrementó al nivel alcanzado durante la tercera fase de agua.

Los sujetos 2 y 3 del grupo sin inducción (parte media de la Figura 3) mostraron un patrón de consumo de alimento similar al sujeto 1 sin inducción con un mayor consumo durante las fases de agua y decremento durante las fases de alcohol.

La parte inferior de la Figura 3 muestra el consumo de alimento para el grupo control reforzado con pellets. Los tres sujetos mostraron estabilidad de consumo de alimento durante todo el experimento.

La Figura 4 muestra la media por fase del consumo de alimento por sujeto de los tres grupos reforzados con alimento (grupo control en la parte superior, grupo sin inducción parte media, grupo con inducción parte inferior). Los sujetos con inducción y los sujetos sin inducción mostraron patrones similares de consumo de alimento, durante las fases de agua el consumo fue mayor que durante las fases de alcohol en las cuales el consumo llegó en la mayor parte de los días a ser nulo. Los sujetos mantuvieron un consumo de alimento estable respecto a los grupos con inducción y sin inducción pues su peso fue estable a lo largo de todo el experimento.

Consumo de alimento

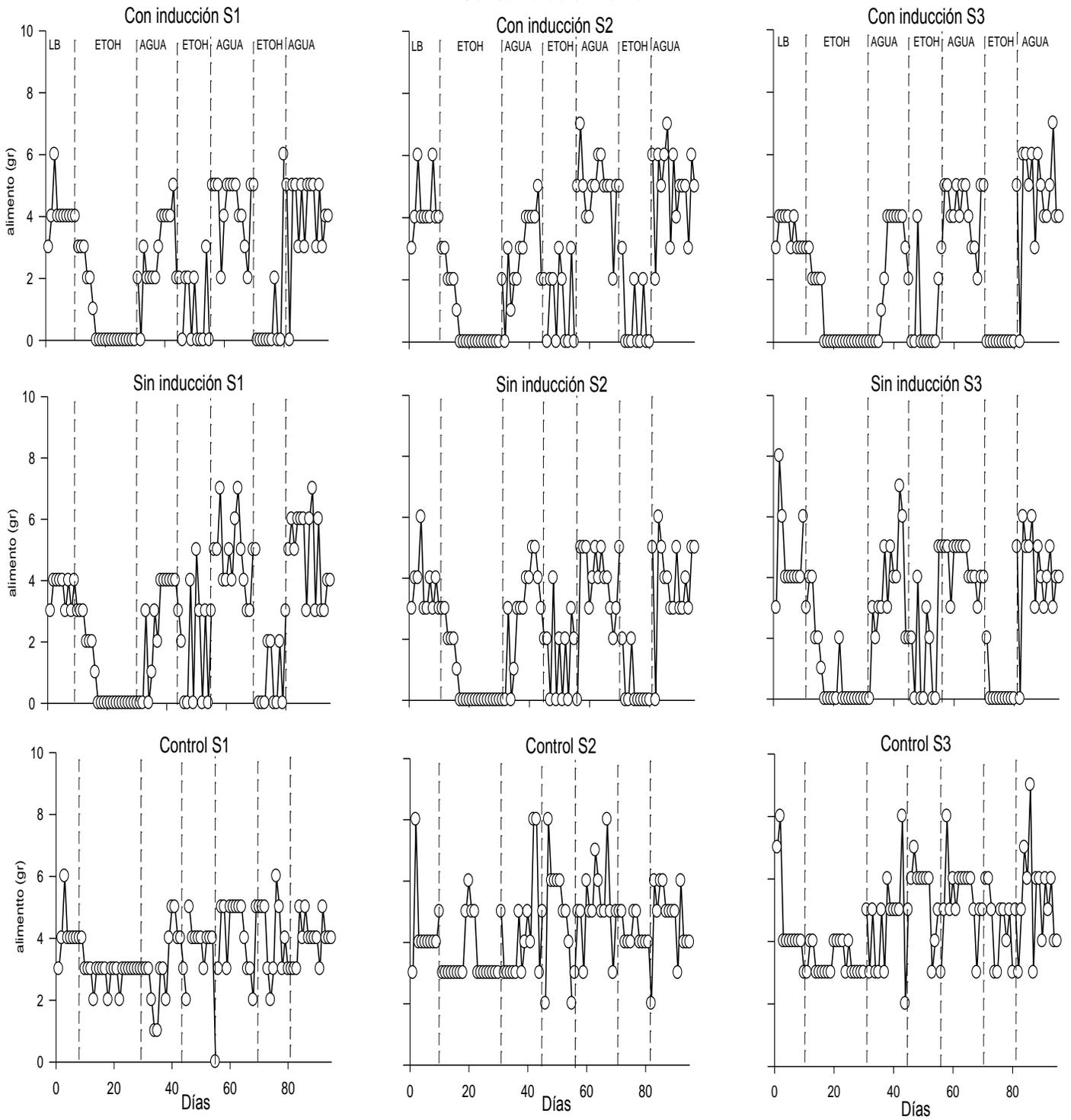
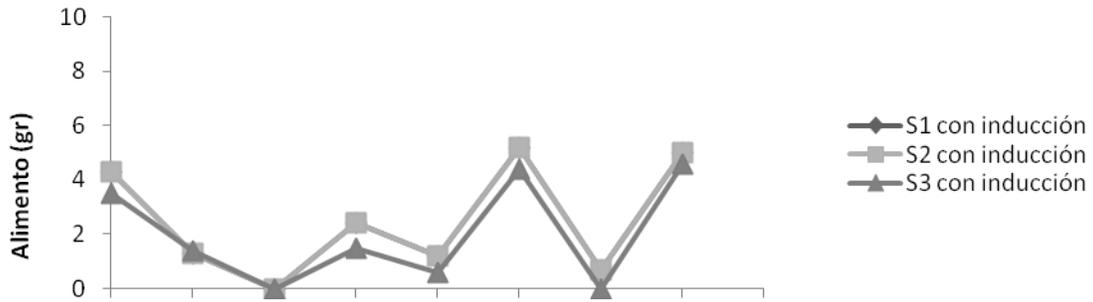
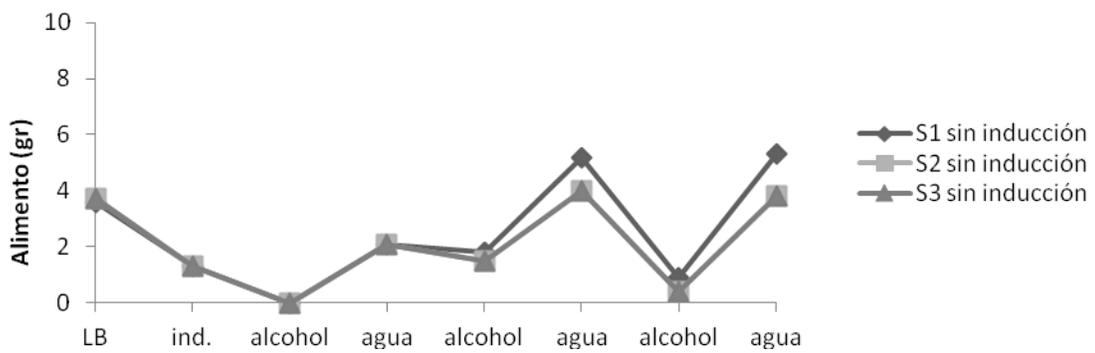


Fig. 3 Muestra el consumo de alimento individual de los sujetos de los tres grupos reforzados con alimento. LB (15 días de línea base); Ind. ETOH (inducción al alcohol 2%,4%,6%,8%,10%); Agua (se administró solamente agua); ETOH (administración de alcohol 10%). *Los sujetos del grupo control jamás fueron expuestos al alcohol.

Alimento grupo con inducción reforzado con alimento



Alimento grupo sin inducción reforzado con alimento



Alimento grupo control reforzado con alimento

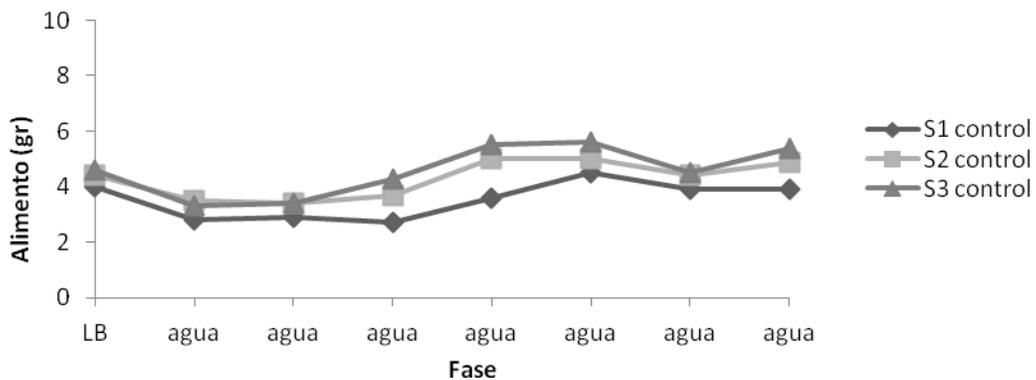


FIG. 4 Muestra la media por fase por sujeto del consumo de alimento de los tres grupos reforzados con alimento. LB (15 días de línea base); Ind. ETOH (inducción al alcohol 2%,4%,6%,8%,10%); Agua (se administró solamente agua); ETOH (administración de alcohol 10%).*El grupo control jamás fue expuesto al alcohol.

La Figura 5 muestra el tiempo por sesión por sujeto de los tres grupos reforzados con alimento. El sujeto 1 con inducción (parte superior de la Figura 5) durante la línea base mantuvo un tiempo por sesión estable por debajo de los 15 minutos con excepción de un día, al iniciar con la inducción al alcohol el tiempo por sesión incrementó gradualmente hasta alcanzar los veinte minutos en tres ocasiones. Al regresar a la administración de agua el tiempo por sesión disminuyó desde el primer día y se mantuvo al nivel de la línea base. Cuando se administró por segunda ocasión alcohol el tiempo por sesión incrementó y en dos ocasiones estuvo por encima de los 25 minutos. En la tercera administración de agua el tiempo por sesión decrementó y se mantuvo al nivel de la fase de agua anterior y de la línea base. Al administrar por tercera ocasión alcohol el tiempo por sesión aumentó alcanzando el nivel de la fase de inducción al alcohol. Para finalizar, durante la última fase de agua el tiempo por sesión disminuyó y fue similar al de las tres fases anteriores de agua.

El sujeto 2 con inducción (parte superior de la figura 5) muestra un patrón similar que el sujeto 1 con inducción en los tiempos por sesión, pero durante las fases de alcohol mostró el mayor incremento de tiempo por sesión de los tres sujetos del grupo alcanzando en cinco ocasiones los 30 minutos por sesión.

El sujeto 3 con inducción (parte superior de la figura 5) tuvo también un patrón similar en los tiempos por sesión que los dos anteriores sujetos, pero el mayor incremento se mostró durante la segunda administración de alcohol, en la cual en una ocasión alcanzó los 30 minutos.

El sujeto 1 sin inducción (parte media de la Figura 5) durante la línea base mostró un decremento gradual del tiempo por sesión, cuando se administró por

primera vez alcohol incrementó gradualmente el tiempo por sesión. Durante la segunda administración de agua el tiempo por sesión disminuyó pero no llegó al nivel de la línea base. En la segunda administración de alcohol el tiempo por sesión decreció gradualmente con respecto a la fase anterior de agua. Cuando se hizo el cambio a la tercera fase de alcohol el tiempo por sesión continuó disminuyendo manteniéndose estable y mostrando los menores tiempos por sesión en comparación con todas las fases. En la tercera administración de alcohol hubo un leve incremento en el tiempo por sesión con respecto a la fase anterior de agua pero no alcanzó el nivel de las fases anteriores de alcohol. Durante la última fase de agua el tiempo por sesión aumentó con respecto a las fases anteriores de alcohol y agua.

El sujeto 2 sin inducción (parte media de la Figura 5) mostró estabilidad en los tiempos por sesión durante las fases de agua y leves incrementos durante las fases de alcohol en comparación con las fases de agua, mostrando también estabilidad durante las fases de alcohol.

El sujeto 3 sin inducción (parte inferior de la Figura 5) mantuvo un patrón estable de tiempo por sesión en las de agua, mostrando incrementos en las fases de alcohol siendo estos mayores en comparación con las fases de alcohol del sujeto 2 sin inducción.

Los sujetos 1 y 2 grupo control reforzado con pellets (parte inferior de la Figura 5) mostraron estabilidad a lo largo de todo el experimento. El sujeto 3 del mismo grupo (parte inferior de la Figura 5) mostró variabilidad durante los primeros 45 días, después de lo cual mantuvo tiempos por sesión estables hasta el final del experimento.

La Figura 6 muestra la media por fase del tiempo por sesión por sujeto de los tres grupos reforzados con alimento (grupo control en la parte superior, grupo sin inducción parte media, grupo con inducción parte inferior). Los sujetos con inducción mostraron mayor variabilidad respecto a los sujetos de los otros dos grupos, los incrementos de tiempo se mostraron durante las fases de alcohol tendiendo a ser menores y estables en las fases de agua. Los sujetos sin inducción mostraron variabilidad e incrementos en los tiempos por sesión durante las fases de alcohol y una tendencia a estabilizarse y decrementos en las fases de agua. Los sujetos del grupo control mostraron estabilidad a lo largo de todo el experimento con excepción del sujeto 3 que los primeros 45 días mostró variabilidad, después de esto hubo una tendencia a estabilizarse.

Tiempo por sesión

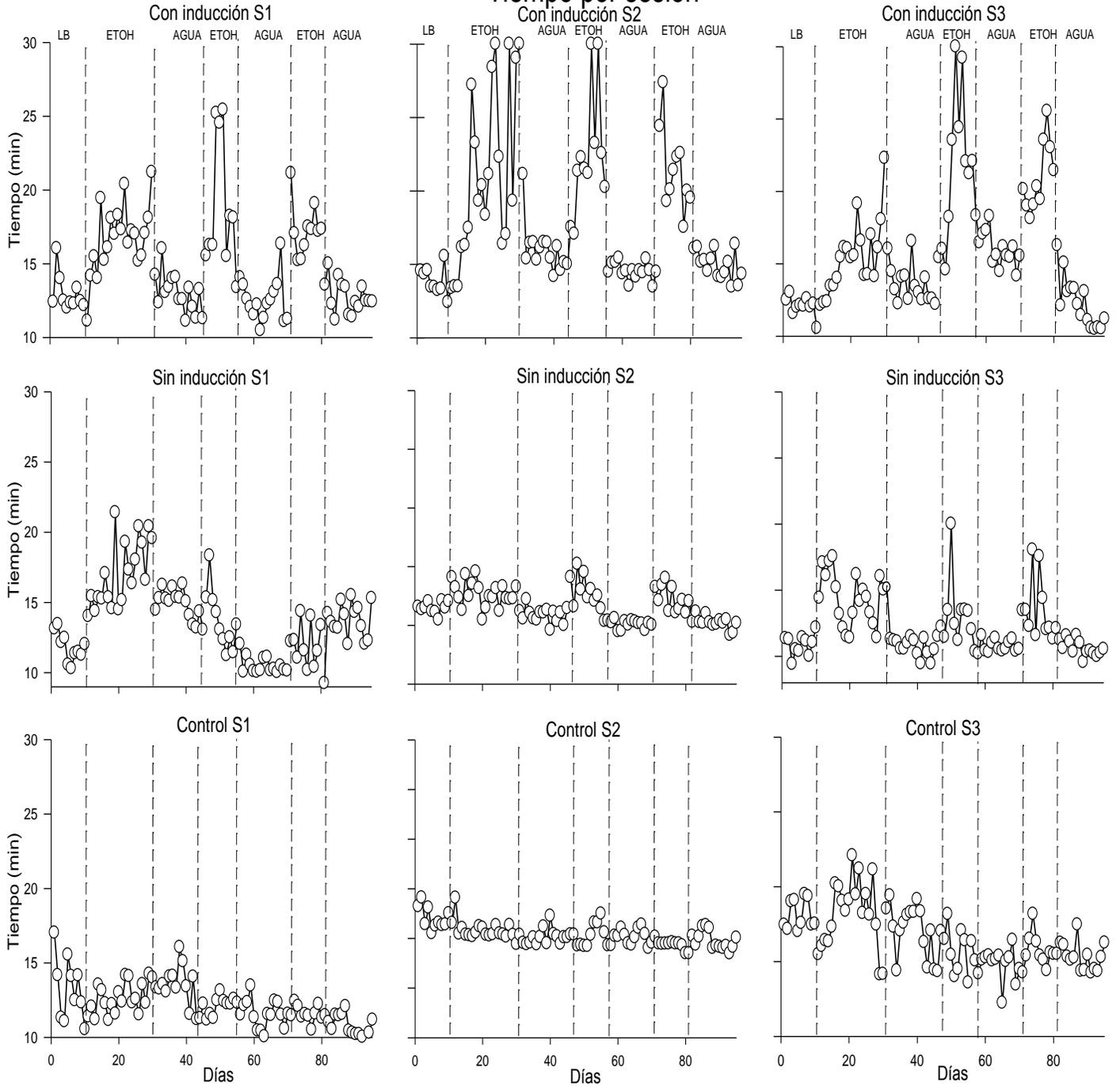
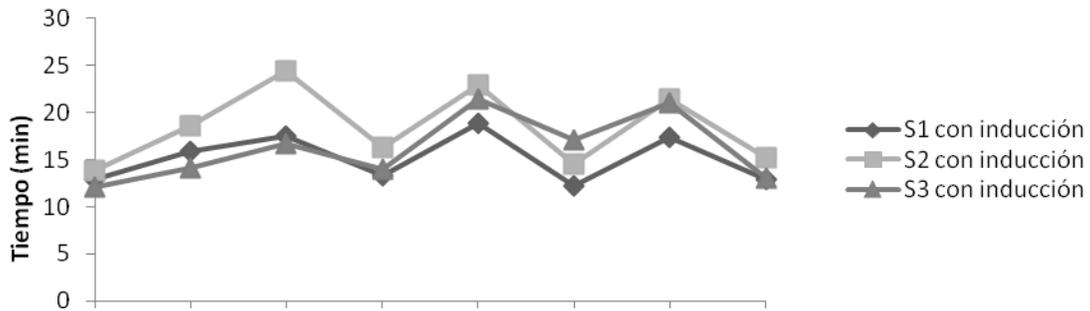
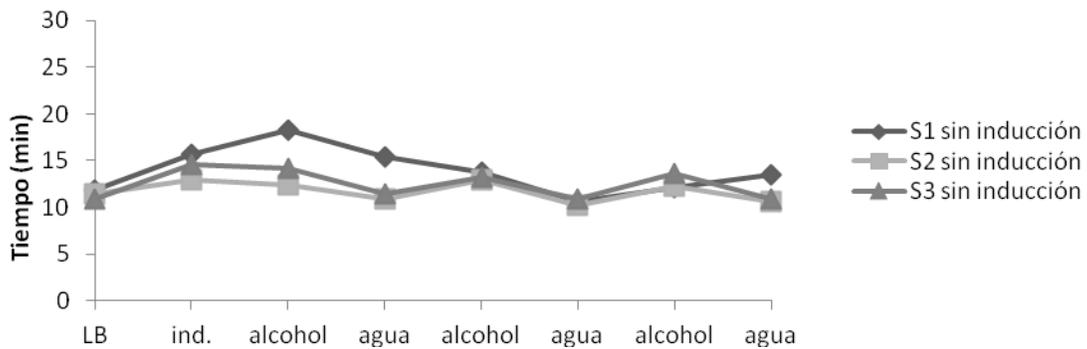


Fig. 5. Muestra el tiempo por sesión individual de los sujetos de los tres grupos reforzados con alimento. LB (15 días de línea base); Ind. ETOH (inducción al alcohol 2%,4%,6%,8%,10%); Agua (se administró solamente agua); ETOH (administración de alcohol 10%). *Los sujetos del grupo control jamás fueron expuestos al alcohol.

Tiempo grupo con inducción reforzado con alimento



Tiempo/sesión grupo sin inducción reforzado con alimento



Tiempo/sesión grupo control reforzado con alimento

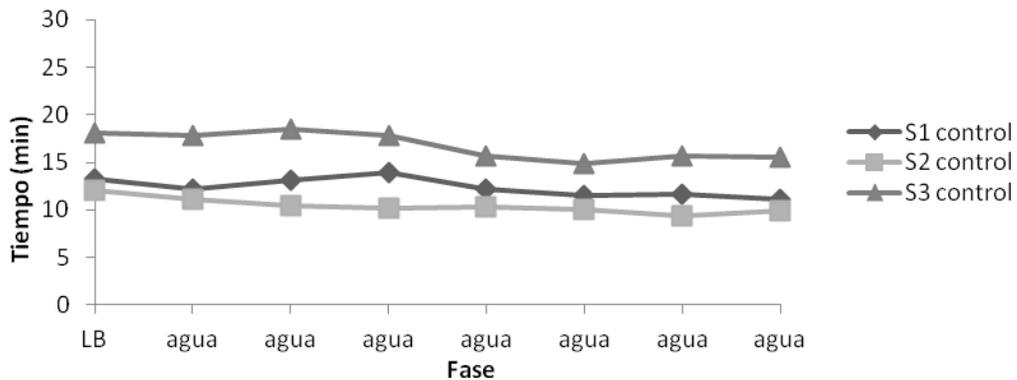


FIG. 6 Muestra la media por fase por sujeto del tiempo por sesión de los tres grupos reforzados con alimento. LB (15 días de línea base); Ind. ETOH (inducción al alcohol 2%,4%,6%,8%,10%); Agua (se administró solamente agua); ETOH (administración de alcohol 10%).*El grupo control jamás fue expuesto al alcohol.

En la Figura 7 se muestra el consumo de alcohol por sujeto de los tres grupos reforzados con alimento. El sujeto 1 con inducción (parte superior de la Figura 7) mostró estabilidad durante las fases de agua, durante la línea base mostró el menor consumo respecto a todas las fases. Cuando se inicia la inducción al alcohol el consumo incrementa los primeros días y gradualmente disminuyó pero se mantuvo por encima del consumo de la fase anterior de agua. Al administrar por segunda ocasión agua el nivel de consumo de agua fue estable pero mayor que la en línea base. Al cambiar a la segunda administración de alcohol el consumo incrementó y siendo mayor que en la primera administración de alcohol. En la tercera administración de agua el consumo disminuyó respecto a la fase anterior de alcohol pero se mantuvo estable y similar a la anterior fase de agua. Durante la tercera administración de alcohol se incrementó durante cuatro días el consumo de alcohol en comparación con la fase anterior de agua pero a partir del cuarto día el consumo decreció y fue similar a la fase anterior de agua. Finalmente, el consumo durante la fase de agua fue similar a las dos fases anteriores de agua.

El sujeto 2 con inducción (parte superior de la Figura 7) mostró un consumo de alcohol estable durante las fases de agua y presentó un incremento mayor de consumo de alcohol durante la inducción, siendo alto en los primeros días y decreciendo en forma gradual al ir aumentando la dosis de alcohol.

El sujeto 3 con inducción (parte superior de la Figura 7) en comparación con los otros sujetos del grupo no mostró incrementos de consumo tan altos ya que el consumo durante las fases de agua y alcohol fue similar existiendo un incremento del consumo de alcohol durante la inducción y la segunda administración de

alcohol, en la tercera administración de alcohol se mantuvo un nivel de consumo similar al de las fases de agua.

El sujeto sin inducción 1 (parte media de la Figura 7) mantuvo un patrón estable de consumo de alcohol en todas las fases con excepción de la segunda administración de alcohol donde mostró un incremento en el consumo durante los últimos cinco días de esa fase.

El sujeto 2 sin inducción (parte media de la Figura 7) mostró también un patrón estable de consumo de alcohol con excepción de la segunda administración de alcohol en la que el consumo fue mayor en cinco días con respecto a todas las demás fases, en la tercera administración de agua durante los últimos cinco días hubo un decremento mayor en comparación con todas las fases.

En el sujeto 3 sin inducción (parte media de la Figura 7) en la línea base tuvo un consumo elevado de agua siendo el mayor nivel alcanzado con respecto a todas las fases. En la primera fase de alcohol el consumo disminuyó y se mantuvo estable mostrando un aumento durante la siguiente fase de agua pero menor al consumo de la línea base. Durante la segunda administración de alcohol el consumo de alcohol se mantuvo al nivel de la fase anterior de agua y continuó estable en la fase siguiente de agua, disminuyendo ligeramente en la última administración de alcohol y finalmente incrementó gradualmente en la cuarta administración de agua sin llegar al nivel alcanzado en la línea base.

Los tres sujetos del grupo control mantuvieron un consumo estable de agua durante todo el experimento.

La Figura 8 muestra la media por fase del consumo de agua ó alcohol por sujeto de los tres grupos reforzados con alimento (grupo control en la parte superior, grupo sin inducción parte media, grupo con inducción parte inferior). Los sujetos con inducción mostraron mayor variabilidad en el consumo de alcohol siendo los sujetos que mayor consumo de alcohol tuvieron en todo el experimento, el mayor incremento en el consumo se mantuvo durante la fase de inducción al alcohol. Los sujetos sin inducción mostraron un patrón de consumo similar a los sujetos control con excepción de los sujetos con inducción y sin inducción que incrementaron su consumo durante la segunda administración de alcohol y el sujeto sin inducción 3 su mayor consumo lo tuvo durante la línea base siendo el mayor consumo de línea base de todos los sujetos. Los sujetos del grupo control mantuvieron un patrón estable de consumo de agua en todo el experimento.

Consumo de agua/alcohol

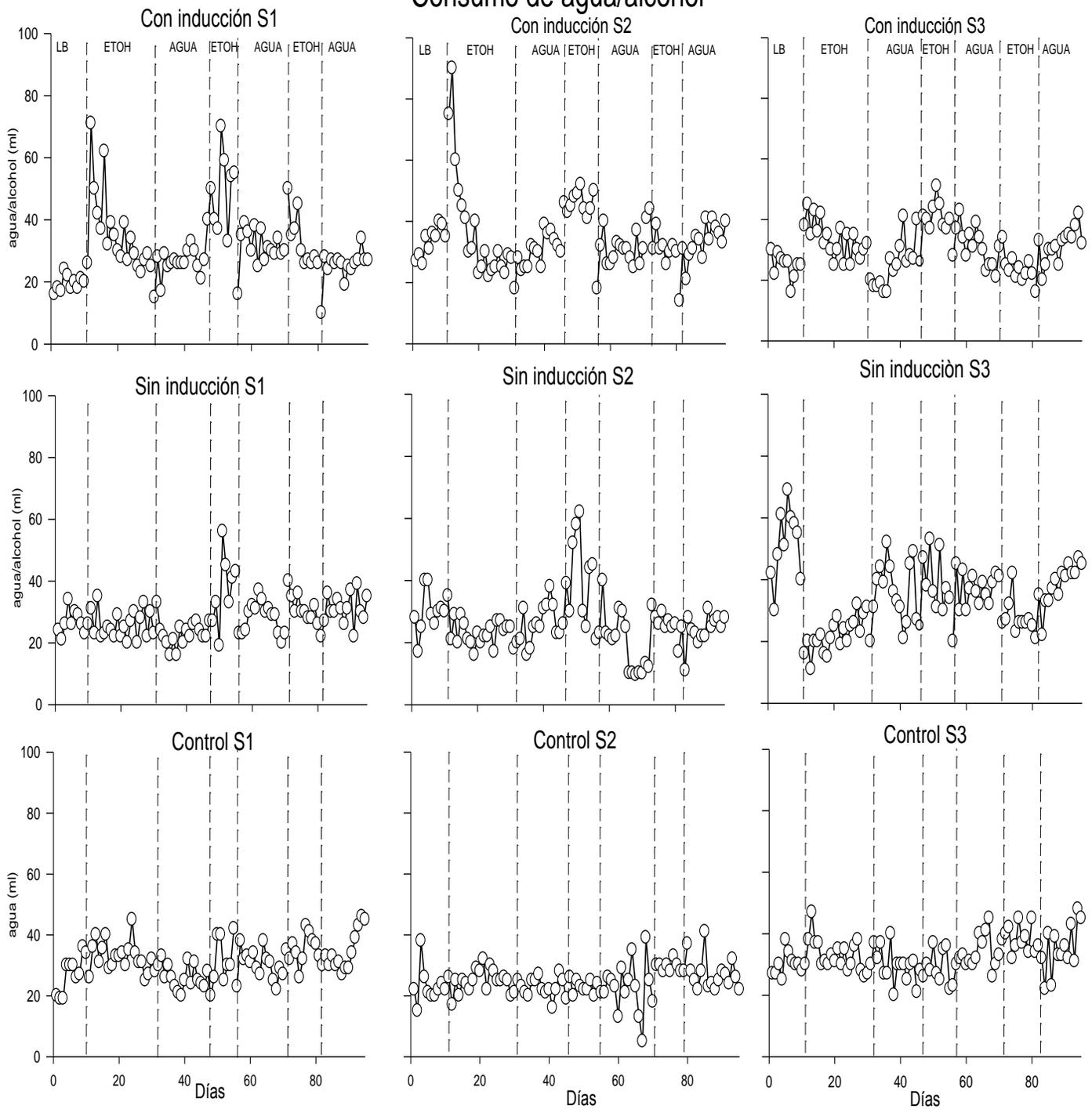
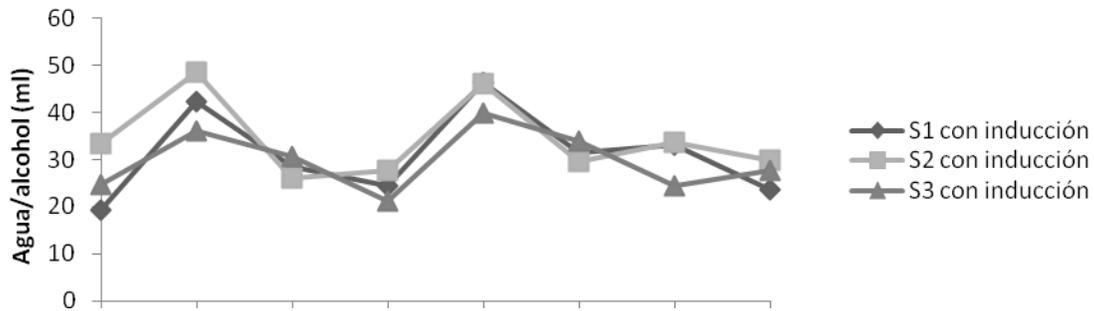
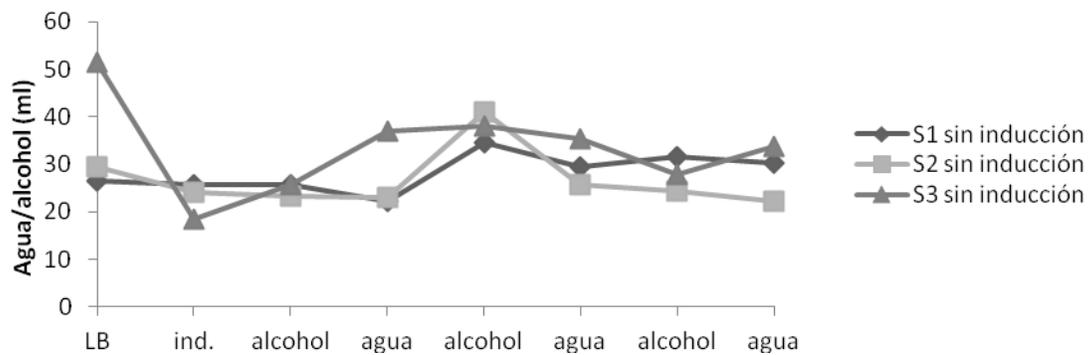


Fig. 7. Muestra el Consumo de agua/alcohol individual de los sujetos de los tres grupos reforzados con alimento. LB (15 días de línea base); Ind. ETOH (inducción al alcohol 2%,4%,6%,8%,10%); Agua (se administró solamente agua); ETOH (administración de alcohol 10%). *Los sujetos del grupo control jamás fueron expuestos al alcohol.

Agua/alcohol grupo con inducción reforzado con alimento



Agua/alcohol grupo sin inducción reforzado con alimento



Agua grupo control reforzado con alimento

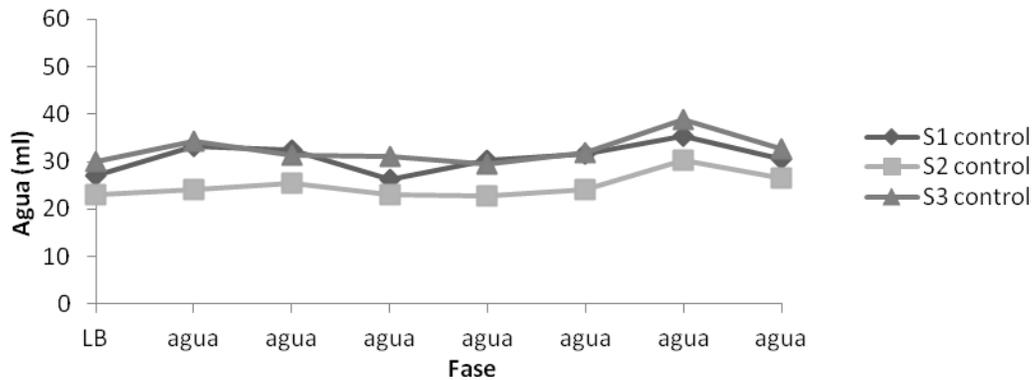


FIG. 8 Muestra la media por fase por sujeto del consumo de agua/alcohol de los tres grupos reforzados con alimento. LB (15 días de línea base); Ind. ETOH (inducción al alcohol 2%,4%,6%,8%,10%); Agua (se administró solamente agua); ETOH (administración de alcohol 10%).*El grupo control jamás fue expuesto al alcohol.

RESULTADOS GRUPOS REFORZADOS CON AGUA O ALCOHOL ALTERNADOS

La Figura 9 muestra el peso corporal por sujeto de los tres grupos reforzados con agua ó alcohol, el sujeto 1 con inducción (parte superior de la Figura 9) mostró estabilidad en su peso corporal durante la línea base observándose un decremento al iniciar con la inducción al alcohol, enseguida el sujeto comenzó a ganar peso corporal durante la administración de agua y en la siguiente administración de alcohol comenzó a bajar de peso hasta que durante la última administración de alcohol su peso corporal estuvo al nivel que mostró durante la administración de alcohol, finalmente en la administración de agua su peso incrementó. En el sujeto 2 con inducción (parte superior de la Figura 9) se observó estabilidad alrededor del 100% de su peso durante la línea base, inducción de alcohol y en la primera fase de alcohol al 10%. En la siguiente fase de administración de agua mostró un incremento progresivo considerable de su peso hasta rebasar 10 gramos por encima del 100% de su peso y una vez que comenzó la siguiente administración de alcohol el peso decremento pero no regresó al 100% de su peso, se mantuvo por encima de ese porcentaje hasta terminar el experimento.

El peso corporal del sujeto 3 con inducción (parte superior de la Figura 9) durante la línea base mostró estabilidad alrededor del 100% de su peso, una vez iniciada la inducción al alcohol comenzó a disminuir su peso manteniéndose durante todo el experimento por debajo del 100% de su peso inicial, se observaron mayores decrementos durante las fases de administración de alcohol.

El sujeto 1 sin inducción (parte media de la Figura 9) durante la línea base mostró estabilidad en su peso corporal, mostrándose un decremento al iniciar la

primera fase de reforzamiento con alcohol, durante la siguiente fase de agua el sujeto recuperó peso el cual decreció de manera rápida cuando se inició la fase siguiente de alcohol manteniendo su peso por debajo del 100% inicial hasta finalizar el experimento.

El sujeto 2 sin inducción (parte media de la Figura 9) mostró un incremento de peso durante la línea base a partir del día 3, cuando se inició la administración de alcohol su peso decreció, al iniciar la siguiente fase de agua su peso incrementó y se mantuvo alrededor del 100% de su peso inicial hasta la última fase de agua durante la cual se observó variabilidad en el peso corporal por encima del 100% del peso inicial. El sujeto 3 sin inducción (parte media de la Figura 9) durante los primeros tres días mostró variabilidad en su peso corporal, en la fase de inducción al alcohol y durante la primera administración de alcohol se observó un decremento, recuperando peso en la siguiente administración de agua y en la tercera administración de alcohol, finalmente mostró una disminución durante las tres últimas fases.

El sujeto 1 del grupo control (parte inferior de la Figura 9) mostró estabilidad en su peso corporal hasta aproximadamente el día 40 a partir del cual disminuyó su peso progresivamente hasta alrededor del día 50 que empieza a incrementar progresivamente su peso hasta el final del experimento. En los sujetos 2 y 3 del grupo control (parte inferior de la Figura 9) se observaron incrementos progresivos de sus pesos a lo largo de todo el experimento.

La Figura 10 muestra la media por fase del peso corporal por sujeto de los tres grupos reforzados con agua ó alcohol (grupo control en la parte superior, grupo sin inducción parte media, grupo con inducción parte inferior). Los sujetos

del grupo con inducción al alcohol mostraron decrementos de su peso corporal durante la inducción y la siguiente fase de reforzamiento con alcohol, en la siguiente fase de reforzamiento con agua incrementaron su peso corporal y a partir de la siguiente fase de reforzamiento con alcohol disminuyeron su peso corporal progresivamente hasta el final del experimento. Los sujetos del grupo sin inducción mostraron un patrón de disminución de peso corporal a lo largo del experimento, sin embargo el sujeto 2 del mismo grupo durante la segunda administración de agua incrementó su peso corporal y después de esta fase disminuyó su peso progresivamente a lo largo del experimento aunque siempre se mantuvo por encima del 100% de su peso inicial. Todos los sujetos del grupo control mostraron una tendencia a incrementar su peso corporal a lo largo de todo el experimento.

Peso corporal

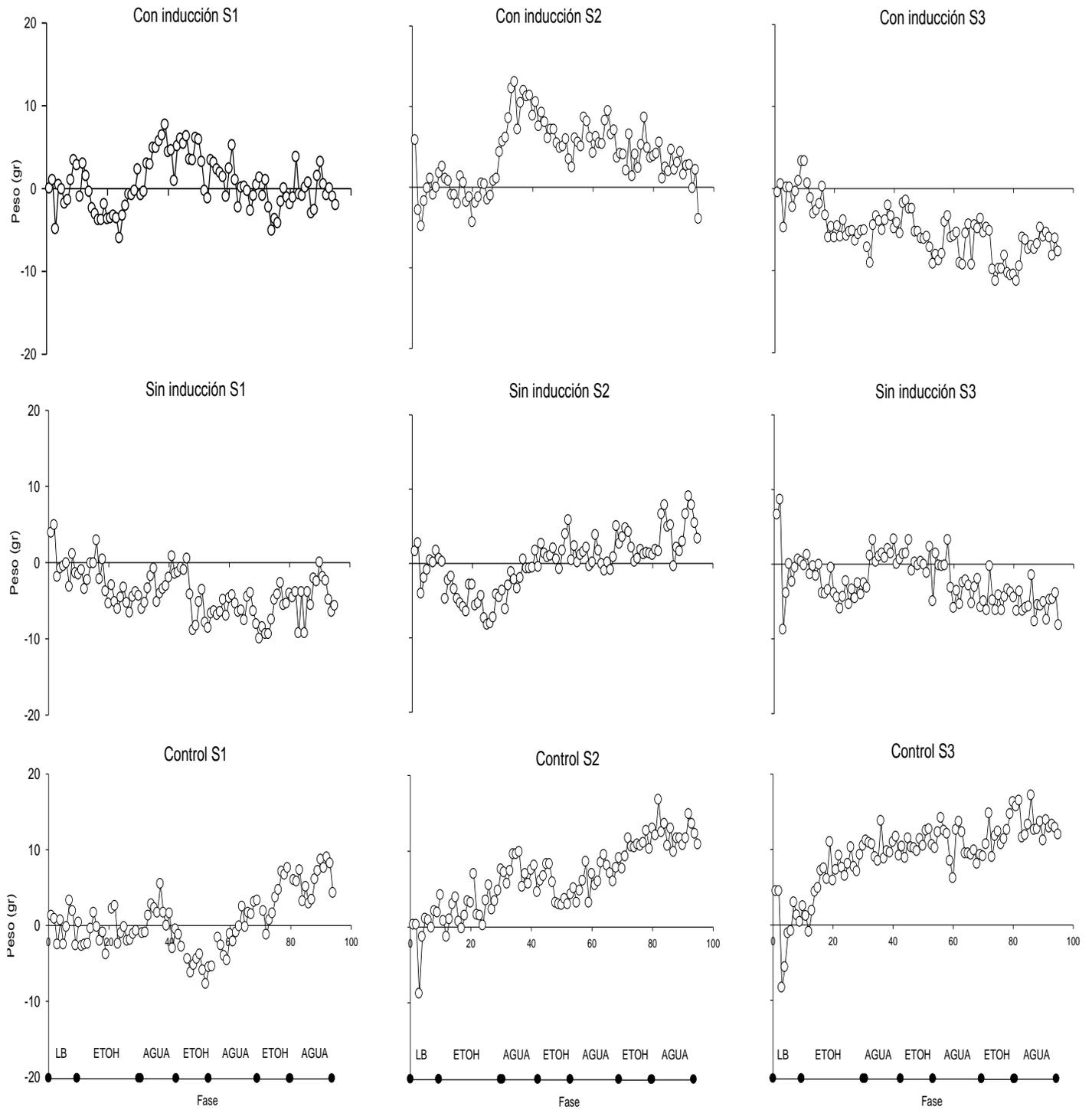
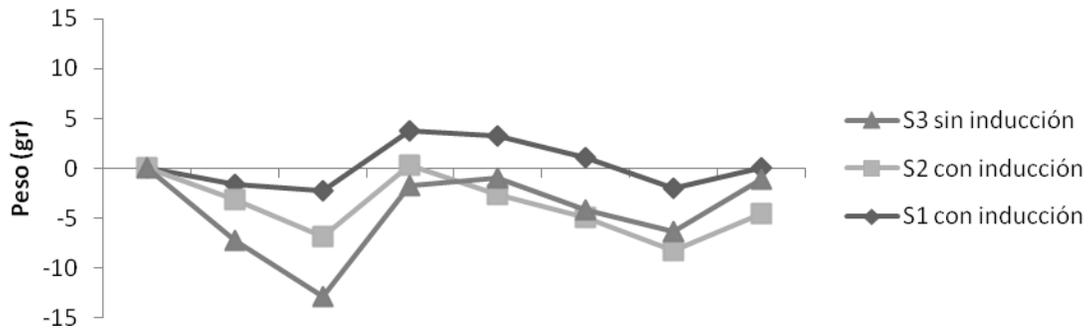
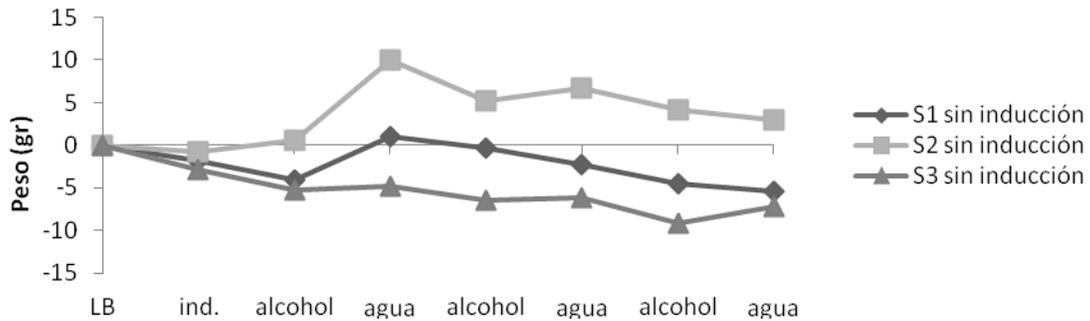


Fig. 9 Muestra el peso corporal individual de los sujetos de los tres grupos reforzados con agua/alcohol, la línea media muestra el 100% del peso corporal de los sujetos las líneas inferiores muestran las fases a las que se expusieron los sujetos de los dos grupos experimentales: LB (15 días de línea base); Ind. ETOH (inducción al alcohol 2%,4%,6%,8%,10%); Agua (se administró solamente agua); ETOH (administración de alcohol 10%).*El grupo control jamás fue expuesto al alcohol.

Peso corporal grupo con inducción reforzado con agua/alcohol



Peso corporal grupo sin inducción reforzado con agua/alcohol



Peso corporal grupo control reforzado con agua

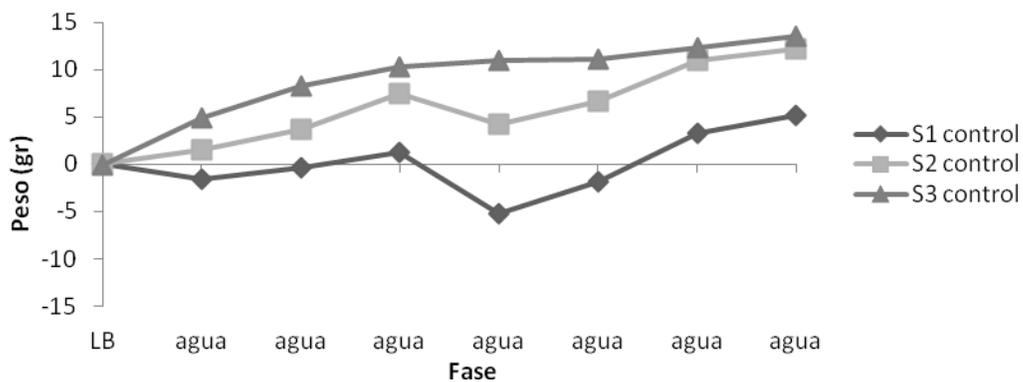


FIG.10. Muestra la media por fase por sujeto del peso corporal de los tres grupos reforzados con agua ó alcohol. LB (15 días de línea base); Ind. ETOH (inducción al alcohol 2%,4%,6%,8%,10%); Agua (se administró solamente agua); ETOH (administración de alcohol 10%).*El grupo control jamás fue expuesto al alcohol.

La Figura 11 muestra el consumo de alimento por sujeto de los tres grupos reforzados con agua/alcohol, del grupo con inducción al alcohol (parte superior de la Figura 11) los tres sujetos mostraron un patrón similar de consumo, se observó decremento en el consumo de alimento durante los 30 primeros días después de los cuales el patrón de consumo cambió, los tres sujetos mostraron variabilidad sin seguir disminuyendo el consumo de alimento.

El sujeto 1 sin inducción (parte media de la Figura 11) mostró en la línea base un consumo de alimento alto comparado con las siguientes condiciones experimentales, en primera fase de reforzamiento con alcohol el consumo de alimento disminuyó situándose a una nivel inferior que el de la línea base durante toda la fase, en la siguiente fase de reforzamiento con alcohol se observó un patrón similar de consumo de alimento en comparación con primera fase de reforzamiento con alcohol. Durante la segunda fase de reforzamiento con agua el consumo de alimento incrementó en comparación con las fases anteriores de reforzamiento con alcohol pero no alcanzó el nivel observado durante la línea base. En las siguientes fases de reforzamiento con alcohol el consumo de alimento disminuyó, se observó un patrón similar de consumo a las fases anteriores de reforzamiento con alcohol.

Los sujetos 2 y 3 del grupo sin inducción (parte media de la Figura 11) mostraron un patrón similar de consumo de alimento en comparación con el sujeto 1 sin inducción, es decir, se mostraron un mayor consumo de alimento durante las fases que se reforzó con agua en comparación con las fases en las que se reforzó con alcohol.

En el grupo control reforzado con agua, los tres sujetos mostraron un pequeño patrón de variabilidad, en los sujetos 1 y 2 del grupo control (parte inferior de la Figura 11) el consumo de alimento se observó entre los 11 y los 15 gramos a lo largo de todas las sesiones experimentales. El sujeto 3 del mismo grupo (parte inferior de la Figura 11) mostró un patrón de variabilidad similar a los otros dos sujetos del grupo pero su consumo estuvo por arriba de los 15 gramos en todas las sesiones experimentales.

La Figura 12 muestra la media por fase del consumo de alimento por sujeto de los tres grupos reforzados con agua ó alcohol (grupo control en la parte superior, grupo sin inducción parte media, grupo con inducción parte inferior). Los sujetos del grupo con inducción y los sujetos sin inducción mostraron patrones similares de consumo, con una tendencia a consumir más alimento en las sesiones en que se les reforzaba con agua en comparación de las sesiones en que fueron reforzados con alcohol. Los sujetos del grupo control mostraron variabilidad pero se mantuvieron dentro de un mismo rango a lo largo de todas las sesiones experimentales.

Consumo de alimento

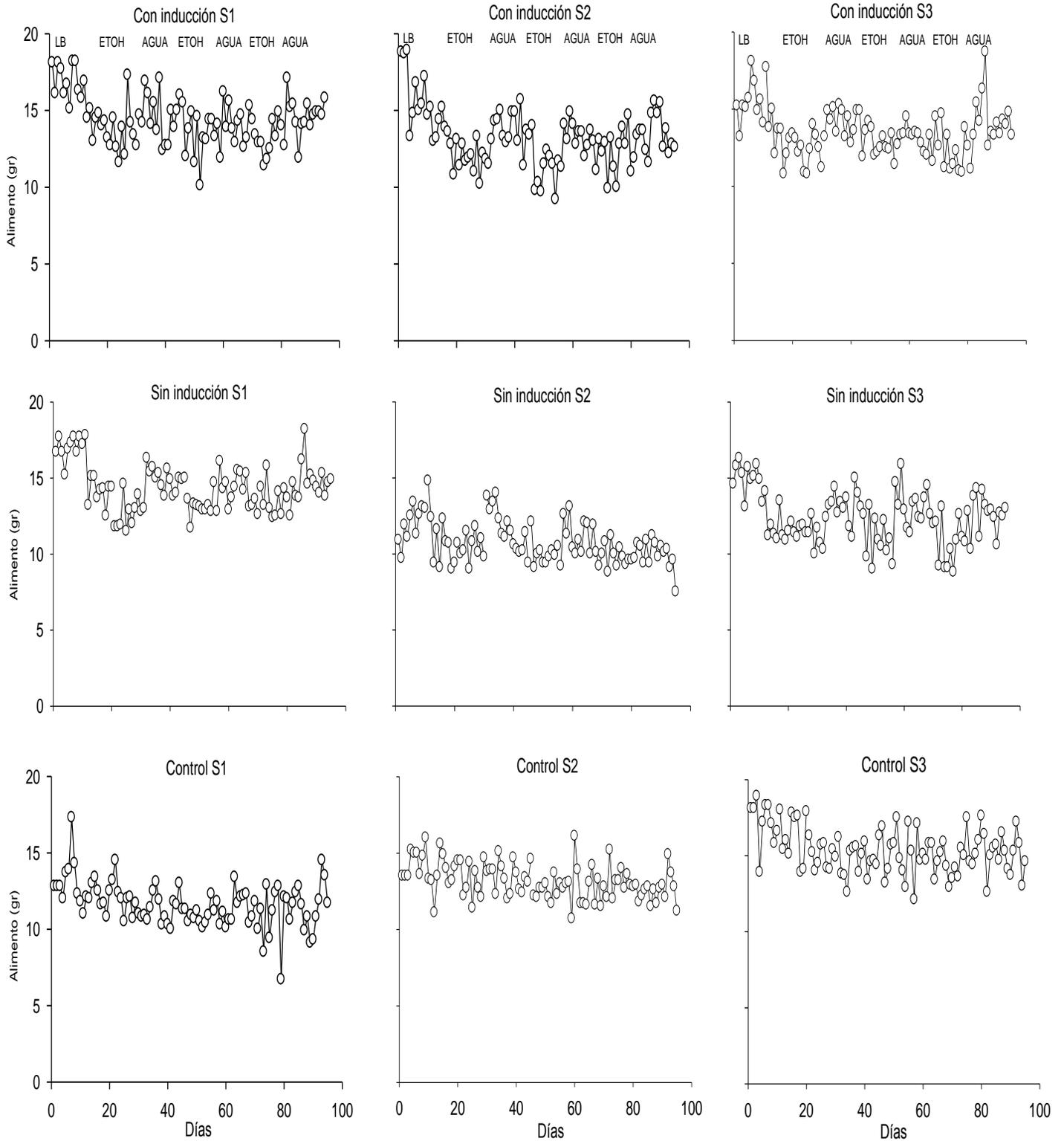
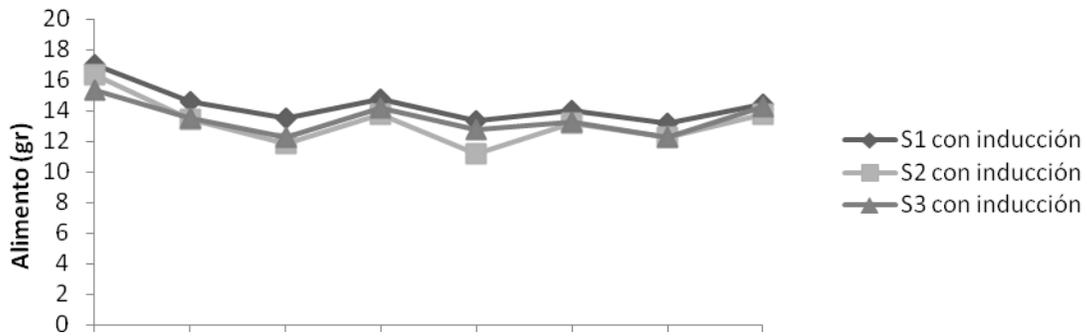
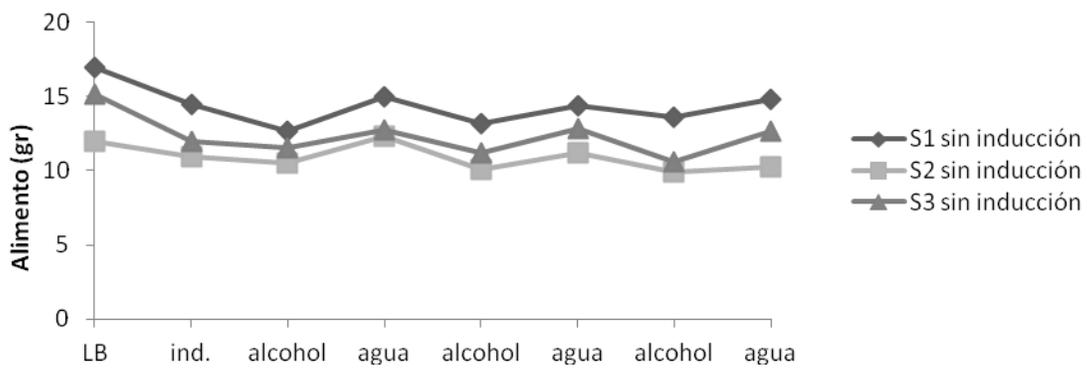


Fig. 11 Muestra el consumo de alimento individual de los sujetos de los tres grupos reforzados con agua/alcohol. LB (15 días de línea base); Ind. ETOH (inducción al alcohol 2%,4%,6%,8%,10%); Agua (se administró solamente agua); ETOH (administración de alcohol 10%). *Los sujetos del grupo control jamás fueron expuestos al alcohol.

Alimento grupo con inducción reforzado con agua/alcohol



Alimento grupo sin inducción reforzado con agua/alcohol



Alimento grupo control reforzado con agua

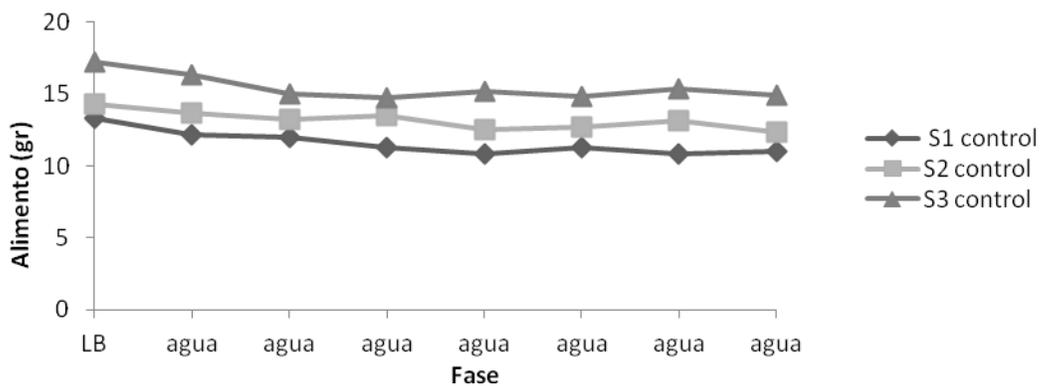


FIG. 12 Muestra la media por fase por sujeto del consumo de alimento de los tres grupos reforzados con agua/alcohol. LB (15 días de línea base); Ind. ETOH (inducción al alcohol 2%,4%,6%,8%,10%); Agua (se administró solamente agua); ETOH (administración de alcohol 10%).*El grupo control jamás fue expuesto al alcohol.

La Figura 13 muestra el número de reforzadores por sujeto de los tres grupos reforzados con agua/alcohol, el sujeto 1 con inducción (parte superior de la Figura 13) en la fase de línea base mostró variabilidad en los reforzadores obtenidos por sesión, durante la fase de inducción al alcohol y la siguiente fase de reforzamiento con alcohol disminuyó el número de reforzadores obtenidos por sesión y mostró una mayor variabilidad comparado con la fase anterior de reforzamiento con agua. Durante la segunda fase de reforzamiento con agua el número de reforzadores obtenidos aumentó siendo 90 en todas las sesiones de esta fase excepto el día 11 que disminuyó. En la segunda fase de reforzamiento con alcohol el número de reforzadores obtenidos mostró variabilidad con un patrón similar al de las fases de inducción y la primera fase de reforzamiento con alcohol, repitiendo el mismo patrón durante las siguientes fases.

El sujeto 2 con inducción (parte superior de la Figura 13) mostró estabilidad en el número de reforzadores obtenidos durante la línea base, durante esta fase obtuvo 90 reforzadores en todas las sesiones. Al iniciar la inducción de reforzamiento con alcohol y la siguiente etapa de reforzamiento con alcohol se observó un decremento en el número de reforzadores obtenidos y el patrón observado en ambas fases fue de variabilidad. Al pasar a la siguiente fase de reforzamiento con agua el patrón volvió a ser estable ya que el sujeto obtuvo 90 reforzadores en todas las sesiones de dicha fase excepto el segundo día. En las siguientes fases de reforzamiento con alcohol el número de reforzadores obtenidos disminuyó con un patrón de variabilidad parecido al de la primera fase de reforzamiento con alcohol.

El sujeto 3 con inducción (parte superior de la Figura 13) mostró estabilidad en el número de reforzadores que obtuvo en la fase de línea base ya que en la mayoría de los días de esa fase obtuvo 90 reforzadores. En la fase siguiente de inducción de reforzamiento con alcohol mostró un decremento de reforzadores obtenidos, en la siguiente fase de reforzamiento con alcohol después del quinto día se observó un incremento en el número de reforzadores que obtuvo dicho sujeto. En segunda fase de reforzamiento con agua el número de reforzadores se estabilizó ya que en la mayor parte de las sesiones obtuvo 90. Durante las siguientes fases de reforzamiento con alcohol mostró una estabilidad parecida a las fases anteriores de reforzamiento con agua obteniendo 90 reforzadores en la mayoría de las sesiones de esas fases.

El sujeto 1 sin inducción (parte media de la Figura 13) mostró un patrón de estabilidad durante la línea base obteniendo en la mayoría de las sesiones de esta fase 90 reforzadores. Durante la fase de reforzamiento al alcohol el número de reforzadores obtenidos disminuyó estando por debajo de los 40 reforzadores en la mayoría de las sesiones de esta fase, en la siguiente fase de reforzamiento con alcohol existió un incremento en el número de reforzadores con respecto a la anterior pero estuvo por debajo del nivel observado durante la línea base. Durante la siguiente fase de reforzamiento con agua el número de reforzadores obtenidos incrementó, en la mayoría de las sesiones de esta fase obtuvo 90 reforzadores. En la siguiente fase de reforzamiento con alcohol disminuyó el número de reforzadores, mostró un nivel parecido al observado en la fase anterior de reforzamiento con alcohol. Durante las siguientes fases con agua el número de

reforzadores obtenidos fue 90, mientras que en las fases de reforzamiento con alcohol el número de reforzadores obtenidos fue menor.

El sujeto 2 sin inducción (parte media de la Figura 13) mostró variabilidad en el número de reforzadores durante la línea base obteniendo más de 60 reforzadores en todas las sesiones de esta fase. Durante la siguiente fase de reforzamiento con alcohol el número de reforzadores disminuyó obteniendo menos de 60 reforzadores en la mayoría de las sesiones de esta fase. En la siguiente fase de reforzamiento con alcohol incrementó el número de reforzadores obteniendo más de 60 en todas excepto una sesión de esa fase, sin embargo no alcanzó el nivel observado durante la línea base. Durante la siguiente fase de reforzamiento con agua el número de reforzadores obtenidos durante todas las sesiones de esa fase fue de 90. En la tercera fase de reforzamiento con alcohol el número de reforzadores decrementó, mostró variabilidad y un patrón parecido a la fase anterior de reforzamiento con alcohol. El patrón observado durante las dos últimas fases de agua y alcohol fue similar al anterior.

El sujeto 3 sin inducción (parte media de la Figura 13) durante la línea base mostró estabilidad obteniendo 90 reforzadores durante todas las sesiones. En la primera fase de reforzamiento con alcohol el número de reforzadores obtenidos decrementó considerablemente, durante siete sesiones de dicha fase obtuvo menos de 50 reforzadores, en la siguiente fase de reforzamiento con alcohol se incrementó el número de reforzadores obtenidos situándose por arriba de los 40 y por debajo de los 60. En la siguiente fase de reforzamiento con agua se incrementó el número de reforzadores obtenidos, estando por encima de los 60 reforzadores pero en la mayoría de las sesiones por debajo de los 90. Durante la

siguiente fase de reforzamiento con alcohol disminuyó el número de reforzadores obtenidos alcanzando un nivel parecido al observado durante la fase anterior de reforzamiento con alcohol. El patrón observado durante las dos últimas fases de agua y alcohol fue similar al anterior.

El sujeto 1 del grupo control reforzado con agua (parte inferior de la Figura 13) mostró un patrón de variabilidad a lo largo de las sesiones experimentales el número de reforzadores obtenidos estuvo arriba de los 50. El sujeto 2 del mismo grupo control reforzado con agua (parte inferior de la Figura 13) mostró estabilidad obteniendo 90 reforzadores en la mayoría de las sesiones experimentales. El sujeto 3 del mismo grupo (parte inferior de la Figura 13) mostró gran variabilidad en el número de reforzadores obtenidos por sesión.

La Figura 14 muestra la media por fase del número de reforzadores por sujeto de los tres grupos reforzados con agua ó alcohol (grupo control en la parte superior, grupo sin inducción parte media, grupo con inducción parte inferior). Los sujetos con inducción y los sujetos sin inducción mostraron una clara tendencia al decremento en el número de reforzadores obtenidos durante las fases en que se les reforzó con alcohol en comparación de las fases en las que se reforzaron con agua. Los sujetos 1 y 3 del grupo control mostraron un patrón de variabilidad en la obtención de reforzadores por sesión a lo largo de todas las sesiones experimentales. El sujeto 2 del grupo control mostró estabilidad a lo largo de todas las sesiones experimentales.

Reforzadores

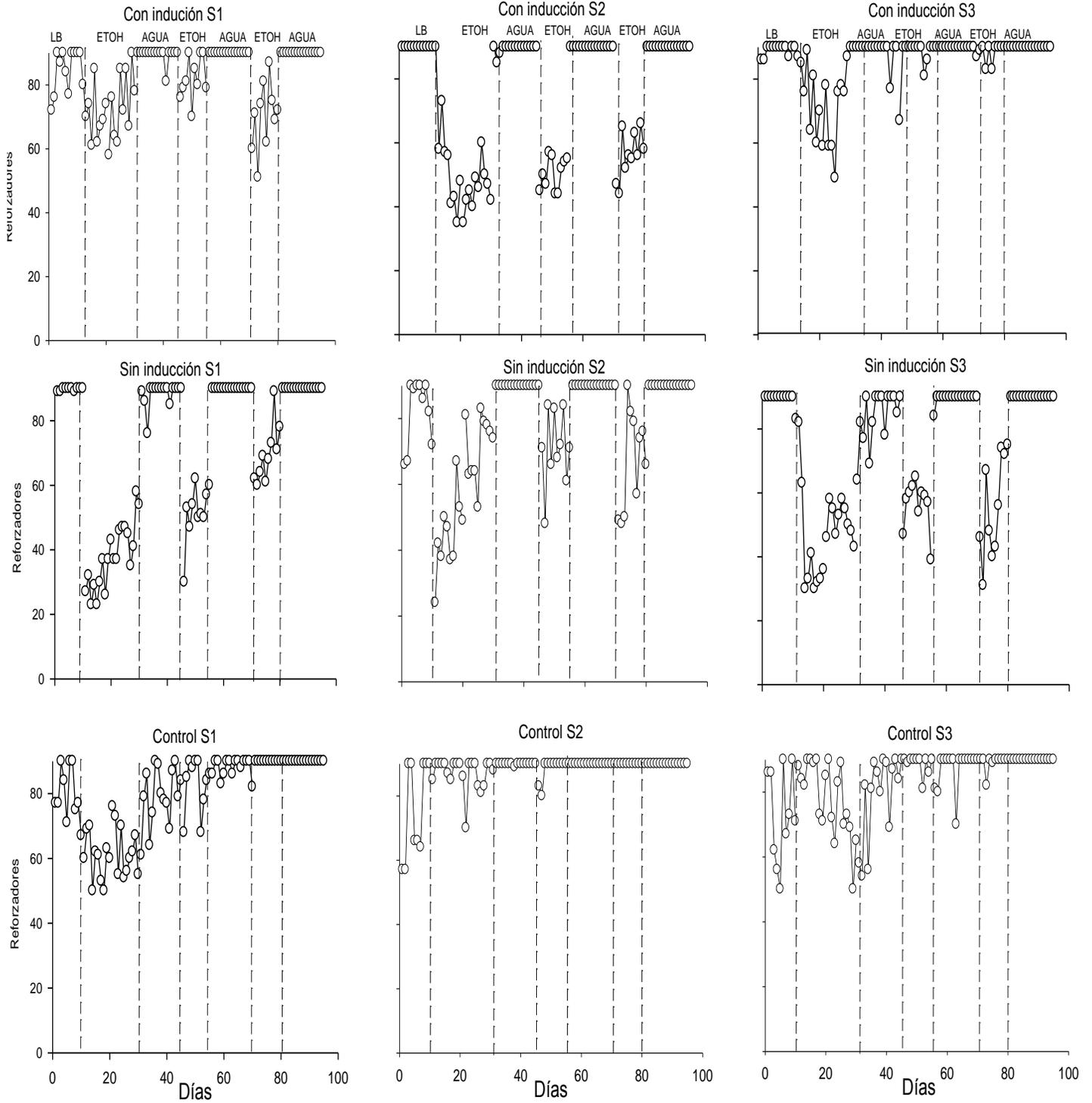


Fig. 13 Muestra el número de reforzadores individual de los sujetos de los tres grupos reforzados con agua/alcohol. LB (15 días de línea base); Ind. ETOH (inducción al alcohol 2%,4%,6%,8%,10%); Agua (se administró solamente agua); ETOH (administración de alcohol 10%). *Los sujetos del grupo control jamás fueron expuestos al alcohol.

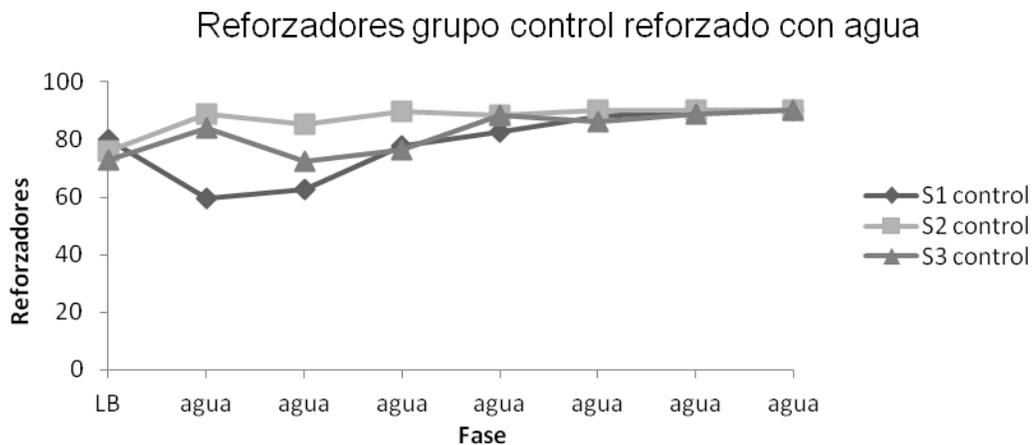
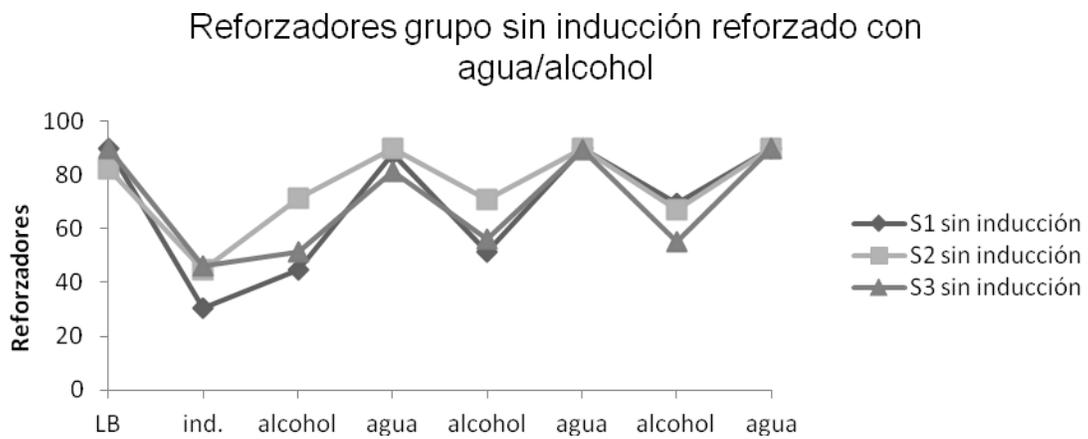
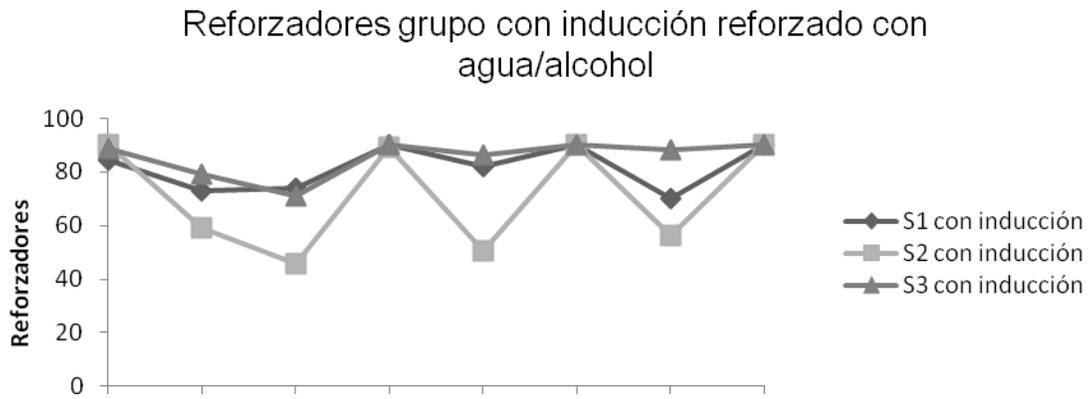


FIG. 14. Muestra la media por fase por sujeto del número por reforzadores de los tres grupos reforzados con agua/alcohol. LB (15 días de línea base); Ind. ETOH (inducción al alcohol 2%,4%,6%,8%,10%); Agua (se administró solamente agua); ETOH (administración de alcohol 10%).*El grupo control jamás fue expuesto al alcohol.

La Figura 15 muestra el tiempo por sesión por sujeto de los tres grupos reforzados con agua ó alcohol, el sujeto 1 con inducción (parte superior de la Figura 15) en la línea base mostró variabilidad en cinco días el tiempo por sesión fue de 30 minutos, los otros cinco días el tiempo fue menor a 30 minutos pero existió variabilidad. Durante la fase de inducción al alcohol el tiempo por sesión fue de 30 minutos durante toda la fase excepto el primer día fue menor. Durante la segunda administración de agua el tiempo por sesión disminuyó a un nivel menor que el mostrado en la línea base, durante los primeros seis días de esta fase se observó estabilidad y los días restantes la tendencia fue hacia la variabilidad. En la segunda fase de reforzamiento con alcohol el tiempo por sesión aumentó llegando a ser en la mayoría de las sesiones de 30 minutos. El patrón observado en las siguientes fases fue un decremento en el tiempo por sesión durante el acceso al agua y un incremento durante el acceso al alcohol.

El sujeto 2 con inducción (parte superior de la Figura 15) mostró variabilidad en el tiempo por sesión durante la línea base, durante 7 de los 10 días de línea base el tiempo fue menor a los 20 minutos, en la fase de inducción al alcohol y los 10 días siguientes el tiempo observado fue de 30 minutos excepto los dos primeros días de inducción al alcohol. Durante la segunda fase de reforzamiento con agua situándose al nivel de la línea base. En la segunda fase de reforzamiento con alcohol el tiempo por sesión se incrementó siendo de 30 minutos a lo largo de la fase. El patrón observado en las siguientes fases fue un decremento en el tiempo por sesión durante el acceso al agua y un incremento durante el acceso al alcohol.

El sujeto 3 con inducción (parte superior de la Figura 15) durante la línea base mostró una gran variabilidad en el tiempo por sesión, a lo largo de la inducción al alcohol y durante la fase siguiente de reforzamiento con alcohol el tiempo por sesión fue de 30 minutos excepto los dos primeros días, en la segunda administración de agua el tiempo por sesión disminuyó, fue menor a 20 minutos durante 13 días y se observó menor variabilidad comparado con el patrón de la línea base. Durante la segunda fase de reforzamiento con alcohol la variabilidad que se observó fue parecida a la de la línea base. El patrón observado en las siguientes fases fue un decremento en el tiempo por sesión durante el acceso al agua y un incremento durante el acceso al alcohol.

El sujeto 1 sin inducción (parte media de la Figura 15) mostró una gran variabilidad durante la fase de línea base, durante la primera fase de reforzamiento con alcohol y la siguiente fase el tiempo por sesión fue de 30 minutos durante ambas fases. En la segunda fase de reforzamiento con agua se observó un patrón de variabilidad similar a la línea base. Durante la siguiente etapa de reforzamiento con alcohol el tiempo por sesión volvió a incrementarse y llegó al límite de tiempo por sesión que fue de 30 minutos. El patrón observado en las siguientes fases fue un decremento en el tiempo por sesión durante el acceso al agua y un incremento durante el acceso al alcohol.

El sujeto 2 sin inducción (parte media de la Figura 15) mostró variabilidad en el tiempo por sesión durante la línea base, en las primeras fases de reforzamiento con alcohol el tiempo por sesión incrementó, fue de 30 minutos durante todas las sesiones de ambas fases, durante la siguiente fase de reforzamiento con agua el tiempo por sesión disminuyó, incluso llegando a un nivel

inferior que el observado durante la línea base, en la siguiente fase de reforzamiento con alcohol el tiempo por sesión volvió a incrementar alcanzando el mismo nivel en comparación con las dos fases anteriores de reforzamiento con alcohol. El sujeto 3 sin inducción (parte media de la Figura 15) mostró un patrón de variabilidad en el tiempo por sesión durante la línea base en la siguiente fase de reforzamiento con alcohol y en la siguiente fase de reforzamiento con alcohol el tiempo por sesión fue de 30 minutos a lo largo de todas las sesiones en ambas fases. En la siguiente fase de reforzamiento con agua se observó un patrón de variabilidad mayor que el mostrado durante la fase de línea base, durante la tercera fase de reforzamiento con alcohol el tiempo por sesión de nuevo incrementó alcanzando el tiempo límite por sesión durante toda la fase. Para los sujetos 2 y 3 del grupo sin inducción el patrón mostrado en las siguientes fases fue un decremento en el tiempo por sesión durante el acceso al agua y un incremento durante el acceso al alcohol.

El sujeto 1 del grupo control (parte inferior de la Figura 15) mostró un tiempo por sesión de 30 minutos en la mayoría de las sesiones experimentales, el sujeto 2 del grupo control (parte inferior de la Figura 15) mostró una gran variabilidad a lo largo de todas las sesiones experimentales con una ligera tendencia a decrementar. El sujeto 3 del mismo grupo (parte inferior de la Figura 15) el tiempo por sesión que mostró los primeros cuarenta días fue el límite de 30 minutos en la mayoría de las sesiones, a partir de ese día mostró un patrón de variabilidad pero con una tendencia a decrementar el tiempo por sesión.

La Figura 16 muestra la media por fase del tiempo por sesión por sujeto de los tres grupos reforzados con agua ó alcohol (grupo control en la parte superior,

grupo sin inducción parte media, grupo con inducción parte inferior). Los sujetos con inducción y los sujetos sin inducción mostraron un incremento en el tiempo por sesión durante las fases en que se reforzaron con alcohol en comparación de las fases en las que el reforzamiento fue con agua, El sujeto 1 del grupo control en la mayor parte de las sesiones experimentales mostró un tiempo por sesión de 30 minutos, los sujetos 2 y 3 del mismo grupo mostraron en tiempo por sesión una variabilidad grande a lo largo de las sesiones experimentales, pero se observó una tendencia a disminuir el tiempo por sesión.

Tiempo por sesión

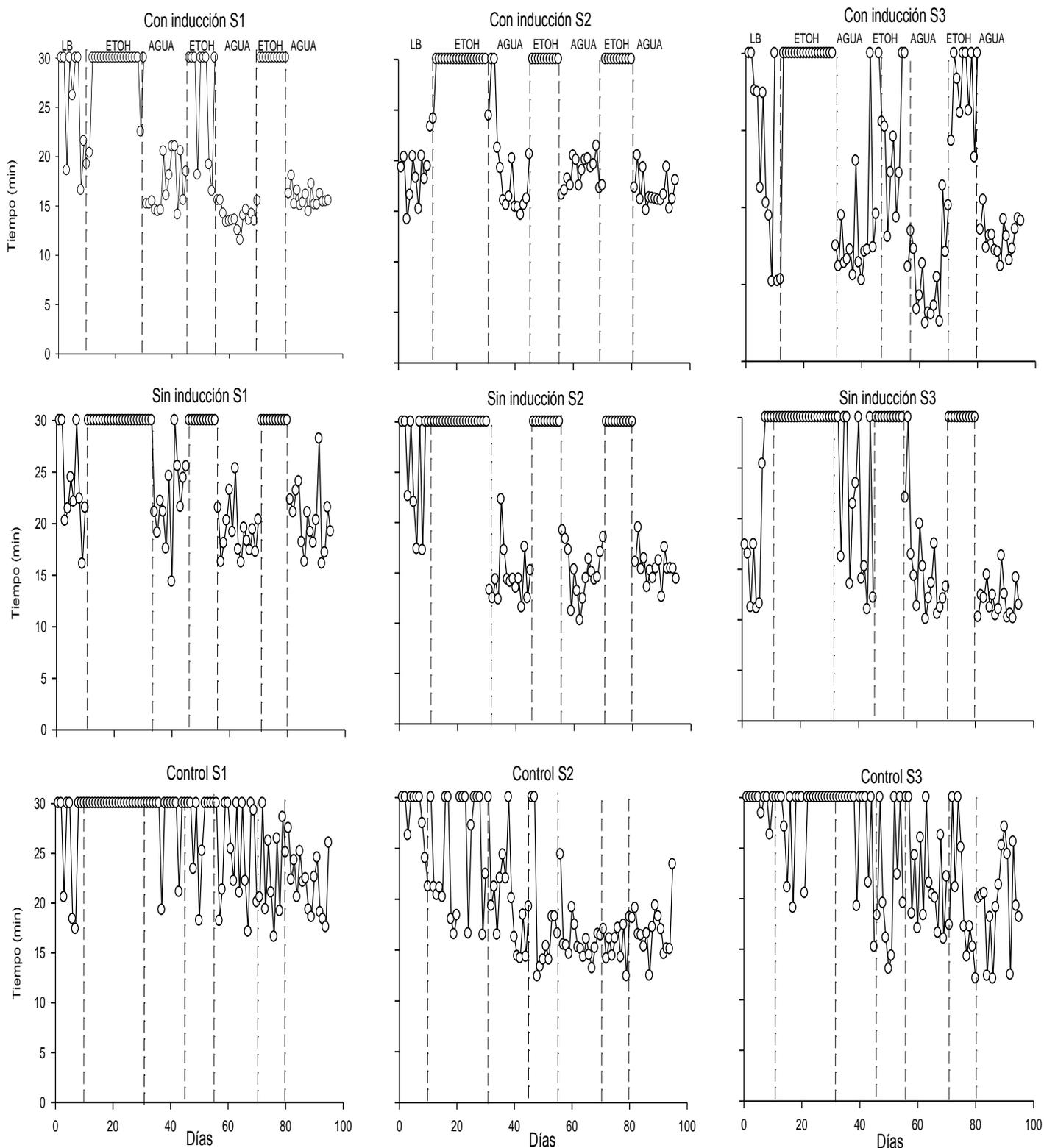
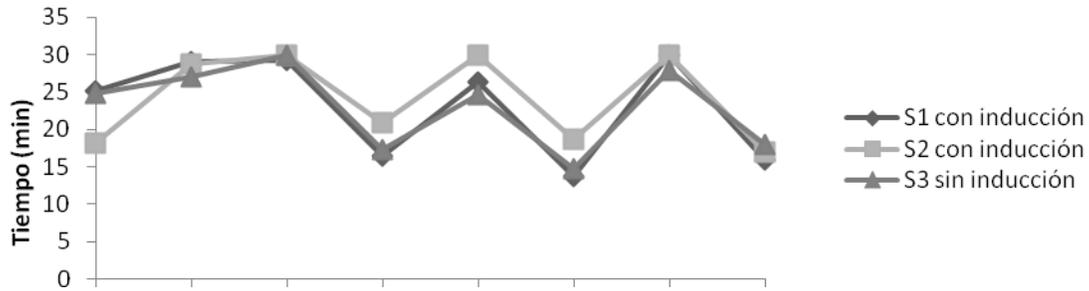
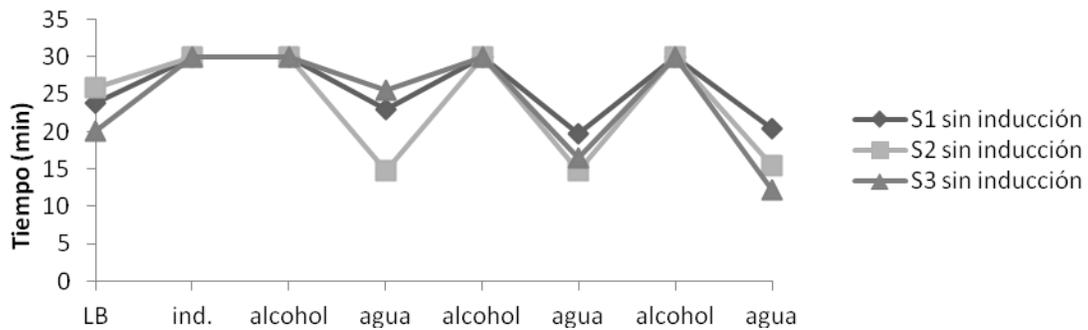


Fig. 15 Muestra el tiempo por sesión individual de los sujetos de los tres grupos reforzados con agua/alcohol. LB (15 días de línea base); Ind. ETOH (inducción al alcohol 2%,4%,6%,8%,10%); Agua (se administró solamente agua); ETOH (administración de alcohol 10%). *Los sujetos del grupo control jamás fueron expuestos al alcohol.

Tiempo/sesión grupo con inducción reforzado con agua/alcohol



Tiempo/sesión grupo sin inducción reforzado con agua/alcohol



Tiempo/sesión grupo control reforzado con agua

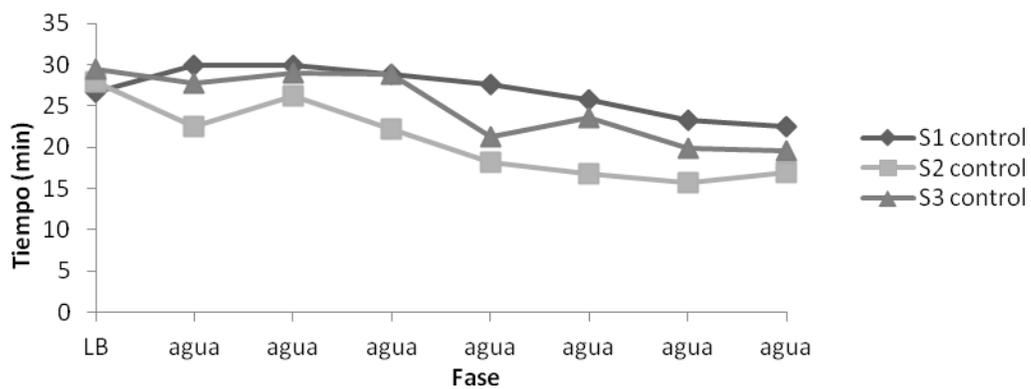


FIG. 16 Muestra la media por fase por sujeto del tiempo por sesión de los tres grupos reforzados con agua/alcohol. LB (15 días de línea base); Ind. ETOH (inducción al alcohol 2%,4%,6%,8%,10%); Agua (se administró solamente agua); ETOH (administración de alcohol 10%).*El grupo control jamás fue expuesto al alcohol.

Discusión

Se han desarrollado modelos de consumo de alcohol en animales con la finalidad de estudiar las fases en el desarrollo del consumo crónico, la motivación por obtener alcohol, procedimientos para inducir el consumo, efectos en el consumo (facilitación o inhibición) en estados de restricción o saciedad alimenticia, comportamientos de compulsión y recaída, entre otros (Kamenetzky y Mustaca, 2004). Sin embargo, el estudio de otras variables es poco claro al momento de evaluar los efectos del consumo de alcohol comparando modelos de auto-administración libre versus operante y utilizando un modelo experimental A-B-A-B (Sidman, 1960). Nuestro principal objetivo fue comparar los efectos del consumo de alcohol sobre la tasa de respuesta, peso corporal, consumo de alimento, tiempo por sesión, consumo de líquidos en un modelo de auto-administración de libre acceso versus un modelo de auto-administración operante.

PESO CORPORAL

Grupo reforzado con alimento

Para algunos investigadores ha sido de interés particular estudiar los efectos que provoca el consumo de alcohol sobre el peso corporal, sin embargo son pocos los estudios animales que se han encargado de estudiarlo, la mayoría de las investigaciones realizadas se han hecho con humanos (Gruchow, Sobocinski, Barboriak y Scheller, 1985; Lands, 1995; Yeomans, Caton y Hetherington, 2003). Se ha documentado que a pesar de altas ingestas de calorías aportadas por el consumo de alcohol humanos bebedores no eran más obesos en comparación con no bebedores, incluso mujeres bebedoras tuvieron un menor

índice de masa corporal en comparación con mujeres no bebedoras y en los hombres se observó que los índices de masa corporal decrecieron progresivamente mientras que el consumo de alcohol incrementaba. Se ha sugerido que las calorías aportadas por el alcohol funcionan como aditivos en las dietas de bebedores “ligeros” y en los bebedores que consumen cantidades moderadas o altas de alcohol las calorías del alcohol incluso reemplazan las calorías de otros nutrientes (Gruchow, Sobocinski, Barboriak y Scheller, 1985).

En el presente estudio como esperábamos en las hipótesis, a pesar de que su consumo de alimento disminuyó considerablemente, las ratas que fueron expuestas a la inducción al alcohol y posteriormente fueron reforzadas con alimento, incrementaron su peso corporal durante las fases con administración de alcohol. Durante dichos periodos las ratas consumieron en algunos días sólo los noventa pellets que obtenían en la caja operante y no se les dejaba alimento en su caja hogar ya que mantuvieron su peso alrededor del 80%. Para todos los sujetos de este grupo los mayores incrementos de peso ocurrieron durante el periodo de inducción al alcohol y durante la última fase de alcohol. Nuestros resultados nos permitirían sugerir que un efecto del consumo de alcohol en las ratas con restricción alimentaria, trabajando por alimento e inducción al alcohol resulta en el incremento de peso corporal.

Para el grupo de ratas reforzadas con alimento sin inducción al alcohol, durante la primera administración de alcohol mostraron un patrón similar de incremento de peso que el grupo con inducción. Sin embargo, durante la segunda y tercera fases de alcohol el incremento de peso no fue tan notorio con respecto al incremento en las fases de administración de agua de los propios sujetos y en

comparación con los sujetos del grupo con inducción al alcohol. El mayor incremento de peso corporal de estos sujetos se registró durante la primera administración de alcohol. Algunos estudios han reportado la capacidad para frenar la pérdida de peso ocasionada por una restricción alimentaria utilizando las calorías aportadas por el consumo de alcohol en animales con auto-administración de alcohol (Rodgers, McClearn, Bennett y Marie, 1963). Las ratas del grupo control bajo las mismas condiciones que los dos grupos anteriores, excepto que nunca fueron expuestas al alcohol, mostraron una menor variabilidad en su peso corporal en comparación con los sujetos de esos grupos y no se obtuvieron incrementos de peso considerables ya que se mantuvieron alrededor del 80% de su peso inicial.

Una interpretación de estos resultados podría sugerir que el efecto del consumo de alcohol sobre el peso corporal en las ratas con restricción alimentaria, trabajando por alimento y sin inducción al alcohol fue resultado del aporte calórico del alcohol, ya que a pesar del estado de restricción alimentaria los sujetos mantuvieron estable su peso corporal.

Nuestros resultados muestran consistencias en los sujetos intra-grupo y diferencias en comparación con los sujetos de los otros grupos, ya que en los sujetos reforzados con alimento e inducción al alcohol, el peso corporal fue inestable, mientras que en los sujetos sin inducción al alcohol sólo se produjo un incremento considerable durante la primera fase de acceso al alcohol y posteriormente mostraron una tendencia estable alrededor del 80% de su peso inicial. En los sujetos del grupo control no hubo incrementos como los mostrados por los dos grupos experimentales, es decir, su peso corporal se mantuvo estable

a lo largo de todo el experimento. Estos resultados nos permiten sugerir que para las ratas con auto-administración libre de alcohol el aporte calórico del alcohol pudo ser la variable determinante en el incremento del peso corporal de dichos sujetos.

Grupo reforzado con agua ó alcohol alternados

En estudios epidemiológicos con humanos no se ha encontrado relación entre la ingesta de alcohol y el peso corporal y se ha sugerido que el efecto de la entrada de energía que tiene el consumo de alcohol sobre la regulación del peso corporal a largo plazo, depende de si esa energía es compensada o si sólo es añadida a la dieta (Hetherington, Cameron, Wallis y Pirie, 2001). En un estudio realizado con ratones con una dieta alta en grasa se reportó que los sujetos consumidores de alcohol no mostraron una mayor susceptibilidad para incrementar su peso o grasa corporal a pesar de que tuvieron una mayor entrada de calorías en comparación con ratones consumidores de agua (Smith, Hong, Harvey, Lewis, Diaz y Núñez, 2008)

De acuerdo a nuestras hipótesis, el peso corporal de los sujetos reforzados con agua ó alcohol se mantendría estable aún en las fases de reforzamiento con alcohol, sin embargo, en estos sujetos los patrones de peso corporal fueron diferentes en comparación con los sujetos de los grupos reforzados con alimento encontrándose también diferencias intra-grupo. Por ejemplo, el sujeto 1 del grupo con inducción mostró estabilidad en su peso corporal (alrededor del 100%), excepto los diez días siguientes a la inducción al alcohol durante los cuales era reforzado con alcohol (10% v/v) mostrando un incremento de su peso corporal y durante la siguiente fase reforzado con agua su peso decrementó gradualmente.

El sujeto 2 del grupo con inducción también incrementó su peso corporal durante los diez días siguientes a la inducción al alcohol y aunque después fue decreciendo gradualmente se mantuvo por encima del 100% de su peso normal. En cambio el sujeto 3 de este mismo grupo con inducción mostró un patrón contrario, a partir de la fase de inducción al alcohol su peso disminuyó gradualmente hasta el final del experimento y se mantuvo siempre por debajo del 100% de su peso normal.

En los sujetos reforzados con agua ó alcohol pero sin inducción al alcohol no se obtuvieron incrementos de peso corporal como los mostrados por los sujetos 1 y 2 del grupo con inducción, todos los sujetos del grupo sin inducción mostraron decrementos de peso durante la primera fase de alcohol. Sin embargo, al terminar esa fase el sujeto 2 comenzó a incrementar gradualmente su peso hasta el final del experimento en contraste con lo registrado en los sujetos 1 y 3. En estos sujetos se obtuvo un patrón de decremento gradual de peso a partir del día 40 aproximadamente (segunda fase de agua) manteniéndose el decremento hasta el final del experimento.

En los sujetos 2 y 3 del grupo control reforzado con agua el incremento gradual del peso corporal desde el inicio del experimento fue claro y terminaron por encima del 100% de su peso corporal inicial, en el sujeto 1 de ese mismo grupo el peso corporal fue estable aproximadamente hasta el día 40, donde empezó a decrecer durante algunos días para después volver a mostrar un incremento gradual. Estos resultados nos permitirían considerar que los sujetos reforzados con agua ó alcohol, sin restricción alimentaria con y sin inducción al alcohol regularon la entrada de energía que les aportaba la ingesta de alcohol.

Durante las fases de reforzamiento con alcohol se observaron pequeños decrementos en el consumo de alimento en comparación con los sujetos del grupo control los cuales mostraron un consumo de alimento más estable y su peso corporal incrementó progresivamente.

CONSUMO DE ALIMENTO

Grupo reforzado con alimento

Epstein y Leddy (2006) han sugerido que el valor reforzante del alimento es afectado por varios factores como la restricción de alimento o la palatabilidad, entre otros. De acuerdo con nuestras hipótesis, para todos los sujetos del grupo reforzado con pellets, el alimento si funcionó como reforzador pues obtuvieron los 90 reforzadores durante la mayoría de las sesiones. En nuestros resultados se observó que el consumo de alimento siempre fue dependiente del peso corporal registrado al terminar las sesiones experimentales. Es decir, se les dejaba alimento o no en su caja hogar dependiendo del porcentaje de peso por encima o por debajo del 80% de su peso corporal inicial respectivamente. Esta condición se realizaba con el objetivo de mantener a los sujetos en el porcentaje de peso que asegurara una motivación adecuada para presionar la palanca. Por esa razón, tanto para los sujetos expuestos a la inducción al alcohol como los del grupo sin inducción, se observaron decrementos en el consumo de alimento durante las fases de alcohol. En los sujetos del grupo control reforzados con alimento y sin exposición al alcohol, no hubo decrementos en el consumo de alimento como los mostrados en los dos grupos experimentales, debido probablemente a que sus pesos corporales no incrementaron como los de los sujetos de los otros dos grupos. Aunque consumieron alcohol fuera de la sesión, los sujetos de los grupos

experimentales se mantuvieron presionando la palanca para obtener alimento, lo que estaría demostrando que el alimento en forma de pellets si funcionó como reforzador de esta respuesta.

Grupo reforzado con agua ó alcohol alternados

Contrario a lo que esperábamos, el consumo de alimento de los sujetos reforzados con agua ó alcohol de los grupos con y sin inducción al alcohol mostró pequeños decrementos durante las fases de reforzamiento de alcohol en comparación con las fases en que fueron reforzados con agua y con los sujetos del grupo control en los cuales se mantuvo con estabilidad el consumo de alimento a lo largo de todo el experimento.

Richardson, Rumsey y Read (1990) encontraron que ratas a las que se les administró alcohol 10% v/v como única fuente de fluido redujeron su consumo de alimento para regular la entrada de energía. Estos autores reportaron decrementos en la ingesta de fluidos y en el consumo de alimento cuando el líquido disponible fue el alcohol. En nuestro experimento, después de la inducción al alcohol todos los sujetos de este grupo reforzados con agua ó alcohol mostraron un patrón similar en sus consumos de alimento. Durante la primera administración de alcohol su consumo de alimento se redujo con respecto a su línea base. A lo largo del experimento hubo decrementos en el consumo de alimento durante las fases de alcohol con respecto a las fases de agua.

La diferencia entre este estudio y el de Richardson y col., es que para sus sujetos el único requisito para acceder al alcohol era acercarse al dispensador y beber, mientras que los sujetos de nuestro estudio en el grupo reforzado con agua

ó alcohol tenían que presionar la palanca once veces (RF11) para acceder a una gota de agua ó alcohol dependiendo de la fase experimental. Es posible que la ingesta de alcohol tenga el mismo efecto sobre el consumo de alimento en ratas no privadas de alimento y el único líquido disponible es alcohol 10% v/v, tanto en sujetos que presionan una palanca por alcohol como en sujetos que tienen el alcohol de manera libre en su caja-hogar como en el estudio de Richardson y col., (1990). Nuestros datos nos podrían estar indicando que en nuestros sujetos existió una regulación de la ingesta calórica proporcionada por el consumo de alcohol y el alimento aún cuando los sujetos debían trabajar por alcohol.

CONSUMO DE AGUA Ó ALCOHOL

Grupo reforzado con alimento

En estudios con animales se ha reportado que sujetos bajo restricción alimentaria incrementaron su motivación por ingerir alcohol en porcentajes bajos (p.ej., cerveza 2.7% alcohol v/v) debido a las características nutritivas y palatables de los bajos porcentajes de alcohol (Mcgregor, Saharov, Hunt y Topples, 1999). Nuestros resultados fueron diferentes a lo esperado en las hipótesis, ya que en los sujetos reforzados con alimento e inducción al alcohol se encontró que durante la inducción su consumo de alcohol fue alto en concentraciones bajas de alcohol (2%, 4% y 6%) y en concentraciones más altas (8% y 10%) el consumo de alcohol fue similar al consumo de agua mostrado durante la línea base, es decir, decrementó. Durante la segunda administración de alcohol nuevamente hubo incrementos en el consumo de alcohol en comparación con las fases de acceso libre de agua. Durante la última fase de alcohol el patrón de consumo de alcohol fue similar al consumo de agua durante las fases donde sólo había agua

disponible. Se ha reportado que ratas en restricción alimentaria con acceso al alcohol en dosis de 8%, 16%, ó 32% consumieron grandes cantidades en todas las concentraciones (Stiglick y Woodworth, 1984). También se ha reportado que ratas que consumen alcohol en restricción alimentaria siguen consumiendo alcohol aún cuando se les permitió recuperar su peso corporal, aunque el consumo fue considerablemente menor (Linseman, 1987).

En los sujetos reforzados con alimento del grupo sin inducción al alcohol hubo un incremento en el consumo de alcohol solamente durante la segunda fase de alcohol. Durante la primera y tercera fases de alcohol el consumo no se diferenció del mostrado durante las fases de consumo de agua. En contraste, los sujetos del grupo control reforzados con alimento el consumo de agua fue estable a lo largo de todo el experimento. Estos datos nos permitirían confirmar nuevamente que el aporte calórico del alcohol fue un factor importante para mantener su auto-administración en las ratas con restricción alimentaria durante las fases en que tuvieron acceso al alcohol como única fuente de fluido.

Grupo Reforzado con agua ó alcohol

Para que un modelo operante sea válido al evaluar la propiedad reforzante del alcohol, los sujetos deben emitir una actividad con la finalidad de obtener alcohol como consecuencia a la emisión de esa respuesta. La respuesta típica requerida es la presión de una palanca; se ha descrito que sujetos sin restricción de alimento en el modelo operante disminuyeron sus respuestas por alcohol mientras que las respuestas por agua se mantuvieron constantes (Meish y Thompson, 1973). Otros estudios han reportado que en cepas de ratas que no

tienen preferencia por el alcohol no ha sido posible establecer el alcohol como reforzador (Vacca, Serra, Brunetti, Carai, Samson, Gessa y Colombo, 2002).

Como lo esperábamos en las hipótesis, en nuestro estudio los sujetos reforzados con agua ó alcohol con inducción al alcohol obtuvieron un menor número de reforzadores cuando fueron reforzados con alcohol. Sin embargo, el sujeto 2 del grupo con inducción, a partir de la segunda fase de alcohol mostró un consumo de alcohol similar a sus consumos de agua, es decir, excepto durante la inducción al alcohol y los siguientes días de reforzamiento con alcohol 10% v/v, obtuvo los noventa reforzadores en la mayoría de las sesiones. Además, los sujetos del grupo que fueron expuestos a la inducción mostraron un mayor número de respuestas por alcohol que los sujetos del grupo que no recibió la inducción.

De acuerdo con Meish y Thompson (1973), si el alcohol puede ser utilizado como reforzador entonces debería mantener las respuestas de un organismo aún bajo condiciones de reforzamiento intermitente. En nuestros resultados los sujetos reforzados con agua ó alcohol del grupo sin inducción al alcohol también mostraron un decremento de consumo de líquido durante las fases de alcohol. En estas fases disminuyó el número de reforzadores obtenidos en comparación con los conseguidos por los sujetos del grupo con inducción al alcohol durante las mismas fases.

Los sujetos 1 y 3 del grupo control reforzado con agua y sin tener acceso al alcohol, mostraron un patrón variable en el número de reforzadores obtenidos. Aproximadamente a partir de la sesión 40 del experimento comenzaron a obtener los 90 reforzadores por sesión. En cambio, el sujeto 2 del mismo grupo control durante la mayoría de las sesiones obtuvo los 90 reforzadores. Estos resultados

son consistentes con los reportados por Meish y Thompson (1973), pues ellos no encontraron un patrón específico de respuestas por agua. Dichos autores sugieren que el olor del alcohol puede funcionar como un estímulo discriminativo durante el reforzamiento con alcohol. Los datos de nuestros grupos reforzados con agua ó alcohol nos permiten confirmar que el alcohol (10% v/v) sí funcionó como reforzador, aunque las ratas no obtuvieron el mismo número de reforzadores presionando la palanca por alcohol que presionándola por agua. Es posible considerar que las causas de esta diferencia no son la aversión al sabor del alcohol y tampoco un menor valor reforzante del alcohol en comparación con el valor del agua. Sin duda habría que explorar con mayor detalle las posibles causas que permitan explicar tal diferencia.

TIEMPO POR SESIÓN

Grupo reforzado con alimento

El tiempo por sesión de los sujetos reforzados con alimento después de la inducción al alcohol mostró incrementos durante las fases en las que el líquido disponible sólo fue alcohol. Sin embargo, a pesar de que los sujetos reforzados con alimento sin inducción al alcohol mostraron el mismo patrón de incremento durante las fases de alcohol, el incremento fue menor en comparación al grupo con inducción. El tiempo por sesión del grupo sin inducción fue más parecido al tiempo mostrado por los sujetos del grupo control reforzados con alimento y sin acceso al alcohol. Para los sujetos del grupo control el tiempo por sesión fue estable a lo largo de todo el experimento.

Grupo reforzado con agua ó alcohol alternados

En estudios realizados por Chuck, McLaughlin, Arizzi-LaFrance, Salamone y Correa (2006) y McLaughlin, Chuck, Arizzi-LaFrance, Salamone y Correa (2008), utilizando un modelo operante encontraron efectos supresivos sobre la presión de una palanca por comida en una razón fija 5 (RF5) con ratas con administración intra-peritoneal de alcohol en dosis de 1 y 2g/kg. Los autores sugieren que el alcohol produce respuestas más lentas, el patrón temporal se fragmentó mostrando un incremento en las pausas. Estos autores reportaron que las ratas mostraron una reducción en locomoción y una desaceleración de respuestas bajo un modelo operante con dosis menores a las necesarias para producir ataxia y sedación cuando fueron evaluadas en un aparato *rotarod*.

Los resultados de nuestro experimento fueron los esperados en las hipótesis, los sujetos de los grupos reforzados con agua ó alcohol con y sin inducción mostraron tiempos por sesión semejantes. Durante las fases de reforzamiento con agua los tiempos por sesión fueron bajos y durante las fases de reforzamiento con alcohol los tiempos por sesión incrementaron considerablemente terminando la sesión por el criterio de duración más que por el número de reforzadores obtenidos. Es conveniente recordar que los criterios para terminar la sesión fueron que el sujeto obtuviera noventa reforzadores ó que pasaran 30 minutos (lo que sucediera primero). Los sujetos del grupo control reforzados con agua mostraron tiempos altos por sesión durante la primera mitad del experimento, a partir de ese momento los sujetos 1 y 3 del grupo control comenzaron a mostrar variabilidad en sus tiempos por sesión; en cambio el sujeto

2 del mismo grupo control mostró una tendencia a disminuir sus tiempos por sesión desde el inicio del experimento.

Inducción al alcohol

Otro de los objetivos de nuestro estudio fue analizar los efectos de emplear un procedimiento de inducción al alcohol. De acuerdo con Carnicella, Yowell y Ron (2011), pocos estudios han analizado el proceso de adaptación conductual en modelos operantes que provoca el incremento progresivo de la ingesta de alcohol de bajas a altas concentraciones. En este sentido, los resultados de nuestro estudio muestran un proceso de adaptación conductual de los sujetos que tuvieron inducción al alcohol en comparación con los sujetos que no fueron expuestos a dicho procedimiento. En los sujetos reforzados con alimento con inducción al alcohol se observaron consumos grandes de alcohol en porcentajes del 2% al 6% en comparación con los consumos en porcentajes de alcohol de 8% y 10% y en las siguientes fases de alcohol al 10% bebieron cantidades altas de alcohol en comparación con las fases de acceso al agua y en comparación con los sujetos del grupo que no tuvo inducción al alcohol.

Grupo reforzado con agua ó alcohol alternados.

El procedimiento de inducción utilizado en este estudio fue diferente a los que se utilizan en la mayoría de los estudios en los cuales se agrega sacarosa o sacarina a una solución al alcohol con la finalidad de provocar un alto consumo de la sustancia, tanto en modelos de auto-administración operantes y en modelos de auto-administración libres (Adams, Mitchell, Campbell y Samson, 2002; Roberts, Heyser y Koob, 1999; Tomie, Di Poce, Derenzo y Pohorecky, 2002). Sin embargo,

como se mostró en este estudio en el modelo de administración libre no fue necesario agregar sacarosa o sacarina a la solución de alcohol para provocar consumos altos como lo esperábamos en las hipótesis.

De acuerdo con Roberts, Heyser y Koob (1999), un grupo de ratas bajo el modelo operante respondieron más por alcohol+sacarosa en comparación con otro grupo de ratas que presionó una palanca sólo por alcohol. Sin embargo, las ratas del primer grupo tuvieron un menor nivel en sangre de alcohol. Estos datos nos podrían estar indicando que los procedimientos de inducción al alcohol en modelos de auto-administración libre que no utilizan sacarosa pueden ser tan eficaces para producir un alto consumo de alcohol como lo son aquellos en los que se utiliza sacarosa.

En los sujetos reforzados con agua ó alcohol y con inducción, durante la fase de inducción al alcohol disminuyó el número de reforzadores obtenidos con respecto a los reforzadores obtenidos durante la línea base. Durante las fases siguientes de alcohol, dos sujetos de este grupo disminuyeron su tasa de respuesta; mientras que otro respondió al mismo nivel durante las fases de reforzamiento con alcohol en comparación con las fases de reforzamiento con agua. En cambio los tres sujetos sin inducción al alcohol mostraron un patrón similar. Es decir, hubo decrementos notables durante las fases de reforzamiento con alcohol en comparación con las fases en que se les reforzó con agua. Carnicella, Yowell y Ron (2011) sugieren que la relación inversa que se presenta cuando se incrementa progresivamente el porcentaje de alcohol y disminuye el número de respuestas emitidas para obtener alcohol es debida a una regulación

del nivel de alcohol consumido y no debido a un incremento en el nivel de aversión por el sabor.

A manera de resumen y conclusión basados en los resultados de nuestro experimento podemos decir que:

Ratas reforzadas con alimento

1. Las ratas con inducción al alcohol mostraron altos incrementos en su peso corporal ocasionados por mayores consumos de alcohol en comparación con los sujetos sin inducción al alcohol y de los sujetos control. Los mayores incrementos de peso se mostraron durante la inducción al alcohol.

2. Los sujetos sin inducción al alcohol mostraron incrementos de peso sólo durante la primera fase de auto-administración de alcohol, en las siguientes fases de alcohol mostraron un peso similar al de las fases de auto-administración de agua.

3. En los sujetos del grupo control no hubo incrementos de peso como los observados en los grupos anteriores, su peso corporal mostró estabilidad alrededor del 80% de su peso inicial.

4. El consumo de alimento de los sujetos con auto-administración libre de alcohol tanto del grupo con inducción y del grupo sin inducción disminuyó durante las fases de acceso al alcohol debido a que durante esas fases su peso corporal incrementaba nosotros disminuíamos la cantidad de comida en la caja hogar para mantener sus pesos alrededor del 80% de su peso normal. El consumo de alimento de los sujetos del grupo control fue estable.

5. El consumo de alcohol fue alto para los sujetos con inducción al alcohol, con incrementos mayores cuando se administraron bajos porcentajes de alcohol

(2%, 4% y 6%); el consumo de alcohol decrementó en porcentajes altos (8% y 10%).

6. Los sujetos sin inducción al alcohol mostraron consumos menores de alcohol en comparación con el grupo anterior, sus consumos de alcohol fueron similares a sus consumos de agua.

7. El tiempo por sesión de los sujetos con inducción al alcohol incrementó durante las fases de auto-administración de alcohol, en los sujetos sin inducción al alcohol los incrementos en el tiempo por sesión no fueron tan claros, mientras que el tiempo por sesión de los sujetos del grupo control fue estable.

Ratas reforzadas con agua ó alcohol alternados

1. El peso corporal de los sujetos con inducción al alcohol mostró diferentes patrones ya que para un sujeto incrementó, otro sujeto mostró tendencia a mantenerse estable alrededor del 100% de su peso y otro sujeto decremento su peso progresivamente a lo largo del experimento.

2. Los sujetos sin inducción al alcohol mostraron mayor estabilidad de su peso manteniéndose alrededor del 100%.

3. En los sujetos del grupo control hubo incrementos de peso progresivos a lo largo del experimento.

4. El consumo de alimento de los sujetos con inducción y de los sujetos sin inducción al alcohol mostró decrementos durante las fases de reforzamiento con alcohol, mientras los sujetos del grupo control hubo una mayor estabilidad en su consumo de alimento.

5. El número de reforzadores obtenidos por los sujetos con inducción y por los sujetos sin inducción al alcohol disminuyó durante las fases de reforzamiento con

alcohol. Los sujetos del grupo control mostraron variabilidad durante las primeras sesiones de reforzamiento y después hubo una tendencia a conseguir los 90 reforzadores por sesión.

6. En general, el tiempo por sesión de todos los sujetos con inducción y sin inducción al alcohol reforzados con agua ó alcohol incrementó durante las fases de reforzamiento con alcohol. Los sujetos del grupo control reforzados con agua disminuyeron su tiempo por sesión aproximadamente a partir de la sesión 40.

El presente trabajo pretendió aportar evidencia experimental acerca de los efectos de la auto-administración de alcohol libre versus auto-administración operante en ratas utilizando un modelo de replicación A-B-A-B (Sidman, 1960) así como de la eficacia de utilizar un procedimiento de inducción al alcohol para provocar altos consumos de alcohol ó altas tasas de reforzamiento presionando una palanca por alcohol.

Nuestros resultados nos permiten concluir que los efectos diferenciales del consumo de alcohol en nuestros sujetos fueron determinados por el tipo de restricción que se impuso a los sujetos y por haber sido expuestos o no a un procedimiento de inducción al alcohol.

El presente estudio se enfocó a determinar los efectos de la auto-administración de alcohol en sujetos con restricción alimentaria o con restricción de agua. A partir de nuestros resultados consideraríamos interesante poder determinar los efectos de la auto-administración de alcohol en libre acceso versus auto-administración operante utilizando un modelo de replicación A-B-A-B en sujetos que no tengan restricción alimentaria ni restricción de agua. Esta ausencia

de restricción implicaría que la auto-administración de alcohol no sería motivada por una necesidad calórica sino por otro tipo de motivaciones.

Referencias bibliográficas

Adams, N., Mitchell, P.S., Campbell, S. & Samson, H. (2002) Ethanol self-administration in Maudsley reactive and Maudsley nonreactive inbred rats. *Alcohol*, 26, 155-161.

Addolorato G., Capristo E., Greco A.V., Stefanini G.F. & Gasbarrini G. (1998). Influence of chronic alcohol abuse on body weight and energy metabolism: is excess ethanol consumption a risk factor for obesity or malnutrition?. *Journal of Internal Medicine*, 244(5), 387-395

Carnicella, S., Yowell, Q. and Ron D. (2011) Regulation of operant oral ethanol self-administration: a dose-response curve study in rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35 (1), 116-125.

Castro, L. (1980) Diseño experimental sin estadística. México: Trillas.

Catania, A. (1968). Investigación contemporánea en conducta operante (*Primera edición en español 1974 ed.*). Glenview, Illinois: Trillas.

Chastain, G. (2006). Alcohol, neurotransmitter systems, and behavior. *The Journal of General Psychology*, 133(4), 329-335.

Chuck T.L , McLaughlin P., Arizzi-LaFrance M.A., Salamone J. & Correa, M.(2006) Comparison between multiple behavioral effects of peripheral ethanol administration in rats: sedation, ataxia and bradykinesia. *Life Sciences*, 79(2), 154-161.

Cunningham, C., Filder, T., & Hill, K. (2000). Animal models of alcohol's motivational effects. *Alcohol Research & Health*, 24(2), 85-92.

Di Chiara, G., & Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 5274-5278.

Domjan, M. (2003). *The principles of learning and behavior* (5a ed.). Belmont, CA: Thomson Wadsworth.

Eckardt, M. J., File, S. E., Gessa, G. L., Grant, K. A., Guerri, C., Hoffman, P. L., Kalant, H., Koob, G. F., Li, T.-K. & Tabakoff, B. (1998), Effects of Moderate

Alcohol Consumption on the Central Nervous System. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22: 998–1040.

Epstein, L. & Leddy, J. (2006) Food reinforcement. *Appetite*, 46(1), 22-25.

Gill, K., Amit, Z., & Smith, B. (1996). Alcohol as a Food: A Commentary on Richter. *Physiology & Behavior*, 60(6), 1485-1490.

Grant, K.A. and Samson H. (1985) Induction and maintenance of ethanol self administration without food deprivation in the rat. *Psychopharmacology*, 86, 475-479.

Gruchow, H., Sobocinski, K., Barboriak, J., & Scheller, J. (1985). Alcohol consumption, nutrient intake and relative body weight among US adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 42, 289-295.

Heterington, M., Cameron, F., Wallis, D. J. & Pirie, L.M. (2001) Stimulation of appetite by alcohol. *Physiology and behavior*. 74, 283-289.

Holland, J., & Skinner B. F. (1990) *Análisis de la conducta, texto programado*. México: Trillas (2ª ed.)

Imperato, A., & Di Chiara, G. (1986). Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 239, 219-228.

Jéquier, E. (1999). Alcohol intake and body weight: a paradox. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 69, 173-174.

Juárez, J. y Barrios, E. (1999) Sex differences in alcohol drinking patterns during forced and voluntary consumption in rats. *Alcohol*, 19(1).15-22.

Kamenetzky, G., & Mustaca, A. (2004). Modelos animales para el estudio del alcoholismo. *Terapia Psicológica*, 23(1), 65-72.

Lands, W. (1995). Alcohol and energy intake. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62 (suppl), 1101s-1106s.

Larue-Achagiotis, C., Poussard, A., & Louis-Sylvestre, J. (1990). Alcohol drinking, food and fluid intakes and body weight gain in rats. *Physiology & Behavior*, 47(3), 545-548.

- Lieber, C. (1991). Perspectives: do alcohol calories count? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 54, 976-982.
- March, S.M. & Miranda-Morales, R. (2009). Problemas relacionados al alcohol: bases neurobiológicas del consumo de alcohol y modelos animales desarrollados para el abordaje de estas problemáticas. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, 1, 36-50.
- Martínez, H. (2002). Condicionamiento operante. In M. Hernández (Ed.), *Motivación animal y humana*. Guadalajara: Manual Moderno.
- Martínez, H., & Gómez, I. L. (2009). Modelos experimentales para el estudio de la conducta alimentaria. In E. Matute (Ed.), *Cerebro: Conducta y Cognición* (pp. 71-107). México: Universidad de Guadalajara.
- Mcgregor, I., Saharov, T., Hunt, G. & Topple A. (1999) Beer consumption in rats: the influence of ethanol content, food deprivation and cocaine. *Alcohol*, 17(1) 47-56.
- McKim, W. (2003). *Drugs and Behavior: An introduction to behavioral pharmacology*. Upper Saddle River, New Jersey.
- McLaughlin, P.J., Chuck, T., Arizzi-LaFrance, M.N., Salamone, J. & Correa, M. (2008) Central Vs. Peripheral administration of ethanol, acetaldehyde and acetate in rats: effects on lever pressing and response initiation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 89, 304-313
- Meish, R., (2001) Oral drug self-administration: an overview of laboratory animal studies. *Alcohol*. 24, 117-128.
- Meish, R., & Thompson, T. (1973). Ethanol as a reinforcer: Effects on fixed-ratio size and food deprivation. *Psychopharmacology*, 28, 171-183.
- Meish, R., & Thompson, T. (1974). Rapid establishment of ethanol as a reinforcer for rats. *Psychopharmacologia*. 37, 311-321.
- Millenson, J. (1967). *Principles of behavioral analysis* (First ed.). Toronto, Ontario: The Macmillan company.
- Mintz, D. (1962). Force of Response during Ratio Reinforcement. *Science*, 138(3539), 516-517.

Mustaca, A., & Kamenetzky, G. (2006). Alcoholismo y ansiedad: modelos animales. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 6(3), 343-364.

Richardson, A., Rumsey, R., & Read, N. (1990). The effect of ethanol on the normal food intake and eating behaviour of the rat. *Physiology & Behavior*, 48(6), 845-848

Ritz, M., George, F., & Meish, R. (1989). Ethanol self-administration in ALKO rats: II. Effects of selection and concentration. *Alcohol*, 6(3), 235-239.

Roberts, A.J., Heyser, Ch., Koob, G. (1999) Operant self-administration of sweetened versus unsweetened ethanol: effects on blood alcohol levels. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 23(7), 1151-1157.

Rodgers, David A.; McClearn, Gerald E.; Bennett, Edward L.; Hebert, Marie (1963). Alcohol preference as a function of its caloric utility in mice. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 56(4), 666-672.

Schoenfeld, W., Cumming, W. y Hearst, E. (1956). On the classification of reinforcement schedules. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 42(8), 563-570.

Sidman, M. (1959) Behavioral Pharmacology. *Psychopharmacologia*, 1, 1-19.

Sidman, M. (1960). *Tactics of Scientific Research: Evaluating Experimental Data in Psychology*. Basic Books

Simms, J., Bito-Onon, J. J., Chatterjee, S. & Bartlett, S. (2010) Long-Evans rats acquire operant self-administration of 20% ethanol without sucrose fading. *Neuropsychopharmacology*, 35(7), 1453-1463.

Sinclair, J. D. (1974). Rats learning to work for alcohol. *Nature*, 249, 590-592.

Skinner, B. F. (1938). *The Behavior of organisms*: Appleton Century company, Inc.

Slaweck, C. & Samson, H. (1997) Changes in oral ethanol self-administration patterns resulting from ethanol concentration manipulation. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 21(6), 1144-1149.

Smith R.R., Hong J., Harvey A.E., Lewis T., Diaz D. & Núñez N.P. (2008) Ethanol Consumption Does Not Promote Weight Gain in Female Mice. *Ann Nutr Metab*, 53, 252-259.

Spanagel, R., & Höltter, S. (1999). Long Term alcohol self-administration with repeated alcohol deprivation phases: an animal model of alcoholism? *Alcohol & alcoholism*, 34(2), 231-243.

Stiglick, A. & Woodworth, I. (1984) Increase in ethanol consumption in rats due to caloric deficit, *Alcohol*, 1(5) 413-415.

Tabakoff, B., & Hoffman, P. (2000). Animal models in alcohol research, *Alcohol Research & Health*, 24(2), 77-84.

Thiele, T., & Badia-Elder N. (2003). A role for neuropeptide Y in alcohol intake control: evidence from human and animal research. *Physiology and Behavior*, 79(1), 95-101.

Tomie, A., Di Poce, J., Derenzo, C. & Pohorecky, L.A. (2002) Autoshaping of ethanol drinking: an animal model of binge drinking. *Alcohol & alcoholism*. 37(2), 138-146.

Vacca, G., Serra, S., Bruneti, G., Carai, M., Samson, H., Gesa, G. & Colombo, G. (2002). Operant Self Administration of Ethanol in Sardinian Alcohol-Prefering Rats. *Alcoholism: Clinical and experimental research*, 26(11), 1078-1085.

Valenzuela, F. (1997). "Alcohol and Neurotransmitter interactions." *Alcohol Health & Research World*. 21(2): 144-148.

Van Erp, A., & Miczek, K. (2007). Increased accumbal dopamine during daily alcohol consumption and subsequent aggressive behavior in rats. *Psychopharmacology*. 191, 679-688.

Veale, W., & Myers, R. (1969). Increased alcohol preference in rats following repeated exposures to alcohol. *Psychopharmacologia*, 15, 361-372.

Whaley, D., & Malott, R. (1969). *Elementary principles of behavior* (third ed.): Edwards Brothers incorporated.

Wise, R. (1998). Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, 51, 13-22.

Wolffgramm, J. (1990). Free choice ethanol intake of laboratory rats under different social conditions *Psychopharmacology*, 101, 233-239.

Yeomans, M., Caton, S., & Hetherington, M. (2003). Alcohol and food intake. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 6, 639–644.

Zakhari, S. (2006). "Overview: How is alcohol metabolized by the body?" *Alcohol Research & Health*, 29(4): 245-254.

APENDICE

Estudio exploratorio

Con la finalidad de probar el funcionamiento de las cajas experimentales, el software para su programación y registro de datos, la dosis de alcohol administrada y el programa de reforzamiento se realizó un estudio exploratorio en el cual se utilizaron cuatro ratas *Wistar* hembras de 6 meses de edad al inicio del experimento y con experiencia en procedimiento de anorexia basada en actividad. Las sesiones experimentales se llevaron a cabo 7 días de la semana empezando a las 8:00 hrs.

Al inicio del experimento durante tres días se registró el peso, consumo de agua y alimento en libre acceso. Posteriormente se restringió de alimento a todos los sujetos para mantenerlos al 85% de su peso. Se dividió a los 4 sujetos en dos grupos ($n=2$) uno para ser reforzado con alcohol y el otro reforzado con pellets. Al primer grupo se le restringió de agua en un periodo de 23:00 horas diarias, con acceso libre al alimento todo el tiempo y 30 minutos de acceso libre al agua después de cada sesión; al segundo grupo se le restringió del alimento durante 23:30 horas y se le dio una ración de alimento para el mantenimiento del 85% de su peso. En el día 18 se expuso a los 4 sujetos a un procedimiento de moldeamiento para que las ratas presionaran la palanca por agua o por alimento según el grupo (al grupo reforzado con agua a partir del día 18 se le dejó alimento en acceso libre). Una vez establecida la respuesta de presionar la palanca, inició un programa de reforzamiento de Razón Fija (RF1), en el que cada respuesta era seguida del reforzador correspondiente. El requisito de las del RF fue aumentando gradualmente con la siguiente secuencia para los sujetos reforzados con alcohol: RF2, RF3, RF6, RF10, RF15, RF20, RF30, RF40; y, para los reforzados con

alimento se siguió la misma secuencia con la excepción de que se utilizó un RF25. En promedio se utilizaron 3 días para cada valor de RF. Una sesión podía terminar por una de dos maneras: 90 reforzadores obtenidos durante la sesión (con excepción en RF1 donde el requerimiento fue de 50 reforzadores y en RF2 fue de 60); o bien, después de completar 30 minutos.

Se siguió con un procedimiento de auto-administración de alcohol para los dos grupos. Se estableció una línea base en RF40 durante 5 días, seguida por 10 días de acceso a la solución alcohol 10% que estuvo disponible en un bebedero durante 23:30 hrs y fue la única fuente de fluido para el grupo reforzado con alimento; para el grupo reforzado con alcohol se utilizó también la misma solución pero proporcionada como reforzador. Después de este periodo se restablecieron las condiciones de línea base. Este ciclo línea base-fase experimental se repitió una vez más y para finalizar durante 10 días se administró una solución azúcar/agua en una relación 2gr/100ml sustituyendo a la solución de alcohol en los dos grupos.

Tasa de respuesta

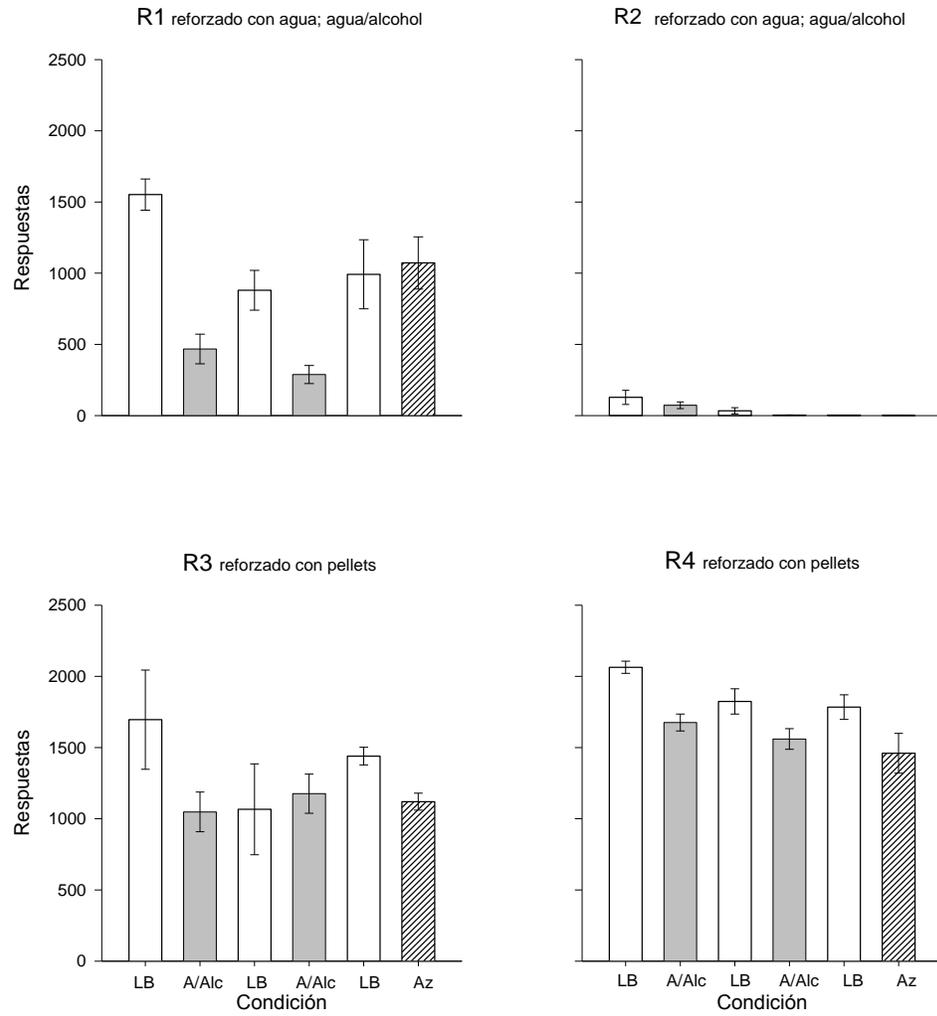


Fig. 1-a Muestra la media y error estándar de tasa de respuesta por condición, en el eje de las Y el número de respuestas, en el eje de las X la condición (LB línea base agua; A/Alc alcohol 10%; Az agua/azúcar).

Consumo de alimento

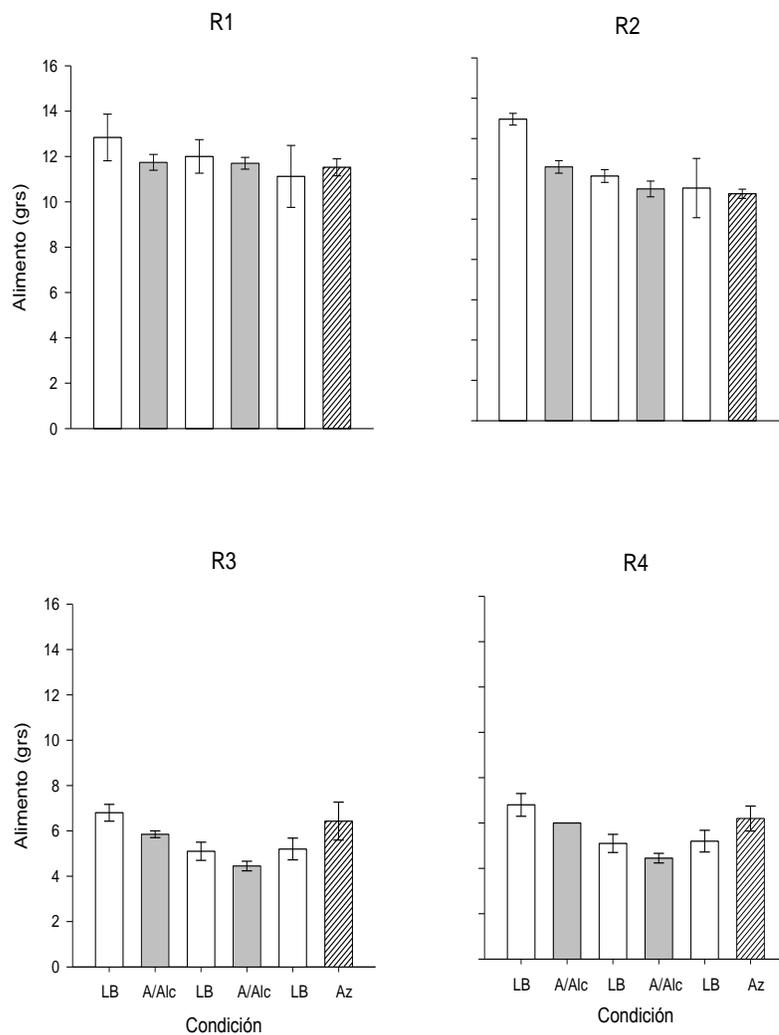


Fig. 2-a Muestra la media y error estándar del consumo de alimento por condición; en el eje de las Y el alimento consumido en gramos, en el eje de las X la condición (LB línea base agua; A/Alc alcohol 10%; Az agua/azúcar).

Peso corporal

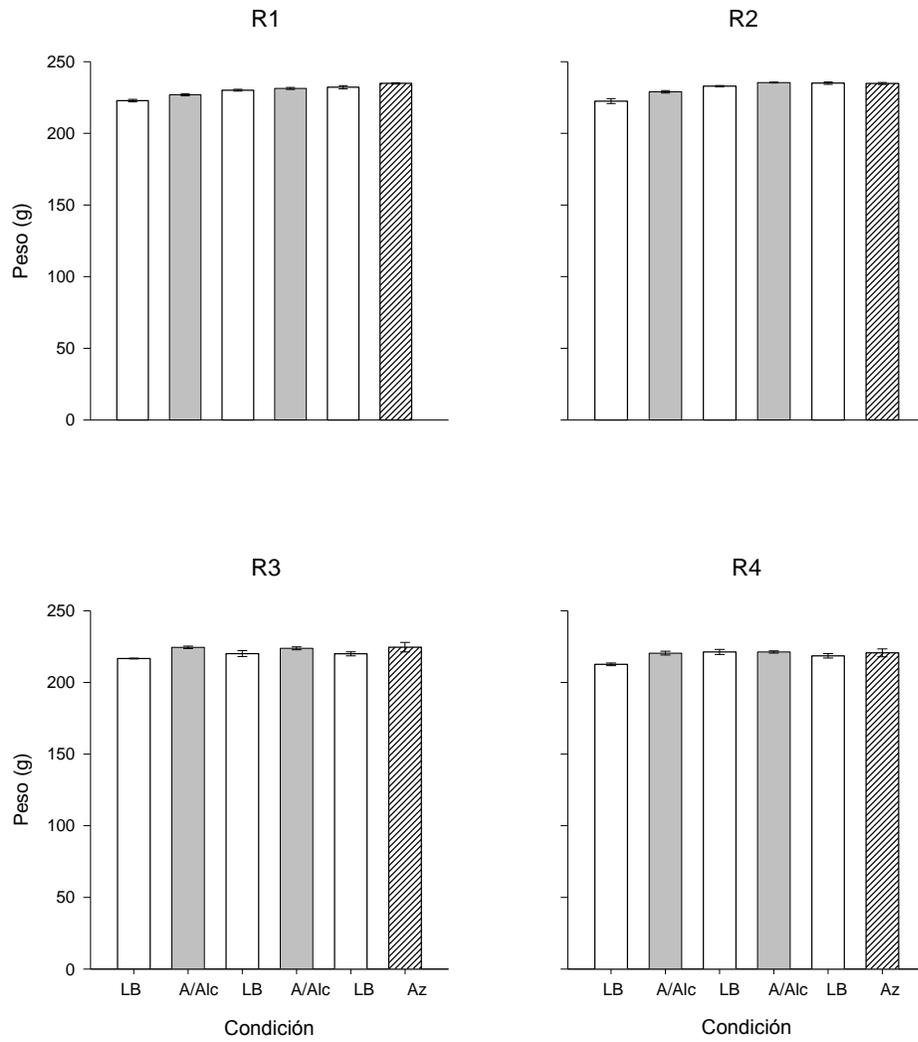


Fig. 3-a Muestra la media y error estándar del peso corporal individual por condición; en el eje de las Y el peso corporal en gramos, en el eje de las X la condición (LB línea base agua; A/Alc alcohol 10%; Az agua/azúcar).

Consumo de agua

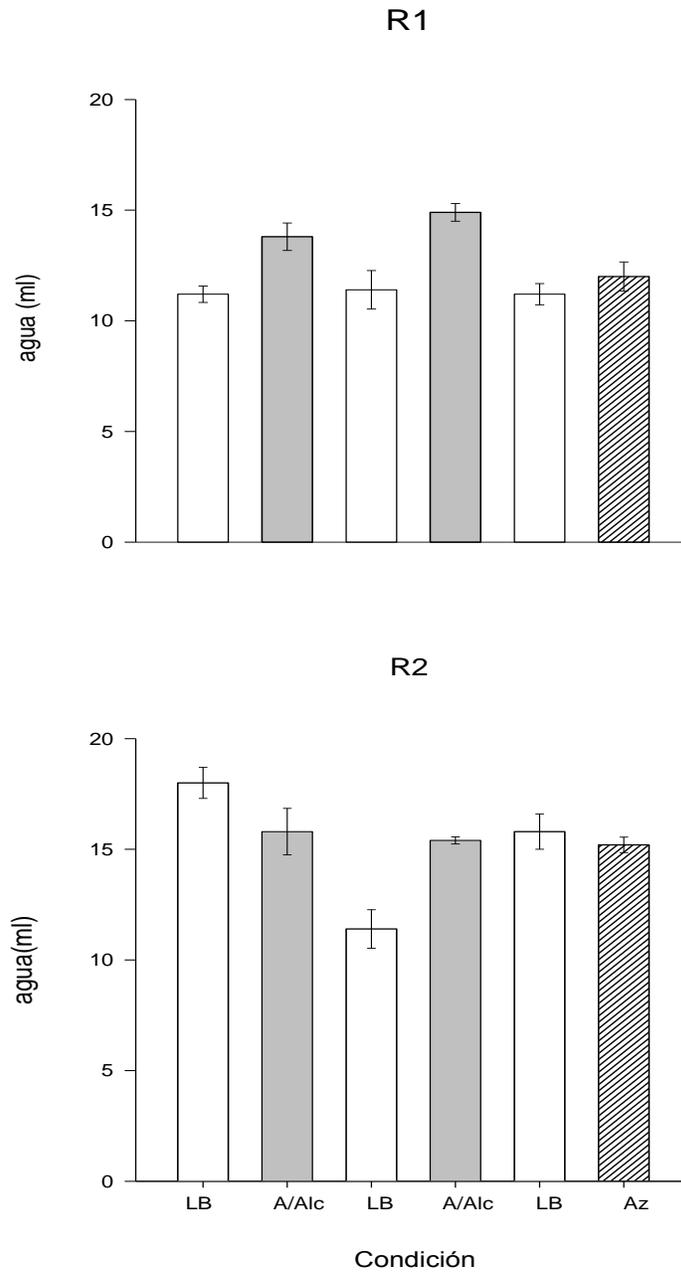


Fig. 4-a Muestra la media y error estándar del peso corporal individual por condición; en el eje de las Y agua consumida en 20 minutos de acceso libre después de la sesión experimental, en el eje de las X la condición (LB línea base agua; A/Alc alcohol 10%; Az agua/azúcar).

Consumo de agua y alcohol

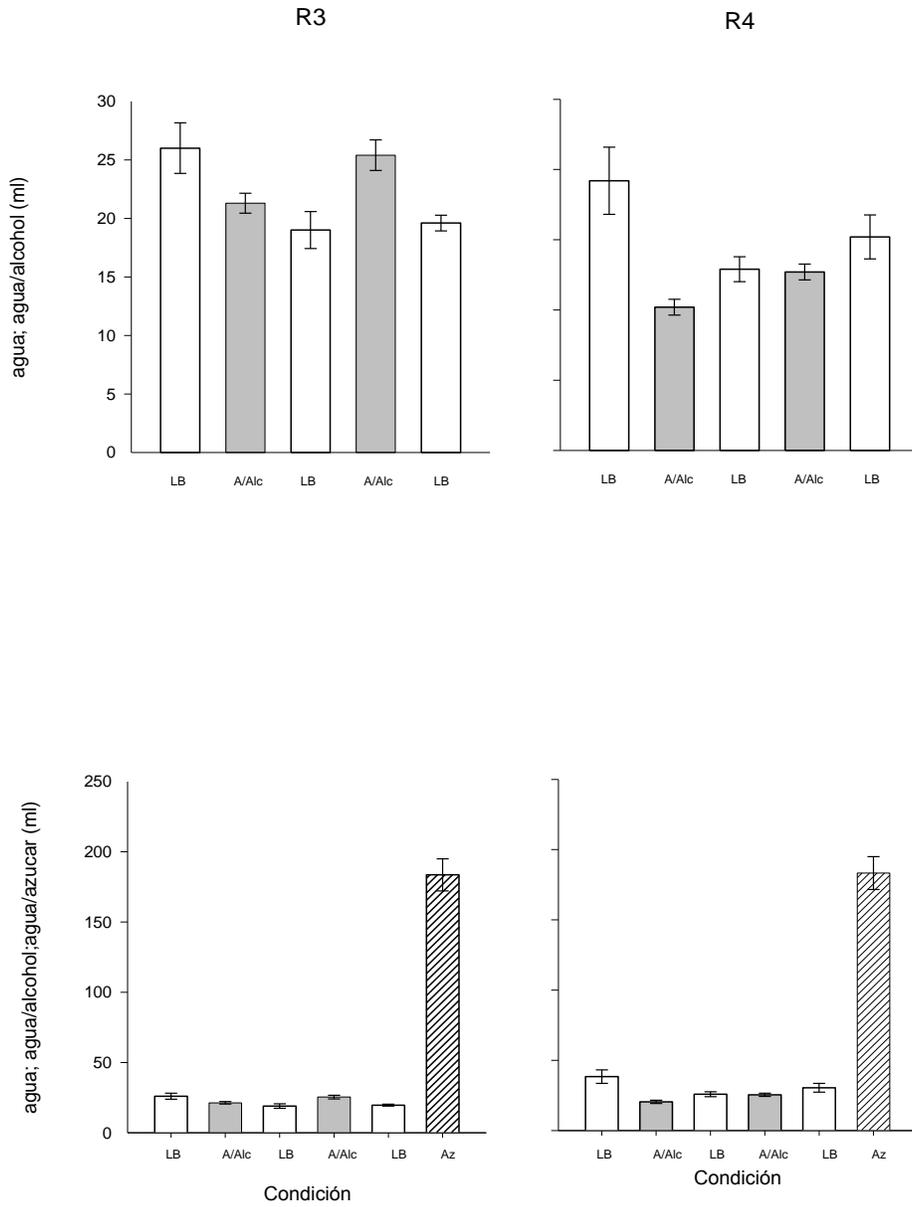


Fig. 5-a Muestra la media y error estándar del consumo de agua individual por condición; en el eje de las Y agua consumida en mililitros acceso libre en la caja-hogar durante 23 horas diarias, en el eje de las X la condición (LB: línea base agua; A/Alc alcohol 10%; Az agua/azúcar). Las gráficas superiores muestran las cinco primeras condiciones, en las gráficas inferiores muestran las seis condiciones experimentales.

Resultados

Los promedios de la frecuencia de respuestas por condición por sujeto aparecen en la Figura 1-a. En la parte superior aparecen los sujetos R1 y R2 del grupo reforzado con alcohol y en la parte inferior se muestran los sujetos R3 y R4 del grupo reforzado con alimento. El sujeto R1 (parte superior izquierda) en la línea base mostró la tasa de respuesta más alta de todo el experimento. Cuando se introdujo la solución alcohol la tasa decreció notablemente. Durante la siguiente línea base la tasa de respuesta se recuperó pero a un nivel inferior. En la segunda administración de alcohol el decremento en la tasa fue aún mayor que en la anterior condición de alcohol. El regreso a la línea base mostró una recuperación de la tasa mayor que en la anterior condición de línea base, pero menor que al de la primera. Finalmente, cuando se retiró la solución de alcohol y se sustituyó por la de agua/azúcar, la tasa de respuesta se mantuvo en el nivel de la línea base inmediatamente anterior.

El sujeto R2 (parte derecha superior) mostró una tasa muy baja en la primera línea base y aún más baja cuando se introdujo la solución alcohol y prácticamente nula cuando se reinstaló la línea base. A partir de la cuarta condición el sujeto dejó de responder hasta el final del experimento.

El sujeto R3 (parte inferior izquierda) en la línea base mostró una tasa alta de respuesta, cuando se introdujo la solución alcohol la tasa decreció considerablemente. Durante la línea base siguiente se mantuvo en el nivel de la condición anterior. En la segunda administración de alcohol la tasa mostró un leve incremento en comparación a las dos condiciones inmediatas anteriores. El regreso a línea base mostró una recuperación en la tasa de respuesta mayor a la

segunda línea base pero menor que la primera. Al final cuando se administró la solución agua/azúcar la tasa de respuesta decrementó considerablemente y se ubicó en el nivel de la tasa de respuesta en comparación cuando la solución administrada fue alcohol y segunda línea base.

El sujeto R4 (parte inferior derecha) en la línea base mostró la tasa de respuesta más alta de todo el experimento, cuando se administró la solución alcohol la tasa decremento. Al regresar a línea base la tasa de respuesta tuvo un leve incremento pero fue menor que la primera línea base. Cuando se administró por segunda ocasión la solución alcohol la tasa de respuesta decremento y fue menor que las tres condiciones anteriores. El regreso a la línea base mostró un incremento de la respuesta al nivel de la segunda línea base. Al final cuando se administró la solución agua/azúcar la tasa de respuesta decremento siendo la tasa de respuesta más baja de todas las condiciones.

Comparando los dos grupos la tasa de respuesta fue siempre más alta para el grupo reforzado con alimento, en el grupo reforzado con agua y alcohol la tasa de respuesta decrementó considerablemente a partir de la administración de la solución alcohol.

La Figura 2-a muestra los promedios del consumo de alimento por condición para cada uno de los sujetos de los dos grupos. Para el sujeto R1 (parte superior izquierda) el consumo de alimento se mantuvo estable (un rango de 11-13g) durante todas las condiciones incluida la de agua/azúcar. Para el sujeto R2 (parte superior izquierda) el consumo de alimento fue estable (un rango de 10-13g) en todas las condiciones. Para los sujetos R3 y R4 (parte inferior) el consumo

de alimento se mantuvo estable (un rango de 4-7g) a estos sujetos se restringió de alimento para mantener el peso al 85% de su peso inicial.

La Figura 3-a muestra los promedios de peso corporal para cada uno de los sujetos de los dos grupos por condición. Para los cuatro sujetos el peso corporal fue estable en todas las condiciones. Se trató mantener a los sujetos R3 y R4 en un 85% de su peso corporal inicial.

La Figura 4-a muestra los promedios de consumo de agua para los sujetos R1 y R2 durante todas las condiciones. Para el sujeto R1 (parte superior) el consumo de agua se mantuvo estable durante las tres exposiciones a la línea base siendo menor bajo esta condición durante todo el experimento. El consumo de agua fue mayor en las dos administraciones bajo la condición de alcohol. Finalmente bajo la condición agua/azúcar el consumo se mantuvo al nivel de la línea base. Para el sujeto R2 (parte inferior) el consumo de agua fue mayor en la primer línea base, bajo la condición alcohol decremento. Durante la segunda línea base el consumo decrementó considerablemente siendo el menor consumo de todas las condiciones. Cuando se administró por segunda vez la solución alcohol el consumo de agua aumento al mismo nivel que la anterior administración alcohol y este nivel se mantuvo estable en las siguientes dos condiciones.

La Figura 5-a muestra los promedios de consumo de líquido para los sujetos R3 y R4 durante todas las condiciones. Para el sujeto R3 (parte superior e inferior izquierda) el consumo de líquido en la primera línea base fue alto. En la primera administración de la solución alcohol el consumo decremento significativamente. Durante la siguiente línea base el consumo decremento aún más que la condición anterior siendo el menor consumo durante todo el

experimento. En la segunda administración de alcohol el consumo aumento considerablemente al nivel de la primera línea base. Durante la tercera línea base el consumo tuvo un decremento considerable, se mantuvo al nivel de la segunda línea base. Finalmente cuando se administró la solución agua/azúcar el consumo aumento considerablemente siendo este el mayor consumo de todo el experimento.

Para el sujeto R4 (parte superior e inferior derecha) durante la primera línea base el consumo de agua fue alto siendo el mayor en todo el experimento. En la primer administración de la solución alcohol el consumo decrementó considerablemente siendo el menor de todo el experimento. Durante la segunda línea base el consumo incrementó pero fue menor que la primera línea base. En la segunda administración de la solución alcohol el consumo se mantuvo estable al nivel de la condición anterior y mayor que la primera administración de esta solución. En el regreso a la línea base se incremento el consumo de agua siendo mayor que la segunda línea base pero menor que la primera. Al finalizar con la solución agua/azúcar el consumo aumento considerablemente siendo el mayor consumo de todo el experimento.

Discusión

Se sabe que un programa de reforzamiento de razón fija produce una tasa de respuesta alta y estable (Felton y Lyon, 1966) En los sujetos R3 y R4 se observa una tasa de respuesta alta bajo todas las condiciones del experimento, en contraste para los sujetos R1 y R2 la tasa de respuesta fue considerablemente menor mostrando un mayor decremento bajo la condición alcohol. Esto

posiblemente se debió a que el alcohol no fue tan reforzante para los sujetos R1 y R2 como el alimento para los sujetos R3 y R4.

Con respecto al consumo de alimento se sabe que las ratas tienen patrones estables de consumo, para los sujetos R1 y R2 se obtuvo estabilidad a lo largo del experimento. Para los sujetos R3 y R4 también mostró estabilidad pero para estos sujetos el alimento se restringió con el fin de mantener en 85% su peso corporal.

Con relación al peso corporal los cuatro sujetos se mantuvieron estables a lo largo del experimento. Para el sujeto R1 el consumo de agua mostró un incremento cuando se administró alcohol como reforzador, lo que posiblemente se debió a la reducción de la tasa de respuesta durante la sesión experimental. Con excepción de la segunda línea base que mostró un decremento, para el sujeto R2 el consumo de agua se mantuvo estable. La estabilidad posiblemente se debió a que el sujeto dejó de responder, por lo tanto utilizó como única fuente de líquido los veinte minutos de acceso libre después de cada sesión.

Para el sujeto R3 el consumo de líquido fue mayor cuando se administró la solución alcohol, excepto en la primera línea base donde el consumo de agua fue alto y se encontró al nivel de la segunda administración de alcohol. Cuando se administró la solución agua/azúcar el consumo se elevó considerablemente, lo que permite sugerir que se debió a la alta palatabilidad que tuvo esta solución para el sujeto R3. Para el sujeto R4 en la primera línea base el consumo fue alto y a partir de la primera administración de la solución alcohol el consumo fue menor aunque se observó un leve incremento en el consumo en las condiciones siguientes. Para finalizar, en la administración de agua/azúcar hubo un alto consumo, al parecer también para el sujeto R4 esta solución fue altamente palatable.

Las inconsistencias intra-grupos pueden deberse a que los cuatro sujetos no eran experimentalmente ingenuos pues ya tenían una experiencia en privación de alimento en estudios de anorexia basada en actividad y también a que se utilizó un valor de RF alto para reforzamiento con alcohol. De acuerdo con la literatura se han usado programas de RF más cortos (Meish y Thompson, 1973). Otra variable que pudo influir fue que no se llevó a cabo un proceso de inducción al alcohol, lo cual permite suponer que la baja tasa de respuesta en la condición alcohol fue debido a que los sujetos fueron expuestos directamente a dicha solución. Un proceso de inducción al alcohol puede elevar la auto-administración (Veale y Myers, 1969).

Durante el experimento se presentaron variables que pudieron interferir con los resultados. En el caso del grupo reforzado con alimento el día 42 por error no se les colocaron los bebederos con agua; y, el día 92 la sesión experimental inició a las 18:00 horas, algunos días se detectó que el dispensador de alimento de la caja experimental 2 no funcionaba correctamente pues no entregaba los pellets. A partir del día 14 se dejó de registrar el peso corporal de los sujetos reforzados con agua, a partir del día 34 se restringieron totalmente de líquido, el día 51 se vuelve a registrar y se nota que los sujetos están alrededor del 70% de su peso y se decide dejar a partir de ese día 20 minutos de acceso libre al agua terminando la sesión experimental.

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS
BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

COMITÉ DE ÉTICA

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA AL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Auto-administración libre versus operante de alcohol en ratas.

CON NÚMERO DE REGISTRO ET042011-100

RESPONSABLE Héctor Martínez Sánchez

NOMBRE DEL ALUMNO Eder Javier Espinoza Becerra

APROBADO SIN MODIFICACIONES

RECHAZADO

SUGERENCIAS:

Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten signature

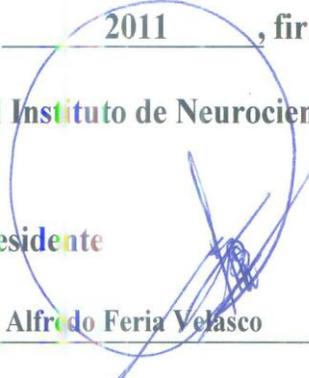
RECHAZADO DEBIDO A: _____

En caso de haber sido evaluado con sugerencias, se requiere someter a re-evaluación el proyecto de investigación, en primera instancia, al comité tutelar y posteriormente al Comité de Ética en un lapso máximo de 2 semanas a partir de esta fecha.

Se emite el presente DICTAMEN el día 20 de junio

de 2011, firmando los integrantes del Comité de Ética del Instituto de Neurociencias.

Presidente


Dr. Alfredo Feria Velasco

Secretaria


Dra. Marisela Hernández González

Vocales:


Dr. Jacinto Bañuelos Pineda


Dr. Luis Francisco Cerdán Sánchez


Dr. Andrés A. González Garrido


Dr. Jorge Juárez González

Ccp. Comité Tutelar correspondiente.