

TESIS DOCTORAL

ANÁLISIS FARMACOLÓGICO Y
CONDUCTUAL DEL EFECTO ANTICASTIGO
DE LAS ANFETAMINAS SOBRE LA
CONDUCTA INDUCIDA POR PROGRAMA

ÁNGELES PÉREZ PADILLA

Licenciada en Ciencias Biológicas



DPTO. DE PSICOLOGÍA BÁSICA I
FACULTAD DE PSICOLOGIA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA

Madrid, 2008

DPTO. DE PSICOLOGÍA BÁSICA I
FACULTAD DE PSICOLOGIA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA



TESIS DOCTORAL

ANÁLISIS FARMACOLÓGICO Y
CONDUCTUAL DEL EFECTO ANTICASTIGO
DE LAS ANFETAMINAS SOBRE LA
CONDUCTA INDUCIDA POR PROGRAMA

ÁNGELES PÉREZ PADILLA

Licenciada en Ciencias Biológicas

Director:

CATEDRÁTICO D. RICARDO PELLÓN SUÁREZ DE PUGA

Madrid, 2008

Dedicatoria:

A mis queridos padres: Isabel Padilla Pérez y José Pérez Polo,

a mi hermano, José Carlos Pérez Padilla

y al resto de mi familia

*... porque algo de vuestra sabiduría y buen hacer queda reflejado en esta Tesis Doctoral.
A vosotros os debo la conclusión de un sueño que se ha hecho realidad.*

Gracias de corazón.

Agradecimientos:

Desearía decir que esta Tesis Doctoral no hubiera sido una realidad sin el apoyo de muchas personas que estuvieron, están y estarán ahí.

Mi agradecimiento al D. Ricardo Pellón Suárez de Puga por la dirección de esta Tesis Doctoral.

Un recuerdo especial a las ratitas de laboratorio. Aquí afirmó que las he tratado y cuidado como mejor supe hacerlo.

Gracias a mis amigos más incondicionales, a Carlos I. Wind e Ingrid Brunner, a Inmaculada Mazón, a Carmen Blázquez y a Mónica Peña.

Gracias a otros dos grandes amigos con mayúsculas, a José Manuel Rojo y a Javier Tello.

Gracias a mis amigos de Biológicas: a Santiago Merino e Inmaculada Noguera, a Soco Gómez y Manuel Escacha, a Roge Herencia, a Inmaculada Pérez y a Cristina Prieto. A otro biólogo, particular y luchador, a José Joaquín Merino. A mi amiga de siempre Ana Carmen Pérez y a su gente.

Gracias a Ana Ruiz, Juan Ardoy, José Luis Castilla, Muriel G. Good, Luciana Bayeh y Paulina Magalhães.

Gracias a Jacqueline Pérez, Cristina Izura, Laly Sanz de Galdeano, Marta González de Pedro, Filippo Venerio, Rajesh Dhimi, Lloyd Brackstone, Rajesh Desai, José Antonio Crespo, María Isabel Carretero, Pilar Sánchez Balmaseda, José Manuel Reales, Emilio Ambrosio, Enrique Lafuente, Marcos Ruiz, José Carlos Loredo, Francisco J. Moreno, Blanca Mas, Alberto Morales, Michael Numan, John L. Falk, Joseph J. Pear, Phil Reed y Lisa Osborne.

Gracias a otros dos grandes amigos y compañeros Miguel Ángel Villajos y Nieves Miguel.

Gracias a dos caballeros andantes: a Luis Troca y a Alberto Marcos.

Gracias por su afecto y amistad, a Belén García y Jesús Box y a Jaime Diego.

Gracias al resto de amigos y compañeros: Gonzalo Moreno, Rosa Ferrado, Luis Carrillo, Luis Gavilán, Matías Herrero, Mariano Martín, Telmo Hervías, Carmen García-Malo de Molina, Pilar Hernández y Mar Espinosa.

Gracias a José Cañis y a su extraordinario equipo "Cibertec". Y a tantos y tantos amigos y compañeros de la Facultad como María Placeres Pérez, María Esther Tejedor, Javier Oliva, José Antonio Beldad, ..., Elio San Cristóbal, Juan Pedro Herranz, Carlos Laserna, Ángel Molina, Quique García, Miguel Ángel Encina, José Carpintero, Manuel Burgos. Y por la simpatía de Juani Nieto, Jesús Zamorano y Prado Ortega.

Gracias a otros buenos amigos que fui encontrando por aquí y por allá, supieron darme su saber, afecto, cariño y amistad.

Gracias al Departamento de Psicología Básica I, a la Facultad de Psicología y a la Universidad de Nacional de Educación a Distancia.

Y gracias al Ministerio de Educación y Ciencia y al Ministerio de Ciencia y Tecnología por la financiación recibida para llevar a cabo nuestros proyectos.

Índice

| | |
|--|-----|
| I. Planteamiento y objetivos de la investigación..... | vii |
| Capítulo 1. Las conductas adjuntivas o asociadas..... | 1 |
| Capítulo 2. Las conductas inducidas: Polidipsia Inducida por Programa | 11 |
| 2.1. La naturaleza de la polidipsia inducida por programa..... | 11 |
| 2.2. Determinantes de la polidipsia inducida por programa..... | 13 |
| 2.2.1. Privación de comida..... | 13 |
| 2.2.2. Intermittencia en la presentación del reforzador..... | 15 |
| 2.3. Características de la polidipsia inducida por programa..... | 17 |
| 2.3.1. Conducta excesiva..... | 17 |
| 2.3.2. Localización temporal..... | 19 |
| 2.3.3. Generalidad de la conducta: programas, tipos de reforzamiento, especies..... | 21 |
| 2.4. Variables que regulan el grado de polidipsia inducida por programa..... | 24 |
| 2.4.1. Frecuencia y magnitud del reforzamiento..... | 24 |
| 2.4.2. Tipo de alimento presentado..... | 26 |
| 2.4.3. Historia conductual..... | 29 |
| Capítulo 3. Control ambiental sobre la polidipsia inducida por programa..... | 31 |
| 3.1. Adquisición y mantenimiento..... | 32 |
| 3.2. Contingencias de reforzamiento..... | 36 |
| 3.3. Contingencias de castigo..... | 39 |

| | |
|--|----|
| 3.3.1. Contingencias de castigo positivo..... | 39 |
| 3.3.2. Contingencias de castigo negativo..... | 41 |
| Capítulo 4. Importancia del estudio de la polidipsia inducida por programa para la psicofarmacología..... | 45 |
| 4.1. Los efectos de las drogas sobre la polidipsia inducida por programa..... | 48 |
| 4.1.1. Interacción con el sistema dopaminérgico..... | 48 |
| 4.1.2. Interacción con el sistema gabaérgico y serotoninérgico. | 51 |
| 4.2. Los efectos de las drogas sobre la polidipsia inducida por programa castigada..... | 56 |
| 4.2.1. Interacción con el sistema dopaminérgico..... | 56 |
| 4.2.2. Interacción con el sistema gabaérgico y serotoninérgico. | 57 |
| Capítulo 5. Mecanismos neurológicos y endocrinos de la polidipsia inducida por programa..... | 59 |
| 5.1. Mecanismos neuronales de la polidipsia inducida por programa | 59 |
| 5.1.1. Desde el punto de vista de la fisiología..... | 60 |
| 5.1.2. Desde el punto de vista de la conducta..... | 64 |
| 5.1.3. Desde el punto de vista de la neuroquímica..... | 66 |
| 5.2. Mecanismos endocrinos de la polidipsia inducida por programa | 69 |
| Capítulo 6. Experimento 1: “Especificidad conductual y farmacológica de los efectos de las drogas sobre la polidipsia inducida por programa”..... | 79 |
| 6.1. Introducción..... | 79 |
| 6.2. Material y Métodos..... | 83 |
| 6.2.1. Sujetos..... | 83 |
| 6.2.2. Aparatos..... | 84 |
| 6.2.3. Procedimiento conductual..... | 85 |
| 6.2.4. Procedimiento farmacológico..... | 87 |

| | |
|---|------------|
| 6.3. Resultados..... | 89 |
| 6.4. Discusión..... | 97 |
| Capítulo 7. Experimentos 2 y 3. “La anfetamina incrementa la bebida inducida por programa reducida por procedimientos de castigo negativo”..... | 103 |
| 7.1. Introducción..... | 103 |
| 7.2. Material y Métodos..... | 107 |
| 7.2.1. Sujetos..... | 107 |
| 7.2.2. Aparatos..... | 108 |
| 7.2.3. Procedimiento conductual..... | 108 |
| 7.2.4. Mantenimiento con demoras contingentes a la bebida..... | 109 |
| 7.2.5. Adquisición con demoras contingentes a la bebida..... | 110 |
| 7.2.6. Procedimiento farmacológico..... | 110 |
| 7.2.7. Análisis estadístico..... | 111 |
| 7.3. Resultados..... | 112 |
| 7.3.1. Mantenimiento con demoras contingentes a la bebida..... | 112 |
| 7.3.2. Adquisición con demoras contingentes a la bebida..... | 116 |
| 7.4. Discusión..... | 119 |
| Capítulo 8. Experimento 4. “Nivel de supresión de la respuesta y efectos de la <i>d</i>-anfetamina sobre la bebida adjuntiva castigada negativamente”..... | 123 |
| 8.1. Introducción..... | 123 |
| 8.2. Material y Métodos..... | 126 |
| 8.2.1. Sujetos..... | 126 |
| 8.2.2. Aparatos..... | 127 |
| 8.2.3. Procedimiento conductual..... | 127 |
| 8.2.4. Procedimiento farmacológico..... | 129 |
| 8.3. Resultados..... | 130 |

| | |
|---------------------------------------|-----|
| 8.4. Discusión..... | 134 |
| Capítulo 9. Conclusiones..... | 139 |
| Capítulo 10. Bibliografía..... | 143 |

Índice de ilustraciones

Capítulo 1.

| | |
|-----------------|---|
| Figura 1.1..... | 4 |
| Figura 1.2..... | 8 |

Capítulo 3.

| | |
|-----------------|----|
| Figura 3.1..... | 34 |
|-----------------|----|

Capítulo 5.

| | |
|----------------|----|
| Tabla 5.1..... | 65 |
| Tabla 5.2..... | 76 |

Capítulo 6.

| | |
|-----------------|----|
| Tabla 6.1..... | 90 |
| Figura 6.1..... | 91 |
| Figura 6.2..... | 94 |
| Figura 6.3..... | 96 |

Capítulo 7.

| | |
|-----------------|-----|
| Tabla 7.1..... | 112 |
| Figura 7.1..... | 114 |
| Figura 7.2..... | 116 |
| Tabla 7.2..... | 117 |
| Figura 7.3..... | 118 |

Capítulo 8.

| | |
|-----------------|-----|
| Tabla 8.1..... | 131 |
| Figura 8.1..... | 132 |
| Figura 8.2..... | 134 |

Planteamiento y objetivos de la investigación

Análisis farmacológico y conductual del efecto anticastigo de las anfetaminas sobre la conducta inducida por programa

La polidipsia inducida por programa es el consumo excesivo de agua que se produce cuando los animales se encuentran privados de alimento y el reforzador comida se presenta de forma intermitente (Falk, 1961). La polidipsia inducida por programa es sensible a las consecuencias ambientales programadas. La cantidad de conducta adjuntiva puede ser incrementada o disminuida por la introducción explícita de contingencias de reforzamiento positivo y de castigo, respectivamente (Bond, Blackman y Scruton, 1973; Flory y Lickfett, 1974; Reberg, 1980; Pellón y Blackman, 1987). Pellón y Blackman (1987), por ejemplo, demostraron que la bebida inducida por programa puede ser castigada por la presentación de demora en el reforzador contingente a cada lametón, un efecto que puede ser modulado por la duración de la demora, la

longitud del intervalo entre reforzamientos y el nivel de privación de comida (Flory y Lickfett, 1974; Lamas y Pellón, 1995; Pellón y Castilla, 2000).

La farmacología conductual supone también una herramienta adecuada para conocer la naturaleza de las conductas adjuntivas, por cuanto se pueden comparar los efectos de las drogas psicoactivas sobre diferentes patrones de comportamiento, sean estos inducidos o mantenidos por los programas de reforzamiento (Sanger y Blackman, 1978). En esta línea destaca el trabajo realizado por Flores y Pellón (1998), donde se castigó la polidipsia inducida por programa mediante la superposición de un programa de razón fija (RF-5) de ocurrencia de descargas eléctricas a un programa de tiempo fijo (TF 60-s) de presentación de la comida. El diacepan incrementó la bebida inducida castigada, lo que no ocurrió tras la administración de *d*-anfetamina o buspirona (véase también, Flores y Pellón, 2000). Pellón, Mas y Blackman (1992) investigaron los efectos de la anfetamina y el diacepan sobre la polidipsia inducida por un programa de TF 60-s que había sido castigada por la ocurrencia de demoras señaladas de 10 segundos en la liberación de la comida, dependientes de cada lametón. Contrario al experimento anteriormente citado, la *d*-anfetamina incrementó la tasa de bebida inducida castigada, mientras que el diacepan no tuvo efecto sobre la conducta castigada. Los efectos de las drogas sobre la polidipsia inducida por programa castigada parecen depender marcadamente del tipo de procedimiento de castigo utilizado para reducir la conducta. Resultados semejantes se han observado sobre la conducta operante (Miczek, 1973; Branch, Nicholson y Dworkin, 1977).

La presente investigación se sitúa en el ámbito de la psicofarmacología, una disciplina de considerable desarrollo en la actualidad. El proyecto constará de cuatro experimentos iniciales, en los cuales se estudiará el efecto de algunos fármacos psicoactivos sobre la polidipsia inducida por programa adquirida o mantenida bajo determinadas condiciones ambientales.

En un primer experimento se pretende analizar el efecto de estimulantes y ansiolíticos sobre la conducta castigada, un modelo animal de ansiedad. En estudios anteriores se ha comprobado que estimulantes como las anfetaminas incrementan la conducta adjuntiva castigada por tiempo-fuera de reforzamiento positivo, mientras que tranquilizantes como el diazepam incrementan la conducta castigada por la presentación contingente de descargas eléctricas. Se estudiará con este experimento si efectivamente los efectos de los psicofármacos dependen de las condiciones ambientales que mantienen la conducta castigada.

En un segundo y tercer experimento, se pretende entender mejor la naturaleza del efecto anticastigo ejercido por la *d*-anfetamina en la polidipsia inducida por programa, analizando especialmente la frecuencia de reforzamiento, la discriminación temporal o el propio valor reforzante de la comida.

Finalmente, en un cuarto experimento, se trata de investigar si el nivel de supresión de la conducta es un determinante fundamental del efecto de la *d*-anfetamina sobre la bebida inducida castigada negativamente.

Las características de la conducta inducida por programa son parecidas a las características conductuales del abuso de drogas, lo que ha conducido a investigar sus semejanzas en la génesis y mantenimiento. En el abuso de drogas, como en la conducta adjuntiva, el papel del ambiente es un determinante activo de la conducta. De aquí que no solo sea necesario un estudio farmacológico para los tratamientos de la drogadicción.

PÉREZ-PADILLA, A. (2008). Análisis farmacológico y conductual del efecto anticastigo de las anfetaminas sobre la conducta inducida por programa, *Tesis Doctoral*.

Capítulo 1

Las conductas adjuntivas o asociadas

En el condicionamiento instrumental las presentaciones de los estímulos dependen de la ocurrencia previa de respuestas específicas, en otras palabras, los estímulos a los que un organismo se enfrenta son un resultado directo de su conducta; oponiéndose al condicionamiento clásico, donde se utilizan procedimientos en los cuales los organismos no tienen control sobre los estímulos a los que se expone. El condicionamiento clásico es el mecanismo más simple por el cual los organismos pueden aprender acerca de las relaciones entre estímulos y cambiar su conducta en conformidad a las mismas. Observa la secuencia ordenada de eventos de su ambiente y aprende que estímulos tienden a ir con que eventos.

Dentro del condicionamiento instrumental (u operante), el investigador debe seleccionar arbitrariamente uno de los múltiples aspectos del repertorio conductual del sujeto experimental como, por ejemplo, picar una determinada tecla en el caso de las palomas o presionar una determinada palanca en el caso de los roedores. Estas acciones podrían ser consideradas como la respuesta

operante requerida y utilizarse como variables objetivas que evalúan los cambios producidos durante el proceso de aprendizaje. Así, la obtención del refuerzo se hace contingente con la emisión de una respuesta particular o con la presentación de un determinado cambio ambiental. A este tipo de respuestas se las denomina en términos de *conductas dependientes del programa o conductas gobernadas o conductas controladas por el programa*, ya que las contingencias programadas experimentalmente van a modular las características de este tipo de respuestas.

No obstante, pueden surgir otro tipo de respuestas para las que parece no existir una contingencia de reforzamiento explícitamente programada por el investigador. A estas otras respuestas se las denominó *conductas asociadas o conductas adjuntivas* (término utilizado por J.L. Falk para nombrar aquella conducta que muestra un animal sometido a un programa de reforzamiento intermitente con comida y que no ajustan exclusivamente a la respuesta operante seleccionada por el investigador). En la literatura, sin embargo, a veces se ha reemplazado el término conducta adjuntiva por el de *conducta inducida por programa*, referido al programa de reforzamiento (Falk, 1971).

No obstante, algunos autores han creído conveniente redefinir y diferenciar ambos términos conceptualmente (Staddon, 1977; Roper, 1981; Pellón, 1990). La *conducta asociada o adjuntiva* sería aquella conducta que ocurre durante el programa de reforzamiento, a tasas relativamente altas, excesivas o no, y que no se encuentran relacionadas con la obtención del refuerzo. Así mismo, se puede clasificar en conductas inducidas o conductas no inducidas por el programa de reforzamiento.

Concretamente, las *conductas inducidas por programa* (también llamadas de *intermedio* o de *interim*) serían sólo una parte de las conductas adjuntivas, aquellas que ocurren de manera excesiva e inmediatamente después

de la liberación del reforzador. Por otro lado, existen conductas adjuntivas no inducidas que no son excesivas y que se localizan hacia la mitad de los intervalos entre reforzamientos, éstas se corresponden con las denominadas *conductas facultativas* por Staddon (1977). Así mismo, conviene tener presente que las conductas de intermedio comparadas con situaciones de control adecuadas presentan tasas elevadas de expresión (Roper, 1981; Timberlake, 1982; Cohen y Looney, 1984), mientras que las conductas facultativas pueden presentar tasas moderadamente altas durante los programas intermitentes de reforzamiento, pero no más elevadas que durante la línea base de control.

No obstante, existen determinados comportamientos relacionados con la obtención del refuerzo, distintos de la posible conducta operante programada, y que no pueden ser incluidos como conductas asociadas o adjuntivas. Estos ocurren consistentemente dentro los programas intermitentes de reforzamiento y también pueden ser caracterizados como inducidos. Las *conductas inducidas por programa*, según Staddon y Simmelhag (1971), pueden dividirse en:

- *Conductas terminales* que ocurren muy próximas a la presentación del refuerzo, y por lo tanto, en presencia de estímulos relacionados con la liberación del mismo. Principalmente son respuestas estereotipadas y reminiscentes de la conducta consumatoria (Innis, Reberg, Mann, Jacobson y Turton, 1983; Reberg, Mann e Innis, 1977).
- *Conductas de intermedio* que preceden a la respuesta terminal con la que generalmente son incompatibles, y se localizan inmediatamente después de la administración del refuerzo hasta mitad del intervalo entre reforzamientos.

Staddon (1977) estudió la relación existente entre el intervalo entre-*pellets*¹ y la proporción del intervalo ocupada por las distintas conductas moduladas por programas intermitentes de reforzamiento. Así, en la **Figura 1.1** se pueden observar las *conductas de intermedio*, donde se situaría la polidipsia inducida por programa; las *conductas terminales*, dónde se hallarían las conductas anticipatorias al reforzador o la propia respuesta instrumental; y las *conductas no inducidas*, aquéllas que se producen en momentos en que los sujetos no se dedican a las otras dos actividades predominantes.

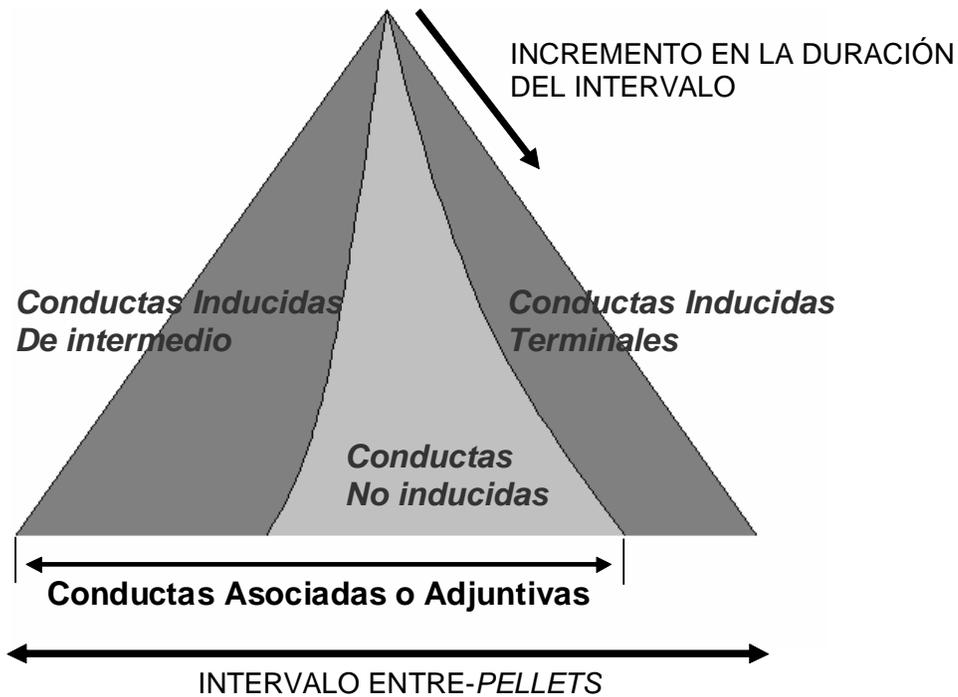


Figura 1.1. Representación esquemática de la relación entre el intervalo entre-*pellets* y la proporción del intervalo ocupada por las distintas conductas (Según Staddon, 1977).

¹ *Pellets*, pequeñas bolitas de comida utilizadas dentro de los programas de reforzamiento.

En los intervalos cortos, el tiempo total se distribuye prácticamente en su totalidad entre las conductas terminales y de intermedio, aumentando proporcionalmente el tiempo dedicado a ambas conductas a medida que disminuye la duración del intervalo entre-*pellets*. En los intervalos largos, las conductas no inducidas se mantienen en las proporciones intermedias del intervalo e incluso llegan a ocupar la mayor proporción temporal del intervalo (Roper, 1978).

Las conductas asociadas estarían únicamente constituidas por la suma de las actividades inducidas de intermedio y las conductas no inducidas. Según Pellón (1990), las actividades de intermedio, y también las terminales, parecen estar directamente facilitadas por parámetros del programa que incrementan; por un lado, el valor del reforzamiento primario (bien a nivel de privación de comida, bien con respecto a la frecuencia, magnitud y calidad del reforzador); por otro lado, el nivel motivacional por el citado reforzamiento primario. El resto de actividades se sitúan próximas a la mitad de los intervalos entre refuerzos, y sin embargo, no pueden caracterizarse como conductas inducidas, al no verse afectadas por las mismas manipulaciones del programa que afectan a las tasas de actividades de intermedio y terminales.

Analizando la distribución de comportamiento previo a la conducta terminal, puede suceder que ocurran tanto conductas inducidas de intermedio como conductas no inducidas, correspondiendo a una *distribución multimodal*, es decir, que las actividades de intermedio tiendan a aparecer primero con un representativo pico de respuesta y al menos le siga otro pico posterior que responda al desarrollo de la conducta no inducida (por ejemplo, las distribuciones temporales² de la polidipsia y la actividad de correr, en Penney y

Schull, 1977). Aunque también puede suceder que sólo ocurran conductas de intermedio o conductas no inducidas, correspondiendo a una *distribución unimodal* con un desplazamiento de la actividad hacia *posiciones más intermedias* como, por ejemplo: la polidipsia inducida por programa (Killeen, 1975), el ataque inducido por programa (Yoburn, Cohen y Campagnoni, 1981), el lamer una corriente de aire (Mendelson y Chillag, 1970) o la masticación de virutas de madera (Roper y Crossland, 1982); o, *hacia posiciones más tempranas* del intervalo entre-*pellets* como, por ejemplo, correr por una rueda de actividad (Riley, Wetherington, Delamater, Peele y Dacanay, 1985; White, 1985).

A lo largo de la bibliografía se ha demostrado que cuando se permite a los sujetos experimentales distribuir libremente su tiempo entre beber de una botella y, por ejemplo, correr por una rueda de actividad, las ratas muestran una distribución multimodal (Penney y Schull, 1977); y cuando se previene la posibilidad de beber agua manteniendo la botella vacía, puede suceder que se desplace temporalmente la conducta de correr por la rueda de actividad a una localización casi post-reforzamiento (Segal, 1969), así como podría ocurrir que aparecieran otro tipo de comportamientos como atacar la tetina de la botella o patrones conductuales no inducidos (locomoción, exploración, acicalamiento).

Estos resultados demostrarían que gran cantidad de conductas no inducidas únicamente aparecen cuando se previene la posibilidad de ocurrencia de las conductas inducidas, y recalca la relación de subordinación relativa existente de las conductas no inducidas sobre las inducidas. Por otro lado, algunos experimentos han demostrado que las conductas no inducidas pueden afectar a las conductas inducidas de intermedio cuando ambas se emiten concurrentemente durante los intervalos (por ejemplo, la polidipsia inducida

² *Distribución temporal*, se refiere a la distribución de lametones y vueltas a la rueda en el intervalo entre-refuerzos dentro de un programa de reforzamiento determinado, véase Capítulos 2, 3 y 4.

por programa puede aumentar o disminuir por la retirada o la introducción de una rueda de actividad: Roper, 1978; Segal, 1969; Wetherington y Riley, 1986). En el caso de comparar simultáneamente dos conductas inducidas de intermedio, como la polidipsia y el ataque inducido por programa, se demuestra que es la polidipsia inducida por programa la que siempre precede temporalmente al ataque aún emitiéndose en el mismo intervalo entre reforzamientos (Knutson y Schrader, 1975).

La **Figura 1.1** representa una localización temporal aproximada de los distintos tipos de conducta pero estos no son fijos y posiblemente varíen de una situación experimental a otra. El patrón general de conductas no parece variar sustancialmente si la obtención del refuerzo se hace o no depender de la emisión de una respuesta operante particular, ni probablemente del programa de reforzamiento utilizado.

Dónde si difieren claramente los patrones comportamentales es en la *distancia temporal* entre la emisión de la conducta y la obtención del reforzador, mayor en la conducta adjuntiva y menor en la conducta operante. Estas observaciones nos conducen a considerar una *organización temporal* de la conducta con un comportamiento no explícitamente entrenado (por ejemplo, bebida inducida por programa) ocurriendo en primer lugar y otro explícitamente entrenado (por ejemplo, presión de palanca operante) ocurriendo después. Se hablaría, por tanto, de *cadena conductuales* que involucran diversos patrones de comportamiento.

La exposición a un programa con una frecuencia de reforzamiento muy alta, conduciría a cortas duraciones del intervalo entre reforzadores lo que no permitiría la formación de una cadena conductual que involucraría muchos elementos comportamentales, de este modo la conducta adjuntiva tendría una menor probabilidad de ocurrir y los animales dedicarían el poco tiempo

disponible a ejecutar la respuesta operante requerida y a consumir el reforzador. Por contra, la exposición a largas duraciones del intervalo entre reforzadores producidas por programas con bajas frecuencias de reforzamiento, conduciría a diferenciar claramente la localización temporal y la fuerza de la conducta adjuntiva y de la conducta operante. La respuesta operante y el propio reforzador difícilmente podrían actuar como actividad reforzante de la conducta adjuntiva.

En la **Figura 1.2** se describe un modelo dónde se representa la fuerza de la respuesta frente al tiempo de reforzamiento, se observarían distintos gradientes de demora al reforzador dependiendo si la conducta es operante o adjuntiva (Pellón, 2004). La fuerza de respuesta sería mayor para la conducta operante que para la conducta adjuntiva en los momentos más próximos a la obtención de reforzador; y por otro lado, ésta se extendería más a lo largo del tiempo para la conducta adjuntiva manteniéndose notablemente por encima de la actividad operante.

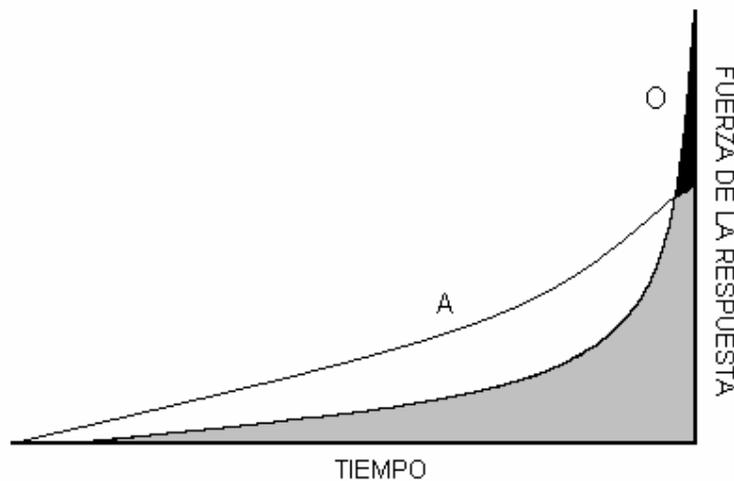


Figura 1.2. Representación esquemática de la fuerza de la respuesta frente al tiempo de reforzamiento para la conducta adjuntiva (A) y la conducta operante (O).

El modelo podría explicar también las dos características esenciales de la conducta adjuntiva: su ocurrencia natural al comienzo de los intervalos entre reforzadores y su carácter excesivo (un mayor área debajo de la curva).

PÉREZ-PADILLA, A. (2008). Análisis farmacológico y conductual del efecto anticastigo de las anfetaminas sobre la conducta inducida por programa, *Tesis Doctoral*.

Las conductas inducidas: Polidipsia inducida por programa

2.1. LA NATURALEZA DE LA POLIDIPSIA INDUCIDA POR PROGRAMA

Las ratas normalmente alternan la comida y la bebida hasta sentirse saciadas (McFarland y Lloyd, 1973); generalmente, bebiendo antes y después de las horas de ingesta (Kissileff, 1969). La privación de comida frecuentemente conduce a un estado de hipodipsia, es decir, a una reducción paulatina en el nivel de ingestión de líquido debido a una menor necesidad fisiológica (Bolles, 1961). La administración de pequeñas cantidades de comida de modo intermitente a ratas privadas, siempre y cuando exista agua constantemente disponible, produce el fenómeno de *polidipsia*, consumo de excesivas cantidades de agua durante la sesión experimental.

John L. Falk (1961) observó que ratas privadas en comida y no privadas en agua, eran capaces de consumir grandes cantidades de este líquido

concurrentemente con su respuesta a un programa simple de reforzamiento intermitente con comida (en concreto, a un programa de *intervalo variable*⁵ de 60 segundos, IV 60-s). El fenómeno se denomina *polidipsia inducida por programa (SIP*, del inglés *schedule-induced polydipsia*), y se caracteriza porque las ratas beben una pequeña cantidad de agua inmediatamente después del consumo de la bolita de comida, en situaciones normales, es decir, cuando al animal se le permite distribuir libremente su tiempo dentro del intervalo entre reforzadores. Por ejemplo, ratas expuestas a un programa de *tiempo fijo*⁶ 60 segundos (TF 60-s) beben mayoritariamente al inicio del intervalo entre *pellets*⁷ (Pellón y Blackman, 1992).

El nivel de bebida de una rata, durante una sesión experimental de una hora, expuesta a un programa de reforzamiento intermitente de TF 60-s puede llegar a alcanzar aproximadamente 28 mililitros de agua (Pellón, 1990). Y durante 3.17 horas de sesión diaria, las ratas pueden llegar a ingerir entorno a 92 mililitros, es decir, casi la mitad de su peso en agua, 3.43 veces su consumo normal diario (Falk, 1961).

Actualmente, la polidipsia inducida por programa sigue siendo motivo de estudio y controversia, primero, porque no parece estar mantenida por algún mecanismo regulatorio de ingestión de líquidos, es decir, se desarrolla a pesar de la dilución de los fluidos del cuerpo y la sobrehidratación de los tejidos (Stricker y Adair, 1966). Segundo, no es fácilmente definible como conducta respondiente u operante (Wetherington, 1982). Y, tercero, a simple vista no

⁵ *Intervalo variable (IV)*, un programa de reforzamiento intermitente en que el animal recibe recompensa por responder tras un período de tiempo predeterminado, variando la longitud exacta de este periodo entre una recompensa y la siguiente.

⁶ *Tiempo fijo (TF)*, un programa de reforzamiento intermitente en el que el animal recibe recompensa una vez transcurrido un periodo de tiempo predeterminado, independientemente de su conducta.

⁷ *Pellets*, pequeñas bolitas de comida utilizadas dentro de los programas de reforzamiento.

existe una ventaja evidente para el organismo oponiéndose a las explicaciones fisiológicas (por ejemplo, una respuesta homeostática a la presencia de comida seca en la boca, Stein, 1964), y a las explicaciones conductuales (por ejemplo, ser un condicionamiento supersticioso, Clark, 1962).

2.2. DETERMINANTES DE LA POLIDIPSIA INDUCIDA POR PROGRAMA

2.2.1. Privación de comida

El nivel de privación de comida de un animal se refleja directamente sobre el porcentaje de su peso corporal normal y éste a su vez condiciona la ocurrencia y el grado de polidipsia inducida por un programa de reforzamiento intermitente con comida.

Animales a un 80% de su peso corporal *ad libitum* y expuestos a un programa de reforzamiento intermitente con comida de *intervalo fijo*⁸ (IF) 90-s presentaban altas tasas de bebida adjuntiva (Falk, 1969). Al incrementar paulatinamente el peso corporal de los animales hasta un 95% de su peso a través de un suplemento alimenticio post-sesión en sus cajas hogar, éstos continuaban manteniendo altas tasas de polidipsia inducida por programa. Sin embargo, cuando el porcentaje corporal se incrementó un poco más hasta alcanzar el 95-105%, la respuesta polidíptica disminuyó progresiva y

⁸ *Intervalo fijo (IF)*, un programa de reforzamiento intermitente en el que el animal recibe recompensa por responder una vez transcurrido un periodo de tiempo predeterminado.

linealmente aproximadamente hasta un 20% de su valor original. Por otro lado, conviene indicar que mientras la bebida adjuntiva disminuyó de forma directa con el incremento del peso corporal, la tasa de presión de palanca no sufrió un decremento importante hasta alcanzar un valor del 104-105% del peso corporal normal. Finalmente, al retirar progresivamente los suplementos alimenticios dados, los animales volvieron a recuperar el 80% de su peso normal lo cual se tradujo en progresivos incrementos de la bebida adjuntiva hasta valores iniciales previos a la manipulación.

La conclusión que se desprende de estos primeros trabajos refleja la dificultad para mantener altos niveles polidipsia inducida por programa en animales que no presenten un cierto nivel de privación de comida. Si se comparan las manipulaciones en el peso corporal entre distintas conductas inducidas por programa se observan cambios en la tasa de estas conductas similares a los señalados para la polidipsia inducida por programa, lo que vendría a indicar la generalidad de dicho resultado. Por ejemplo: Chillag y Mendelson (1971) estudiaron la relación entre los cambios en el peso corporal y los lametones a una corriente de aire inducidos por un programa de TF 1-min; Dove (1976) los cambios producidos en el ataque inducido por programa en palomas; y Roper y Crossland (1982) los efectos sobre la masticación de virutas de madera en ratas.

Como ya se ha señalado, la simple imposición de un efectivo valor de intermitencia sobre la actividad consumatoria no es una condición suficiente para la generación de conducta adjuntiva, se necesita además definir un determinado nivel de privación de modo que la conducta adjuntiva sea claramente inducida por el propio programa de reforzamiento.

2.2.2. Intermitencia en la presentación del reforzador

La adquisición y mantenimiento de la polidipsia inducida por programa parece depender estrechamente de la presentación del reforzamiento (Hawkins, Schrot, Githens y Everett, 1972), observándose una relación especial entre la tasa de reforzamiento y la cantidad de polidipsia inducida por programa (Falk, 1966; Flory, 1971; Flores y Pellón, 1995). Cuando las tasas de reforzamiento son intermedias se muestra un elevado nivel de bebida adjuntiva, mientras que cuando las tasas de reforzamiento son muy bajas o muy altas se produce niveles bajos de bebida adjuntiva. Es decir, la relación entre la tasa de lametones (así como, cantidad de agua consumida) se representa como una función bitónica o de U-invertida con respecto a la frecuencia en la presentación de la comida.

Independientemente del programa simple de reforzamiento utilizado, IF o TF, dónde se requiere una respuesta operante explícita o no para la obtención de la comida, las tasas intermedias de reforzamiento son las más eficaces en generar polidipsia inducida por programa; por ejemplo, un intervalo de 30 segundos puede llegar a producir aproximadamente 150 lametones por minuto (ver Flores y Pellón, 1995). Las tasas altas producen niveles bajos de bebida adjuntiva; por ejemplo, un programa de reforzamiento de IF 15-s ó TF 15-s generan alrededor de 50 lametones por minuto (Flores y Pellón, 1995), posiblemente porque la respuesta de comer compite con la respuesta de bebida inducida (Cohen, 1975). Por otra parte, las tasas muy bajas de reforzamiento son también poco eficaces en producir polidipsia inducida por programa; por ejemplo, un programa de intervalo entre 120 y 480 segundos da lugar a una tasa entre 20 y 5 lametones por minuto, debiéndose posiblemente al déficit motivacional generado por la tasa baja de presentación de comida (Freed y Mendelson, 1979). Otros programas de reforzamiento intermitente, como los

de IV, han mostrado una función bitónica entre la tasa de bebida inducida y la longitud del intervalo de reforzamiento (Falk, 1966; Flory, 1971), demostrando, junto lo anteriormente dicho, que la presentación periódica o aperiódica de los reforzadores no influye de manera decisiva en el desarrollo de la polidipsia inducida por programa. También los programas simples de reforzamiento de *razón fija*⁹ (entre RF 40 y RF 80) generan polidipsia inducida por programa, aunque cuando el requerimiento es inferior a 20 respuestas (es decir, RF 20) no produce bebida inducida, lo cuál, viene de nuevo a resaltar la influencia de la frecuencia de reforzamiento en la bebida inducida. Y casi lo mismo ocurriría con la exposición a programas de *reforzamiento diferencial de tasas bajas*¹⁰ (RDB) (ver Segal y Holloway, 1963).

La relación entre la frecuencia de reforzamiento y la tasa de polidipsia inducida por programa no sólo ha sido generalizada a diferentes programas de reforzamiento, sino también a distintas conductas inducidas y a distintas especies de animales. Por ejemplo, polidipsia inducida por programa en monos *Rhesus* y macacos de Java (Allen y Kenshalo, 1976, 1978), morder madera en ratas (Roper, Edwards y Crossland, 1983) y ataque inducido en palomas (Robinson, Flory y Dunahoo, 1990).

⁹ *Razón fija (RF)*, un programa de reforzamiento intermitente en que el animal recibe recompensa por dar un número determinado de respuestas.

¹⁰ *Reforzamiento diferencial de tasas bajas (RDB)*, un programa de reforzamiento intermitente en el que el animal debe dejar de responder hasta que transcurra cierto periodo de tiempo.

2.3. CARACTERISTICAS DE LA POLIDIPSIA INDUCIDA POR PROGRAMA

2.3.1. Conducta excesiva

Los animales pueden desarrollar patrones de bebida diferentes y a veces de difícil separación. Por un lado, los animales pueden beber para cubrir una necesidad fisiológica *per se* dirigida a facilitar la ingesta de alimento, llamada *bebida prandial*, o para mecanismos regulatorios, llamada *bebida homeostática*. Por otro lado, la bebida puede estar formando parte de un patrón conductual o cadena de eventos bajo unas condiciones fisiológicas y un contexto definido. De modo que cuando mantenemos animales a un determinado nivel de privación (como, por ejemplo, un 80-85% de su peso *ad libitum*) y los exponemos a un determinado programa de reforzamiento intermitente (como por ejemplo, un programa TF 30-s de reforzamiento con comida), todos los animales experimentales tienen una alta probabilidad de desarrollar la llamada *polidipsia inducida por programa* o *bebida inducida por programa*.

La cantidad de agua bebida durante un programa de IV 1-min de reforzamiento con comida en sesiones diarias de poco más de 3 horas en cajas de condicionamiento es casi 10 veces la cantidad de agua bebida cuando la misma cantidad de comida se presenta junta durante 3 horas en las jaulas hogar para animales con un mismo nivel de privación y utilizando el mismo tipo y cantidad de comida en ambos casos (Falk, 1971). Estos aspectos de persistencia y excesividad reflejados en la conducta de beber son los que principalmente caracterizan a la polidipsia inducida por programa.

Las respuestas agresivas inducidas por programas de reforzamiento intermitente con comida también se caracterizan por los aspectos de persistencia y excesividad. Las topografías dominantes de la respuesta de ataque son fuertes y robustas y normalmente no disminuyen en función de la evocación repetida (Azrin, Hutchinson y Hake, 1966; Flory, 1969). Los estudios sobre *ataque inducido por programa* de Azrin y cols. (1966), así como en el de Gentry (1968), trataban de obtener en primer lugar una línea base de la conducta de ataque exponiendo simplemente a las palomas a unas condiciones de control dentro de la caja de conducta durante varias sesiones diarias. Una vez establecida esta línea basal, introdujeron un reforzamiento con comida y observaron unos incrementos significativos en la tasa de ataque, que llegaron a ser excesivamente altos, en comparación con los valores de las primeras sesiones, cuando no existía una historia de reforzamiento con comida. Luego, con estos trabajos, podemos decir que el ataque puede ser definido como una conducta adjuntiva al igual que ocurría con la polidipsia inducida por programa.

Con respecto al fenómeno de *escape inducido por programa*, no se puede obtener una línea base de la conducta dentro de una caja de condicionamiento de igual modo que en la bebida o del ataque inducido por programa. No obstante, se puede inducir escape con un programa de reforzamiento con comida o agua en animales perfectamente privados y esta conducta inducida tener carácter de excesividad (Falk, 1971).

En el caso de la *actividad inducida por programa*, la conducta excesiva de correr dentro de una rueda ocurrió cuando se utilizó un programa de IV 1-min de reforzamiento con comida, en comparación a la actividad resultante con la exposición a de un programa de RF 1 o de extinción (Levitsky y Collier, 1968).

En este apartado se ha estudiado como la conducta adjuntiva se caracteriza por su carácter excesivo con la presentación intermitente del reforzador comida y esto se ha visto en estudios con diferentes tipos de conducta inducida, como pueden ser la bebida (Falk, 1961, 1971), el ataque (Azrin, Holz y Hake, 1963; Gentry, 1968), el escape (Azrin, 1961; Thompson, 1964), la actividad (Levitsky y Collier, 1968) y otras conductas menos estudiadas como la masticación de virutas de madera (Roper y Crossland, 1982), la conducta de lamer corrientes de aire inducidas por programa (Mendelson, Zec y Chillag, 1971), el beber ráfagas de aire con alto contenido en nitrógeno (Taylor y Lester, 1969), o la administración de drogas por vía intravenosa (Gilbert, 1978) y la defecación (Rayfield, Segal y Goldiamond, 1982).

2.3.2. Localización temporal

En la polidipsia inducida por programa, el estallido de bebida ocurre después del consumo de cada bolita de comida, alcanzando su tasa máxima transcurridos unos segundos del intervalo entre reforzamientos (Falk, 1966; Pellón y Blackman, 1992). Este fenómeno se ha demostrado también en otros tipos de conductas adjuntivas, como por ejemplo, el ataque (Azrin y cols., 1966), el consumo de sustancias no nutritivas (Villareal, 1967) y el lamer una corriente de aire (Mendelson y Chillag, 1970).

El hecho de que la polidipsia inducida por programa tenga una localización post-reforzamiento deja abierta la posibilidad de pensar que sólo el intervalo post-reforzamiento es efectivo en predisponer a beber. Sin embargo, trabajos como los de Gilbert (1974), en los que el acceso a la botella de agua se restringió a los 30 ó 10 seg. finales de los intervalos entre reforzamientos de 60

seg., las ratas llegaron a consumir casi la misma cantidad de agua durante los periodos de restricción que durante el periodo de acceso libre (véase, sin embargo, Avila y Bruner, 1994). Por otra parte, los trabajos de López-Crespo, Rodríguez, Pellón y Flores (2004) demostraron que la forma de la distribución temporal y la persistencia de esta bebida durante los intervalos entre reforzamiento son similares a la clásica polidipsia inducida por programa ocurrida en periodos post-reforzamiento cuando la disposición de agua se presentaba durante los 15 ó 30 seg. finales de los intervalos entre reforzamiento de 30 ó 90 seg., respectivamente.

Cuando no se realiza ningún tipo de manipulación experimental, la bebida polidíptica aparece pronto en el intervalo, alcanza su punto máximo antes de la mitad del mismo, y después disminuye poco a poco (Falk, 1966, 1969, 1971). Yoburn y cols. (1981) demostraron también este fenómeno en el ataque inducido por un programa de TF 90-s en palomas.

Estudios ya publicados demuestran que independientemente del programa reforzamiento utilizado, sea de TF o de IF, no sólo la distribución temporal de la bebida inducida es idéntica en ambos, sino incluso el relativo punto máximo de las respuestas de la duración del intervalo entre reforzamientos con programas de TF e IF de 15, 30 y 60 segundos, la máxima tasa de respuestas se situó en torno a los 10 segundos después de la administración de la comida (es decir, la tasa máxima de respuestas se localizó proporcionalmente antes a medida que la duración del intervalo entre refuerzos aumentó de 15 a 60 seg.). Los programas de TF e IF de 120-s mostraron una tasa máxima de respuestas una vez transcurridos 25 segundos del inicio del intervalo (Flores y Pellón, 1997). Luego, las conductas consideradas como *conductas inducidas* por el programa (bebida o agresión) no presentan ninguna variabilidad respecto a la latencia y a la tasa máxima en función de la duración del intervalo, mientras *conductas no inducidas* tales como la motilidad general

sí presentan una dependencia de la duración del tiempo entre reforzamientos, es decir, según aumenta la duración del intervalo aumenta también el tiempo en que tardan en aparecer las citadas conductas.

2.3.3. Generalidad de la conducta: programas, tipos de reforzamiento, especies.

A lo largo de los años, multitud de trabajos de investigación han venido a demostrar que el fenómeno de la polidipsia inducida por programa no se limita a una determinada condición experimental, sino que ha sido observada sobre diversos programas de reforzamiento, con distintos tipos de reforzadores, y en una amplia variedad de especies animales.

Atendiendo a la liberación del reforzador, tanto los programas de presentación fija o periódica (como, por ejemplo, un programa simple de intervalo fijo) como los de presentación variable o aperiódica (como, por ejemplo, un programa simple de intervalo variable); e incluso, aquellos donde no se necesita de una respuesta operante explícita para obtener la bolita de comida (un programa de tiempo fijo o de tiempo variable); se han utilizado para adquirir y mantener la conducta de polidipsia inducida por programa en los procedimientos experimentales. Varios autores han sugerido que quizás sea la intermitencia producida por los programas de reforzamiento, más que la propia contingencia de la respuesta operante, lo necesario para el desarrollo de la bebida adjuntiva (Hawkins y cols., 1972; Reynerse, 1966; Schaeffer, Diehl, Salzberg, 1966).

Por otro lado, las ratas sólo beben después de la liberación de la última bolita de comida cuando se dispensan varias de ellas consecutivamente por

cada reforzamiento en un programa de intervalo fijo (Keehn, 1970) y se va desplazando dentro del intervalo cuanto mayor sea la duración del mismo (Rosellini y Burdette, 1980; Segal, Oden y Deadwyler, 1965). Falk (1966) y Flory (1971) también demostraron que la duración del intervalo entre refuerzos es una de las variables más determinantes en el desarrollo de la polidipsia inducida por programa; destacando que tanto la localización temporal (por ejemplo, incrementa la pausa post-reforzamiento según incrementa el intervalo) como la cantidad de bebida inducida (por ejemplo, disminuye la tasa de respuesta conforme aumenta el intervalo) se relacionan directamente con la duración del intervalo.

Otros programas, dónde se han encontrado tasas relativamente altas de bebida inducida por programa fueron en programas de reforzamiento diferencial de tasas bajas de respuesta (Segal y Holloway, 1963) y en programas de razón fija (Burks, 1970; Carlisle, 1971).

Con respecto al tipo de *reforzador*¹¹ utilizado en los programas de reforzamiento, se ha podido comprobar que cuando se sustituyen las bolitas normales de comida por otro tipo de reforzador, la cantidad total de bebida consumida disminuye pero sigue siendo suficiente como para caracterizarse como polidipsia inducida por programa. Los reforzadores bien podrían ser: monedas en el caso de humanos (Kachanoff, Leveille, McLelland y Wayner, 1973), una estimulación eléctrica del área hipotalámica lateral (Atrens, 1973) o la estimulación eléctrica del área preóptica lateral (Cantor y Wilson, 1978; resultados contrarios fueron obtenidos por Cohen y Mendelson, 1974; Ramer y Wilkie, 1977; Kuyck, Brak, Das, Rizopoulos y Nuttin, 2008). También, se ha demostrado que algunas variaciones en la naturaleza o el tipo de alimento

¹¹ *Reforzador*, cualquier evento estimular que presentado intermitentemente es capaz de reproducir polidipsia inducida por programa. Técnicamente los programas de TF y TV no son programas de reforzamiento operante sino de condicionamiento clásico, dónde los “refuerzos” (mejor llamados, “eventos inductores”) se presentan independientemente de la conducta.

presentado como reforzador son capaces de mantener un elevado nivel de bebida inducida (Falk, 1967).

Y finalmente, la polidipsia inducida por programa ha llegado a ser caracterizada en un amplio número de especies animales: roedores, aves, primates no humanos, e incluso, en la propia especie humana (Kachanoff y cols., 1973). Entre las especies de roedores más utilizadas en laboratorio destacan: ratas (desde los trabajos pioneros de Falk hasta la actualidad, como por ejemplo los estudios comparativos de DeCarolis, Myracle, Erbach, Glowa, Flores y Riley, 2003, entre distintas cepas de ratas), ratones (Palfai, Kutscher, Symons, 1971), cobayas (Porter, Sozer y Moeschi, 1977) o gerbos mongoles (Porter y Bryant, 1978). Por el contrario, fue difícil demostrar bebida inducida en el hamster dorado (Wilson y Spencer, 1975) y en roedores en su medio natural como: ratas (McCaffrey, Pavlik, Hoppmann y Allen, 1980), ratones (Symons y Sprott, 1976) y Degu (Fischer y Porter, 1979).

Por otro lado, el fenómeno de polidipsia inducida por programa ha podido ser también analizado y estudiado en aves, como las palomas (Shanab y Peterson, 1969; Yoburn y Cohen, 1979); y en primates no humanos como monos rhesus (Allen y Kenshalo, 1976), ardilla (Barrett, Stanley y Weinberg, 1978) y macacos (Allen y Kenshalo, 1978).

2.4. VARIABLES QUE REGULAN EL GRADO DE POLIDIPSIA INDUCIDA POR PROGRAMA

2.4.1. Frecuencia y magnitud del reforzamiento

La polidipsia inducida por programa parece estar regulada sobre todo por la duración del intervalo temporal entre las distintas presentaciones de las bolitas de comida, determinando el nivel de respuesta con programas de IF, IV, TF, TV en ratas reducidas al 80 por 100 de su peso *ad libitum* (Bond, 1973; Falk, 1966; Flory, 1971; Hawkins y cols., 1972).

También es necesario señalar la relación de la duración del intervalo entre bolitas de comida y otras variables que influyen en los resultados obtenidos como son: la duración total de la sesión experimental y el número de intervalos presentados en la misma.

Al incrementar la duración del intervalo entre pellets, se pueden adoptar dos decisiones experimentales. En primer lugar, mantener constante la duración total de la sesión, disminuyendo por lo tanto el número de bolitas de comida presentadas conforme aumente la duración del intervalo. El volumen total de agua ingerido disminuirá monotónicamente con el aumento en la duración de los intervalos (Bond, 1973; Hawkins y cols., 1972). Y en segundo lugar, mantener constante el número de presentaciones de las bolitas de comida, aumentando la duración de la sesión experimental al aumentar la duración del intervalo (ver, Bond, 1976, dónde al aumentar o disminuir los intervalos, la duración de la sesión y el número de intervalos permanecieron constantes). La cantidad de agua consumida se representa como una función bitónica, en forma de U-invertida, con respecto a la duración del intervalo

(Falk, 1966; Flory, 1971); incrementando linealmente desde el intervalo de 5-10 segundos hasta un máximo entre los 30-180 segundos, atendiendo al estudio tratado, para disminuir posteriormente con intervalos temporales más largos. Algunos autores explican que esta función bitónica es una consecuencia lógica del balance óptimo entre dos factores: la tendencia a beber (es decir, la tasa de bebida), que disminuye conforme aumenta la duración del intervalo, y el tiempo disponible para beber, que incrementa conforme aumenta el intervalo (Cohen, 1975; Staddon y Simmelhag, 1971).

Independientemente de mantener constante el número de bolitas de comida o la duración de la sesión, el nivel de polidipsia inducida por programa en medidas relativas, por ejemplo, en mililitros por intervalo o mililitros por minutos, se representa también en forma de U invertida con respecto a la duración del intervalo entre bolitas de comida (en ratas, con programas de IF y TF, Keehn y Colotla, 1971; Segal y cols., 1965; en monos, Allen y Kenshalo, 1976, 1978; e incluso, en escape inducido, Allen y Kenshalo, 1976; o en agresión inducida por programa, Flory, 1969; Yoburn y Cohen, 1979).

La frecuencia de reforzamiento parece sentirse afectada por la magnitud del reforzador. Según Falk (1967), la cantidad de comida consumida por unidad de tiempo, es decir, la *tasa consumatoria*, mostraba una relación inversa con el nivel de polidipsia inducida por programa (*teoría de la tasa consumatoria*). Por ejemplo, el nivel de bebida adjuntiva adquirido bajo un determinado programa de reforzamiento se vería reducido al incrementar la presentación de comida de una a dos bolitas, a la misma frecuencia de reforzamiento. Según, Flory (1971), esta reducción puede ser debida al incremento en la magnitud del reforzador o a la disminución en el número total de intervalos entre reforzamientos que ocurría cuando se mantiene constante la cantidad total de comida.

En el trabajo de Bond (1973) se muestran dos situaciones experimentales: en la primera, presentó siempre una bolita de comida y cambió el intervalo entre reforzamientos de 1 a 5 minutos, forzando a variar la tasa de reforzamiento; y en la segunda, incrementó la cantidad de bolitas de comida conforme aumentaba el intervalo entre reforzamiento, tratando de mantener constante la tasa de reforzamiento. Ambas situaciones mostraban que cuando se incrementaba el intervalo entre pellets disminuía la cantidad de agua consumida, lo que se enfrenta con la teoría de la tasa consumatoria.

Por el contrario, Rosellini y Burdette (1980) observaron que el nivel de polidipsia inducido por programas de reforzamiento con intervalo largos era más elevado si se liberaban grandes, en lugar de pequeñas, cantidades de comida. Parece ser que el ataque inducido por programa en palomas es también sensible a la magnitud del reforzador (Robinson y col., 1990).

2.4.2. Tipo de alimento presentado.

Varios estudios han demostrado que la bebida inducida por programa se muestra sensible no sólo a la frecuencia y magnitud del reforzador, sino también a la naturaleza y calidad del tipo del alimento presentado durante las sesiones experimentales.

Cuando se sustituye las bolitas normales de comida por la presentación intermitente de de 0.15 ml. de leche (Stein, 1964) o por diferentes sustancias líquidas (por ejemplo, sacarosa al 30% en Falk, 1967; Hawkins y cols., 1972), se reduce generalmente la cantidad de agua ingerida; aun conservándose la conducta adjuntiva, está no se adquiere tan rápidamente, ni en la misma cuantía que cuando se administran intermitentemente las bolitas de comida. Algunas

sustancias líquidas podrían tener una capacidad reforzante superior al alimento sólido; luego, la disminución conductual podría deberse al efecto directo del agua contenida en las propias disoluciones y que afectaría al nivel motivacional de los animales. En concreto, ratas expuestas a un programa de TF 30-s consumen cantidades pequeñas de agua cuando el alimento presentado era extracto de semilla de soja o leche condensada; ambos, con o sin distintas concentraciones de cloruro sódico, entre 0.9 y 3.6% (Poling, Krafft, Chapman y Lyon, 1980).

En contra de la hipótesis anterior, se recogen los trabajos de Brush y Schaeffer (1974) y Falk (1969), en los cuales, ni la privación, ni la administración intraperitoneal previa de agua, influyen en el desarrollo de polidipsia inducida por programa. Así mismo, se observaron incrementos progresivos de la polidipsia inducida por programa cuando el extracto de semilla de soja o la leche condensada tuvieron concentraciones crecientes de cloruro sódico, entre 7.2 y 14.4% (Poling y cols., 1980). Incluso, se podría observar una relación en U-invertida entre la cantidad de bebida inducida y la duración del intervalo cuando se añadió una concentración de 7.2% de cloruro sódico. Por otro lado, estudios dónde se presentó aceite vegetal Wesson (Stricker y Adair, 1966) o bolitas de comida en polvo (Beck, Huh, Mumby y Fundytus, 1989), ambos sin casi contenido acuoso, se redujo considerablemente el nivel de bebida inducida estabilizado previamente, e incluso disminuyó la adquisición de la misma.

Y, por ejemplo, trabajos experimentales donde se manipularon la concentración de carbohidratos (dextrosa, sacarosa o glucosa) del alimento presentado intermitentemente, afectaron negativamente a la bebida inducida. Principalmente, a mayor concentración de azúcar, menor nivel de polidipsia inducida por programa (Falk, 1967; Christian, Riester y Schaeffer, 1973; Christian, 1975, 1976; véase, sin embargo, Colotla y Keehn, 1975). Por otra

parte, al reducir la calidad del alimento presentado, generalmente también se reduce de forma paralela la cantidad de agua ingerida durante el programa de reforzamiento intermitente (aromatizando con cacahuete o quinina en Rosellini y Lashley, 1982). Aunque tampoco podríamos confirmar que la presentación intermitente de alimentos con contenidos calóricos semejantes correlacionen con niveles similares de bebida inducida (Falk, 1967).

A pesar de la existencia de una relación entre la naturaleza del alimento presentado y el nivel de polidipsia inducida por programa, podría justificarse otro tipo de explicaciones alternativas como la de que al variar el tipo de reforzador se varié también la magnitud del mismo, uno de los determinantes críticos para el fenómeno de la polidipsia. Según Rosellini y Lashley (1982), el alimento de mayor calidad administrado en mayor magnitud es el que produce un nivel más elevado de polidipsia inducida por programa, y el de menor calidad y menor magnitud el que produce menos bebida inducida.

En conclusión, parece derivarse de los trabajos experimentales que la presentación intermitente de bolitas o *pellets* secos de comida no son necesarios, ni suficientes para darse el fenómeno de polidipsia inducida por programa. Es más, en el caso particular de estudiar con participantes humanos, no son condiciones necesarias la privación, ni la presencia intermitente de alimento (en humanos, utilizando monedas, Kachanoff y cols., 1973; y en ratas, empleando descargas eléctricas intracraneales, Cantor y Wilson, 1978) para tener lugar el desarrollo y mantenimiento de polidipsia inducida por programa.

2.4.3. Historia conductual

La respuesta del sujeto experimental a un procedimiento concreto parece determinada por su historia conductual previa, así como los patrones de conducta posteriores (Wanchinsen, Tatham y Mooney, 1989).

En un estudio de Johnson, Bickel, Higgins y Morris (1991) se demostró la influencia de la historia conductual sobre la conducta operante e inducida en un programa de reforzamiento intermitente de IF 15-s. Las ratas con una historia conductual basada en la exposición a un programa de reforzamiento de IF, bebieron cuando el agua estuvo accesible y disminuyeron la tasa de conducta operante en relación directa a la cantidad de agua contenida en la botella. Por otro lado, las ratas con experiencia basada en la exposición a un programa de reforzamiento de RF no desarrollaron polidipsia y la tasa de conducta operante no varió en relación a la presencia o no de agua.

Una historia conductual basada en la exposición prolongada a un determinado programa puede prevenir el desarrollo de polidipsia inducida por programa. En Tang, Williams y Falk (1988), dos grupos de ratas fueron expuestos a un programa de IF 1 min durante 2 ó 128 días, respectivamente, y sin agua disponible en ambos casos. Posteriormente, los dos grupos recibieron 57 sesiones en un programa de IF 1 min y teniendo libre disposición de agua. A continuación, se sustituyó el agua por una solución de etanol al 5% entre 25 y 34 días. Los resultados obtenidos destacan que el grupo expuesto a un entrenamiento prolongado desarrolló niveles de polidipsia inducida por programa muy inferiores a los del grupo que permaneció durante la mayor parte del tiempo en su jaula hogar. La presencia de etanol produjo una disminución del nivel de polidipsia inducida en el grupo sin historia previa, igualando el nivel de bebida adjuntiva del grupo con historia. En conclusión, la

PÉREZ-PADILLA, A. (2008). Análisis farmacológico y conductual del efecto anticastigo de las anfetaminas sobre la conducta inducida por programa, *Tesis Doctoral*.

experiencia diferencial de ambos grupos afectó a los niveles finales de ingestión de agua, pero este efecto no fue evidente cuando se sustituyó el agua por la solución al 5% de etanol.

Cuando la historia conductual previa incluía el acceso a una rueda de actividad, el grado de polidipsia era muy pequeño (Williams, Tang y Falk, 1992).

Control ambiental sobre la polidipsia inducida por programa

Actualmente, sigue sin poderse afirmar que el condicionamiento clásico y el condicionamiento operante representen dos formas distintas de aprendizaje, las investigaciones se centran más en estudiar los mecanismos responsables de la formación de asociaciones entre dos estímulos ambientales (condicionamiento clásico) o entre la emisión de una respuesta y sus consecuencias ambientales (condicionamiento operante).

Según Wetherington (1982), la conducta adjuntiva debería de cumplir tres condiciones para ser definida como conducta operante. La primera, ser modificable por sus consecuencias. La segunda segundo, las mismas variables especificadas explícitamente que afectan la frecuencia de las conductas operantes deberían afectar a las conductas adjuntivas de forma similar. Y tercera, si la conducta es operante debería ser consecuencia de un reforzamiento adventicio.

La polidipsia inducida por programa, como prototipo de las conductas adjuntivas, es susceptible de ser modificada por sus consecuencias ambientales, así como influida por variables independientes que afectan del mismo modo a la conducta operante. Luego, faltaría preguntarse si la conducta adjuntiva se mantiene por sus consecuencias.

Toda conducta operante es susceptible de ser modificada por sus consecuencias¹⁸. Y más recientemente, la literatura también ha reflejado que la polidipsia inducida por programa cumple con esta misma condición. Por ejemplo, las contingencias aversivas son eficaces en reducir la conducta operante en curso, y actualmente se sabe que también son eficaces al aplicarlas a la polidipsia inducida por programa. Varios estudios experimentales han demostrado que la bebida adjuntiva puede ser aumentada por reforzamiento positivo (Reberg, 1980), así como reducida por procedimientos de castigo positivo y negativo (Bond, Blackman y Scruton, 1973; Dunham, 1971; Flory y Lickfett, 1974; Galantowicz y King, 1975; Lamas y Pellón, 1995; Pellón y Blackman, 1987; Reberg, 1980).

3.1. ADQUISICIÓN Y MANTENIMIENTO

Desde que el fenómeno fue descubierto por Falk, en los años sesenta, se han estudiado múltiples facetas de la polidipsia inducida por programa, pero aún se puede afirmar que quedan muchos más aspectos en los cuáles profundizar e investigar. Por ejemplo, el diseño de experimentos que analicen

¹⁸ De hecho es la característica definitoria de conducta operante, si no fuese modificable por sus consecuencias la conducta no sería operante.

el grado de relación o contingencia entre la bebida y la administración de comida y su contribución al desarrollo y mantenimiento de la polidipsia inducida por programa.

La bebida adjuntiva se produce cuando animales hambrientos son expuestos a un programa de reforzamiento intermitente con comida, teniendo libre acceso a una botella de agua durante la ejecución del mismo; en este contexto, los animales son capaces de ingerir grandes cantidades de agua. Según Falk, la conducta adjuntiva ocurre cuando se interrumpe una actividad consumatoria en un animal intensamente motivado.

Algunos autores propusieron que la bebida inducida sería una respuesta incondicionada a la comida, sin embargo, el modo en que se desarrolla la polidipsia adjuntiva a lo largo de las sesiones recuerda más a los cambios que se producen en una respuesta condicionada, una función creciente desacelerativa. La tasa de bebida durante la primera sesión experimental suele ser baja, coincidiendo la mayoría de las veces con el nivel base de ingesta de agua en la jaula hogar y previo al inicio del procedimiento experimental en las cajas de condicionamiento. Conforme avanzan las sesiones la tasa de respuesta se incrementa espectacularmente, y finalmente, en torno a las sesiones 25 y 30, alcanza su nivel máximo de respuesta. A partir de este momento, la tasa de bebida adjuntiva presenta un nivel estable de respuesta (véase la **Figura 3.1**). Los mecanismos que mantienen a la polidipsia inducida por programa todavía no se conocen con certeza.

La idea de que la polidipsia inducida por programa es una conducta reforzada supersticiosamente por su proximidad temporal a la liberación de las bolitas de comida, quedó cuestionada: primero, la polidipsia inducida por programa se desarrolla y estabiliza rápidamente, además tiene un topografía muy definida; segundo, la polidipsia inducida por programa se puede

desarrollar con programas de RF de reforzamiento con comida, lo que implica que no ocurre temporalmente próximo a la comida; y tercero, si la polidipsia estuviese mantenida supersticiosamente debería ocurrir inmediatamente antes de la liberación de comida, pero normalmente se localiza en los momentos inmediatamente posteriores a la presentación del reforzador.

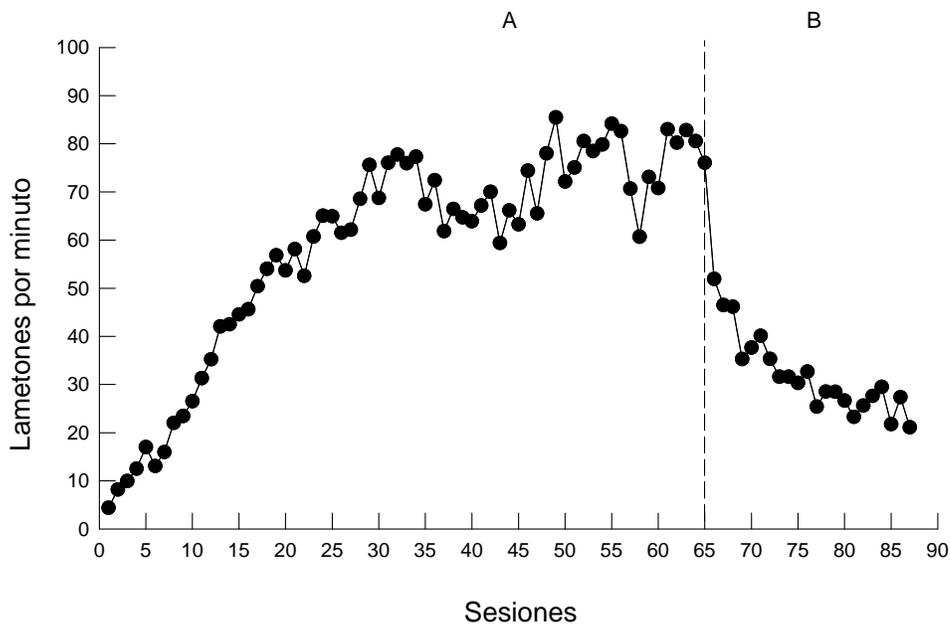


Figura 3.1. Representa la adquisición y el mantenimiento de polidipsia inducida en un programa de reforzamiento intermitente con comida de TF 30-s (Fase A). A partir de la sesión 65 cada lametón realizado inició una demora no señalada de 10 segundos en la liberación de la siguiente bolita de comida; cuando no se producía ningún lametón durante 10 segundos, el programa de TF 30-s se reanudaba al momento donde había sido interrumpido previamente (Fase B).

Otras explicaciones para que la polidipsia inducida se encuentre mantenida por las consecuencias ambientales podrían ser que la liberación de comida no reforzara sólo la presión de palanca. El caso es que podría estar reforzándose una cadena de conductas, de modo que los animales aprendieran a

beber, después a acercarse al comedero, y si fuera necesario a presionar la palanca (Arday y Pellón, 2004). También, podría ocurrir que las conductas adjuntivas surgieran porque los animales ejecutaran respuestas que les permitieran escapar de momentos adversos, como podrían ser los periodos post-reforzamiento (Palya, 1993), o reducir un estímulo aversivo como la ansiedad que produce un programa de reforzamiento intermitente con comida (Levine y Levine, 1989).

En otras palabras, a lo largo de la bibliografía, se han estudiado dos posibles hipótesis que parten de la idea de que la polidipsia inducida por programa es una conducta motivada por la presentación intermitente de un evento biológicamente relevante y se mantiene por sus consecuencias. Una de ellas, estudia la relación de la bebida con la *excitación motivacional* que acompaña a la liberación de bolitas de comida de forma intermitente; la otra, estudia la relación de la bebida con la *reducción del estrés* que se produce en un animal hambriento y expuesto a una liberación de comida intermitentemente.

En la hipótesis de excitación motivacional o arousal se podrían estar potenciando la realización de actividades alternativas evocadas por los estímulos ambientales disponibles. Estas actividades se realizarían intensamente hasta ser remplazadas o sustituidas casi totalmente por otras respuestas emitidas en anticipación a la siguiente bolita de comida. En apoyo de esta idea, se sabe que la polidipsia inducida por programa se ve afectada cuando se dañan las estructuras cerebrales relacionadas con la motivación de incentivo (la proyección dopaminérgica mesolímbica). Por ejemplo, las lesiones selectivas neurotóxicas del núcleo accumbens alteran la adquisición de polidipsia inducida por programa sin afectar el consumo de bebida o comida normal (Robbins y Koob, 1980); o como la administración de cocaína en el córtex prefrontal medial reduce la polidipsia adjuntiva sin alterar la conducta

de presión de la palanca ni la actividad locomotora (Jones, Hooks, Juncos y Justice, 1994).

Por otra parte, en la hipótesis de reducción del estrés se propone un mecanismo de reforzamiento negativo, dónde la conducta adjuntiva serviría como instrumento para reducir la ansiedad producida por la situación estresante. El desarrollo de polidipsia inducida por programa ayudaría a reducir los niveles de corticosterona en plasma, y al contrario, si se retirasen los biberones de agua se incrementarían de nuevo los niveles corticosterona hasta normalizarse (Brett y Levine, 1979). También, la serotonina parece estar implicada en los trastornos de ansiedad y obsesivo-compulsivos. Se ha observado una relación inversa entre la actividad serotoninérgica producida por agonistas serotoninérgicos e inhibidores de su recaptación y el desarrollo de conductas adjuntivas; un incremento de la actividad serotoninérgica produce una reducción de la bebida adjuntiva (Smith, Woods-Kettelberger, Corbett, Chesson, Bores, Petko, Roehr, y Kongsamut, 1996; Tung, Wu, Tseng, y Yin, 1994; Woods, Smith, Szewczak, Dunn, Cornfeldt y Corbett, 1993; Woods-Kettelberger, Smith, Corbett, Szewczak, Roehr, Bores, Klein, y Kongsamut, 1996).

3.2. CONTINGENCIAS DE REFORZAMIENTO

Reberg (1980) analizó los efectos de dos contingencias operantes sobre la polidipsia inducida por programa dentro de un programa de reforzamiento intermitente de TF 30-s. La contingencia positiva se basaba en que los animales recibían una bolita de comida extra al finalizar el sexto segundo si

ocurría al menos un lametón dentro de los primeros seis segundos de inicio del intervalo. Mientras en la contingencia negativa la comida extra se administraba cuando los animales no daban ningún lametón durante esos primeros seis segundos.

Los resultados observados demostraron que la contingencia positiva aceleró la adquisición de polidipsia inducida por programa, mientras que la contingencia negativa la impidió. Por otro lado, al invertir la contingencia positiva por negativa y la negativa por positiva, se observó que la contingencia negativa no alteró el nivel de bebida inducida previamente adquirida durante la exposición a la contingencia positiva, y que la contingencia positiva tendió a incrementar lentamente el nivel de bebida inducida adquirida durante la exposición a la contingencia negativa.

Luego, en conclusión, el procedimiento de reforzamiento (contingencia positiva) o el procedimiento de omisión (contingencia negativa) ejercieron una acción de control sobre la adquisición de la polidipsia inducida por programa; por contra, después de adquirida una tasa estable de bebida adjuntiva, la introducción de las contingencias no produjo cambios significativos en la propia conducta. Finalmente, la presentación de contingencias no evitó el consumo de agua en el resto del intervalo, luego las contingencias presentadas parece que tampoco tuvieron efecto sobre la distribución temporal de la bebida dentro del intervalo de reforzamiento.

Varios trabajos recientes señalan que la polidipsia inducida por programa se puede deber a que la comida refuerza la propia bebida a través del fortalecimiento de todo el repertorio conductual en los intervalos entre comidas (por ejemplo, Ardoy y Pellón, 2004). Además, estudios aún no publicados de nuestro laboratorio (Pellón, Bayeh y Pérez-Padilla, 2006), abordaron la hipótesis de que la adquisición de polidipsia inducida por programa debería ser

más rápida si se asociara explícitamente los lametones con la administración de comida. En un primer experimento, se reforzó los lametones conforme a un programa tandem¹⁹ RF 20 TF 30-s (Tandem Razón Fija 20-lametones Tiempo Fijo 30-segundos) de presentación de la comida. La comida se dispensó 30 segundos después del vigésimo lametón para cada rata experimental de forma independiente. Ratas de control acoplado recibieron la comida al mismo tiempo que las experimentales, pero que no tuvieron emparejamientos explícitos de los lametones con la comida. En un segundo experimento, los lametones de las ratas experimentales produjeron comida sólo en la mitad de los ensayos; en la otra mitad la comida se presentó la comida conforme a un programa simple de TF 30-s. El nivel asintótico de polidipsia inducida por programa fue mayor en los grupos experimentales que en los de control en cualquiera de los dos experimentos, apoyando así la idea de que el reforzamiento facilita la adquisición de bebida adjuntiva. En la misma línea, otros experimentos demuestran que una contingencia del 100% facilita no sólo la adquisición y el mantenimiento de una alta tasa de bebida adjuntiva, casi el doble a la mostrada por una contingencia del 50%, además se observan diferencias durante la extinción, mostrándose una mayor resistencia en el grupo con una contingencia del 50%.

¹⁹ *Programa tándem*, es un programa de reforzamiento intermitente en el que el sujeto debe completar los requisitos de dos o más programas individuales sucesivos para recibir reforzamiento, estando los programas sin señalar.

3.3. CONTINGENCIAS DE CASTIGO

Catania (1979) caracterizó dos tipos de procedimiento de castigo: por una parte, un procedimiento de castigo positivo que implicaría la presentación de eventos biológicos aversivos contingentes a la emisión de una conducta determinada; y por otra parte, un procedimiento de castigo negativo que implicaría la cancelación o el retraso en la administración de un reforzador positivo por la emisión de una conducta determinada. Este último sería similar al entrenamiento de omisión aplicado por Reberg (1980), también conocido como reforzamiento diferencial de otras conductas, donde el reforzador positivo se presenta a no ser que se emita la conducta que explícitamente se desee reducir, cualquier otra conducta no afectaría su presentación.

3.3.1. Contingencias de castigo positivo

La contingencia de castigo más empleada sobre la polidipsia inducida por programa ha sido la administración de pequeñas descargas eléctricas de baja intensidad asociadas a los lametones. Por ejemplo, ratas expuestas a un programa de reforzamiento intermitente pueden suprimir casi por completo su conducta adjuntiva cuando se aplican descargas eléctricas de 0.2 mA durante 0.5 segundos después de cada lametón dado al biberón de agua (Dunham, 1971). Similares fueron los resultados obtenidos cuando se castigó la polidipsia inducida por programa con descargas eléctricas de una intensidad entre 0.2 y 0.5 mA (Bond y cols., 1973).

Más adelante, los trabajos de investigación se centraron en comprender y analizar el efecto de las descargas eléctricas sobre la conducta inducida por

programa. Se demostró entonces que la reducción en la tasa de bebida viene modulada por la intensidad de la descarga eléctrica utilizada durante el procedimiento experimental (Galantowicz y King, 1975). Al aplicar descargas eléctricas conforme a un programa de RF 80 (es decir, se administraba una descarga eléctrica cada 80 lametones), una intensidad de 2.0 mA producía una reducción importante de la bebida inducida, una intensidad intermedia de 1.0 mA no tuvo efectos significativos sobre la conducta, y una intensidad de 0.1 mA dio lugar a incrementos en la tasa de bebida adjuntiva. En otra investigación se demuestra cómo una intensidad pequeña de descarga de 0.1 mA produce distintos resultados atendiendo al programa utilizado, de tal modo que cuando se administró un programa de RF 80 el incremento en el número de lametones fue superior a cuando se administraba un programa de RF 20 (King, 1975). En resumen, una intensidad específica de descarga eléctrica, tal como 0.1 mA, podría producir supresión o facilitación de la polidipsia inducida por programa dependiendo de la simple frecuencia de presentación de las descargas eléctricas.

Las contingencias de castigo positivo son una buena herramienta para crear distintos niveles de supresión de la conducta y observar el efecto de drogas sobre la conducta castigada. Una vez adquirida la conducta, varios pueden ser los planteamientos, por ejemplo, lograr dos niveles de supresión claramente diferenciados en un programa de reforzamiento de TF 60-s, tal como un grupo de “supresión alta” donde la bebida adjuntiva se reduzca entre un 5% y un 30% con intensidades eléctricas entre 0.05 y 0.07 mA durante 0.3 segundos, y un grupo de “supresión baja” donde la tasa de respuesta se reduzca entre un 50% y un 75% con intensidades entre 0.10 y 0.12 mA durante 0.3 segundos (Flores y Pellón, 2000). Las descargas eléctricas se aplicaron conforme a un programa concurrente de RF 5 (lametones). De este modo,

observaríamos que el efecto anticastigo de las benzodiazepinas²⁰, como el diacepan, dependen del nivel de supresión de la bebida inducida por programa.

Otro modo de trabajar sería a partir de un programa de reforzamiento intermitente de presentación de comida, como TF 60-s, una vez estabilizada la conducta adjuntiva cada animal experimental sería tratado independientemente de forma que todos tengan el mismo porcentaje de reducción. Los animales con tasas más altas de bebida serían expuestos a una intensidad alta como 0.2 mA, los animales con tasas intermedias tendrían exposición a intensidades intermedias como 0.1 mA, y los animales con tasa de polidipsia más baja sería los que recibirían una menor intensidad de descarga eléctrica, por ejemplo, 0.05 mA. Este estudio farmacológico concreto reflejaría que el diacepan, pero no la *d*-anfetamina, ni la bupiriona, incrementaría la conducta castigada con descargas eléctricas²¹ (Flores y Pellón, 1998).

3.3.2. Contingencias de castigo negativo

En los primeros trabajos de Falk (1964) se demostró cómo la administración demorada de la comida con respecto a la bebida, 15 segundos después del último lametón dentro del intervalo de reforzamiento, no afectaba a la polidipsia inducida por programa. En la misma línea, cuando se aplicaron demoras contingentes con los lametones de 4 ó 5 minutos en la presentación de la comida, tampoco se observaron reducciones en la bebida inducida por programa (Hawkins y cols., 1972).

²⁰ Esto será tratado ampliamente en el Capítulo 4.

²¹ Esto será tratado ampliamente en el Capítulo 4.

Sin embargo, estudios más recientes reflejaron que la conducta adjuntiva se reducía claramente con demoras de 80 segundos, mientras que las demoras entre 20 y 40 segundos sólo afectaba a algunos animales (Flory y Lickfett, 1974). La duración de las demoras contingentes a los lametones no sólo afecta al nivel de bebida adjuntiva previamente establecida y mantenida (Flory y Lickfett, 1974; Lamas y Pellón, 1995), sino también se sabe que influye en la adquisición de la conducta atenuándola (Moran y Rudolph, 1980; Lamas y Pellón, 1995,1997).

Pellón y Blackman (1987) demostraron que demoras breves de 10 segundos dependientes de los lametones redujeron los niveles previamente establecidos de polidipsia inducida por un programa de TF 30-s. Los resultados obtenidos demostraron que las demoras de 10 segundos fueron eficaces en reducir la polidipsia inducida por programa, y que las demoras señaladas lo fueron en mayor medida que las no señaladas. La reducción en la bebida adjuntiva no se debió a la ocurrencia de una señal contingente a los lametones, ni a los cambios en la frecuencia de reforzamiento, como se comprobó al observar la ausencia de discriminaciones sistemáticas en animales de control acoplado. Estos resultados vienen a demostrar que la polidipsia inducida por programa puede ser reducida por un procedimiento de castigo negativo.

En un estudio posterior, se investigó la adquisición de polidipsia inducida por un programa de TF 60-s presentándose contingentemente con cada lametón demoras (señaladas o no señaladas) de 10 segundos en la presentación de la comida. El resultado fue que los animales experimentales desarrollaron un nivel menor de bebida que los animales controles que recibieron las mismas demoras pero de forma no contingente a sus lametones. En una segunda fase, al retirar las demoras, las ratas experimentales incrementaron marcadamente el nivel de bebida adjuntiva (Pellón y Blackman, 1991; Lamas y Pellón, 1995). Se observa, por lo tanto, que el efecto de las

demoras sobre la adquisición de polidipsia inducida por programa es atenuar la conducta, si bien la duración de la demora es una variable crítica que modula dicho efecto. Demostrándose que, por ejemplo, demoras de 2 segundos dan lugar a una pequeña disminución en la adquisición de polidipsia inducida por programa, mientras que demoras de 50 segundos prácticamente previenen su desarrollo. Se observó también que la retirada de la contingencia permitía incrementos de la bebida adjuntiva, casi inmediatos en los animales expuestos a la demoras de 50 segundos (Lamas y Pellón, 1995).

Además de la modulación por la duración de la demora, el efecto de la demora contingente a los lametones también se ve influido por el nivel motivacional de los animales, tanto en estudios de adquisición como de mantenimiento de la conducta (Lamas y Pellón, 1995, 1997). Por ejemplo, cuando se exponen a ratas al 80% de su peso libre a un programa de reforzamiento intermitente de TF 60-s, y posteriormente, después de 40 sesiones aproximadamente, se implementa dicho programa con demoras señales de 10 segundos contingentes a los lametones dados por los animales experimentales, la tasa de polidipsia inducida por programa se ve reducida aproximadamente a un 50% del nivel adquirido antes de la introducción de las demoras. Si entonces observamos el efecto de los distintos niveles de privación del animal, comprobaremos que los animales con un nivel motivacional más bajo (es decir, animales que presentan un 90% de peso libre) disminuyen el número de lametones, sean animales experimentales (que reciben la demoras contingentes a su propia conducta) o de control acoplado (que reciben las demoras dictadas por los animales experimentales e independientemente de su propia conducta), lo que indica que los animales dejaron de beber al incrementarse el peso corporal. Por el contrario, cuando los animales fueron privados al 70% de su peso libre, el número de lametones de varias ratas experimentales se incrementó hasta igualar el nivel de bebida previo a la introducción de las demoras y el nivel de sus respectivos animales de control

acoplado. Estos resultados demuestran que la privación de comida de los animales influye directamente sobre la polidipsia inducida por programa castigada con demoras de forma semejante a como ocurre sobre la conducta operante castigada con descargas eléctricas (Azrin y cols., 1963).

En conclusión, la polidipsia inducida por programa puede ser castigada con la presentación de demoras en el reforzador comida contingentes a los lametones dados, y su efecto sobre la conducta adjuntiva puede ser modulado a través de la duración de la demora, el nivel de privación del animal y la longitud del intervalo entre reforzadores. La relación entre la duración de la demora y la longitud del intervalo es crítica para que las demoras contingentes a los lametones sean efectivas en la bebida adjuntiva (Pellón y Castilla, 2000).

Al igual que ocurría estudiando los procedimientos de castigo positivo, se puede decir que el efecto de las drogas sobre la polidipsia inducida por programa castigada parece depender claramente del tipo de procedimiento de castigo utilizado para reducir la conducta²². En Pellón, Mas y Blackman (1992) se demostró como dosis intermedias de *d*-anfetamina, pero ninguna de las dosis de diacepan, incrementaron la bebida inducida por programa castigada con demoras contingentes de 10 segundos. Estos resultados contrastan claramente con los obtenidos sobre las contingencias de castigo positivas, lo que apoya el efecto específico de las drogas en los distintos procedimientos de castigo, siendo similares a los observados en la conducta operante (Branch, Nicholson y Dworkin, 1977).

²² Esto será tratado ampliamente en el Capítulo 4.

Importancia del estudio de la polidipsia inducida por programa para la psicofarmacología

La polidipsia inducida por programa es un fenómeno conductual descrito por vez primera en la década de los sesenta (Falk, 1961), y observado y estudiado a partir de entonces por un alto número de prestigiosos investigadores (ver Falk, 1971; Wetherington, 1982; Pellón, 1990, 1992). Varios mecanismos han sido propuestos para explicar el fenómeno de la conducta adjuntiva dentro del campo del aprendizaje animal y la psicobiología.

Se ha relacionado la conducta adjuntiva con las propiedades motivacionales de incentivo producido por la liberación intermitente de comida (Killeen, Hanson y Oosborne, 1978). Por un lado, la conducta adjuntiva ocurre por la excitación motivacional que acompaña a la liberación de cada *pellet*, fortaleciéndose con las repetidas liberaciones de bolitas de comida y expresándose a altas tasas de actividad que correlacionan con los estímulos ambientales disponibles. Por otro lado, el desvanecimiento de la excitación se

produce a partir del reforzamiento, en función del tiempo transcurrido (sugiriendo que la conducta adjuntiva ocurre al inicio del intervalo) y siendo la conducta adjuntiva sustituida en la parte final del intervalo por las respuestas competidoras ligadas a la anticipación y obtención de la comida (Killeen y Sítomer, 2003). Finalmente, se sabe que el núcleo accumbens está implicado en la conducta motivada, un posible sustrato neurobiológico de la polidipsia inducida por programa y otras conductas adjuntivas. Por ejemplo, la lesiones neurotóxicas específicas en el núcleo accumbens interfieren con la adquisición de polidipsia inducida por programa (ver Robbins y Koob, 1980; Mittleman, Whishaw, Jones, Koch y Robbins, 1990).

También se ha relacionado a la conducta adjuntiva con condiciones altamente estresantes, dónde la expresión de la propia conducta actuaría reduciendo el carácter aversivo de la situación experimental. De este modo, la conducta adjuntiva podría modular la actividad del eje pituitario-adrenal (Brett y Levine, 1979). Existen varias investigaciones que apoyan esta idea; por ejemplo, se conoce que la polidipsia inducida por programa reduce los niveles de corticosterona en sangre (Dantzer, Terlouw, Mormede y Le Moal, 1988; Levine y Levine, 1989) y que los niveles de corticosterona son incrementados en animales polidípsicos cuando se le retira el agua (Tazi, Dantzer, Mormede y Le Moal, 1986).

Según Timberlake (1994), existe una perspectiva evolutiva y funcional que conviene tener presente. Por una parte, la comida y la bebida en los mamíferos son dos actividades interrelacionadas y complementarias estrechamente asociadas al sistema de búsqueda de alimento. La polidipsia inducida por programa ocurriría entonces porque las interrupciones de la comida impuestas por la intermitencia del programa de reforzamiento conducen al consumo frecuente de agua (Lucas, Timberlake y Gawley, 1988). En situaciones generales de búsqueda de alimento, cuando la comida no esté

inmediatamente disponible, los animales se dedicarían a otro tipo de actividades diferentes a la de alimentación (Timberlake y Lucas, 1990).

La explicación adaptativa de por qué se produce la conducta adjuntiva se basa en el equilibrio existente entre dos vectores enfrentados, el de aproximación y el de evitación (Falk y Kupfer, 1998). Los programas de reforzamiento intermitente generan un conflicto después de la ingestión de cada bolita de comida: la disponibilidad de la siguiente bolita de comida se reemplaza lo suficientemente pronto y a la vez el tiempo de espera es suficientemente largo para que una rata hambrienta escape de la situación experimental.

La conducta adjuntiva considerada desde una perspectiva aplicada es propuesta como un modelo para el estudio de alteraciones psicopatológicas tal como: desorden obsesivo compulsivo (DOC), anorexia o consumo de alcohol y drogas de abuso (Woods y cols., 1993; Altemus, Glowa, Galliven, Leong y Murphy, 1996; Wayner, 2002).

Cuando los animales son expuestos a programas de reforzamiento con comida pueden desarrollar altos o bajos niveles de bebida. Alteraciones del sistema dopaminérgico producidas por la administración intraperitoneal o intracerebral de *d*-anfetamina produce efectos distintos en animales con distintos niveles de bebida inducida, lo que indicaría diferencias subyacentes en el propio sistema dopaminérgico. Por ejemplo, distintas cepas de ratas albinas, como Fisher y Lewis, muestran distintos niveles de polidipsia inducida por programa (Stöhr, Szuran, Welzl, Pliska, Feldon y Pryce, 2000; De Carolis y cols., 2003). De similar modo, ratones genéticamente seleccionados por su sensibilidad al consumo de alcohol beben cantidades diferentes cuando son expuestas a un procedimiento de polidipsia inducida por programa (Mittleman, Van Brunt y Matthews, 2003).

Al profundizar en el estudio de los posibles mecanismos neurobiológicos que subyacen a la conducta de polidipsia inducida por programa surge la necesidad de investigar y analizar los efectos de las drogas relacionadas con la motivación y el reforzamiento, tal como aquellas que actúan a través del sistema dopaminérgico, además de drogas relacionadas con la ansiedad, tales como las que interfieren en el sistema de neurotransmisión del GABA y la serotonina.

4.1. LOS EFECTOS DE LAS DROGAS SOBRE LA POLIDIPSIA INDUCIDA POR PROGRAMA

4.1.1. Interacción con el sistema dopaminérgico

Desde hace más de treinta años se vienen realizando diversas investigaciones que tienen como objetivo principal analizar el efecto de las drogas sobre la polidipsia inducida por programa; la finalidad de estos estudios no es otra que ayudar a caracterizar y analizar mejor la conducta de bebida inducida por programa y sus semejanzas y diferencias con otro tipo de conductas más estudiadas, por ejemplo la conducta operante.

Conocemos por la bibliografía que la mayoría de las drogas ejercen normalmente efectos sobre la polidipsia inducida por programa (para una revisión consultar en Sanger y Blackman, 1978). Los estimulantes, tal como la anfetamina, generalmente no producen efecto o disminuyen los niveles estabilizados de conducta adjuntiva a dosis bajas o moderadas (Byrd, 1973;

Sanger, 1978; Williams y White, 1984; Flores y Pellón, 1995). Por ejemplo, dosis entre 0.25 y 2.0 mg/kg no tienen efecto o reducen los niveles de bebida inducida mantenida por programas de reforzamiento intermitente de tiempo e intervalo fijo (Sanger, 1978). Aunque las dosis de *d*-anfetamina no afectan la tasa total de respuesta, se ha observado que sí tienen efecto sobre la distribución temporal de los lametones, aumentando el número de lametones que ocurren al inicio del intervalo entre reforzamientos (Pellón y Blackman, 1992; Flores y Pellón, 1997). El desplazamiento del pico máximo de respuesta dentro de la distribución temporal fue dependiente de dosis, desplazando la propia curva de bebida inducida hacia la izquierda, es decir, a posiciones más próximas al inicio del intervalo entre-reforzamiento, y este efecto se observó en programas de reforzamiento entre 15 y 120 seg. de duración del intervalo (Flores y Pellón, 1997).

La anfetamina actúa principalmente a través del sistema dopaminérgico favoreciendo la liberación de dopamina (Robbins y cols., 1990) y actuando de manera similar a las sustancias agonistas específicas de receptores dopaminérgicos; es por ello que ambos tipos de sustancias produzcan efectos similares sobre la polidipsia inducida por programa. Por otra parte, la administración de sustancias agonistas de receptores dopaminérgicos no selectivos, tal como la apomorfina, reducen de forma dependiente de dosis los niveles de bebida adjuntiva (Snodgrass y Allen, 1987).

Estudios más recientes se han centrado en investigar los efectos de la *d*-anfetamina y los receptores dopaminérgicos de la familia D₁ y D₂ sobre la polidipsia inducida por programa. Por ejemplo, se ha observado que sustancias agonistas de receptores dopaminérgicos combinadas con *d*-anfetamina muestran efectos similares a las sustancias aditivas supresoras sobre la tasa de bebida; sin embargo, este efecto fue más marcado con las sustancias agonistas de los receptores de familia D₁ que los D₂ (Pellón, Ruiz, Rodríguez y Flores,

2007). Por otro lado, las sustancias antagonistas de los receptores D₁ parecen bloquear la forma de la distribución temporal de lametones producido por la *d*-anfetamina, efecto que no producen las sustancias antagonistas de receptores D₂.

En general, las sustancias agonistas y antagonistas de los receptores dopaminérgicos reducen las tasas de bebida inducida por programa de modo dependiente de dosis (Snodgrass y Allen, 1987; Todd, Beck y Martín-Iverson, 1992; Didriksen, Olsen y Christensen, 1993; Didriksen y Christensen, 1994; Mittleman, Rosner y Schaub, 1994). Por ejemplo, el SKF38393 y el quinpirole (agonistas específicos de la familia de receptores dopaminérgicos D₁ y D₂, respectivamente) producen ambas reducciones en las tasas de bebida adjuntiva (Mittleman y cols., 1994). Resultados similares se encontraron con el SCH23390 y el haloperidol²⁸ (antagonistas específicos de los receptores de dopamina D₁ y D₂, respectivamente), al reducir ambos el volumen de agua consumido (Todd y cols., 1992). Una posible explicación del por qué ambos tipos de sustancias (agonistas y antagonistas) reducen los niveles de polidipsia inducida por programa podría deberse más a los cambios en el balance de activación de receptores dopaminérgicos más que a cambios en los niveles de neurotransmisión dopaminérgica (Mittleman y cols., 1994).

Los resultados previos parecen indicar que el sistema dopaminérgico podría estar implicado en el desarrollo de la polidipsia inducida por programa (Flores y Pellón, 2001). Por ejemplo, se ha observado que la administración repetida de *d*-anfetamina facilita el desarrollo de la polidipsia inducida por programa (Mittleman y Valenstein, 1985) y que incrementos de los niveles de dopamina extracelular en el *núcleo accumbens* también correlacionan con el desarrollo de la bebida adjuntiva (Weissenborn, Blaha, Winn y Phillips, 1996).

²⁸ *Haloperidol*, fármaco perteneciente al grupo de los antipsicóticos, antiesquizofrénicos o neurolepticos.

Por el contrario, lesiones en el núcleo accumbens reducen el desarrollo y mantenimiento de la polidipsia inducida por programa (Robbins y Koob, 1980; Mittleman y cols, 1990).

4.1.2. Interacción con el sistema gabaérgico y serotoninérgico

Los barbitúricos fueron los primeros compuestos utilizados para el tratamiento de la ansiedad, sin embargo, se observó que presentaban unos importantes efectos negativos al deprimir el sistema nervioso central. Ante la necesidad de separar las propiedades hipnótico-sedativas y anticonvulsivas que se habían detectado en los barbitúricos, se terminaron sintetizando las benzodiazepinas, unos compuestos químicos más específicos para el tratamiento de los trastornos de ansiedad y sueño. La primera benzodiazepina, *clordiazepóxido*²⁹, fue sintetizada en la década de los cincuenta por un químico polaco llamado Leo Sternbach; más tarde, en 1959, se introdujo el *diacepan*³⁰. Los diversos miembros del grupo de las benzodiazepinas difieren sobre todo en la eficacia y la duración de su acción; en general, disminuyen los síntomas de la ansiedad a dosis que no interfieren con la atención, la memoria o los procesos de pensamiento.

Las benzodiazepinas funcionan reduciendo la actividad de células nerviosas del cerebro al potenciar el efecto inhibitor del neurotransmisor GABA³¹. Cuando éste actúa en su receptor, aumenta la entrada de iones cloruro en la célula, lo que hace que el interior sea más negativo, y se vuelva menos

²⁹ *Clordiazepóxido*, más conocido por el nombre comercial de Librium®

³⁰ *Diacepan*, más conocido como Valium®

³¹ *GABA*, ácido gamma-aminobutírico.

excitable. Existen dos tipos de receptores de GABA: GABA_A y GABA_B. Las benzodiazepinas y los barbitúricos interactúan en un lugar diferente del receptor GABA, concretamente a unos sitios específicos que forman parte del complejo GABA_A (Feldman, Meyer y Quenzer, 1997). Por sí mismos no ejercen ningún efecto en los canales del cloruro, pero cuando actúan a la vez el GABA y la benzodiazepina, los canales se abren con más frecuencia, lo que permite la entrada de más iones cloruro en las células y ocasiona un mayor grado de inhibición.

Aunque se conoce bien la interacción con el GABA en células individuales, todavía se investigan las regiones cerebrales concretas especialmente importantes para los efectos sedantes y ansiolíticos de las benzodiazepinas. En la parte lateral del cerebro está la amígdala que al parecer es un área importante, pero en las partes posteriores del cerebro de ciertos animales hay otras áreas que también afectan a la ansiedad y que quizá también sean relevantes. Por ejemplo, si se estimula eléctricamente el “locus coeruleus” se provoca conducta ansiosa en los animales; y a la inversa, si se elimina el área, los animales parecen incapaces de mostrar ansiedad.

En 1985 se introdujo un tipo diferente de fármaco, la *bupiriona*, que no interactúa con los receptores GABA sino que actúa en receptores específicos (1 A) del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina³² (5HT). La bupiriona es agonista de los receptores de serotonina, los activa y reduce la actividad de células nerviosas en diversas partes del cerebro. Como ansiolítico, la bupiriona es bastante específica y goza de varias ventajas con respecto a las benzodiazepinas, pues no parece provocar adicción y casi no produce sedación ni efectos anticonvulsivos. La bupiriona tiene también otras cualidades. Es un agonista de receptores de dopamina en el cerebro y aumenta las acciones de

³² 5-Hidroxitriptamina, se denomina a veces *serotonina* porque puede incrementar el tono del músculo involuntario.

ésta y de la norepinefrina. La actividad de las neuronas que liberan norepinefrina ayuda a mantener el “arousal” y la atención, de modo que la buspirona es menos susceptible de provocar somnolencia que la mayoría de los demás fármacos ansiolíticos.

Las drogas ansiolíticas parecen ser una herramienta importante para el estudio de la polidipsia inducida por programa por varios motivos. En primer lugar, para demostrar si los efectos de estas drogas sobre la conducta adjuntiva son similares a los resultados obtenidos al estudiar la conducta operante. Si revisamos las investigaciones que analizaron el efecto de los ansiolíticos sobre la conducta operante, observaremos que dosis bajas de barbitúricos y benzodicepinas tendían a incrementar las tasas de respuesta operante, mientras que dosis altas reducían de forma importante la respuesta operante (Sanger y Blackman, 1989). Con respecto a la conducta adjuntiva, varios trabajos confirmaron que dosis moderadas de benzodicepinas, entre otros el diacepan y el clordiacepoxido, incrementaban la bebida adjuntiva, siendo un resultado más evidente sobre la medida de volumen de agua consumido que sobre la tasa de lametones (Bacotti y Barrett, 1976; Sanger y Blackman, 1976; Pellón y cols., 1992), mientras que las dosis altas de benzodicepinas reducen o eliminan la bebida adjuntiva. En resumen, se podría afirmar que las benzodicepinas muestran efectos similares sobre ambos patrones conductuales: el operante y el adjuntivo.

En segundo lugar, la investigación con drogas ansiolíticas sirve para apoyar o rebatir la hipótesis de que las conductas adjuntivas forman parte de actividades ansiolíticas. Existe un gran número de trabajos que, al manipular el eje pituitario-adrenal, han demostrado la naturaleza ansiolítica de la polidipsia inducida por programa (Levine y Levine, 1989; López-Grancha, López-Crespo, Venero, Cañadas, Sánchez-Santed, Sandi y Flores, 2006). Desde una perspectiva psicológica, conviene tener presente el efecto que producen las

benzodiazepinas sobre la polidipsia inducida por programa para ayudarnos a comprender la naturaleza ansiogénica de la propia conducta adjuntiva. Alguna hipótesis sugiere que la conducta adjuntiva sería una actividad ansiolítica causada por una situación que produce estrés. En este contexto, si un animal percibiera una situación menos adversa después de la administración de benzodiazepina, la polidipsia debería reducirse en lugar de incrementarse. Mittleman, Jones y Robbins (1988) observaron que el consumo de agua inducido por un programa de reforzamiento de TF 60-s se reducía de forma dependiente de la dosis de diacepan. Sin embargo, la misma dosis de diacepan que reducía la ingesta de agua también lo hacía sobre la tasa de lametones, la tasa de actividad general o las presiones de palanca, lo cual podría ser indicativo de un efecto motor no específico del diacepan más que un efecto específico sobre la situación ansiogénica.

En tercer y último lugar, la investigación con drogas ansiolíticas debería servir para averiguar si la bebida adjuntiva podría ser un modelo útil para estudiar el desorden obsesivo-compulsivo. Algunas investigaciones recientes han demostrado que varias drogas que activan la ruta serotoninérgica (tales como la amperocide³³ o la besipirdina) reducen la polidipsia inducida por programa sin causar disfunción motora (Tung y cols., 1994; Woods-Kettelberger y cols., 1996). Y por otra parte, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) también reducen la polidipsia inducida por programa después de la segunda o tercera semana de administración (Woods y cols., 1993). Estos últimos han sido utilizados con éxito en el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo-compulsivo.

³³ Los agentes que no bloquean la dopamina y que antagonizan los receptores de la serotonina (5-HT₂) pueden presentar propiedades antipsicóticas. Fármacos como el amperocide y la ritanserina pueden, indirectamente, reducir la dopamina en ciertas regiones del cerebro y aumentarla en otras (Pickar, 1994).

Además, la administración conjunta de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y antagonistas del receptor 5-HT_{1A} potencia la supresión de la bebida adjuntiva producida por los primeros (Overshiner y Leander, 1999). Por ejemplo, la fluoxetina³⁴ (un ISRS) reduce la polidipsia inducida por programa después de 5 ó 6 días de tratamiento; sin embargo, cuando la fluoxetina se administra junto con dosis inefectivas de WAY 100635 (antagonista del receptor 5-HT_{1A}) o GR 127935 (antagonista del receptor 5-HT_{1B/1D}) la bebida adjuntiva se comienza a reducir un día antes (Hogg y Dalvi, 2004). Otro receptor serotoninérgico que afecta a la polidipsia inducida por programa es el receptor 5-HT_{2C}; agonistas del mismo reducen la bebida inducida (Martín, Bos, Jenck, Moreau, Mutel, Sleight, Wichmann, Andrews, Berendsen, Broekkamp, Ruigt, Kohler, Delft, 1998) mientras que antagonistas, tal como el SB 242084, producen un marcado incremento de la conducta (Martín, Ballard y Higgins, 2002).

En conclusión, parece demostrarse que la mayoría de las drogas utilizadas para el tratamiento del desorden obsesivo-compulsivo disminuyen la polidipsia inducida por programa, mientras que los antagonistas serotoninérgicos incrementan la conducta adjuntiva. Se podría afirmar, por tanto, que la polidipsia inducida por programa puede ser un modelo aceptable para estudiar el desorden obsesivo-compulsivo y útil para evaluar los efectos de los ISRS.

³⁴ En 1987 se introdujo la fluoxetina en EEUU, con el nombre comercial de Prozac®. Parece que no sólo alivia la depresión sino que añade una sensación de mayor optimismo.

4.2. LOS EFECTOS DE LAS DROGAS SOBRE LA POLIDIPSIA INDUCIDA POR PROGRAMA CASTIGADA

A continuación, se tratará brevemente el efecto de algunas de las drogas más utilizadas en los estudios de polidipsia inducida por programa castigada. También se comentará cómo, no sólo la naturaleza de la droga o la dosis de la misma influyen en los resultados conductuales observados, sino que el propio procedimiento de castigo utilizado es un determinante fundamental. Por ejemplo, observaremos cómo existe un efecto anticastigo altamente específico para las benzodiazepinas, que no presentan estimulantes, tales como la *d*-anfetamina, ni ansiolíticos serotoninérgicos, tales como la buspirona, incrementando la polidipsia inducida por programa castigada con pequeñas descargas de eléctricas. Por el contrario, al emplear demoras en el reforzador comida en el procedimiento experimental, es la *d*-anfetamina, y no el diacepan, la que presenta un marcado efecto anticastigo.

4.2.1. Interacción con el sistema dopaminérgico

Varios estudios recientes analizan el efecto de drogas, tal como la *d*-anfetamina, sobre la polidipsia inducida por programa castigada para tratar de comprender mejor la naturaleza de la propia conducta adjuntiva.

Brevemente y como ya comentamos anteriormente, los niveles de polidipsia inducida por programa pueden ser incrementados o disminuidos por la introducción explícita de contingencias reforzadoras o castigadoras de la conducta, respectivamente (Bond y cols., 1973; Reberg, 1980; Pellón y Blackman, 1987). Por ejemplo, Pellón y Blackman (1987) observaron que la

bebida inducida podía ser suprimida por la presentación de demoras en el reforzador contingentes a la bebida, un fenómeno que puede ser modulado con el tiempo de duración de la demora, la longitud del intervalo entre-reforzamiento y el nivel de privación del animal (Flory y Lickfett, 1974; Llamas y Pellón, 1995; Pellón y Castilla, 2000).

En Pellón y cols. (1992) se observó el efecto de la *d*-anfetamina sobre la polidipsia inducida por programa reducida con un procedimiento de castigo negativo, cada lametón dado iniciaba una demora de 10 segundos en la liberación de la siguiente bolita de comida interfiriendo de este modo con el programa de reforzamiento establecido de TF 60-s. En general, se demostró que las dosis intermedias de *d*-anfetamina mostraban un efecto anticastigo al incrementar las tasas de bebida reducida pero este efecto no se observó al administrar otro tipo de drogas. Más adelante, en Flores y Pellón (1998) se demostró que cuando la bebida adjuntiva era reducida por un procedimiento de castigo positivo, donde los lametones implicaban la presentación de descargas eléctricas, la *d*-anfetamina no parecía presentar un efecto anticastigo como en el trabajo anterior.

4.2.2. Interacción con el sistema gabaérgico y serotoninérgico

Varios estudios han confirmado la existencia de una relación muy estrecha entre los ansiolíticos y su capacidad para incrementar las tasas de respuesta operante previamente reducidas por procedimientos de castigo (Geller y Seifter, 1960). Por ejemplo, los barbitúricos y las benzodiazepinas incrementan la conducta operante castigada a dosis que normalmente reducen o no afectan a la conducta operante no castigada. Además, se puede demostrar que estos incrementos específicos parecen depender de la intensidad de

descarga eléctrica contingente con la respuesta, siendo la respuesta mayor cuando más suprimida era la conducta al utilizar descargas eléctricas de mayor intensidad (McMillan, 1973).

Por otro lado, las benzodiazepinas también mostraron efectos anticastigo sobre la polidipsia inducida por programa (Flores y Pellón, 1998, 2000). Por ejemplo, cuando se redujo la bebida adjuntiva con pequeñas descargas eléctricas contingentes a la respuesta, la administración de dosis 1.0 y 2.0 mg/kg de diazepam incrementó la bebida castigada, mientras que dosis menores o mayores no mostraron efecto o, más bien, disminuyeron la polidipsia inducida por programa. Por otra parte, los animales que recibieron las descargas de modo acontingente no mostraron alteración en su conducta, excepto a las dosis más altas que produjeron supresión de la bebida adjuntiva.

Investigaciones posteriores profundizaron en el fenómeno anteriormente observado y estudiaron el efecto de la administración del diazepam sobre dos niveles de supresión distintos derivados de variaciones en la intensidad de descarga eléctrica administrada (Flores y Pellón, 2000). En el grupo de bajo nivel de supresión, se redujo su tasa de lametones previamente estabilizada entre un 5 y un 30%, empleando para ello pequeñas descargas eléctricas entre 0.05 y 0.07 mA. En el grupo de alto nivel de supresión, se redujo su tasa de bebida entre un 50 y un 75% utilizando descargas entre 0.10 y 0.12 mA. Las dosis intermedias de diazepam (concretamente la de 1.0 mg/kg) incrementó la conducta castigada sólo cuando existía un nivel de supresión alto, con el nivel de supresión bajo la misma dosis de diazepam no mostró efectos significativos sobre la tasa de bebida inducida. Por tanto, el efecto anticastigo de las benzodiazepinas parece depender del nivel de supresión de la bebida inducida por programa, al igual que ocurría sobre la conducta operante.

Mecanismos neurológicos y endocrinos de la polidipsia inducida por programa

5.1. MECANISMOS NEURONALES DE LA POLIDIPSIA INDUCIDA POR PROGRAMA

Los primeros trabajos que trataron sobre los mecanismos neuronales que subyacen a la polidipsia inducida por programa se centraron en el papel del hipotálamo ventromedial (Kulkosky, Moe, Woods y Riley, 1975) y lateral (Wayner, Loullis y Barone, 1977). Las lesiones electrolíticas del hipotálamo ventromedial impiden la adquisición de bebida inducida, y las lesiones bilaterales del hipotálamo lateral reducen drásticamente la polidipsia inducida por programa y la presión operante de la palanca. Sin embargo, abundantes datos experimentales demuestran que el hipotálamo es una de las estructuras neuronales implicadas en la regulación del consumo de comida y bebida (Kupfermann, 1991), lo que pone en entredicho la especificidad de los efectos de la lesión de esta estructura sobre la polidipsia inducida por programa.

5.1.1. Desde el punto de vista de la fisiología

La investigación más reciente implica a una proyección dopaminérgica denominada sistema mesolímbico (Haz 10) en la génesis y mantenimiento de la polidipsia inducida por programa. Esta proyección tiene su origen en el área tegmental ventral e inerva estructuras límbicas tales como el núcleo accumbens, el septum, la amígdala y el tubérculo olfatorio, entre otras.

Varios estudios farmacológicos han demostrado que los agonistas dopaminérgicos afectan a la polidipsia inducida por programa a dosis que no alteran otro tipo de conductas. La administración periférica de agonistas dopaminérgicos, tales como apomorfina (Snodgrass y Allen, 1987) y *d*-anfetamina (Flores y Pellón, 1995; Pellón y cols., 1992; Robbins, Roberts y Koob, 1983; Sanger, 1977; Wayner, Greenberg y Trowbridge, 1973; Williams y White, 1984), reducen la polidipsia inducida por programa a dosis que no alteran las tasas de conducta operante ni la bebida regulatoria en sujetos no privados. La vía neural responsable de estos efectos resulta aún desconocida pero se ha investigado la proyección dopaminérgica mesolímbica; en concreto, el núcleo accumbens y el córtex prefrontal. Así, comienzan a aparecer estudios de lesiones de distintas áreas dopaminérgicas.

Robbins y Koob (1980) destruyeron las terminales dopaminérgicas del núcleo accumbens-septum y del tubérculo olfatorio mediante inyecciones bilaterales de 6-hidroxidopamina (6-OHDA, un neurotóxico) en la región del núcleo accumbens-septum. Tras 10 días de sesiones experimentales de adquisición de polidipsia inducida por programa, las ratas de control llegaron a beber una media de 9 ml. por sesión (30 min), mientras que las ratas lesionadas no pasaron de 2 ml. de agua por sesión. Las lesiones con 6-OHDA en la región del núcleo accumbens-septum impidieron la adquisición polidipsia inducida

por programa, sin embargo, no alteraron la bebida inducida por la privación de agua durante 23 h. La reducción de la bebida adjuntiva no puede ser explicada por un déficit en la bebida consumatoria, pero sí correlaciona con una reducción en la activación motivacional, medida a través de la actividad locomotora y de los cambios en el tiempo asignado a las diferentes conductas que ocurren en un programa de presentación intermitente de comida.

Wallace, Singer, Finlay y Gibson (1983) encontraron resultados parecidos al estudiar las relaciones entre las lesiones con 6-OHDA del núcleo accumbens-septum, las conductas inducidas por programa y los niveles de corticosterona en plasma. En un primer experimento, mostraron una disminución significativa en la ingestión de agua de las ratas lesionadas con respecto a las ratas control y no operadas. En un segundo experimento, se observaron reducciones similares en la actividad inducida cuando se las comparó con ratas de control con lesión simulada. En un tercer experimento, mostraron la existencia de incrementos significativos en los niveles de corticosterona de las ratas expuestas a un programa de reforzamiento intermitente con comida en comparación con ratas no sometidas a dicha programación. Y por último, en un cuarto experimento demostraron que las lesiones con 6-OHDA del núcleo accumbens-septum eliminaron el incremento de los niveles de corticosterona en las ratas sometidas a un programa de reforzamiento intermitente con comida. Estos resultados confirman los de Robbins y Koob (1980), y muestran que la interrelación de las vías dopaminérgicas del núcleo accumbens-septum con los cambios en los niveles plasmáticos de corticosterona es una aproximación más al conocimiento de los sustratos neuronales que subyacen a la conducta adjuntiva.

Mittleman y Valenstein (1986) investigaron el efecto de las lesiones unilaterales de la sustancia negra sobre la polidipsia inducida por programa. La sustancia negra es el lugar de donde parte el sistema nigroestriado (Haz A9),

otro de los sistemas que utilizan dopamina como neurotransmisor y que está implicado en la producción de estereotipias inducidas por estimulantes, y su degeneración es la responsable del parkinson. Las lesiones unilaterales de la sustancia negra con 6-OHDA reducen significativamente la polidipsia inducida por programa independientemente de que el hemisferio lesionado sea el dominante o el no dominante (la determinación del estriado dominante se realiza mediante una prueba de rotación inducida por anfetamina, el hemisferio contralateral a la dirección preferida se asigna como dominante). También apoyan la hipótesis que la lesión de este sistema reduce el nivel o la duración de la activación inducida por la presentación intermitente de comida.

Taghzouti, Simon, Tazi, Dantzer y LeMoal (1985) investigaron el efecto de las lesiones de las terminales dopaminérgicas del septum lateral por 6-OHDA sobre la adquisición de polidipsia inducida por programa. Los animales lesionados en el septum lateral mostraron un incremento significativo en la ingestión de agua durante la adquisición de polidipsia inducida por un programa de liberación intermitente de comida. El incremento en la ingestión de agua tras las lesiones dopaminérgicas del septum lateral puede ser el resultado de un incremento de la activación conductual debida a la hipersensibilidad a una situación conflictiva o aversiva, ya que la inervación dopaminérgica del septum lateral media el control de las situaciones aversivas o estresantes. Estos resultados avalan que el sistema dopaminérgico mesolímbico puede mediar tanto la motivación positiva como la motivación negativa (Salamone, Cousins y Snyder, 1997). El mantenimiento de la polidipsia inducida por programa es todavía un debate abierto, con los trabajos de Robbins y Koob (1980) y el de Wallace y cols. (1983) apoyando la hipótesis de que la polidipsia es fruto de una activación motivacional positiva relacionada con la aparición periódica de la comida, mientras que el estudio de Taghzouti y cols. (1985) apoyaría la posibilidad de que la polidipsia fuera debida a la activación motivacional negativa producida por una situación

aversiva como lo puede ser para una rata hambrienta la presentación periódica de comida.

El córtex prefrontal medial recibe aferencias dopaminérgicas del área tegmental ventral y envía proyecciones excitatorias al núcleo accumbens-septum y al área tegmental ventral. Christie, Beart, Louis, Gibson, Singer y Pappasava (1986) sugirieron que la proyección dopaminérgica mesocortical y las proyecciones recíprocas desde el córtex prefrontal medio al núcleo accumbens y al área tegmental ventral, no son esenciales para la adquisición de bebida inducida por programa. Estos resultados son consistentes con los datos que sugieren que las neuronas dopaminérgicas que proyectan desde el área tegmental ventral al núcleo accumbens-septum, son distintas a las que proyectan desde el área tegmental ventral al córtex prefrontal medial, tanto anatómica como funcionalmente (Bannon y Roth, 1983). Por el contrario, Jones y cols. (1994) demostraron que la administración de cocaína intracerebral en el núcleo accumbens y en el córtex prefrontal medial reduce la polidipsia inducida por programa de forma dependiente de dosis, y la magnitud de este efecto es igual para las dos regiones. Sin embargo, mientras la administración de cocaína en el córtex prefrontal medial no afectó a la actividad locomotora, la administración de cocaína en el núcleo accumbens sí que incrementó dicha actividad. Con estos resultados podría deducirse que la reducción de la polidipsia inducida por programa por la administración de cocaína en el córtex prefrontal medial parece específica, mientras que la reducción de bebida inducida en el núcleo accumbens puede ser mediada por el incremento en la actividad locomotora.

5.1.2. Desde el punto de vista de la conducta

Según Staddon (1977), las conductas que ocurren en los intervalos entre reforzamientos pueden ser subdivididas en tres categorías: de intermedio, facultativas y terminales (véase Pellón, 1990). Mittleman y cols. (1990), utilizando un programa de presentación periódica e intermitente de comida de TF 60-seg estudiaron la ocurrencia de lametones (conducta de intermedio), actividad locomotora (conducta facultativa), entradas en el comedero (presión de la portezuela que cubre el comedero) y presión no reforzada de una palanca (ambas conductas terminales). El desarrollo de estos patrones de comportamiento fue medido durante 20 días en diferentes grupos de ratas que recibieron: aspiraciones del hipocampo, pequeñas lesiones del córtex parietal (grupo control de la lesión del hipocampo), decorticación, o lesiones con 6-OHDA del núcleo accumbens y del núcleo caudado, y un grupo de control no operado. Los resultados del experimento justifican el valor heurístico de la división del intervalo entre reforzadores en las tres porciones, y parece que los patrones conductuales generados durante la liberación intermitente de comida dependen para su expresión de un gran número de sistemas neuronales.

Los resultados de este estudio, esquematizados en la **Tabla 5.1**, sugieren la existencia de dos tipos de problemas conductuales, en referencia a las conductas adjuntivas, debidos a los diferentes tipos de lesión cerebral. El primero puede describirse como un desajuste motor para beber que afecta a la lengua y a la boca. Este déficit se produce tras la decorticación y por depleción de la dopamina en el núcleo caudado. El segundo tipo de problema es de naturaleza motivacional, pero no está relacionado con déficit en la bebida consumatoria. Aparentemente, déficit motivacionales se producen por la hipocampectomía y por la depleción de dopamina en el núcleo accumbens.

| | Conducta de Intermedio | Conducta Facultativa | Conducta Terminal | Conducta Terminal |
|---|--|-----------------------------|--------------------------------|--|
| | <i>Ocurrencia de lametones</i> | <i>Actividad locomotora</i> | <i>Entradas en el comedero</i> | <i>Presión no reforzada de una palanca</i> |
| Aspiraciones del hipocampo (déficit motivacional) | ↓ Tasa de lametones ↓ Consumo de agua ↓ Eficacia conducta de lamer | ↑ Actividad | ↑ Conducta apetitiva | |
| Lesiones del córtex parietal | | ↑ Actividad | ↑ Conducta apetitiva | |
| Decorticación (déficit motor) | ↑ Tasa de lametones ↓ Consumo de agua ↓ Eficacia conducta de lamer | ↑↑ Actividad | ↓ Conducta apetitiva | |
| Lesiones con 6-OHDA del núcleo accumbens (déficit motivacional) | ↓ Tasa de lametones (en la parte del intervalo donde ocurre la mayor cantidad de bebida) ↓ Consumo de agua = Eficacia en la conducta de lamer | ↑ Actividad | ↑ Conducta apetitiva | |
| Lesiones con 6-OHDA del núcleo caudado (déficit motor) | ↑ Tasa de lametones = Consumo de agua ↓ Eficacia conducta de lamer, compensado con la tasa de lametones | ↑ Actividad | ↑ Conducta apetitiva | |

Tabla 5.1. Resumen de los resultados de *Mittleman, Whishaw, Jones, Koch y Robbins (1990)*

5.1.3. Desde el punto de vista de la neuroquímica

Sustancias dopaminérgicas

Hooks, Jones, Juncos, Neil y Justice (1994) estudiaron grupos de ratas que mostraban alta respuesta locomotora a la novedad y ratas que mostraban baja respuesta a la novedad. Las primeras adquirirían más polidipsia inducida por programa que las segundas. Sin embargo, mostraban un menor nivel de acercamiento al comedero que las ratas de baja respuesta locomotora a la novedad. La concentración de dopamina en caudado-putamen posterior fue mayor en las de baja respuesta que en las de alta respuesta, y hubo un incremento selectivo de la razón DOPAC/Dopamina en estas últimas. A diferencia de la dopamina, la serotonina parece disminuir en anticipación a la presentación de comida. La administración de bloqueadores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina, no sólo incrementan la serotonina extracelular, también reducen la ingestión de comida (Clifton, Barnfield y Philcox, 1989). Esto podría indicar que incrementos en serotonina reducen el deseo de comer, mientras que en este experimento se ha demostrado que las disminuciones en serotonina están asociadas con una alta anticipación de comida.

Existen resultados que contradicen la implicación de la dopamina mesolímbica y el núcleo accumbens en la polidipsia inducida por programa. Weissenborn y cols. (1996) observaron incrementos en los niveles de dopamina extracelular en el núcleo accumbens durante el curso de una sesión de polidipsia inducida por programa. Sin embargo, no había relación entre la adquisición de la bebida en un programa de reforzamiento intermitente y la liberación de dopamina, ya que cuando el agua no estaba disponible en la caja operante la liberación de dopamina incrementaba igual que cuando al animal le

era posible beber. Estos resultados pueden deberse al incremento en la actividad producido por la presentación intermitente de comida, o bien a que los incrementos en dopamina sean necesarios para que ocurra la bebida (lesiones con 6-OHDA impiden la adquisición de polidipsia inducida por programa). Aunque elevados niveles de dopamina pueden reflejar la necesidad del animal de escoger entre distintas actividades en una situación caracterizada por altos niveles de motivación. Salamone y cols. (1997) defienden que los sistemas dopaminérgicos están más implicados en los cambios de actividad que en la motivación positiva o negativa. Weissenborn y cols. (1996) demostraron que las lesiones con NMDA en el núcleo (*core*) del núcleo accumbens no afectan a la bebida inducida. Las ratas lesionadas no difirieron de las ratas control en la ingestión de agua, la duración del lametón, la latencia para presionar la palanca o la latencia para empezar a beber. Sin embargo, sí se redujo el número de presiones al panel por minuto. Con estos datos se podría pensar que el desarrollo de polidipsia inducida por programa puede ser fraccionado y que diferentes sistemas neuronales controlan diferentes aspectos de su expresión.

Mittleman y cols. (1994) demostraron que los sistemas dopaminérgicos están implicados en aspectos motores o de actuación de la polidipsia inducida por programa, más que en aspectos motivacionales. Los agonistas dopaminérgicos (*d*-anfetamina, SKF-82985) reducen la polidipsia inducida por programa al incrementar la actividad de los animales, conducta que compite con beber. Los antagonistas dopaminérgicos (haloperidol, SKF-83566), algunos agonistas como el quinpirole, y otras sustancias no dopaminérgicas como el diacepan, reducen la polidipsia al causar impedimentos en la iniciación o ejecución de las conductas: reducen la actividad locomotora, reducen las entradas al comedero, incrementan la latencia de coger la comida y reducen también la bebida.

Sustancias serotoninérgicas

Lu, Tseng, Wan, Yin y Tung (1992) investigaron el papel del locus coeruleus y el efecto de sustancias serotoninérgicas sobre la polidipsia inducida por programa, ya que existe evidencia electrofisiológica de que la serotonina pudiera tener una influencia inhibitoria en la descarga de las neuronas del locus coeruleus, y esta regulación parece mediada por receptores 5-HT₂ extracoeruleos. La lesión térmica del locus coeruleus disminuye la polidipsia inducida por programa. Además, la bebida resultó disminuida por la administración de 2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina, un agonista de los receptores 5-HT₂ de serotonina, y aumentada por la administración de ritanserina, un antagonista de dichos receptores. Estos datos sugieren que el locus coeruleus está implicado en la integración central de la polidipsia inducida por programa, y que los efectos moduladores de las sustancias que actúan a través de los receptores 5-HT₂ dependen de la integridad de la función del locus coeruleus.

Varias sustancias que incrementan la función de las vías serotoninérgica (HP184, Amperozide y Besipirdina (HP749)), reducen la polidipsia inducida por programa sin causar disfunción motora (Smith y cols., 1996; Tung y cols., 1994; Woods-Kettelberger y cols., 1996). También se ha demostrado que inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina reducen la polidipsia después de la segunda o tercera semana de administración, al mismo tiempo que estos agentes tienen su efecto sobre los trastornos obsesivo compulsivos (Woods y cols., 1993). Además, la coadministración de antagonistas de los receptores 5-HT₂ junto con la administración aguda de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, potencia la supresión de la bebida adjuntiva causada por estos últimos (Overshiner y Leander, 1999). Por último, se ha demostrado que agonistas de los receptores 5-HT_{2C} reducen también la

polidipsia inducida por programa (Martín y cols., 1998). Todos estos trabajos mantienen la hipótesis de que la polidipsia inducida por programa pudiera ser un buen modelo de los trastornos obsesivos compulsivos, ya que la mayoría de las sustancias utilizadas en su tratamiento disminuyen también la bebida adjuntiva.

5.2. MECANISMOS ENDOCRINOS DE LA POLIDIPSIA INDUCIDA POR PROGRAMA

Para Devenport (1978), el desarrollo de polidipsia inducida por programa estaba relacionado con el peso de la glándula adrenal. Las ratios adrenales (peso de la glándula adrenal/peso del animal) de los animales polidípsicos fueron mayores que las de los sujetos no polidípsicos. La adrenalectomía, pero no la demedulación, aceleró el desarrollo de bebida adjuntiva, y la corticosterona exógena invirtió este efecto. Si las secreciones adrenocorticales tienen una acción inhibitoria sobre el desarrollo de la polidipsia inducida por programa y ésta acción es mediada por el hipocampo, los esteroides deben facilitar la aparición de ritmos hipocampales inhibitorios. Las lesiones hipocampales aceleraron el desarrollo de la polidipsia inducida por programa, por lo que concluyó que el hipocampo y la corteza adrenal interactúan y el equilibrio establecido se refleja en la conducta adjuntiva de cada sujeto.

Tang, Wallace, Singer y Mackenzie (1984) no encontraron aceleración de la polidipsia inducida por programa debida a lesiones en el hipocampo, sin

embargo observaron un incremento significativo de los niveles de corticosterona.

Existe abundante evidencia experimental que implica al eje pituitario adrenal en la adquisición y el mantenimiento de la polidipsia inducida por programa. Levine y cols. (Brett y Levine, 1979, 1981; Brett, Patterson y Levine, 1982; Levine y Levine, 1989) realizaron una serie de experimentos basados en la hipótesis de que la polidipsia inducida por programa tiene el papel de reducir el arousal (excitación) generado por las situaciones de presentación intermitente de comida a animales hambrientos. Estudiaron los efectos de la polidipsia inducida por programa sobre la actividad pituitario-adrenal, medida a través de los niveles de corticosterona. Brett y Levine (1979) utilizaron animales a un 80% de su peso *ad libitum* y los expusieron a un programa de tiempo fijo 60-s, donde la mitad de los animales tenía agua disponible durante las sesiones experimentales y la otra mitad no. En el primer experimento se tomaron muestras de sangre después: del consumo de comida en la caja, de la sesión experimental y de la sesión con 30 bolitas de comida disponible. En el segundo experimento se tomaron muestras de sangre antes y después: de la sesión experimental y la sesión con 90 bolitas de comida disponible. Y en el tercer experimento se tomaron muestras de sangre antes y después de la sesión experimental. Finalmente, se les retiraron la oportunidad de beber a los animales que la habían tenido, observando que tanto en el grupo experimental como en el control los niveles de corticosterona antes y después de la sesión experimental se mantuvieron constantes. Por otra parte, las ratas polidípsicas reducen los niveles de corticosterona en sesiones intermitentes y al retirar el biberón los niveles de corticosterona se normalizan. De este modo, se puede interpretar que los animales polidípsicos experimentan una supresión activa de la actividad pituitario-adrenal y la polidipsia inducida por programa posee propiedades reductoras del estrés producido por la situación de liberación intermitente de comida para animales hambrientos.

El efecto de la polidipsia inducida por programa sobre los niveles de corticosterona refleja factores psicológicos y no factores fisiológicos como la hemodisolución de la corticosterona en el gran volumen de agua ingerido. Brett y Levine (1981) realizaron dos experimentos. En el primero determinaron los niveles de corticosterona a lo largo de la sesión de presentación intermitente de comida a los 0, 10, 20 y 30 min, y observaron que los niveles de corticosterona fueron más bajos a medida que avanzó la sesión experimental. En el segundo experimento redujeron el consumo de líquido en ratas polidípsicas mediante el procedimiento clásico de aversión condicionada al sabor, donde la presentación de una solución de sacarina fue emparejada con cloruro de litio. En este caso también se observó una reducción en los niveles de corticosterona.

Así mismo con respecto a los efectos de la estimulación aversiva previa sobre el desarrollo de la polidipsia inducida por programa Brett y cols. (1982) observaron cómo animales sometidos a descarga previa desarrollaron una cantidad menor de bebida. Además, estos mismos sujetos fueron aparentemente incapaces de beneficiarse de las propiedades reductoras del estrés de esta conducta y no experimentaban una disminución en los niveles de corticosterona. Los tratamientos con descarga previa interfieren en la adquisición de respuestas instrumentales (Maier y Seligman, 1976; Overmier y Seligman, 1967) y en la actuación en otro tipo de situaciones (como, la agresión: Maier, Anderson y Lieberman, 1972). Pudiera ser que la menor cantidad de bebida alcanzada por los sujetos sometidos a descargas previas fuera una manifestación de este tipo de indefensión aprendida. Si esto fuera así, los datos sobre los corticoides sugerirían que aunque los animales emitan una respuesta con el fin de reducir el estrés, ésta no es "psicológicamente" efectiva.

Estudiando el papel de las hormonas pituitario-adrenales en la adquisición de la polidipsia inducida por programa. Levine y Levine (1989)

observaron que la adrenalectomía, en contra a lo publicado por Devenport (1978), previene la adquisición normal de bebida adjuntiva. Las ratas con niveles muy bajos de adrenocorticotropina (ACTH) debido a un tratamiento con dexametasona (glucocorticoide sintético inhibidor de la liberación de ACTH), adquieren polidipsia inducida por programa. A su vez, animales adrenalectomizados a los cuales se le reemplazó la corticosterona, también adquirieron polidipsia inducida por programa y mostraron un progresivo incremento de esta conducta con el paso del tiempo pero sin restaurar los niveles normales. Sin embargo, el tratamiento con otro glucocorticoide (dexametasona) sólo incrementó ligeramente la bebida inducida, pero no la restauró a los niveles normales. Esta diferencia puede ser debida al tipo de receptor implicado (Reul y De Kloet, 1985). El receptor tipo I, similar al receptor mineralocorticoides del riñón, está anatómicamente restringido al septum lateral y al hipocampo, y el receptor tipo II, que es el receptor de glucocorticoides del hígado, tiene una amplia distribución en el SNC. La dexametasona es más específica de los receptores tipo II, y la afinidad de la corticosterona para los receptores tipo II es de 6 a 10 veces más baja que para los receptores tipo I.

Los trabajos de Dantzer (Dantzer y Mormède, 1981; Dantzer y cols., 1988; Dantzer, Terlouw, Tazi, Koolhaas, Bohus, Koob y Le Moal, 1988; Tazi y cols., 1986) replican y amplían los hallazgos del grupo encabezado por Levine, teniendo en cuenta que existía correlación entre el eje pituitario-adrenal y otras clases de actividades adjuntivas, la generalidad de los resultados se constata al estudiar estas correlaciones en distintas especies de animales. Dantzer y Mormède (1981) sometieron a cerdos a un programa de reforzamiento intermitente con comida donde se le permitía roer una cadena durante los intervalos entre reforzamientos. Observaron una relación positiva entre la actividad de roer la cadena y los niveles de cortisol, es decir, los animales más activos tuvieron niveles más altos de cortisol que los animales menos activos.

Por lo tanto, las consecuencias endocrinas de la actividad física desarrollada cuando los animales realizan una actividad inducida pueden interferir con la evaluación de tales conductas como reductoras de la ansiedad.

Sobre los datos anteriores, Tazi y cols. (1986) trataron de evaluar los correlatos pituitario-adrenales de la polidipsia inducida por programa como una actividad de bajo coste, y correr por una rueda como una actividad de alto coste. Las ratas fueron entrenadas en un programa de TF 60 s de presentación de comida con libre acceso a agua o a una rueda de actividad. Los resultados indicaron que la bebida inducida por programa estuvo acompañada de una reducción significativa en los niveles de corticosterona (Brett y Levine, 1979, 1981), mientras que la actividad desarrollada en la rueda dio lugar a un incremento de las concentraciones de corticosterona en plasma. Ambas conductas son excesivas, tienen forma de U invertida a lo largo del intervalo entre comidas y dependen del nivel de privación del animal y de la tasa de liberación de la comida. Por lo tanto, estas diferencias pueden deberse únicamente al gasto energético existente, el correr por la rueda de actividad gasta más energía y requiere la liberación de glucocorticoides. Estos resultados sugieren que el uso de los niveles de corticosterona como índice de reducción del estrés en situaciones aversivas puede no ser el adecuado, debido a que éste puede variar en función de los requerimientos metabólicos de la respuesta conductual estudiada.

Los siguientes trabajos se basan en la existencia de diferencias individuales en la propensión a desarrollar polidipsia inducida por programa en presencia de las condiciones estímulares apropiadas. Estudiando los factores que pueden ser responsables de las diferencias entre los animales que desarrollan polidipsia y los que no lo hacen, Dantzer y cols. (1988) investigaron los cambios plasmáticos de corticosterona, prolactina y catecolamina. Las ratas que desarrollaron polidipsia disminuyeron los niveles

de corticosterona, incrementaron los niveles de prolactina y mantuvieron estables los niveles de catecolamina. Se debe tener presente que el patrón neuroendocrino de la respuesta a la polidipsia inducida por programa consiste en una disminución de la actividad pituitario-adrenal y en un incremento de la liberación de prolactina sin cambio en los niveles plasmáticos de catecolaminas. En un segundo experimento, Dantzer y cols. (1988) observaron que las ratas que desarrollan una gran cantidad de polidipsia inducida por programa son capaces de desarrollar un aprendizaje más rápido de la evitación activa en una caja de salto y también se muestran menos inmóviles cuando son confrontadas con un macho residente agresivo en una prueba de defensa. Estos datos junto los anteriores sugieren que la predisposición a desarrollar polidipsia inducida por programa es una faceta de un perfil más general de reactividad neuroquímica y conductual, que pudiera estar relacionada con los sistemas dopaminérgicos (Mittleman y Valenstein, 1985; Mittleman, Castañeda, Robinson y Valenstein, 1986). El factor básico subyacente pudiera ser la habilidad para cambiar de una conducta a otra dentro de los programas de reforzamiento, es decir, la flexibilidad conductual. Generalmente, las ratas que no desarrollan una gran cantidad de polidipsia inducida por programa son animales que desarrollan cierta cantidad de bebida pero que se muestran flexibles en su conducta y no desarrollan rutinas. Por el contrario, los animales que desarrollan gran cantidad de polidipsia son animales cuyos patrones de bebida se vuelven estereotipados a medida que van desarrollando la conducta (de modo similar, las ratas Román de Alta Evitación (RAE) tienen conductas más estereotipadas y menos flexibles que las ratas Román de Baja Evitación (RBE).

Existen dos hipótesis que enfatizan los factores motivacionales de la polidipsia inducida y sugieren distintos sustratos neuropsicológicos:

- Killeen y cols. (1978) relacionan la conducta adjuntiva con las propiedades motivacionales de incentivo que suponen la liberación de bolitas de comida, explicando que estas conductas son engendradas por la excitación motivacional que acompaña a la liberación de cada bolita de comida, potenciando actividades alternativas que resultan evocadas por los estímulos ambientales disponibles. Estas conductas se realizan vigorosamente hasta que son interrumpidas por respuestas competidoras emitidas en anticipación a la siguiente bolita de comida. Un posible sustrato neurofisiológico subyacente a la polidipsia inducida y a otras formas de conducta adjuntiva es el núcleo accumbens y más específicamente la proyección dopaminérgica mesolímbica. Las lesiones neurotóxicas de esta estructura interfiere con la adquisición de polidipsia inducida, pero no alteran la ingestión de comida y bebida regulatoria (Koob, Riley, Smith y Robbins, 1978; Robbins y Koob, 1980; Wallace y cols., 1983; Mittleman y cols., 1990).
- Brett y Levine (1979, 1981) son de la opinión de que las situaciones que evocan las conductas adjuntivas son altamente estresantes y la expresión de dichas conductas es un medio para reducir dicha situación de estrés. La conducta puede modular la actividad del eje pituitario-adrenal. Por ejemplo, se han observado reducciones de los niveles de corticosterona en plasma tras la inducción de polidipsia inducida por programa (Brett y Levine, 1979; Dantzer y cols., 1988; Levine y Levine, 1989). Además, cuando se les retira la botella de agua a animales polidípsicos, sus niveles de corticosterona se elevan al compararlos con su línea base o con los que tenían en una sesión experimental con agua disponible (Tazi y cols., 1986).

Mittleman, Jones y Robbins (1988) y Mittleman, Blaha y Phillips (1992) ponen en duda la hipótesis de que la polidipsia inducida por programa sea reductora del estrés tras demostrar que, si bien es cierto que existe una relación inversa entre los niveles de corticosterona en plasma y la polidipsia inducida por programa, dichos niveles de corticosterona son significativamente más altos que los basales tras una sesión de polidipsia con agua disponible que sin agua disponible. Estos datos son contrarios a los de Brett y Levine (1979) y Tazi y cols. (1986) quienes observaron un aumento en los niveles de corticosterona tras la retirada del agua en las sesiones experimentales. Con el fin de proponer una hipótesis alternativa a estos autores, Mittleman y cols. (1992) llevaron a cabo los siguientes experimentos conductuales (**Tabla 5.2.**):

| | | | |
|----------------------|--|---|--|
| Experimento 1 | Efectos de la reducción de corticosterona en plasma en la adquisición de bebida adjuntiva | Rata adrenalectomizada | ↓ bebida |
| | | 25 mg/k metirapone | ↓ bebida |
| | | vehículo | = bebida |
| Experimento 2 | Efectos del incremento de corticosterona en plasma en adquisición de bebida adjuntiva | 3.0 mg/k corticosterona | = bebida |
| | | 5.5 mg/k corticosterona | ↓ bebida (día 6-7) |
| | | 9.0 mg/k corticosterona | ↓ bebida (día 6-10) |
| | | vehículo | = bebida |
| Experimento 3 | Efectos de la reducción de corticosterona en plasma sobre el mantenimiento de bebida adjuntiva | Rata adrenalectomizada | = bebida |
| | | Rata control | ↑ bebida |
| Experimento 4 | Efectos del incremento de corticosterona en plasma sobre el mantenimiento de bebida adjuntiva | Grupo de bajo consumo de agua + 3.0 mg/k corticosterona | ↑ bebida |
| | | Grupo de alto consumo de agua + 9.0 mg/k corticosterona | ↑ bebida |
| Experimento 5 | Efectos del incremento o disminución de los niveles de corticosterona sobre el flujo de dopamina en el núcleo accumbens posteromedial a través de una determinación electroquímica | 3.0, 5.5, 9.0 mg/k corticosterona | ↑ dosis dependiente de dopamina |
| | | 1.0 mg/k <i>d</i> -anfetamina | ↑ dopamina |
| | | 25.0 mg/k metirapone | ↓ dopamina |

Tabla 5.2. Resumen de los resultados de *Mittleman, Blaha y Phillips (1992)*.

A la vista de los resultados, Mittleman y cols. (1992, p.418) proponen el siguiente mecanismo neuronal de acción: "La evidencia acumulada sugiere que los incrementos en la corticosterona plasmática pueden facilitar la liberación de dopamina, y es posible que este efecto resulte mediado por los glucocorticoides que actúan directamente sobre los sinaptosomas reduciendo la recaptación de dopamina. Es posible que la corticosterona actúe directamente sobre los receptores de glucocorticoides en los cuerpos celulares del área tegmental ventral. Alternativamente, como la administración de glucocorticoides puede alterar otros sistemas de neurotransmisión, tales como monoaminas y acetilcolina, es posible que los cambios en estos sistemas puedan interactuar con la neurotransmisión dopaminérgica. Entonces, las alteraciones de la corticosterona en plasma pueden afectar a la dopamina por alguno o por todos los mecanismos mencionados más arriba, la forma precisa por la cual esto ocurre es aún desconocida".

La anterior serie de experimentos indica que tanto los incrementos como las disminuciones de corticosterona estuvieron asociados con una disminución de la adquisición de polidipsia inducida por programa, por lo tanto se puede concluir que no existe una relación consistente entre la actividad pituitario-adrenal y el desarrollo de polidipsia inducida por programa. Lo que conduce a decir que es inconsistente la hipótesis de que las conductas adjuntivas tienen la función de reducir el estrés. De igual modo, incrementos y disminuciones de corticosterona estuvieron asociados con el incremento en el mantenimiento de polidipsia inducida por programa. Finalmente, Mittleman y cols. (1992) proponen la hipótesis de que pudiera haber diferencias en los mecanismos que controlan la adquisición y el mantenimiento de la polidipsia inducida por programa, ya que la adquisición resulta afectada por la depleción de dopamina en el núcleo accumbens (Robbins y Koob, 1980; Wallace y cols., 1983; Mittleman y cols., 1990), mientras que el incremento de la corticosterona afecta al mantenimiento de la polidipsia dependiendo de los niveles de línea

PÉREZ-PADILLA, A. (2008). Análisis farmacológico y conductual del efecto anticastigo de las anfetaminas sobre la conducta inducida por programa, *Tesis Doctoral*.

base de bebida. Pudiera ser entonces que a nivel fisiológico la adquisición de la polidipsia se asentara en la proyección mesolímbica, mientras el mantenimiento resultará principalmente del sistema endocrino.

Experimento 1: “Especificidad conductual y farmacológica de los efectos de las drogas sobre la polidipsia inducida por programa”⁴²

6.1. INTRODUCCIÓN

El fenómeno conductual de la polidipsia inducida por programa fue estudiado por Falk (1961), para el cual ratas privadas de comida y expuestas a un programa de reforzamiento intermitente desarrollaron un patrón robusto de ingesta excesiva de agua. Las ratas consumieron una cantidad excesiva de agua en pequeñas cantidades justo después, más que antes, de la presentación de cada bolita de comida (ver, sin embargo, Gilbert, 1974; Avila y Bruner, 1994;

⁴² PÉREZ-PADILLA, A., y PELLÓN, R. (2007). Behavioural and pharmacological specificity of the effects of drugs on punished schedule-induced polydipsia. *Behavioural Pharmacology*, 18: 681-689.

López-Crespo y cols., 2004). Esta ingestión anómala de agua no se debía a que los animales estuvieran privados de agua ni a que la liberación de comida se relacionará con el hecho de beber. A pesar de la ausencia de contingencia explícita entre la bebida y la liberación de comida, el nivel de polidipsia inducida por programa esta fuertemente determinada por la frecuencia de reforzamiento comida (Falk, 1966; Flory, 1971; Brown y Flory, 1972; Yoburn y Cohen, 1979) y por el nivel de privación de comida (Falk, 1969). Las teorías de polidipsia inducida por programa (y la conducta adjuntiva en general) han vinculado la conducta a la presentación intermitente de comida, pero todavía no hay acuerdo sobre los verdaderos mecanismos implicados (ver revisiones de Falk, 1971; Wetherington, 1982; Reid y Staddon, 1990; Pellón, Flores y Blackman, 1998).

Los recientes estudios sobre drogas han sido importantes para entender la naturaleza de la conducta adjuntiva, al comparar, los efectos de sustancias que se sabe actúan sobre diferentes sistemas neurológicos en la polidipsia inducida por programa y en la convencional presión operante de palanca, (ver revisión de Pellón y Flores, 2007). Se sabe que la polidipsia inducida por programa es susceptible de ser modificada por la programación de consecuencias ambientales contingentes a su realización, una característica definitoria de la conducta operante. La cantidad de bebida adjuntiva puede ser incrementada o disminuida, respectivamente, por la incorporación de contingencias de reforzamiento o de castigo explícitamente dependiente de los lametones (Bond y cols., 1973; Flory y Lickfett, 1974; Reberg, 1980; Pellón y Blackman, 1987). Por ejemplo, Bond y cols. (1973) estudiaron la supresión de la polidipsia inducida por programa al introducir descargas eléctricas contingentes sobre el hecho de lamer (un procedimiento de castigo positivo), y por otro lado, Pellón y Blackman (1987) estudiaron la supresión de la polidipsia inducida por programa a través de la presentación de demoras contingentes a los lametones (un procedimiento de castigo negativo).

Pellón y cols. (1992) expusieron a ratas a un programa de TF 60 segundos de liberación de comida, esto es, a la presentación de una simple bolita de comida cada 60 segundos independientemente de la conducta de los animales. Observaron que la *d*-anfetamina incrementó la polidipsia inducida por programa, la cuál, había sido reducida por un procedimiento de castigo negativo, en dónde cada lametón iniciaba una demora reseteada de 10 segundos en la liberación de la siguiente bolita de comida. La *d*-anfetamina produjo poco o ningún efecto sobre la polidipsia inducida por programa no castigada. La benzodiacepina diacepan incrementó ligeramente la bebida adjuntiva no castigada, pero no produjo efecto sobre la polidipsia inducida por programa castigada con demoras dependiente de lametones en la presentación del reforzador (Pellón y cols., 1992).

Flores y Pellón (1998) también expusieron a ratas a un programa de liberación de comida de TF 60-s y demostraron que el diacepan incrementaba marcadamente la polidipsia inducida por programa castigada cuando el procedimiento de castigo fue la administración de descargas eléctricas (0.10 mA, 0.3 s) contingentes con el quinto lametón dado a la tetina del biberón. La conducta mantenida por la presentación de descargas no contingentes no fue incrementada por el diacepan. La *d*-anfetamina y la bupirona (un ansiolítico serotoninérgico) fracasaron en el hecho de incrementar la polidipsia inducida por programa castigada con la presentación de descargas.

A la vista de todos estos recientes descubrimientos, parece existir cierta especificidad farmacológica conforme al tipo de procedimiento de castigo utilizado para reducir la polidipsia inducida por programa. Los estimulantes tales como la anfetamina incrementan la bebida adjuntiva suprimida únicamente si el procedimiento de castigo implica la retirada de los reforzadores positivos (tal como la demora en la presentación de la siguiente

bolita de comida); los ansiolíticos de la familia de las benzodiazepinas incrementan la bebida adjuntiva suprimida únicamente después de ser castigada con la presentación de eventos adversos (tal como la presentación contingente de descargas eléctricas). Resultados paralelos han sido observados sobre la conducta operante (véase Miczek, 1973; Branch y cols., 1977; Evenden y Ko, 2005). El propósito de los experimentos que se van a presentar aquí fue investigar nuevamente esta especificidad farmacológica y conductual mediante la realización de un procedimiento en el cual se pruebe, con un estudio sencillo y dentro de los propios sujetos, los efectos de varias drogas sobre la polidipsia inducida por programa castigada con la administración de descargas o con la presentación de demoras en el reforzador. Los compuestos probados fueron los estimulantes: *d*-anfetamina y cocaína; los ansiolíticos: diazepam y pentobarbital; y finalmente, buspirona y morfina. El analgésico opióide morfina se incluyó para evaluar alguna posible contribución antinociceptiva a los incrementos producidos por las drogas sobre la polidipsia inducida por programa castigada.

Los animales expuestos a un programa múltiple de presentación de comida desarrollaron polidipsia inducida por programa en ambos componentes de TF 30 segundos, donde éstos se alternaron regularmente y fueron señalados con tono o no tono. Se redujeron entonces los lametones en uno de los componentes mediante un procedimiento de castigo, mientras en el otro componente los lametones se mantuvieron no castigados (éste fue utilizado como una condición de control acoplado). La mitad de las ratas recibieron demoras de 10-s en la liberación de la siguiente bolita de comida dependientes de cada lametón, mientras que la otra mitad recibieron descargas eléctricas contingentes a los lametones (y respectivamente, los animales también recibieron descargas no contingentes o demoras no contingentes en el componente no castigado). Se ajustó la intensidad de las descargas para reducir la polidipsia inducida por programa al mismo nivel que el alcanzado por las

demoras de 10-s en la presentación de la siguiente bolita de comida; de este modo, se mantenía una equiparación en la tasa de polidipsia inducida por programa castigada dentro de la misma sesión experimental y en cada uno de los sujetos experimentales (algo que no pudo hacerse antes porque los estudios anteriores fueron de ejecución independiente). Los efectos de las drogas sobre la conducta han demostrado normalmente ser dependientes de tasa (ver revisión, Robbins, 1981), un efecto también observado en polidipsia inducida por programa con la anfetamina (Flores y Pellón, 1995). Si los estimulantes incrementaran las tasas bajas de polidipsia inducida por programa castigada con demoras en la presentación de comida mas que similares tasas bajas de polidipsia inducida por programa castigada con la presentación de descargas, y si los ansiolíticos incrementaran la polidipsia inducida por programa castigada por descargas mucho mas que tasas similares de bebida adjuntiva castigada con demoras en la presentación de comida, se podría concluir la existencia de una notable diferencia entre ambos tipos de drogas. Este innovador método de estudio podría servir para caracterizar nuevos agentes farmacológicos que actuaran como estimulantes o como ansiolíticos, y el cuál pudiera complementar otros procedimientos ya existentes.

6.2. MATERIAL Y MÉTODOS

6.2.1. Sujetos

Se utilizaron 12 ratas macho de la cepa Wistar experimentalmente ingenuas, obtenidas de Charles River (Lyon, Francia). Los animales fueron

controlados y alimentados diariamente, y con una edad de 90 días comenzaron el experimento. Fueron individualizados en cómodas jaulas hogar, y ubicados en una habitación con unas condiciones ambientales rigurosamente controladas (21 °C de temperatura, 60% de humedad y un ciclo de luz-oscuridad 8:00-20:00 horas). Los pesos de las ratas fueron gradualmente reducidos a través de restricción en la alimentación, manteniéndose entre un 80-85% de su peso ideal *ad libitum* determinado a través de su curva de crecimiento. El peso medio de los animales al inicio del experimento fue de 401 g (entre 370 y 450 g). Cada animal era pesado diariamente antes de la sesión experimental, calculada su dieta y alimentado al menos treinta minutos después de concluir la sesión experimental. Los animales tuvieron acceso continuo al agua en sus jaulas hogar. Todos los procedimientos se ajustaron a la Directiva Comunitaria Europea 86/609/EEC y al Real Decreto Español 223/1998 con el fin de minimizar el estrés y mejorar el bienestar de los animales.

6.2.2. Aparatos

El experimento fue llevado a cabo en seis cajas de condicionamiento Letica Instruments LI-836 (Barcelona, España) de 29 cm. de largo, 24.5 cm. de ancho y 35.5 cm. de alto. Las cajas se situaron dentro de cámaras de insonorización, asistidas con un sistema de ventilación y una pequeña ventana de observación en el panel izquierdo. El panel frontal de cada caja era de aluminio, la pared de la izquierda y la cubierta superior de metacrilato transparente, y el resto de las paredes de metacrilato negro. Las palancas de cada caja estuvieron permanentemente retiradas durante el curso del experimento. Una botella de agua estaba sujeta en la cara externa de la pared derecha de cada caja, su tetina accesible al sujeto a través de una abertura de 3.2 cm. de ancho y 3.9 cm. de alto, situada a 20 cm. de la pared frontal y a 7

cm. sobre el suelo. La tetina se dispuso a 2 cm. de la abertura de la pared, de este modo la rata podía lamer pero no podía mantener un contacto permanente con ella. Los lametones a la tetina fueron detectados al cerrar el circuito eléctrico entre los pulsos formados sobre las 16 barras paralelas metálicas que constituían la rejilla del suelo y el de la tetina del biberón, por el contacto con la lengua del animal. A través del suelo de rejilla se pudieron administrar descargas eléctricas de baja intensidad independientemente para cada caja gracias a un generador Letica LI 100-20. La iluminación de las cajas fue a través de dos luces internas de 3 W, situadas en la parte superior del panel frontal a ambos lados del comedero, y una luz ambiente de 25 W colocada en la carcasa externa. El ruido ambiental producido por la ventilación fue de 60 dB, que sirvió para enmascarar otros posibles ruidos externos. Un expendedor de la marca Letica Instruments, colocado en la cara externa del panel frontal de cada caja, permitió administrar bolitas de comida de 45 mg de peso (Bio-Serv, Frenchtown, New Jersey, USA) a un pequeño receptáculo interno situado en el centro de la pared frontal a 3.7 cm. del suelo, que sirvió como comedero. La programación y el registro de los eventos se realizaron a través de un ordenador personal (IBM Pentium 133) programado en MED-PC para Windows (MED Associates, Inc., Georgia, Vermont, USA).

6.2.3. Procedimiento conductual

Después de que cada rata se estabilizará entre el 80-85% de su peso libre, todos los animales fueron expuestos a una prueba de consumo de agua en sus propias jaulas hogar. Durante dos días consecutivos, se les suministró 80 bolitas de comida de 45 mg durante 40 minutos y se registró la cantidad total de agua consumida. Este procedimiento proporciona una línea base con la que comparar el nivel de bebida inducida por programa observada en las sesiones

experimentales, en las cuales cada animal recibió de forma intermitente, y durante 40 minutos de sesión, igual número de bolitas de comida que el suministrado en sus jaulas hogar durante los días de prueba (Roper, 1981; Cohen y Looney, 1984; Pellón y Blackman, 1987).

A continuación, las ratas fueron expuestas durante 20 minutos a una sesión de adaptación a las cajas de condicionamiento, donde previamente se habían depositado 80 bolitas de comida en el comedero. Durante este tiempo, las cajas estuvieron iluminadas y la ventilación en funcionamiento, pero no se programó ninguna contingencia experimental ni se instalaron los biberones.

Las ratas fueron entonces expuestas a 65 sesiones diarias de 40 minutos con un programa múltiple de TF 30-s TF 30-s de presentación de comida; en el cuál, cada bolita de comida era liberada regularmente en el comedero a intervalos de 30 segundos independientemente de la conducta del animal. Antes de cada sesión, y en la forma descrita anteriormente, se instalaron las botellas conteniendo 100 ml. de agua fresca. Los componentes alternaron cada 10 minutos y las luces de iluminación general se encendieron al inicio de cada componente y se apagaron al finalizar el mismo. El cambio de componente se indicó con 10 segundos de tiempo fuera. Además, se utilizó un tono (70dB, 40Hz) para señalar el segundo componente. El orden de los componentes fue balanceado entre los animales.

Los animales fueron distribuidos en parejas y asignados a uno de los dos grupos en base al número de lametones registrados al final de la fase anterior, de manera que fuesen equivalentes. En el primer grupo, la comida se siguió administrando conforme al programa múltiple TF 30-s TF 30-s, pero ahora cada lametón durante el componente no señalado por el tono inició una demora de 10 seg. en la administración de la siguiente bolita de comida. Dichas demoras se señalaron por el apagón de las luces de la caja. En el componente

señalado por el tono, los animales del grupo 1 recibieron descargas eléctricas no contingentes respecto a sus lametones, que eran dictadas por los animales del grupo 2 (véase más abajo).

En el segundo grupo, y durante el componente señalado por el tono, la comida se siguió administrando conforme al programa de TF 30-s, pero además cada 5 lametones resultó en la presentación de una descarga eléctrica de 0.3 s en las patas de los animales (un programa de razón fija 5). La intensidad de las descargas se ajustó para reducir la bebida en una proporción equivalente a la obtenida con las demoras en el primer grupo (la intensidad de las descargas varió entre 0.04 y 0.20 mA). Para este segundo grupo, y durante el componente no señalado por el tono, los animales recibieron las mismas demoras que los animales respectivos del primer grupo, aunque no contingentes respecto a sus lametones.

Cuando las tasas de lametones castigados y no castigados se consideraron estables, lo que ocurrió tras 30 sesiones, todos los animales recibieron el tratamiento farmacológico que se describe a continuación.

6.2.4. Procedimiento farmacológico

Cada rata de ambos grupos fue expuesta, primero, a la administración de S(+)-anfetamina sulfato (dextroanfetamina sulfato) a dosis de 0.3, 1.0 y 2.0 mg/kg; después a (-)-cocaína hidrocloreto (ecgonina metil ester benzoato) a dosis de 1.0, 3.0, 5.6 y 10.0 mg/kg; seguido de diazepam a dosis de 1.0, 3.0, 10.0 y 17.0 mg/kg; pentobarbital sódico a dosis de 3.0, 10.0 y 17.0 mg/kg; buspirona hidrocloreto a dosis de 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg; y finalmente, morfina sulfato a dosis de 2.0 y 5.6 mg/kg. La *d*-anfetamina fue suministrada por

RBI/Sigma (Natick, Massachusetts, USA); la buspirona por Sigma-Química (Madrid, España); la cocaína, diacepan, pentobarbital y morfina por el Servicio de Restricción de Estupefacientes (Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España). La *d*-anfetamina, cocaína, pentobarbital, buspirona y morfina fueron disueltas en 0.9% de solución salina, y el diacepan se disolvió en una solución compuesta por agua destilada y tres gotas de Tween 80 (Sigma-Química, España). Las drogas se administraron a un volumen de 1 ml/kg de peso animal, vía intraperitoneal, 10 min antes de la sesión experimental; a excepción de las dosis de morfina que se administraron por vía subcutánea. Para cada una de las drogas, las dosis se administraron en un orden aleatorio, pero todas las ratas recibieron la misma dosis el mismo día. Las sesiones con droga (martes y viernes) fueron precedidas por una sesión control, durante las cuales a los animales no se les inyectó (lunes), o se les inyectaba suero salino en un volumen de 1 ml/kg, 10 min antes de la sesión experimental (jueves). El miércoles fueron sesiones sin administración pero los resultados no fueron tomados en cuenta para el análisis de datos.

Para cada rata y en cada sesión experimental se registrando los lametones por minuto para cada componente de forma separada. El número de lametones fue transformado en lametones por minuto, estos valores fueron utilizados para el análisis de varianza y la prueba post hoc de Newman-Keuls cuando las condiciones lo permitían, empleando los paquetes estadísticos SPSS 12.0 y Statistica 5.0.

6.3. RESULTADOS

Los animales consumieron pequeñas cantidades de agua durante los dos días de línea base en sus jaulas hogar al inicio de las sesiones experimentales. Las ratas con la condición de descargas contingentes a los lametones consumieron una media de 6.50 ± 0.67 ml; mientras que, los animales con la condición de demoras contingentes a los lametones consumieron 7.08 ± 0.58 ml. La media de agua consumida se incrementó a 24.43 ± 0.31 ml durante las últimas 5 sesiones de exposición al programa múltiple de TF 30-s para las ratas con descargas contingentes y a 30.17 ± 0.93 ml para las ratas con demoras contingentes; incrementando aproximadamente cuatro ordenes de magnitud sobre sus niveles basales. Este efecto en el consumo de agua es típico de la polidipsia inducida por programa.

La **Tabla 6.1** muestra los datos en lametones por minuto al final de las fases de adquisición y castigo para cada uno de los dos componentes del programa múltiple y para cada uno de los grupos de animales. Ambos grupos de ratas desarrollaron tasas altas de bebida al final de la fase de adquisición en los dos componentes de TF 30-s del programa múltiple. Durante la fase de castigo, cuando los lametones en uno de los componentes de TF 30-s eran seguidos por descargas eléctricas (lado izquierdo de la **Tabla 6.1**) o por demoras en la comida (lado derecho de la **Tabla 6.1**), la tasa de lametones disminuyó considerablemente. Esta reducción en la tasa de bebida fue similar en ambos procedimientos de castigo; de este modo, se demostraba la efectividad castigadora de las descargas y las demoras en la conducta adjuntiva. Se observaron también disminuciones en la condición donde las demoras fueron presentadas no contingentemente (columna de control-demoras); sin embargo, esta disminución fue mucho menor que en la condición

de demoras contingentes. Por otro, lado, las presentaciones de descargas no contingentes (columna de control-descargas) tuvieron poco efecto sobre la conducta; y si existía alguno, se reflejaba en un pequeño incremento de los lametones.

| | Grupo descargas contingentes | | Grupo demoras contingentes | |
|--------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|
| | Experimental (descarga) | Control (demora) | Control (descarga) | Experimental (demora) |
| Adquisición | 49.75±1.55 | 51.42±2.10 | 58.81±4.70 | 67.49±3.55 |
| Castigo | 18.35±1.54 | 28.62±4.56 | 61.17±0.90 | 14.24±5.46 |

Tabla 6.1. Medias de lametones por minuto (\pm errores estándar) durante las cinco últimas sesiones en la fase de adquisición y de castigo para los dos componentes programados en cada uno de los grupos experimentales de ratas.

La **Figura 6.1** representa los efectos de las distintas dosis de *d*-anfetamina (paneles superiores) y de cocaína (paneles inferiores) sobre las tasas de bebida inducida por programa durante las condiciones de descarga (paneles a la izquierda) y de demora (paneles a la derecha). Los círculos negros corresponden a los datos en los cuáles las descargas o las demoras fueron presentadas contingentemente, y los círculos abiertos con aquellos dónde las descargas y demoras fueron presentadas acontingentemente. Tanto los datos de control sin administración (C), los datos del vehículo (V) y los efectos conductuales de la droga fueron representados como las medias y las desviaciones estándar de los lametones por minuto. Las líneas de puntos que cruzan a los ejes y indican el efecto de no inyección en los componentes no castigados, y las líneas continuas corresponden a los efectos de no inyección en los componentes castigados. La administración del vehículo no tuvo efecto

sobre la tasa de respuesta con respecto a las sesiones de no inyección en ninguno de los grupos, condición experimental o tratamiento de droga.

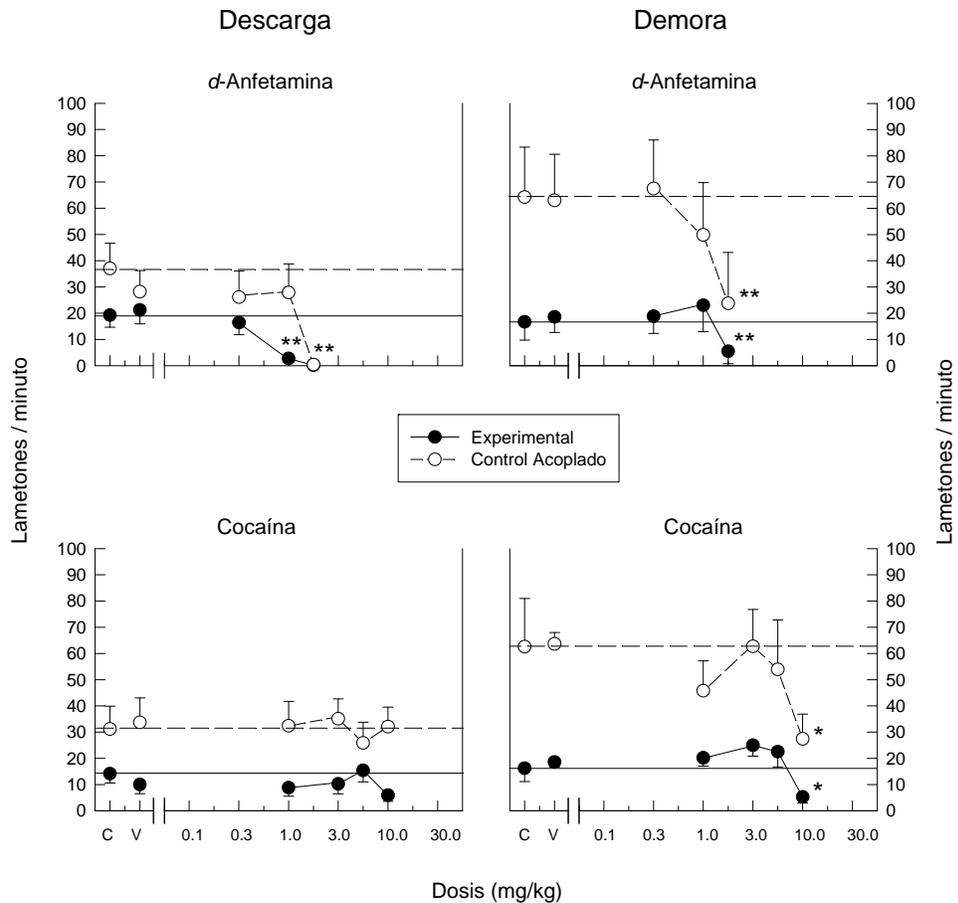


Figura 6.1. Efectos de las diferentes dosis de *d*-anfetamina y cocaína sobre las tasa de lametes en ambos grupos experimentales. Los datos representan la media (\pm desviación estándar). Los círculos negros corresponden a los efectos de las drogas cuando las descargas o las demoras se presentaron contingentes a los lametes; los círculos blancos corresponden a los efectos de las drogas cuando las descargas o demoras fueron presentadas acontingentemente. ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$, comparado con el dato control (C) sin administración alguna. V, dato del vehículo.

La *d*-anfetamina tuvo efectos dependiente de dosis sobre la polidipsia inducida por programa castigada y sin castigar en ambas condiciones de descarga y demora [$F(4,20)=7.88$, $P < 0.01$ para las ratas experimentales con descarga contingente; $F(4,20)=3.70$, $P < 0.02$ para las ratas control en la condición de descarga; $F(4,20)=7.96$, $P < 0.01$ para las ratas experimentales con demora contingente; $F(4,20)=9.94$, $P < 0.01$ para las ratas control en la condición de demora]; no existiendo un efecto específico de lametones a la dosis de 0.3 mg/kg pero si una supresión general de todas las tasas de lametones a la dosis de 2.0 mg/kg ($P < 0.01$). La dosis de 1.0 mg/kg de *d*-anfetamina tampoco presentaba un efecto significativo en la tasa de lametones sobre las condiciones de control acoplado aunque si se observaron efectos distintos en las condiciones de contingencia en función del tipo de procedimiento de castigo. La tasa de lametones incrementó ligeramente en la condición de demora contingente (sin embargo, éste resultado no fue estadísticamente significativo) y resultó casi totalmente suprimida en la condición de descargas contingente ($P < 0.01$).

La cocaína presentó efectos dependientes de dosis en la polidipsia inducida por programa castigada [$F(5,25)=3.02$, $P < 0.02$] y no castigada [$F(5,25)=2.90$, $P < 0.03$] con demoras en la presentación de la siguiente bolita de comida; pero no existió un claro efecto dependiente de dosis en las dos condiciones de descarga (grafica inferior izquierda de la **Figura 6.1**). Los incrementos se observaron a las dosis de 1.0, 3.0 y 5.6 mg/kg en la condición de demora contingente pero no en la condición de demora acontingente; sin embargo, estos datos no resultaron estadísticamente significativos. La dosis de 10.0 mg/kg redujo los lametones en ambas condiciones de demora contingente ($P < 0.05$).

La **Figura 6.2** muestra los efectos de las distintas dosis de diacepan (panel superior) y de pentobarbital (panel inferior) sobre la tasa de bebida inducida por programa en las dos condiciones de descarga contingente (panel izquierdo) y en las dos de demora contingente (panel derecho). Los círculos negros corresponden a los datos en los cuales las descargas o las demoras se presentaron contingentemente con los lametones y los círculos blancos aquellos en donde las descargas y las demoras se presentaron acontingentemente. Al igual que en la **Figura 6.1**, se representan los datos de control (C) sin inyección, la administración del vehículo (V) y los efectos de las distintas dosis de droga sobre la conducta inducida, expresados con la media y desviación estándar de los lametones por minuto. La administración del vehículo no mostró efectos (ni incrementos significativos) en la tasa de bebida inducida con respecto a las sesiones de no administración en ninguno de los grupos, condición experimental, ni tratamiento.

El diacepan mostró efectos dependientes de dosis en la polidipsia inducida por programa castigada [$F(5,25)=2.48, P < 0.05$] y no castigada [$F(5,25)=3.39, P < 0.01$] por liberación descargas; si bien, no se observaron efectos dependientes de dosis estadísticamente significativos para las dos condiciones de demora (panel superior derecho de la **Figura 6.2**). La polidipsia inducida por programa castigada con descargas contingentes fue incrementada después de la administración de diacepan, principalmente a la dosis de 3.0 mg/kg ($P < 0.01$); un resultado nunca observado ni en la condición de demora contingente, ni en las condiciones de control acontingentes. Por otra parte, la dosis de 17.0 mg/kg redujo la tasa de lametones en la condición de descarga acontingente ($P = 0.02$) y en la condición de demora contingente.

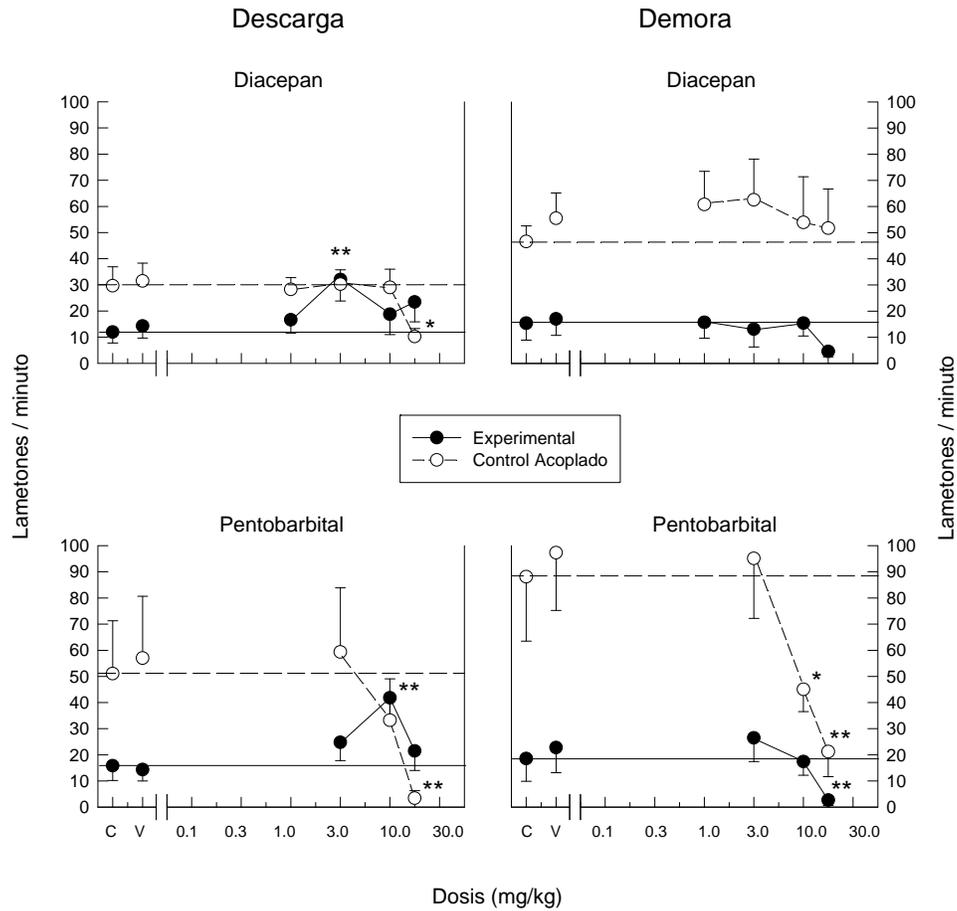


Figura 6.2. Efectos de las diferentes dosis de diazepam y pentobarbital sobre las tasa de lametones en ambos grupos experimentales. Los datos representan la media (\pm desviación estándar). Los círculos negros corresponden a los efectos de las drogas cuando las descargas o las demoras se presentaron contingentes a los lametones; los círculos blancos corresponden a los efectos de las drogas cuando las descargas o demoras fueron presentadas acontingentemente. ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$, comparado con el dato control (C) sin administración alguna. V, dato del vehículo.

El pentobarbital mostró un claro efecto dependiente de dosis para las cuatro condiciones experimentales [$F(4,20)=2.85$, $P = 0.04$ para las ratas experimentales con descarga contingente; $F(4,20)=4.08$, $P = 0.01$ para las ratas de control en la condición de descarga; $F(4,20)=2.91$, $P = 0.04$ para las ratas experimentales con demora contingente; $F(4,20)=5.28$, $P < 0.01$ para las ratas de control en la condición de demora]. Según incrementó la dosis de droga, la tasa de respuesta disminuyó en todas las condiciones excepto en la condición de descarga contingente. La dosis de 17.0 mg/kg ($P < 0.01$) casi eliminó la respuesta de bebida adjuntiva. Por otra parte, en la condición de descarga contingente, la dosis de 10.0 mg/kg incrementó la tasa de lametones ($P < 0.01$), reduciendo la tasa de respuesta en las condiciones de control acoplado ($P < 0.05$ en control de la condición de demora) o no produciendo efecto en la condición de demora contingente.

La **Figura 6.3** representa los efectos de las distintas dosis de buspirona (paneles superiores) y morfina (paneles inferiores) sobre la tasa de bebida inducida por programa durante las dos condiciones de descarga (paneles a la izquierda) y las dos condiciones de demora (paneles a la derecha). Los círculos negros corresponden a los datos en los cuales las descargas o demoras fueron contingentes a los lametones, y los círculos blancos a los datos en los cuales las descargas o demoras fueron presentadas acontingentemente. Al igual que en las **Figuras 6.1 y 6.2**, los datos de control (C) sin inyección, la administración del vehículo (V) y los efectos de las distintas dosis de droga sobre la conducta inducida se expresaron como la media y el error estándar de los lametones por minuto. La administración del vehículo no tuvo efectos significativos en la tasa de bebida inducida.

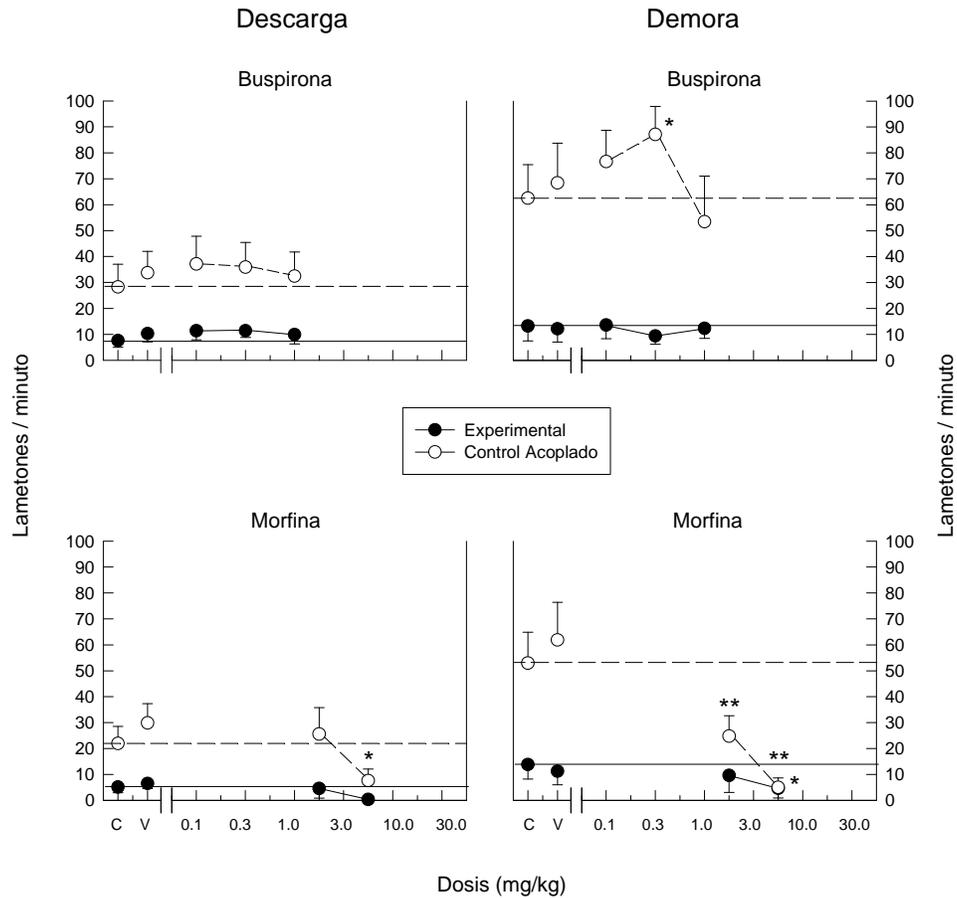


Figura 6.3. Efectos de las diferentes dosis de bupirone y morfina sobre las tasa de lametes en ambos grupos experimentales. Los datos representan la media (\pm desviación estándar). Los círculos negros corresponden a los efectos de las drogas cuando las descargas o las demoras se presentaron contingentes a los lametes; los círculos blancos corresponden a los efectos de las drogas cuando las descargas o demoras fueron presentadas acontingentemente. ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$, comparado con el dato control (C) sin administración alguna. V, dato del vehículo.

La buspirona en general no mostró efectos significativos en la polidipsia inducida por programa castigada o no castigada, excepto en el control acoplado de la condición de demora [$F(4,20)=5.84$, $P < 0.01$]. La tasa de lametones incrementó con la dosis 0.3 mg/kg en los animales control de la condición de demora ($P = 0.02$), pero no se observó ningún otro efecto en las cuatro condiciones experimentales, ni siquiera una disminución con la dosis más alta. La morfina presentó reducciones dosis dependiente en la tasa de bebida [$F(3,15)=4.78$, $P < 0.01$ para las ratas control de la condición de descarga; $F(3,15)=4.17$, $P < 0.02$ para las ratas experimentales de la condición de demora; $F(3,15)=16.72$, $P < 0.01$ para las ratas control de la condición de demora], con disminuciones a la dosis de 2.0 mg/kg en los sujetos control de la condición de demora ($P < 0.01$) y a la dosis de 5.6 mg/kg en todas las condiciones ($P = 0.03$ para los sujetos de control en la condición de descarga; $P = 0.02$ para los sujetos experimentales de la condición de demora; $P < 0.01$ para los sujetos control de la condición de demora). Ni la buspirona, ni la morfina presentaron incrementos específicos de la polidipsia inducida por programa castigada por descargas o demoras en la liberación de la siguiente bolita de comida.

6.4. DISCUSIÓN

Los animales expuestos a un programa múltiple TF 30-s TF 30-s de reforzamiento con comida desarrollaron polidipsia inducida por programa, medida en términos de lametones por minuto y volumen de agua ingerida. La polidipsia inducida por programa fue reducida por demoras de 10 segundos en la presentación de la siguiente bolita de comida o por descargas eléctricas de

baja intensidad, ambas dependientes de los lametones. Los presentes resultados muestran una vez más que tanto las demoras contingentes (Flory y Lickfett, 1974; Pellón y Blackman, 1987; Pellón y Castilla, 2000) como las descargas eléctricas contingentes (Bond y cols., 1973; Flores y Pellón, 1998) pueden castigar o suprimir la polidipsia inducida por programa previamente adquirida. Además, la polidipsia inducida por programa castigada con demoras y descargas fue mantenida en ambos casos a un nivel similar de respuesta; un control que permite comparaciones en los efectos de las drogas sobre la conducta castigada no contaminado por la posible influencia de la tasa de respuesta en los efectos de las drogas.

La *d*-anfetamina disminuyó o no tuvo efecto dependiendo de dosis, sobre la bebida inducida de ratas de control acoplado, recordando así los efectos de la droga sobre la polidipsia inducida por programa no castigada (Byrd, 1973; Sanger, 1978; Williams y White, 1984; Flores y Pellón, 1995). Las dosis intermedias o bajas de *d*-anfetamina no aumentaron las tasas de bebida adjuntiva mantenidas por diferentes programas de reforzamiento con comida (Flores y Pellón, 1995). Por el contrario, cuando la polidipsia inducida por programa fue suprimida con procedimientos de castigo, los efectos de la *d*-anfetamina sobre la respuesta castigada parecieron depender del tipo de procedimiento de castigo empleado para reducir la conducta. Cuando la polidipsia inducida por programa fue reducida con demoras contingentes a la liberación de la siguiente bolita de comida, una dosis intermedia de *d*-anfetamina incrementó ligeramente la bebida adjuntiva (resultados más acentuados se observan en Pellón y cols., 1992). Por otro lado, cuando la polidipsia inducida por programa fue reducida con descargas contingentes, la misma dosis intermedia de *d*-anfetamina simplemente redujo la tasa de bebida inducida castigada (véase también, Flores y Pellón, 1998).

La cocaína normalmente no produjo efecto en la tasa de bebida de los animales de control y únicamente a tasa altas se observó una disminución en la conducta, siendo unos resultados similares a los efectos observados de la cocaína en la polidipsia inducida por programa no castigada (Jones y cols., 1994). La cocaína, de dosis baja a intermedias, aumentó ligeramente la polidipsia inducida por programa suprimida por demoras contingentes en la liberación de comida, pero no incrementó la bebida suprimida por descargas eléctricas contingentes. Por lo tanto, estos resultados observados con la cocaína fueron similares a los obtenidos con la *d*-anfetamina.

Las dosis bajas de benzodiazepinas tienden a incrementar la bebida adjuntiva no castigada, mientras que las dosis altas disminuyen la polidipsia inducida por programa. Los incrementos observados a dosis bajas fueron obtenidos en la medida de volumen de agua ingerida pero no en la de frecuencia de lametones (Bacotti y Barrett, 1976; Sanger y Blackman, 1976; Mittleman y cols., 1988; Pellón y cols., 1992); estos datos se ven respaldados por los resultados del diazepam y por los del ansiolítico pentobarbital. Con respecto al castigo, la polidipsia inducida por programa suprimida con descargas contingentes se sabe que es incrementada por dosis moderadas de diazepam (Flores y Pellón, 1998, 2000) y otras benzodiazepinas (Pellón, Ruiz, Lamas y Rodríguez, 2007). Sin embargo, tales incrementos no se encontraron después de la supresión de la polidipsia inducida por programa con demoras contingentes en la liberación de comida (Pellón y cols., 1992). La dependencia del efecto anticastigo del diazepam sobre el tipo de procedimiento empleado para reducir la polidipsia inducida por programa fue reproducido en este estudio utilizando un diseño intrasujeto. Además, las dosis intermedias de pentobarbital también incrementaron la bebida castigada cuando los animales recibieron una descarga eléctrica moderada contingente a la bebida, pero no cuando la polidipsia inducida por programa fue castigada con demoras contingentes.

La buspirona, agonista parcial 5-HT_{1A}, inhibidor de la actividad de receptores de benzodiacepina y clínicamente utilizado por su efecto ansiolítico, nunca incrementó específicamente la polidipsia inducida por programa castigada con descargas eléctricas como hicieron normalmente los ansiolíticos, ni tampoco mostró un claro efecto dependiente de dosis sobre la bebida adjuntiva castigada o no (excepto para incrementar la conducta con la dosis intermedia cuando existían demoras no contingentes con la bebida). Estudios previos han señalado la ausencia de actividad ansiolítica de la buspirona sobre la polidipsia inducida por programa (Ryan, Evenden y Petterson, 1993; Flores y Pellón, 1998).

El agonista opioide morfina no produjo incrementos significativos en la polidipsia inducida por programa castigada con descargas eléctricas, lo que sugiere que en la tasa de respuesta suprimida los incrementos del diacepan y del pentobarbital no fueron debidos a un efecto analgésico. La morfina presentó disminuciones dependientes de dosis similares en polidipsia inducida por programa castigada o no, y en ambas condiciones, sea administración de descargas eléctricas, sea la presentación de demoras en el siguiente reforzador comida.

Los incrementos moderados observados con la administración de *d*-anfetamina y de cocaína en la polidipsia inducida por programa castigada con demoras en la liberación de comida, así como los incrementos significativos derivados por la administración de diacepan y de pentobarbital en la polidipsia inducida por programa castigada con la liberación de descargas, fueron observados a dosis más bajas que aquellas necesarias para disminuir la tasa de polidipsia inducida por programa no castigada. Todo ello es indicativo de la alta especificidad en los efectos anticastigo de las drogas.

Por un lado, se ha demostrado que las drogas tienen efectos específicos sobre la conducta castigada, y por otro lado, mientras incrementan la respuesta castigada, manifiestan una especificidad que es función del procedimiento de castigo empleado para reducir la polidipsia inducida por programa. Los estudios previos, así como una parte de estos resultados, confirman la existencia de especificidad para algunas drogas en particular. Los ansiolíticos, tales como los barbitúricos y la bencodiacepinas, tienden a incrementar la respuesta castigada suprimida con descargas eléctricas contingentes (un procedimiento de castigo positivo), pero un efecto no fácilmente observado con los estimulantes o ansiolíticos actuando a través del sistema serotoninérgico. Por el contrario, los estimulantes tales como las anfetaminas han demostrado incrementar la bebida adjuntiva castigada únicamente cuando la conducta era suprimida con la presentación de demoras en la liberación de comida contingentes a la bebida (un procedimiento de castigo negativo), un efecto que no se observa en los ansiolíticos. Resultados parecidos a los de conducta adjuntiva han sido publicados sobre la conducta operante reforzada positivamente (véase Pellón y Flores, 2007). En el caso de los psicoestimulantes, existe todavía la necesidad de caracterizar mejor sus efectos en la conducta operante castigada con la retirada de reforzadores positivos (a diferencia de castigo por la presentación contingente de eventos aversivos); sin embargo, los efectos conductuales de la anfetamina o la cocaína parecen depender del tipo de evento que mantiene la conducta operante (Johanson, 1978).

El procedimiento empleado aquí es válido para entender los diferentes efectos de las drogas sobre la polidipsia inducida por programa castigada por la presentación de eventos aversivos o por la retirada de eventos positivos, comprobando las distintas clases de drogas en un estudio sencillo y con los mismos animales, bajo condiciones de control que minimizan la posible inferencia de variables, tales como la línea base de respuesta o el tiempo de la

prueba. El procedimiento empleado aquí también podría ser un método complementario para clasificar sustancias que se comporten como estimulantes o como ansiolíticos en base a los efectos que se producen sobre los dos tipos de respuesta castigada. Finalmente, el procedimiento utilizado aquí es importante para el mejor entendimiento de la conducta adjuntiva en general. Tanto los datos actuales como los estudios previos sugieren que la polidipsia inducida por programa y otros patrones de conducta adjuntiva muestran semejanzas extraordinarias con la conducta operante mantenida por consecuencias positivas programadas sobre la respuesta. Consecuencias positivas (por ejemplo, en forma de presentación de comida a intervalos regulares) que podrían contribuir al mantenimiento de la conducta adjuntiva, el modo específico en el cuál actuarían es todavía un punto de debate e investigación.

Experimentos 2 y 3: “La anfetamina incrementa la bebida inducida por programa reducida por procedimientos de castigo negativo”⁴⁴

7.1. INTRODUCCIÓN

El fenómeno conductual conocido como polidipsia inducida por programa fue dado a conocer por Falk (1961) tras observar que ratas privadas de comida (entre un 70-80% de su peso *ad libitum*) y expuestas a un programa de liberación intermitente del reforzador comida en una situación estándar de condicionamiento operante, desarrollaron un patrón robusto de ingestión excesiva de agua. Este consumo ocurrió en pequeñas cantidades

⁴⁴ PÉREZ-PADILLA, A., y PELLÓN, R. (2003). Amphetamine increases schedule-induced drinking reduced by negative punishment procedures. *Psychopharmacology*, 167: 123-129.

inmediatamente después de la presentación de cada reforzador, a pesar de que no existió contingencia explícita entre el beber y la consecución de la comida. La cantidad de polidipsia, y de otros patrones de comportamiento inducido, se encuentra fuertemente determinada por la frecuencia en la ocurrencia del reforzador comida (por ejemplo, Falk, 1966; Flory, 1971; Brown y Flory, 1972; Yoburn y Cohen, 1979) y por el nivel de privación de comida (Falk, 1969).

Existe un continuo debate sobre si la polidipsia inducida por programa debe conceptualizarse como representativa de una nueva categoría de conductas o si es acomodable bajo los principios del condicionamiento, particularmente el condicionamiento operante (Falk, 1971; Wetherington, 1982; Reid y Staddon, 1990; Pellón y cols., 1998). Por ejemplo, la polidipsia inducida por programa es susceptible de ser modificada por la programación de consecuencias ambientales contingentes a los lametones, lo que formalmente la identificaría como una conducta operante. La cantidad de conducta adjuntiva puede ser incrementada o disminuida por la introducción explícita de contingencias de reforzamiento positivo y de castigo, respectivamente (Bond y cols., 1973; Flory y Lickfett, 1974; Pellón y Blackman, 1987; Reberg, 1980). Pellón y Blackman (1987) demostraron que la bebida inducida por programa puede ser castigada por la presentación de demoras en el reforzador contingentes a cada lametón, un efecto que puede ser modulado por la duración de la demoras, la longitud del programa de reforzamiento y el nivel de privación de comida (Lamas y Pellón, 1995; Pellón y Castilla, 2000).

La demora contingente a la bebida no sólo sirven para castigar la bebida adjuntiva previamente adquirida sino también para reducir la adquisición de la polidipsia inducida por programa per se (Moran y Rudolph, 1980; Pellón y Blackman, 1991). Pellón y Blackman (1991) observaron que las demoras contingentes a la bebida tenía el efecto de reducir la adquisición de la

polidipsia inducida por programa por debajo de los niveles de bebida alcanzados por ratas de control.

Pellón y cols. (1992) examinaron los efectos de la anfetamina y el diacepan sobre la polidipsia inducida por un programa castigada por la ocurrencia de demoras señaladas de 10 segundos en la liberación de comida, dependientes de cada lametón. La *d*-anfetamina, a dosis moderadas o bajas, tuvo poco o ningún efecto sobre la tasa de bebida inducida no castigada; mientras que incrementó la tasa de bebida inducida castigada. El diacepan, a dosis bajas, mostró un ligero incremento de la bebida inducida no castigada, pero no tuvo efecto sobre la bebida inducida castigada. Flores y Pellón (1998) castigaron la polidipsia inducida por programa con descargas eléctricas y observaron que el diacepan, pero no la anfetamina ni la buspirona, incrementó la bebida inducida por programa castigada (ver también Flores y Pellón, 2000). Los efectos de las drogas sobre la polidipsia inducida por programa castigada parecen depender marcadamente del tipo de procedimiento de castigo utilizado para reducir la conducta (ver Experimento 1 de esta Tesis Doctoral; Pérez-Padilla y Pellón, 2007). Resultados semejantes se han observado sobre la conducta operante (Branch y cols., 1977).

Algunas variables podrían mediar los efectos conductuales de la anfetamina, las cuales podrían reflejarse en un aparente efecto anticastigo de la droga. Por ejemplo, las demoras en la presentación de comida fueron señaladas por el apagón de la iluminación general de las cajas, y la anfetamina podría simplemente afectar el grado de dicho control discriminativo (Katz, 1988; Wenger, McMillan, Moore y Williamson, 1995). Además, los efectos de la droga podrían estar mediados por un cambio en la frecuencia de reforzamiento porque cualquier incremento en la conducta fue inevitablemente acompañado por una disminución en la tasa de liberación de comida. La anfetamina puede también incrementar el valor de los reforzadores demorados (LeSage, Byrne y

Poling, 1996; Richards, Sabol y de Wit, 1999); los estimulantes tienden a incrementar la preferencia por reforzadores grandes demorados que por otros pequeños inmediatos (Wade, de Wit y Richards, 2000), un efecto que en el caso de la anfetamina depende críticamente de que las demoras se encuentran señaladas (Cardinal, Robbins y Everitt, 2000). Finalmente, la anfetamina produce un desplazamiento hacia la izquierda en la curva de distribución temporal de la conducta adjuntiva a dosis que no tienen efecto sobre las tasas de respuesta (por ejemplo, Sanger, 1978; Williams y White, 1984; Pellón y Blackman, 1992; Flores y Pellón, 1997). Este efecto sobre la distribución de las respuestas podría reflejar un acortamiento subjetivo del tiempo que debe pasar hasta obtener el próximo reforzador (Maricq, Roberts y Church, 1981), reduciendo de este modo la aversibilidad de los reforzadores demorados.

El propósito de los experimentos que se presentarán a continuación es determinar si la anfetamina ejerce efectos específicos anticastigo cuando la conducta adjuntiva de beber ha sido reducida por la retirada de la comida. Los efectos de la droga después de la supresión de la conducta por demoras contingentes (condición de mantenimiento) fueron comparados con los efectos de la droga sobre la conducta que se había desarrollado con demoras contingentes desde el inicio del entrenamiento (condición de adquisición). Sí la droga actuase a través de un efecto general de reducción de la efectividad de las demoras en el control conductual, entonces deberían esperarse incrementos generalizados en la polidipsia inducida por programa después de la administración de *d*-anfetamina. Sí la droga tuviese efectos específicos anticastigo, entonces, a pesar de las demoras, no deberían observarse incrementos en la conducta adjuntiva de la condición de adquisición, pero sí deberían observarse en la condición de mantenimiento. Las demoras no fueron señaladas en ninguno de los casos y los experimentos incorporaron animales de control acoplado con respecto a la presentación de comida que incluían demoras no contingentes a los lametones dados. La droga fue analizada

simultáneamente en estos animales y en las ratas experimentales, también la *d*-anfetamina fue administrada en las ratas de control acoplado en sesiones en las que las ratas experimentales fueron expuestas sin droga.

7.2. MATERIAL Y MÉTODOS

7.2.1. Sujetos

Se utilizaron veinticuatro ratas macho de la cepa Wistar experimentalmente ingenuas, obtenidas de IFFA-CREDO (Lyon, Francia). Los animales fueron controlados y alimentados diariamente; y con una edad de 90 días comenzaron el experimento. Fueron individualizados en cómodas jaulas hogar, y ubicados en una habitación con unas condiciones ambientales rigurosamente controladas (a una temperatura de 21 °C, 60% de humedad y un ciclo de luz-oscuridad 8:00-20:00 horas). Los pesos de las ratas fueron gradualmente reducidos a través de restricción en la alimentación, manteniéndose entre un 80-85% de su peso ideal *ad libitum* determinado a través de una curva de crecimiento. El peso medio de los animales al inicio del experimento fue de 421 g (entre 318 y 468g). Cada animal era pesado diariamente al inicio de cada sesión experimental, calculada su dieta y alimentado al menos treinta minutos después de concluir la sesión experimental. Los animales tuvieron acceso continuo al agua en sus jaulas hogar. Todos los procedimientos usados en los animales fueron conforme con la Directiva Comunitaria Europea 86/609/EEC y el Real Decreto Español 223/1998 para minimizar el estrés y malestar de los animales.

7.2.2. Aparatos

Los aparatos utilizados fueron los mismos que en el Experimento 1.

7.2.3. Procedimiento conductual

Después de que cada rata se estabilizará entre el 80-85% de su peso libre, todos los sujetos fueron expuestos a una prueba de consumo de agua en sus propias jaulas hogar. Durante dos días consecutivos, se les suministró 60 bolitas de comida de 45 mg en sus jaulas hogar durante 30 minutos y se registró la cantidad total de agua consumida. Este procedimiento proporciona una línea base con la que comparar el nivel de bebida inducida por programa observada en las sesiones experimentales, en las cuales cada animal recibió de forma intermitente y durante 30 minutos de sesión, igual número de bolitas de comida que el suministrado en sus jaulas hogar durante los días de prueba (Roper, 1981; Cohen y Looney, 1984; Pellón y Blackman, 1987).

A continuación, las ratas fueron expuestas a una sesión de adaptación en las cajas de condicionamiento durante 30 minutos. Se depositaron previamente 60 bolitas de comida en el comedero, con la ventilación y la iluminación presentes, pero sin que estuviera en funcionamiento ninguna contingencia experimental. Durante esta sesión no se instalaron los biberones.

7.2.4. Mantenimiento con demoras contingentes a la bebida

Doce ratas fueron entonces expuestas a sesiones diarias de 30 min con un programa de TF 30-s de presentación de una bolita de comida. Cada bolita de comida era liberada regularmente en el comedero a intervalos de 30 segundos, independientemente de la conducta del animal. Antes de cada sesión, se instalaron las botellas conteniendo 100 ml de agua fresca en la forma descrita anteriormente. Las luces de iluminación general se encendieron al inicio de cada sesión y se apagaron al final de la misma. Cada sesión terminó 30 seg. después de la liberación del reforzador número 60.

Cuando la bebida inducida por programa se estabilizó para cada rata, después de 35 sesiones y basada en inspección visual, los animales fueron agrupados en seis parejas con respecto a la cantidad de agua consumida y al número de lametones realizados al final de la exposición al programa de TF 30-s. En cada una de las parejas, una rata fue designada aleatoriamente como “experimental” y la otra como su “control acoplado” para el resto del experimento. La comida se siguió administrando conforme al programa de TF 30-s. Ahora, sin embargo, cada lametón realizado por una rata experimental inició una demora no señalada de 10 s en la liberación de la siguiente bolita de comida. Cuando no se producía ningún lametón durante 10 s, el programa de TF 30-s se reanudaba allí donde había sido interrumpido. Las sesiones para las ratas de control transcurrieron paralelamente a las de las ratas experimentales, según dictaban éstas últimas. Las ratas de control recibieron las mismas demoras que sus correspondientes ratas experimentales, pero independientemente de su propia conducta de beber, y los reforzadores fueron administrados a los animales de control al mismo tiempo que lo fueron para los animales experimentales. Para cada pareja de animales, cada sesión

experimental terminó 30 s después del último reforzador administrado dentro de los 30 minutos de sesión experimental.

7.2.5. Adquisición con demoras contingentes a la bebida

Otras 12 ratas fueron emparejadas en base de sus niveles de agua consumida durante las sesiones de prueba en sus propias jaulas hogar. En cada pareja, una rata fue designada aleatoriamente como “experimental” y la otra como su “control acoplada”. En ausencia de lametones dados por la rata experimental, una bolita de comida era liberada cada 30 segundos de acuerdo con un programa de TF 30-s. Concurrentemente, cada lametón de la rata experimental iniciaba una demora de 10-s en la administración de la siguiente bolita de comida, la cual no estaba señalada. Estas demoras fueron también aplicadas a las ratas de control acoplado, no siendo en este caso contingentes a sus propios lametones.

Cuando la bebida inducida castigada no mostró gran variación de una sesión a otra con respecto al número de lametones y al volumen de agua consumida por cada animal, lo que ocurrió tras 30 sesiones experimentales, los animales recibieron administraciones de *d*-anfetamina y cocaína como se describirá en el Procedimiento Farmacológico.

7.2.6. Procedimiento farmacológico

Cada rata en el experimento de mantenimiento fue expuesta a la administración de S(+)-anfetamina sulfato (dextroanfetamina sulfato) a dosis

de 0.1, 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg; y a continuación, únicamente a las ratas control acopladas, se les administró la *d*-anfetamina a dosis de 0.3 y 1.0 mg/kg. Las ratas en el experimento de adquisición fueron administradas con *d*-anfetamina a dosis de 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg.

La preparación de la *d*-anfetamina, la vía de administración de la droga y el procedimiento farmacológico empleado fueron similares a los del Experimento 1.

Para cada rata y en cada sesión experimental se tomaron las medidas del número de lametones, la cantidad de agua consumida, el número de bolitas de comida obtenidas y la duración total de la sesión. Al igual que en el Experimento 1, el número de lametones fue transformado en lametones por minuto y se calculó el porcentaje de cambio producido por cada dosis de droga con respecto a la tasa de lametones en condiciones de control en ausencia de inyección. El cálculo del porcentaje de tasa de control se realizó mediante la fórmula: tasa de respuesta en presencia de una dosis de droga dividida por la tasa media de respuesta en las sesiones de control, todo ello multiplicado por cien.

7.2.7. Análisis estadístico

Los lametones por minuto y el volumen de agua consumida fueron sometidas a un análisis de varianza bifactorial (ANOVA) con un factor intragrupo (Grupo o Secuencia de administración) y un factor intersujeto (Dosis). Cuando fue necesario, las comparaciones post-hoc fueron calculadas por la prueba de Newman-Keuls. Todos los análisis fueron realizados con el

paquete estadístico Stadistica 5.0. El nivel de significación se estableció en $p < 0.05$.

7.3. RESULTADOS

7.3.1. Mantenimiento con demoras contingentes a la bebida

La **Tabla 7.1** representa, para los animales experimentales y de control acoplado, la media y el error estándar de los siguientes datos: el volumen de agua ingerido durante los dos días de prueba dentro de sus jaulas hogar y previos al inicio de las sesiones experimentales; el volumen de agua ingerido y los lametones por minuto en las últimas cinco sesiones experimentales de la fase de adquisición y de la fase de castigo.

| | Experimental | | Control Acoplado | |
|--------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|
| | <u>Agua (ml.)</u> | <u>Lametones/min.</u> | <u>Agua (ml.)</u> | <u>Lametones/min.</u> |
| Línea base | 5.75±1.69 | | 6.00±0.58 | |
| Adquisición | 24.83±5.16 | 80.50±16.45 | 22.03±5.10 | 76.92±21.24 |
| Castigo | 10.10±4.07 | 25.46±15.20 | 23.10±6.21 | 80.30±32.27 |

Tabla 7.1. Mantenimiento con demoras contingentes a la bebida. Medias (\pm errores estándar) del consumo de agua (ml.) y de los lametones por minuto para las ratas del grupo experimental y de control acoplado durante los 2 días de prueba en las jaulas hogar y durante las últimas cinco sesiones de las fases de adquisición y de castigo.

El grupo experimental y de control consumieron cantidades pequeñas y muy parecidas de agua durante los dos días de línea-base en sus jaulas hogar. Tras la exposición al programa de TF 30-s, se observa un similar y marcado incremento en el consumo de agua de ambos grupos de animales, en torno a 4 ordenes de magnitud por encima del nivel basal. Estos incrementos en el consumo total de agua se vieron acompañados de una elevada tasa de lametones, en torno a 80 lametones por minuto, lo que en su conjunto indica que los animales de este experimento desarrollaron polidipsia inducida por programa por la presentación intermitente de la comida a intervalos regulares de 30 segundos. Con la introducción de las demoras contingentes, se puede observar que el grupo de sujetos experimentales disminuyó su nivel de bebida en relación con el nivel de bebida alcanzado al final de la fase de adquisición, tanto en la medida de consumo de agua como en los lametones por minuto. El procedimiento fue eficaz para castigar la bebida adjuntiva. El grupo de control mantuvo durante esta fase experimental los niveles de conducta alcanzados en la fase anterior.

La **Figura 7.1** representa los efectos de las distintas dosis de *d*-anfetamina sobre la tasa de lametones y el volumen de agua consumida durante el procedimiento de castigo con demoras no señaladas de 10 seg. El efecto de la droga sobre la conducta se representa como la media y el error estándar del porcentaje de cambio con respecto a la tasa de control en ausencia de inyección. Los datos del vehículo (V) corresponden a la media de los lametones por minuto o de los mililitros de agua consumida del total de sesiones precedentes a las sesiones de droga y en las que se administró suero salino.

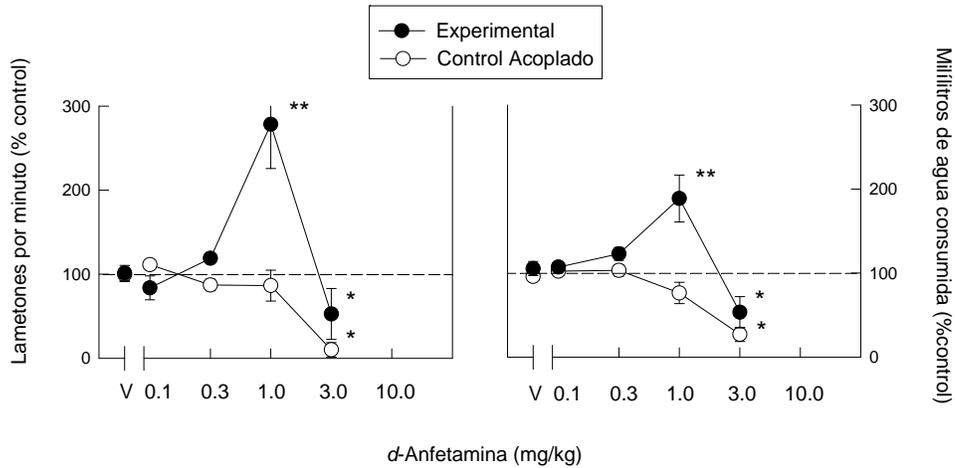


Figura 7.1. Mantenimiento con demoras contingentes a la bebida. Efectos de la *d*-anfetamina sobre la polidipsia inducida por programa reducida con demoras no señaladas en la presentación de la siguiente bolita de comida, dependientes de lametones. Cada lametón de las ratas experimentales (círculos negros) iniciaba la demora no señalada; sin embargo, las ratas de control acoplado (círculos blancos) recibieron las mismas demoras pero independientemente de su propia conducta. Los resultados se representan sobre la tasa de lametones (gráfica izquierda) y sobre la bebida consumida (gráfica derecha). ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$, comparado con el dato control sin administración alguna. V, dato del vehículo.

La administración del vehículo no dio lugar a cambios significativos con respecto a las sesiones de control sin inyección. La *d*-anfetamina produjo un incremento y luego una disminución en función de la dosis sobre los lametones por minuto y el consumo de agua en las ratas experimentales. El efecto de incrementar fue más marcado en la medida de lametones por minuto. La droga no tuvo ningún efecto sobre la bebida de las ratas de control, excepto a la dosis de 3.0 mg/kg, que redujo los lametones por minuto y el volumen de agua consumida. Los análisis de varianza revelaron un efecto de grupo [$F(1,10)=7.60$, $p=0.02$], un efecto de dosis [$F(5,50)=10.98$, $p<0.01$], y la interacción grupo x dosis [$F(5,50)=7.36$, $p<0.01$] con respecto a la tasa de lametones. En el volumen de agua ingerido, los análisis estadísticos también

arrojaron un efecto significativo del grupo [$F=(1,10)=9.69$, $p=0.01$], de la dosis [$F(5,50)=13.76$, $p<0.01$], y de la interacción grupo x dosis [$F=(5,50)=6.33$, $p<0.01$]. Análisis post-hoc a través de la prueba de Newman-Keuls confirmaron que la dosis de 1.0 mg/kg produjo un incremento estadísticamente significativo ($p<0.01$) en la tasa de lametones y el volumen de agua consumida por las ratas experimentales, y que la dosis de 3.0 mg/kg produjo una disminución de la bebida de las ratas experimentales y de control acoplado ($p<0.05$).

La **Figura 7.2** muestra el efecto de la segunda administración de *d*-anfetamina sobre la bebida adjuntiva de las ratas de control acoplado durante la aplicación de demora en el reforzador. Como en la figura anterior, el panel de la izquierda se corresponde a la media y error estándar de la tasa de lametones; y el panel de derecha a la media y el error estándar del volumen de agua consumida. Los círculos negros representan el efecto que produjo la primera exposición a dosis de 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg de *d*-anfetamina sobre los animales de control (véase la **Figura 7.1**) y los círculos blancos el efecto de la segunda administración de *d*-anfetamina. El vehículo no produjo ningún efecto apreciable sobre la conducta adjuntiva de beber. La *d*-anfetamina produjo una disminución dependiente de la dosis en los lametones por minuto [$F(4,20)=22.03$, $p<0.01$] y en el consumo de agua [$F=(4,20)=33.53$, $p<0.01$]. La interacción entre la secuencia de administración y la dosis fue también estadísticamente significativa, en lametones por minuto [$F(4,20)=3.04$, $p<0.05$] y consumo de agua [$F(4,20)=3.17$, $p<0.05$]. Las reducciones en las medidas de bebida ocurrieron a la dosis de 3.0 mg/kg después de la primera administración de la droga y a la dosis de 1.0 mg/kg en la segunda administración ($p<0.05$).

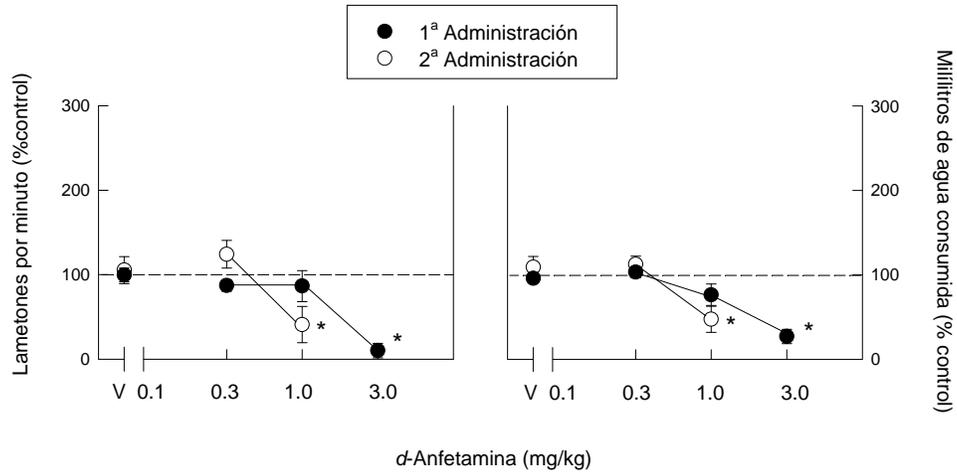


Figura 7.2. Mantenimiento con demoras contingentes a la bebida. Efectos de la *d*-anfetamina en tasa de lametones (gráfica izquierda) y en consumo de agua (gráfica derecha) sobre la bebida adjuntiva reducida por demoras señaladas de 10 segundos en la liberación de la siguiente bolita de comida. Los círculos negros representan los resultados de la primera administración de la droga sobre las ratas de control acoplado, y los círculos blancos representan los resultados de la segunda administración de *d*-anfetamina a estos mismos animales. ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$, comparado con el dato control sin administración alguna. V, dato del vehículo.

7.3.2. Adquisición con demoras contingentes a la bebida

La **Tabla 7.2** representa la media y el error estándar de los datos correspondientes al volumen de agua ingerido durante los dos días de prueba dentro de las jaulas hogar previos al inicio de las sesiones experimentales, y el consumo de agua y los lametones por minuto en las últimas cinco sesiones experimentales de la fase de entrenamiento.

| | Experimental | | Control Acoplado | |
|--------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|
| | <u>Agua (ml.)</u> | <u>Lametones/min.</u> | <u>Agua (ml.)</u> | <u>Lametones/min.</u> |
| Línea base | 3.42±0.97 | | 3.08±0.75 | |
| Adquisición | 4.75±0.99 | 8.70±2.88 | 18.63±10.17 | 59.19±39.30 |

Tabla 7.2. Adquisición con demoras contingentes a la bebida. Medias (\pm errores estándar) del consumo de agua (ml.) y de los lametones por minuto para las ratas del grupo experimental y de control acoplado durante los 2 días de prueba en las jaulas hogar y durante las últimas cinco sesiones de la fase de entrenamiento.

El grupo experimental y de control consumieron cantidades pequeñas y muy parecidas de agua durante los dos días de línea-base en sus jaulas hogar. En las 5 últimas sesiones de la fase de entrenamiento, se observa un muy ligero incremento del volumen de agua consumida por parte del grupo de ratas experimentales, que estuvieron expuestas a la contingencia lametones-demora. Las ratas de control acoplado, que se expusieron a las demoras de forma acontingente, bebieron mucho al final del entrenamiento, un incremento del orden de 6 con respecto al consumo en la condición de control en sus jaulas hogar.

Las diferencias al final del entrenamiento entre las ratas experimentales y las de control acoplado también se pueden ver en la tasa de lametones. La media de los lametones por minuto de las ratas de control fue de aproximadamente 60, casi 7 veces el valor obtenido por las ratas experimentales.

La **Figura 7.3** muestra los efectos de las distintas dosis de *d*-anfetamina sobre la tasa de lametones y el volumen de agua consumida al final del entrenamiento con demoras no señaladas de 10 s. El efecto de la droga sobre la conducta se representa como la media y el error estándar del porcentaje de

cambio con respecto a la tasa del control en ausencia de inyección. Los datos del vehículo (V) corresponden a la media de los lametones por minuto o de los mililitros de agua consumida del total de sesiones en las que se administró suero salino.

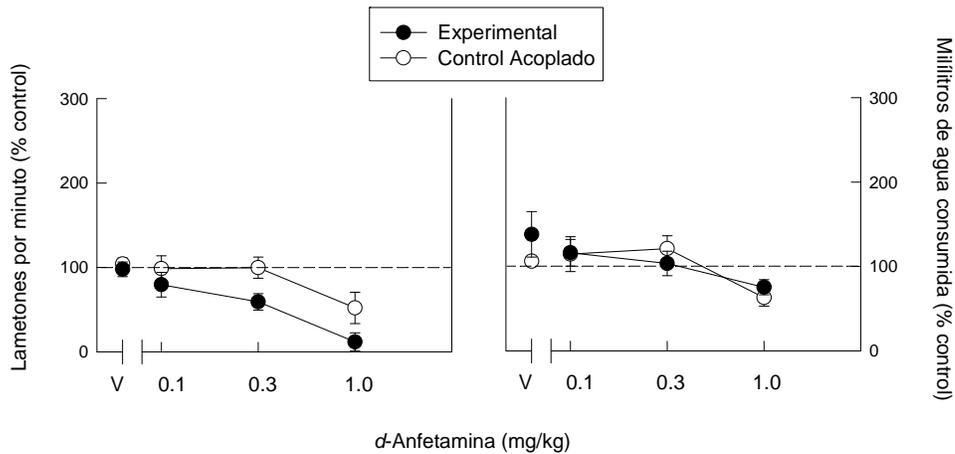


Figura 7.3. Adquisición con demoras contingentes a la bebida. Efectos de la *d*-anfetamina sobre la adquisición de bebida adjuntiva atenuada con demoras no señaladas de 10 segundos en la presentación de la siguiente bolita de comida. Cada lametón de las ratas experimentales (círculos negros) iniciaba la demora, las ratas de control acoplado (círculos blancos) recibieron las mismas demoras pero independientemente de su propia conducta. Los resultados se representan en tasa de lametones (gráfica izquierda) y en volumen de agua consumida (gráfica derecha). ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$, comparado con el dato control sin administración alguna. V, dato del vehículo.

La administración del vehículo no dio lugar a cambios significativos con respecto a las sesiones de control sin inyección. La *d*-anfetamina produjo reducciones dependientes de la dosis en las ratas experimentales y en las ratas de control acoplado, tanto en la medida de lametones por minuto como en la del consumo de agua. El efecto principal de dosis fue estadísticamente significativo en ambos casos [$F(4,40)=12.27$, $p < 0.01$, para los lametones por minuto; y $F(4,40)=5.82$, $p < 0.01$, para el volumen de agua consumida].

7.4. DISCUSIÓN

Se expuso a ratas a un programa de TF30-s de presentación de comida. En ausencia de demoras contingentes en la presentación del reforzador, los animales desarrollaron polidipsia inducida por programa medida en tasa de lametones y en consumo de agua. La adquisición de polidipsia inducida por programa se pudo atenuar si cada lametón inició una demora de 10-s en la presentación del siguiente reforzador. La polidipsia normalmente adquirida se redujo con la introducción posterior de demoras contingentes. Estos resultados demuestran una vez más que las demoras en la presentación de la comida y contingentes a los lametones pueden servir para reducir el desarrollo normal de polidipsia inducida por programa o para castigar la polidipsia previamente adquirida (Flory y Lickfett, 1974; Moran y Rudolph, 1980; Pellón y Blackman, 1987, 1991; Lamas y Pellón, 1995, 1977; Pellón y Castilla, 2000).

La administración de 1.0 mg/kg de *d*-anfetamina incrementó la bebida adjuntiva castigada por la iniciación contingente de demoras en el reforzador. Este efecto no se observó cuando las demoras no fueron contingentes o cuando se aplicaron las demoras contingentes desde el comienzo del entrenamiento. Estos resultados, en su conjunto, demuestran un efecto anticastigo de la *d*-anfetamina sobre la polidipsia inducida por programa cuando ha sido previamente reducida por un procedimiento de castigo negativo. Están en concordancia con resultados previos (Pellón y cols., 1992) y descartan varias opciones explicativas alternativas.

Las diferencias fundamentales entre el presente estudio y el realizado por Pellón y cols. (1992) son que las demoras en la presentación del reforzador no fueron señaladas, que se incluyeron animales de control acoplado, y que se probaron los efectos de la *d*-anfetamina sobre las ratas de control en ausencia de efectos de la droga sobre la conducta de las ratas experimentales. Todas estas variaciones son extremadamente importantes para entender mejor la naturaleza del efecto anticastigo ejercido por la *d*-anfetamina.

La conducta adjuntiva reducida por la introducción contingente de demoras no señaladas en el reforzador comida (un procedimiento de castigo negativo) resultó selectivamente incrementada por la administración de *d*-anfetamina. Este efecto no se observó en las ratas de control acoplado que recibieron las mismas demoras que sus respectivas ratas experimentales, aunque de forma acontingente. La reducción en la frecuencia de presentación de comida causada por los incrementos inducidos por la droga en la bebida castigada no es en modo alguno responsable del efecto observado, de otra forma deberían haberse encontrado incrementos semejantes en las ratas de control tras la *d*-anfetamina. Es más, cuando la droga sólo se administró a los animales de control pero no a los experimentales, tampoco se observaron efectos incrementadores de la *d*-anfetamina.

El efecto incrementador de la anfetamina, en si mismo, no parece estar mediado por las disrupciones inducidas por la droga en el grado de control estimular ejercido por las señales de no reforzamiento. Se han encontrado resultados semejantes cuando las demoras en el reforzador estuvieron señaladas, como en Pellón y cols. (1992), y cuando no lo estuvieron, como es el caso del presente experimento.

Se ha demostrado repetidamente que la anfetamina algunas veces incrementa (Richards y cols., 1999) y otras disminuye (Charrier y Thiébot,

1996; Evenden y Ryan, 1996) el valor de los reforzadores demorados. Sea cual fuera la dirección del efecto, deberían haberse encontrado resultados semejantes de la droga en los dos estudios aquí presentados donde se presentaron demoras idénticas pero en contextos distintos. El hecho de que el efecto incrementador de la *d*-anfetamina sólo se obtenga cuando la conducta ha sido adquirida y posteriormente castigada, argumenta firmemente a que no se puede explicar el efecto anticastigo de la droga por un mecanismo que involucre la alteración de la fuerza de los reforzadores demorados.

Parece existir una cierta especificidad farmacológica dependiendo del tipo de procedimiento de castigo utilizado para reducir la conducta, al menos en estudios de conducta adjuntiva (ver Experimento 1 de esta Tesis Doctoral; Pérez-Padilla y Pellón, 2007). Cuando la polidipsia inducida por programa es castigada por el retraso en la presentación del reforzador comida, la conducta es incrementada tras la administración de psicoestimulantes (Pellón y cols., 1992). Cuando la polidipsia inducida por programa es castigada por la presentación contingente de descargas eléctricas, la conducta es incrementada tras la administración de ansiolíticos (Flores y Pellón, 1998, 2000). Esta dependencia conductual en el efecto anticastigo de las drogas enfatiza una vez mas la necesidad de un análisis funcional adecuado de las condiciones que mantienen la conducta para predecir los efectos de las drogas (véase Barrett, 1985).

El conocimiento de los efectos de las drogas sobre la conducta adjuntiva castigada también tiene importantes implicaciones teóricas para un mejor entendimiento sobre la naturaleza de la conducta adjuntiva propiamente dicha. Todavía se necesita una mejor caracterización de los efectos de los psicoestimulantes sobre la conducta operante castigada por la retirada del reforzador positivo, pero en general existen importantes analogías entre los efectos de las drogas sobre la conducta adjuntiva y la conducta operante (véase

Pellón y cols., 1998). Los efectos de la *d*-anfetamina a veces dependen del tipo de evento que mantiene la conducta operante reforzada positivamente (Johanson, 1978; además ver Barrett, 1987). La anfetamina también afecta la conducta operante reforzada negativamente en función del evento aplazado. La droga incrementa selectivamente la tasa de respuesta mantenida por un periodo de tiempo fuera de evitación a dosis que no afectan la tasa de respuesta mantenida retrasando una descarga eléctrica (Galizio y Allen, 1991).

Estas semejanzas permiten una conceptualización de la conducta adjuntiva en términos similares al de la conducta operante, además de cuestionar algunas concepciones sobre los mecanismos de inhibición subyacentes a la aplicación de procedimientos de castigo. Gray (1981) defendió una equivalencia de la inhibición conductual resultante de las señales de castigo y de no reforzamiento. Algunos estudios farmacológicos han apoyado esta sugerencia. Por ejemplo, los ansiolíticos tienen efectos semejantes sobre la conducta operante castigada y sobre las bajas tasas de conducta operante mantenidas por programas de reforzamiento diferencial de tasas bajas (por ejemplo, Stephens y Voet, 1994). Que los ansiolíticos y los estimulantes, sin embargo, tengan efectos diferenciados sobre la conducta adjuntiva castigada positiva o negativamente, argumenta en contra de dicha proposición. Indican que la ansiedad resultante de la presentación de una estimulación aversiva o de la retirada de una estimulación apetitiva pudieran no ser semejantes, contrario a lo propuesto por Gray (1981).

Experimento 4: “Nivel de supresión de la respuesta y efectos de la *d*-anfetamina sobre la bebida adjuntiva castigada negativamente”⁴⁶

8.1. INTRODUCCIÓN

Ratas privadas de comida y expuestas a presentaciones intermitentes de la misma, desarrollan un patrón robusto de ingestión de agua como conducta adjuntiva (Falk, 1961). Este comportamiento se ha denominado polidipsia inducida por programa, por no existir contingencia explícita entre el beber y la consecución de la comida (véanse las revisiones de Falk, 1971; Wetherington,

⁴⁶ PÉREZ-PADILLA, A., y PELLÓN, R. (2006). Level of response suppression and amphetamine effects on negatively punished adjunctive licking. *Behavioural Pharmacology*, 17: 43-49.

1982; Reid y Staddon, 1990; Pellón y cols., 1998). El consumo de agua suele ocurrir en pequeñas cantidades después de la presentación de cada bolita de comida, y no antes de la misma (véase, por ejemplo, Gilbert, 1974; Avila y Bruner, 1994).

La polidipsia inducida por programa es sensible a las consecuencias ambientales programadas. La cantidad de bebida adjuntiva puede ser incrementada o disminuida por la introducción explícita de contingencias de reforzamiento positivo y de castigo, respectivamente (Bond y cols., 1973; Flory y Lickfett, 1974; Reberg, 1980; Pellón y Blackman, 1987). Pellón y Blackman (1987), por ejemplo, observaron que la polidipsia inducida por programa puede ser castigada por la presentación de demoras en el reforzador contingentes a cada lametón, un efecto que puede ser modulado por la duración de las demoras, la longitud del intervalo entre reforzamientos y el nivel de privación de comida (Flory y Lickfett, 1974; Lamas y Pellón, 1995; Pellón y Castilla, 2000).

Pellón y cols. (1992) expusieron a ratas a un programa de TF 60-s de liberación de una bolita de comida, y encontraron que la *d*-anfetamina incrementó las tasas de polidipsia inducida por programa mantenidas por un procedimiento de castigo negativo como el señalado anteriormente, donde cada lametón demoró durante 10 seg. la administración de la siguiente bolita de comida. Este efecto anticastigo no se observó tras la administración de la benzodiazepina diacepan. Por otro lado, no se han observado efectos anticastigo de la *d*-anfetamina cuando la bebida adjuntiva se redujo por la utilización de un procedimiento de castigo positivo que implicaba la presentación contingente de descargas eléctricas con respecto a los lametones (Flores y Pellón, 1998). En estas circunstancias, sin embargo, el diacepan resultó eficaz en incrementar la conducta castigada. Parece existir, por tanto, una cierta especificidad farmacológica en función del tipo de procedimiento de

castigo utilizado para reducir la polidipsia inducida por programa (para resultados comparables en conducta operante, véase Miczek, 1973; Branch y cols., 1977).

Todavía se desconocen los mecanismos conductuales específicos que pudieran ser la base del efecto inusual de la *d*-anfetamina sobre la bebida adjuntiva castigada por demoras en la presentación de comida. En el Experimento 2 y 3 de esta Tesis Doctoral, Pérez-Padilla y Pellón (2003) demostraron que tal efecto no podía atribuirse a cambios en la frecuencia de reforzamiento, a alteraciones en la discriminación temporal o en el valor reforzante de la comida, por cuanto la *d*-anfetamina no produjo incrementos en ratas de control acoplado que recibieron las demoras al mismo tiempo que las ratas experimentales pero de forma no contingente con sus lametones, o en ratas experimentales a las que se aplicaron las demoras desde el principio del entrenamiento y no una vez que la conducta se hubiese desarrollado.

También se ha encontrado que, en determinadas circunstancias, la anfetamina puede incrementar la conducta operante castigada (Foree, Moretz y McMillan, 1973; Miczek, 1973, McKearney y Barrett, 1975). Por ejemplo, la *d*-anfetamina incrementaba la conducta operante cuando las tasas de respuesta eran bajas y la intensidad de la descarga leve, o cuando las respuestas produjeron descargas eléctricas de forma intermitente (Foree y col., 1973).

El objetivo del presente estudio fue investigar si el nivel de supresión de la conducta es un determinante fundamental del efecto de la *d*-anfetamina sobre la bebida adjuntiva castigada negativamente. Para ello se entrenaron ratas en un programa múltiple de TF 30-s TF 30-s que indujo altos niveles de bebida en ambos componentes. Posteriormente, uno de los componentes se cambió a TF 45-s o TF 90-s, que por ser frecuencias de reforzamiento menores produjeron niveles más bajos de bebida adjuntiva. En una fase posterior del

experimento, se castigaron con demoras en el reforzador los lametones en el componente no cambiado de TF 30-s hasta reducir la conducta a los niveles obtenidos en los programas de TF 45-s o TF 90-s. Se evaluaron, entonces, los efectos de la *d*-anfetamina sobre la bebida castigada por las demoras contingentes y sobre las tasas de bebida semejantes pero no castigadas.

8.2. MATERIAL Y MÉTODOS

8.2.1. Sujetos

Se utilizaron 16 ratas macho de la cepa Wistar experimentalmente ingenuas, obtenidas de Charles River (Lyon, Francia). Los animales fueron controlados y alimentados diariamente, y con una edad de 70 días comenzaron el experimento. Fueron individualizados en cómodas jaulas hogar y ubicados en una habitación con unas condiciones ambientales rigurosamente controladas (21 °C de temperatura, 60% de humedad y un ciclo de luz-oscuridad 8:00-20:00 horas). Los pesos de las ratas fueron gradualmente reducidos a través de restricción en la alimentación, manteniéndose entre un 80-85% de su peso ideal *ad libitum* determinado a través de su curva de crecimiento. El peso medio de los animales al inicio del experimento fue de 354 g (entre 331 y 370 g). Cada animal era pesado diariamente antes de cada sesión experimental, calculada su dieta y alimentado al menos treinta minutos después de concluir la sesión experimental. Los animales tuvieron acceso constante al agua en sus jaulas hogar.

8.2.2. Aparatos

Los aparatos utilizados fueron los mismos que en los Experimentos 1, 2 y 3.

8.2.3. Procedimiento conductual

Después de que cada rata se estabilizará entre el 80-85% de su peso libre, todos los animales fueron expuestos a una prueba de consumo de agua en sus propias jaulas hogar. Durante dos días consecutivos, se les suministró 120 bolitas de comida de 45 mg durante 65 minutos y se registró la cantidad total de agua consumida. Este procedimiento proporciona una línea base con la que comparar el nivel de bebida inducida por programa observada en las sesiones experimentales, en las cuales cada animal recibió de forma intermitente, y durante 65 minutos de sesión, igual número de bolitas de comida que el suministrado en sus jaulas hogar durante los días de prueba (Cohen y Looney, 1984; Pellón y Blackman, 1987; Roper, 1981).

A continuación, las ratas fueron expuestas durante 30 minutos a una sesión de adaptación a las cajas de condicionamiento, donde previamente se habían depositado 60 bolitas de comida en el comedero. Durante este tiempo, las cajas estuvieron iluminadas y la ventilación en funcionamiento, pero no se programó ninguna contingencia experimental ni se instalaron los biberones.

Las ratas fueron entonces expuestas a un programa múltiple de TF 30-s TF 30-s de presentación de una bolita de comida durante 25 sesiones (Fase A).

Cada componente duró 30 minutos, en los cuales se liberó una bolita de comida regularmente en el comedero a intervalos fijos de 30 segundos, independientemente de la conducta del animal. Antes de cada sesión se instalaron botellas conteniendo 100 ml de agua fresca en cada caja de condicionamiento. Las luces de iluminación general se encendieron al comienzo de cada componente y se apagaron al finalizar el mismo, permaneciendo las cajas a oscuras durante cinco minutos para separar ambos componentes. El segundo componente se señaló adicionalmente por la presencia de un sonido.

Los animales se dividieron, entonces, en dos grupos en base a la cantidad de agua consumida y los lametones registrados, de manera que fuesen equivalentes. Al primer grupo se le expuso a un programa múltiple de TF 30-s TF 45-s; mientras que el segundo grupo fue expuesto a un programa múltiple de TF 30-s TF 90-s (Fase B). El tono señaló los componentes de TF 45-s y TF 90-s, respectivamente. La administración de comida se efectuó a los intervalos temporales especificados, con independencia de la conducta que estuviese realizando el animal. Esta fase experimental duró 10 sesiones.

En una tercera fase (Fase C), la bebida de los animales en el componente de TF 30-s fue castigada con demoras contingentes a los lametones en la administración de la siguiente bolita de comida. Cada lametón inició una demora que estuvo señalada por el apagón de las luces de iluminación de las cajas, cuya duración se ajustó para reducir la bebida a los niveles obtenidos en los componentes de TF 45-s y TF 90-s, respectivamente para cada uno de los dos grupos del experimento. La duración de la demora varió entre 5 y 10 segundos para el grupo de ratas sometido al programa múltiple de TF 30-s TF 45-s, mientras que fue de entre 10 y 25 segundos para el grupo de ratas sometido al programa múltiple de TF 30-s TF 90-s. Cuando se estabilizaron las tasas de bebida castiga y no castigada, lo que ocurrió tras 15

sesiones experimentales, los animales recibieron administraciones de distintas dosis de *d*-anfetamina como se describirá en el Procedimiento Farmacológico.

Dado que disminuyeron las tasas de lametones durante los componentes de TF 45-s y TF 90-s cuando se introdujo la contingencia de castigo, en una última fase experimental se retiró completamente el procedimiento de castigo y el componente de TF 30-s (Fase D). Durante 10 sesiones se mantuvieron, por tanto, sólo los programas de TF 45-s y TF 90-s para los dos grupos del experimento. A continuación, sólo los animales de la condición TF 90-s volvieron a recibir distintas administraciones de *d*-anfetamina, dado que la tasa de lametones incrementó en dicho programa y que la *d*-anfetamina produjo resultados inusuales la primera vez que se administró.

En cada una de la fases del experimento se registraron el número de lametones dados a la tetina del biberón, el volumen de agua consumido y el número de bolitas de comida administradas.

8.2.4. Procedimiento farmacológico

Cada rata fue expuesta a la administración de S(+)-anfetamina sulfato (dextroanfetamina sulfato), primero a dosis de 0.1, 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg, y después a la dosis de 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg.

La preparación de la *d*-anfetamina, la vía de administración de la droga y el procedimiento farmacológico empleado fueron similares a los de los Experimentos 1, 2 y 3.

Para cada rata y en cada sesión experimental se tomaron las mismas medidas que durante el Procedimiento Conductual. El número de lametones fue transformado en lametones por minuto, y se calculó el porcentaje de cambio producido por cada dosis de droga con respecto a la tasa de lametones en condiciones de control en ausencia de inyección. El cálculo del porcentaje de tasa de control se realizó del mismo modo que en los Experimentos 1, 2 y 3.

8.3. RESULTADOS

La **Tabla 8.1** muestra los datos de los lametones por minuto al final de cada una de las cuatro fases experimentales a las que fueron expuestos los animales a lo largo del experimento. Los dos grupos de ratas desarrollaron tasas altas y similares de lametones en cada uno de los dos componentes del programa múltiple de TF 30-s TF 30-s de la Fase A, que además fueron semejantes entre sí. Cuando, durante la Fase B, uno de los componentes de TF 30-s se cambió a TF 45-s o TF 90-s, la bebida inducida por dichos programas disminuyó marcadamente. Esta reducción fue mas acusada en el componente TF 90-s (Grupo 2) que en el de TF 45-s (Grupo 1). También se observaron ligeras disminuciones en los componentes de TF 30-s que permanecieron inalterados, aunque de mucha menor cuantía que en los componentes cambiados.

La introducción de demoras señaladas contingentes a los lametones dados en el componente no cambiado de TF 30-s (Fase C) produjo reducciones en la tasa de lametones hasta niveles muy próximos a los obtenidos en los componentes de TF 45-s y TF 90-s, respectivamente para los Grupos 1 y 2 del

experimento. El porcentaje de reducción de los lametones fue de un 60% para el primer grupo y de un 75% para el segundo. Se observó también una ligera disminución de los lametones en los componentes no castigados, más marcados en el componente de TF 90-s del Grupo 2 que en el de TF 45-s del Grupo 1.

| Grupo 1 | | | Grupo 2 | |
|----------------|-------------------|------------|-------------------|------------|
| Fase A | TF 30-s | 66.10±0.82 | TF 30-s | 67.06±0.37 |
| | TF 30-s | 60.84±0.49 | TF 30-s | 60.03±0.19 |
| Fase B | TF 30-s | 44.35±0.97 | TF 30-s | 53.20±0.03 |
| | TF 45-s | 27.49±0.62 | TF 90-s | 7.48±0.61 |
| Fase C | TF 30-s (+Demora) | 17.67±0.53 | TF 30-s (+Demora) | 13.10±0.73 |
| | TF 45-s | 20.73±0.42 | TF 90-s | 4.88±0.05 |
| Fase D | TF 45-s | 19.96±0.23 | TF 90-s | 18.95±0.09 |

Tabla 8.1. Medias (\pm errores estándar) de los lametones por minuto durante las cinco últimas sesiones de cada fase experimental.

En la última fase del experimento (Fase D) se retiró en ambos grupos el procedimiento de castigo y el componente de TF 30-s. Para el Grupo 1 no se observaron cambios en la tasa de lametones durante el programa de TF 45-s en comparación con la fase anterior, pero para el Grupo 2 se observó un incremento sustancial en la tasa de respuesta durante el programa de TF 90-s con respecto a la registrada en la fase anterior (alrededor de un 75%).

En la **Figura 8.1** se representa el efecto de las distintas dosis de *d*-anfetamina sobre la bebida inducida por programa cuando estuvo en funcionamiento el programa múltiple de TF 30-s (+demoras) TF 45-s para el Grupo 1 o el programa múltiple de TF 30-s (+demoras) TF 90-s para el Grupo 2 (Fase C). El efecto de la droga sobre la conducta se expresa como la media y el error estándar del porcentaje de cambio con respecto a la tasa de control en ausencia de inyección. Los datos del vehículo (0 en el eje de abscisas) se corresponden con la media de los lametones por minuto de las sesiones precedentes a las sesiones de droga en las que se administró suero salino. Los círculos negros representan el efecto de la droga sobre la tasa de bebida en el componente castigado y los círculos blancos dicho efecto sobre la tasa de bebida en el componente no castigado.

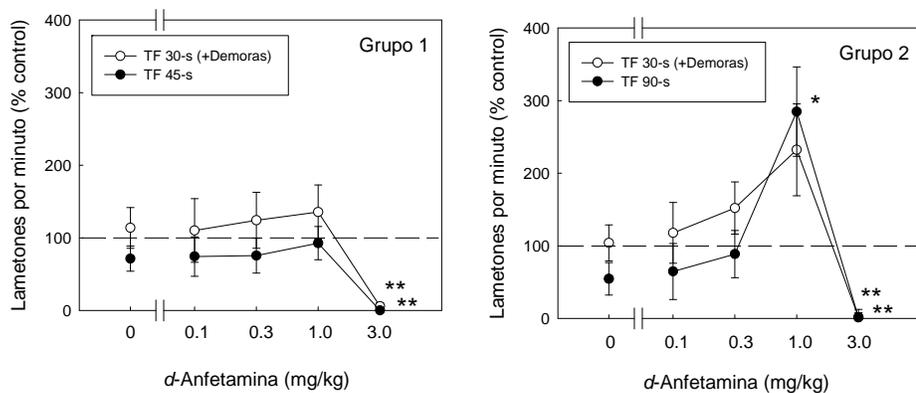


Figura 8.1. Efectos de las distintas dosis de *d*-anfetamina sobre la tasa de lametones de los dos grupos del experimento, tanto en el componente de TF 30-s castigado con demoras señaladas contingentes a los lametones en la presentación de la siguiente bolita de comida (círculos negros), como en el componente no castigado de TF 45-s o de TF 90-s (círculos blancos). ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$, comparado con el dato control sin administración alguna. (0), dato del vehículo.

La *d*-anfetamina produjo un efecto dependiente de dosis sobre la tasa de lametones, tanto en el Grupo 1 expuesto al programa de TF 30-s (+demoras) TF 45-s [$F(5,70)=8.19$, $p<0.001$], como en el Grupo 2 expuesto al programa de TF 30-s (+demoras) TF 90-s [$F(5,70)=8.99$, $p<0.001$]. No hubo un efecto de componente en ninguno de los dos grupos ($p>0.05$), por lo que la droga afectó por igual a la bebida inducida por el componente castigado que por el no castigado. La administración del vehículo no tuvo efecto sobre las tasas de lametones castigada y no castigada en ninguno de los dos grupos del experimento. La dosis de 0.1 mg/kg tampoco produjo alteraciones en la bebida adjuntiva en ninguno de los dos grupos. No hubo efectos significativos tras la dosis de 0.3 mg/kg en el Grupo 1, aunque en el Grupo 2 se incrementó ligeramente la tasa de lametones ($p<0.05$). La dosis de 1.0 mg/kg resultó en un incremento significativo de los lametones por minuto en el Grupo 2 ($p=0.01$), pero no tanto en el Grupo 1 ($p=0.06$). La dosis de 3.0 mg/kg suprimió casi por completo la bebida en los dos grupos ($p<0.01$).

En la **Figura 8.2** se representa el efecto de la segunda administración de *d*-anfetamina sobre la bebida adjuntiva, en este caso cuando los animales del Grupo 2 estuvieron expuestos a un programa simple de TF 90-s (Fase D). Al igual que en la figura anterior, los datos se representan como la media y el error estándar del porcentaje de cambio en la tasa de lametones con respecto a las sesiones de control sin inyección. La *d*-anfetamina produjo un efecto dependiente de dosis en la tasa de lametones [$F(4,28)=5.47$, $p<0.01$]. El vehículo no produjo ningún efecto estadísticamente significativo, así como tampoco las dosis de 0.1 y 0.3 mg/kg. La dosis de 1.0 mg/kg disminuyó significativamente los lametones por minuto ($p<0.05$).

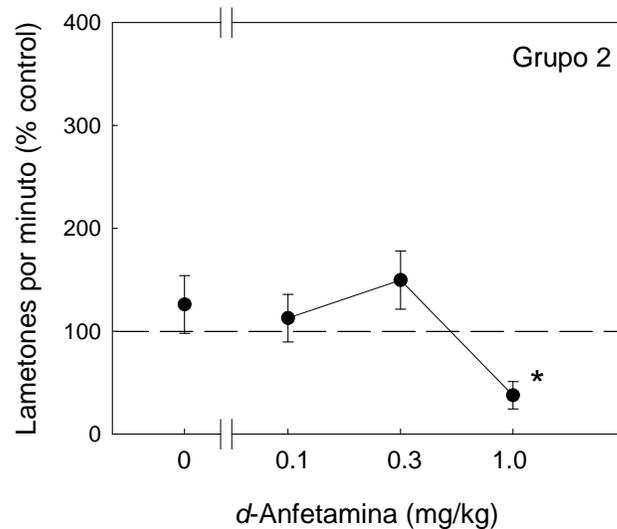


Figura 8.2. Efectos de las distintas dosis de *d*-anfetamina sobre la tasa de lametones inducida por el programa de TF 90-s de presentación de la comida en el Grupo 2. ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$, comparado con el dato control sin administración alguna. (0), dato del vehículo.

8.4. DISCUSIÓN

Los animales desarrollaron polidipsia inducida por programa al ser expuestos a programas intermitentes de presentación de la comida, cuya cuantía estuvo en función de la longitud del intervalo entre las presentaciones sucesivas de la misma (Falk, 1966; Flory, 1971). En concreto, se obtuvo la mayor tasa de lametones con la exposición a un programa de TF 30-s, que fue sucesivamente menor tras la exposición a programas de TF 45-s y TF 90-s. El programa de TF 45-s indujo un 55% menos de lametones por minuto que el programa de TF 30-s, y el de TF 90-s un 88% menos. Esta relación entre la tasa

de lametones y la frecuencia de reforzamiento está en concordancia con resultados previos de nuestro laboratorio (Pellón, 1992; Flores y Pellón, 1995).

La bebida inducida por el programa de TF 30-s se redujo sustancialmente al castigar cada lametón con el inicio de una demora señalada en la presentación de la siguiente bolita de comida. En estudios previos también se han encontrado resultados semejantes, tanto en condiciones de adquisición como de mantenimiento de la conducta (Flory y Lickfett, 1974; Moran y Rudolph, 1980; Pellón y Blackman, 1987, 1991). El nivel de supresión de la bebida adjuntiva depende críticamente de la duración de las demoras para una longitud dada del intervalo entre presentaciones sucesivas de la comida (Pellón y Castilla, 2000). En el presente trabajo, por tanto, se ajustó la duración de las demoras para que la tasa de lametones inducida por un programa de TF 30-s se redujese hasta ser equiparable a los valores obtenidos por la utilización de los programas de TF 45-s o TF 90-s. La duración de tales demoras fue de más del doble en el segundo caso que en el primero, lo que de alguna manera produjo también reducciones en la tasa de lametones no castigada inducida por el programa de TF 90-s.

La bebida inducida por programa reducida por procedimientos de castigo negativo, como la introducción de demoras en la comida contingentes a los lametones, puede ser incrementada selectivamente tras la administración aguda de *d*-anfetamina (Pellón y col., 1992; Pérez-Padilla y Pellón, 2003, 2007; ver experimentos previos de esta Tesis Doctoral). El objetivo de la presente investigación fue estudiar si el nivel de supresión de la respuesta es un determinante importante de este efecto anticastigo de la *d*-anfetamina. La observación de que a medida que se redujo más la tasa de lametones por la introducción de las demoras contingentes, el efecto de la droga fue mayor, constituye un apoyo para esta hipótesis. Las dosis de 0.3 y 1.0 mg/kg de *d*-anfetamina incrementaron más la bebida adjuntiva castigada cuanto más

reducida estuvo la conducta, como fue la condición de TF 30-s (+demoras) TF 90-s del Grupo 2 frente a la condición de TF 30-s (+demoras) TF 45-s del Grupo 1.

En una gran variedad de circunstancias, los efectos conductuales de las anfetaminas pueden ser descritos como dependientes de la tasa basal de respuesta. Así, dosis moderadas de anfetamina incrementan principalmente las tasas bajas de respuesta, mientras que tienen un efecto menor sobre las tasas moderadas y disminuyen las tasas altas (Sanger y Blackman, 1976; Dews y Wenger, 1977). Aunque a veces este resultado pueda explicar el efecto de las drogas sobre la conducta operante castigada (Foree y cols., 1973; McMillan, 1973), el principio general de dependencia de tasa no parece que pueda dar cuenta de los presentes resultados. Tasas bajas de polidipsia inducida por programa no castigada, semejantes a las de la bebida castigada, no fueron incrementadas por la *d*-anfetamina. Es más, el efecto de dependencia de tasa en la conducta adjuntiva parece seguir un patrón inverso, por el que las tasas altas se ven menos reducidas que las tasas bajas tras la administración de *d*-anfetamina (Robbins y cols., 1983; Flores y Pellón, 1995). Este no fue el resultado obtenido, sin embargo, ni en la bebida castigada, ni en la no castigada.

De forma relativamente sorprendente se observó que la *d*-anfetamina también produjo incrementos en la bebida adjuntiva durante el componente no castigado de TF 90-s cuando se presentó en el contexto de un programa múltiple con otro componente que implicaba una contingencia de castigo. Normalmente las anfetaminas no producen incrementos en la bebida adjuntiva no castigada, únicamente disminuciones a dosis altas (McKearney, 1973; Smith y Clark, 1975; Sanger, 1978; Williams y White, 1984; Pellón y cols., 1992; Flores y Pellón, 1995). Debido a que la tasa de lametones disminuyó en el componente de TF 90-s cuando se introdujo la contingencia de castigo en el

componente de TF 30-s, esto podría ser indicativo de un efecto de castigo generalizado. Al retirarse la contingencia de castigo y el componente TF 30-s, la conducta de las ratas se recuperó en el programa de TF 90-s. En este caso, la *d*-anfetamina no incrementó la bebida inducida por programa. Los resultados con el programa de TF 90-s se pueden explicar conforme a la hipótesis de la tasa de supresión. Si las ratas experimentaron un castigo generalizado, el grado de tal castigo indirecto fue semejante al producido directamente por las demoras en el componente de TF 30-s. El porcentaje de reducción de la conducta durante la Fase C fue semejante en ambos componentes del programa múltiple TF 30-s TF 90-s (alrededor del 75%) y mayor que en el componente de TF 30-s del programa múltiple TF 30-s TF 45-s (alrededor del 60%), lo que parece indicar que el grado de supresión de la conducta podría ser también en este caso un buen predictor del efecto anticastigo de la *d*-anfetamina.

PÉREZ-PADILLA, A. (2008). Análisis farmacológico y conductual del efecto anticastigo de las anfetaminas sobre la conducta inducida por programa, *Tesis Doctoral*.

Conclusiones

- La *d*-anfetamina y la cocaína, de dosis bajas a intermedias, aumentaron ligeramente la polidipsia inducida por programa reducida por demoras contingentes en la liberación de comida, pero no incrementaron la bebida reducida por descargas eléctricas contingentes (Experimento 1).
- Las dosis intermedias de diacepan y pentobarbital incrementaron la bebida castigada cuando los animales recibieron una descarga eléctrica moderada contingente a la bebida, pero no cuando la polidipsia inducida por programa fue castigada con demoras contingentes (Experimento 1).
- La buspirona nunca incrementó específicamente la polidipsia inducida por programa castigada con descargas eléctricas como hicieron los ansiolíticos, ni tampoco mostró un claro efecto dependiente de dosis sobre la bebida castigada o no (excepto para incrementar la conducta con dosis intermedias cuando existían demoras no contingentes con la bebida) (Experimento 1).

- La morfina no produjo incrementos significativos en la polidipsia inducida por programa castigada con descargas eléctricas, lo que sugiere que en la tasa de respuesta suprimida los incrementos del diacepan y del pentobarbital no fueron debidos a un efecto analgésico (Experimento 1).

- Se ha demostrado que las drogas tienen efectos específicos sobre la conducta castigada, y por otro lado, mientras incrementan la respuesta castigada, manifiestan una especificidad que es función del procedimiento de castigo empleado para reducir la polidipsia inducida por programa (Experimento 1).

- Las demoras en la presentación de la comida y contingentes a los lametones pueden servir para reducir el desarrollo normal de polidipsia inducida por programa o para castigar la polidipsia previamente adquirida (Experimentos 2 y 3).

- La administración de 1.0 mg/kg de *d*-anfetamina incrementó la bebida adjuntiva castigada por la iniciación contingente de demoras en el reforzador. Este efecto no se observó cuando las demoras no fueron contingentes o cuando se aplicaron las demoras contingentes desde el comienzo del entrenamiento (Experimentos 2 y 3).

- El efecto incrementador de la anfetamina, en si mismo, no parece estar mediado por las interrupciones inducidas por la droga en el grado de control estimular ejercido por las señales de no reforzamiento (Experimentos 2 y 3).

- A medida que se redujo más la tasa de lametones por la introducción de las demoras contingentes, el efecto de la *d*-anfetamina fue mayor. Las dosis de 0.3 y 1.0 mg/kg de *d*-anfetamina incrementaron más la bebida adjuntiva castigada cuanto más reducida estuvo la conducta, como fue la condición de TF 30-s (+demoras) TF 90-s del Grupo 2 frente a la condición de TF 30-s (+demoras) TF 45-s del Grupo 1 (Experimento 4).
- El nivel de supresión podría ser un buen indicador del efecto anticastigo que muestra la *d*-anfetamina sobre la polidipsia inducida por programa castigada con un procedimiento de castigo negativo (Experimento 4).
- Los resultados en general de esta Tesis Doctoral muestran una modulación ambiental de los efectos farmacológicos de las drogas de abuso, lo que está en línea con resultados encontrados sobre conductas que se encuentran explícitamente controladas por sus consecuencias.

PÉREZ-PADILLA, A. (2008). Análisis farmacológico y conductual del efecto anticastigo de las anfetaminas sobre la conducta inducida por programa, *Tesis Doctoral*.

Capítulo 10

Bibliografía

- ALLEN, J.D. y KENSHALO, D.R. (1976). Schedule-induced drinking as a function of interreinforcement interval in the rhesus monkey. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 26: 257-267.
- ALLEN, J.D. y KENSHALO, D.R. (1978). Schedule-induced drinking as functions of interpellet interval and draught size in the Java macaque. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 30: 139-151.
- ALTEMUS, M. GLOWA, J.R. GALLIVEN, E. LEONG, Y. y MURPHY, D.L. (1996). Effects of serotonergic agents on food-restriction-induced hyperactivity. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 53: 123-131.
- ARDOY, J. y PELLÓN, R. (2004). Effects of withholding the opportunity to press the operant lever on the maintenance of schedule-induced drinking in rats. *Mexican Journal of Behavior Analysis*, 30: 79-91.

- ATRENS, D.M. (1973). Schedule-induced polydipsia and polyphagia in non deprived rats reinforced by intracranial stimulation, *Learning and Motivation*, 4: 320-326.
- AVILA, R.S. y BRUNER, C.A. (1994) Varying the temporal placement of a drinking opportunity in a fixed-interval schedule. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 62: 307-314.
- AZRIN, N.H. (1961). Time-out from positive reinforcement. *Science*, 133: 382-383.
- AZRIN, N.H., HOLZ, W.C. y HAKE, D.F. (1963). Fixed-ratio punishment. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 6: 141-148.
- AZRIN, N.H., HUTCHINSON, R.R. y HAKE, D.F. (1966). Extinction-induced aggression. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 9: 191-201.
- BACOTTI, A.V. y BARRETT, J.E. (1976). Effect of chlordiazepoxide on schedule-controlled responding and schedule-induced drinking. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 4: 299-304.
- BANNON, M.J. y ROTH, R.H. (1983). Pharmacology of mesocortical dopamine neurons. *Pharmacological Review*, 35: 53-68.
- BARRETT, J.E. (1985). Modification of the behavioral effects of drugs by environmental variables. In: Seiden LS, Balster RL (eds) *Behavioral Pharmacology: The Current Status*. Alan R.Liss, New York, pp 7-22.

- BARRETT, J.E. (1987). Neuropharmacological factors determining the behavioral effects of drugs. In: Meltzer HY (ed) *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven, New York, pp 1493-1501.
- BARRETT, J.E., STANLEY, J.A. y WEINBERG, E.S. (1978). Schedule-induced water and ethanol consumption as a function of the interreinforcement interval in the squirrel monkey. *Physiology and Behavior*, 21: 453-455.
- BECK, C.H.M., HUH, T.J.S., MUMBY, D.G. y FUNDYTUS, M.E. (1989). Schedule-induced behavior in rats: Pellet versus powder. *Animal Learning and Behavior*, 17: 49-62.
- BOLLES, R.C. (1961). The interaction of hunger and thirst in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 54: 580-584.
- BOND, N. (1973). Schedule-induced polydipsia as a function of the consummatory rate. *The Psychological Record*, 23: 377-382.
- BOND, N. (1976). Schedule-induced polydipsia as a function of the interval between food pellets. *Bulletin of the Psychonomic Society*. 7: 139-141.
- BOND, N., BLACKMAN, D.E. y SCRUTON, P. (1973). Suppression of operant behavior and schedule-induced licking in rats. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 20:375-383.
- BRANCH, MN. (1993). Behavioral factors in drug tolerance. En F. Van Haaren (Eds) *Methods in Behavioral Pharmacology* (329-347). Amsterdam: Elsevier.

PÉREZ-PADILLA, A. (2008). Análisis farmacológico y conductual del efecto anticastigo de las anfetaminas sobre la conducta inducida por programa, *Tesis Doctoral*.

BRANCH, M.N., NICHOLSON, G. y DWORKIN, S.I. (1977) Punishment-specific effects of pentobarbital: dependency on the type of punisher. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 28: 285-293.

BRETT, L.P. y LEVINE, S. (1979) Schedule-induced polydipsia suppresses pituitary-adrenal activity in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 93: 946-956.

BRETT, L.P. y LEVINE, S. (1981) The pituitary-adrenal response to "minimized" schedule-induced drinking. *Physiology and Behavior*, 26: 153-158.

BRETT, L.P., PATTERSON, J. y LEVINE, S. (1982) Adjunctive drinking and the pituitary-adrenal response: effects of prior aversive stimulation (preshock). *Physiology and Behavior*, 29: 219-223.

BROWN, T.G. y FLORY, R.K. (1972) Schedule-induced escape from fixed-interval reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 17: 395-403.

BRUSH, M.E. y SCHAEFFER, R.W. (1974). Effects of water deprivation on schedule-induced polydipsia. *The Bulletin of the Psychonomic Society*, 4: 69-72.

BURKS, C.D. (1970). Schedule-induced polydipsia: Are response-dependent schedules a limiting condition?. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 13: 351-358.

- BYRD, L.D. (1973) Effects of *d*-amphetamine on scheduled-controlled key pressing and drinking in the chimpanzee. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 185: 633-641.
- CANTOR, M.B. y WILSON, J.F. (1978). Polydipsia induced by a schedule of brain stimulation reinforcement. *Learning and Motivation*. 9: 428-445.
- CARDINAL, R., ROBBINS, T. y EVERITT, B. (2000) The effects of *d*-amphetamine, chlordiazepoxide, α -flupenthixol and behavioural manipulations on choice of signalled and unsignalled delayed reinforcement in rats. *Psychopharmacology*, 152: 362-375.
- CARLISLE, H.J. (1971). Fixed-ratio polydipsia: Thermal effects of drinking, pausing and responding. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 75: 10-22.
- CATANIA, A.C. (1979). *Learning*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.
- CHARRIER, D. y THIÉBOT, M.H. (1996) Effects of psychotropic drugs on rats responding in an operant paradigm involving choice between delayed reinforcers. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 54: 149-157.
- CHILLAG, D. y MENDELSON, J. (1971). Schedule-induced airlicking as a function of body-weight deficit in rats. *Physiology and Behavior*, 6: 603-605.
- CHRISTIAN, W.P. (1975). Interactive effects of interpellet interval and pellet composition on schedule-induced licking and drinking behavior. *The Bulletin of the Psychonomic Society*, 5: 122-124.

CHRISTIAN, W.P. (1976). Control of schedule-induced polydipsia: sugar content of the dry food reinforcer. *The Psychological Record*, 26: 41-47.

CHRISTIAN, W.P., RIESTER, R.W. y SCHAEFFER, R.W. (1973). Effects of sucrose concentrations upon schedule-induced polydipsia using free and response-contingent dry-food reinforcement schedules. *The Bulletin of the Psychonomic Society*, 2: 65-68.

CHRISTIE, M.J., BEART, P.M., LOUIS, W.J., GIBSON, S.J., SINGER, G. y PAPASAVA, M. (1986). 6-Hydroxydopamine and excitotoxin lesions of medial prefrontal cortex fail to affect schedule-induced drinking in the rat. *Behavioral Brain Research*, 19: 183-186.

CLARK, F.C. (1962). Some observations on the adventitious reinforcement of drinking under food reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 5: 61-63.

CLIFTON, P.G., BARNFIELD, A.M.C. y PHILCOX, L. (1989). A behavioural profile of fluoxetine-induced anorexia. *Psychopharmacology*, 97: 89-95.

COHEN, P.S. (1975). The reinforcement value of schedule-induced drinking. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 23: 37-44.

COHEN, P.S. y LOONEY, T.A. (1984) Induction by reinforcer schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 41: 345-353.

- COHEN, P.S. y MENDELSON, J. (1974). Schedule-induced drinking with food, but not ICS, reinforcement. *Behavioral Biology*, 12: 21-29.
- COLOTLA, V.A. y KEEHN, J.D. (1975). Effects of reinforcer-pellet composition on schedule-induced polydipsia with alcohol, water and saccharin. *The Psychological Record*, 25: 91-98.
- DANTZER, R., TERLOUW, C., MORMEDE, P. y LE MOAL, M. (1988). Schedule-induced polydipsia experience decreases plasma corticosterone levels but increases plasma prolactin levels. *Physiology and Behavior*, 43: 275-279.
- DANTZER, R., TERLOUW, C., TAZI, A., KOOLHAAS, J.M., BOHUS, B., KOOB, G.F. y LE MOAL, M. (1988). The propensity for schedule-induced polydipsia is related to differences in conditioned avoidance behaviour and in defense reactions in a defeat test. *Physiology and Behavior*, 43: 269-273.
- DeCAROLIS, N.A., MYRACLE, A., ERBACH, J. GLOWA, J., FLORES, P., RILEY, A.L. (2003). Strain-dependent differences in schedule-induced polydipsia: an assessment in Lewis and Fischer rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 74: 755-763.
- DEVENPORT, L.D. (1978). Schedule-induced polydipsia in rats: adrenocortical and hippocampal modulation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92: 651-660.

DEWS, P.B. Y WENGER, G.R. (1977). Rate-dependency and the effects of amphetamine. En: Thomson, T., Dews, P.B. (Eds). *Advances in behavioral pharmacology*. Vol. 1. Orlando, Florida: Academic Press. pp. 167-227.

DIDRIKSEN, M. y CHRISTENSEN, A.V. (1994). The effects of amphetamine, phencyclidine, dopaminergic antagonists and atypical neuroleptics on schedule-induced polydipsia (SIP) are distinguishable. *Behavioural Pharmacology*, 5: 32-41.

DIDRIKSEN, M., OLSEN, G.M. y CHRISTENSEN, A.V. (1993). Effect of clozapine upon schedule-induced polydipsia (SIP) resembles neither the actions of dopamine D1 nor D2 blockade. *Psychopharmacology*, 113: 250-256.

DOVE, L.D. (1976). Relation between level of food deprivation and rate of schedule-induced attack. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 25: 63-68.

DUNHAM, P.J. (1971). Punishment: method and theory. *Psychological Review*, 78: 58-70.

EVENDEN, J.L. y KO, T. (2005). The psychopharmacology of impulsive behaviour in rats VIII: effects of amphetamine, methylphenidate, and other drugs on responding maintained by a fixed consecutive number avoidance schedule. *Psychopharmacology*, 180: 294-305.

EVENDEN, J.L. y RYAN, C.N. (1996) The pharmacology of impulsive behaviour in rats: the effects of drugs on response choice with varying delays of reinforcement. *Psychopharmacology*, 128: 161-170.

- FALK, J.L. (1961) Production of polydipsia in normal rats by intermittent food schedule. *Science*, 133: 195-196.
- FALK, J.L. (1964). Studies on schedule-induced polydipsia. En Wayner, M.J. (Ed.). *Thirst: First International Symposium on Thirst in the Regulation of Body Water*. New York: Pergamon.
- FALK, J.L. (1966) The motivational properties of schedule-induced polydipsia. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 9: 19-25.
- FALK, J.L. (1966) Schedule-induced polydipsia as a function of fixed-interval length. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 9: 37-39.
- FALK, J.L. (1967). Control of schedule-induced polydipsia: Type, size and spacing of meals. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 10: 199-206.
- FALK, J.L. (1969) Conditions producing psychogenic polydipsia in animals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 157: 569-593.
- FALK, J.L. (1971) The nature and determinants of adjunctive behavior. *Physiology and Behavior*, 6: 577-588.
- FALK, J.L. y KUPFER, A.S. (1998). Adjunctive behavior: Application to the analysis and treatment of behavior problems. En: O'Donohue, W. (Eds.), *Learning and Behavior Therapy* (pp. 334-351). Boston, MA: Allyn and Bacon.

PÉREZ-PADILLA, A. (2008). Análisis farmacológico y conductual del efecto anticastigo de las anfetaminas sobre la conducta inducida por programa, *Tesis Doctoral*.

FELDMAN, R.S., MEYER, J.S. y QUENZER, L.F. (1997). *Principles of Neuropsychopharmacology*. Boston, MA: Sinauer.

FISCHER, R.B. y PORTER, J.H. (1979). Failure to demonstrate schedule-induced polydipsia in the Degu (*Octodon Degus*). *Psychological Reports*, 44: 1276.

FLORES, P. y PELLÓN, R. (1995). Rate-dependency hypothesis and the rate-decreasing effects of d-amphetamine on schedule-induced drinking. *Behaviour Pharmacology*, 6: 16-23.

FLORES, P. y PELLÓN, R. (1997) Effects of d-amphetamine on temporal distributions of schedule-induced polydipsia. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 57: 81-87.

FLORES, P. y PELLÓN, R. (1998) Effects of d-amphetamine, diazepam and buspirone on schedule-induced polydipsia suppressed by response-dependent and response-independent shock. *Behavioural Pharmacology*, 9: 127-135.

FLORES, P. y PELLÓN, R. (2000) Antipunishment effects of diazepam on two levels of suppression of schedule-induced drinking in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 67: 207-214.

FLORES, P. y PELLÓN, R. (2001). Polidipsia inducida por programa: III. Mecanismos neuroendocrinos [Schedule-induced polydipsia: III. Neuroendocrine mechanisms]. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 54: 47-66.

- FLORY, R.K. (1969) Attack behavior as a function of minimum inter-food interval. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 12: 825-828.
- FLORY, R.K. (1971) The control of schedule-induced polydipsia: frequency and magnitude of reinforcement. *Learning and Motivation*, 2: 215-227.
- FLORY, R.K. y LICKFETT, G.G. (1974) Effects of lick-contingent timeout on schedule-induced polydipsia. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 21: 45-55.
- FOREE, D.D., MORETZ, F.H. y McMILLAN, D.E. (1973). Drugs and punished responding: II. *D*-Amphetamine-induced increases in punished responding. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 20: 291-300.
- FREED, W.J. y MENDELSON, J. (1979). Control of drinking-bout magnitude in schedule-induced polydipsia by interpellet-interval duration. *Animal Learning and Behavior*, 7: 489-492.
- GALANTOWICZ, E.P. y KING, G.D. (1975). The effects of three levels of lick-contingent footshock on schedule-induced polydipsia. *The Bulletin of the Psychonomic Society*, 5: 113-116.
- GALIZIO, M. y ALLEN, A.R. (1991) Variable-ratio schedules of timeout from avoidance: effects of *d*-amphetamine and morphine. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 56: 193-203.

PÉREZ-PADILLA, A. (2008). Análisis farmacológico y conductual del efecto anticastigo de las anfetaminas sobre la conducta inducida por programa, *Tesis Doctoral*.

GELLER, I. y SEIFTER, J. (1960). The effects of meprobamate, barbiturates, *d*-amphetamine and promazine on experimentally induced conflict in the rat. *Psychopharmacologia*, 1: 482-492.

GENTRY, W.D. (1968). Fixed-ratio schedule-induced aggression. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 11: 813-817.

GILBERT, R.M. (1974) Ubiquity of schedule-induced polydipsia. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 21: 277-284.

GILBERT, R.M. (1978). Schedule-induced self-administration of drugs. En D.E. Blackman Y D.J. Sanger (eds.): *Contemporary Research in Behavioral Pharmacology* (pp. 289-323). New York. Plenum Press.

GRAY, J.A. (1981) *The Neuropsychology of Anxiety*. Oxford University Press, Oxford.

HAWKINS, T.D., SCHROT, J.F., GITHENS, S.H. Y EVERETT, P.B. (1972). Schedule-induced polydipsia: an analysis of water and alcohol ingestion. En R.M. Gilbert y J.D. Keehn (Eds.), *Schedule Effects: Drugs, Drinking and Aggression* (pp. 95-128). Toronto: University of Toronto Press.

HOGG, S. y DALVI, A. (2004). Acceleration of onset of action in schedule-induced polydipsia: Combinations of SSRI and 5-HT_{1A} and HT_{1B} receptor antagonists. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 77: 69-75.

- HOOKS, M.S., JONES, G.H., JUNCOS, J.L., NEIL, D.B. y JUSTICE, J.B. (1994). Individual differences in schedule-induced and conditioned behaviors. *Behavioral Brain Research*, 60: 199-209.
- INNIS, N.K., REBERG, D., MANN, B., JACOBSON, J. y TURTON, D. (1983). Schedule-induced behavior for food and water: Effects of interval duration. *Behaviour Analysis Letters*, 3: 191-200.
- INNIS, N.K., SIMMELHAG-GRANT, V.L. y STADDON, J.E.R. (1983). Behavior induced by periodic food delivery : The effects of interfood interval. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 39: 309-322.
- JOHANSON, C.E. (1978) Effects of intravenous cocaine, diethylpropion, *d*-amphetamine and perphenazine on responding maintained by food delivery and shock avoidance in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 204: 118-129.
- JOHNSON, L.M., BICKEL, W.K., HIGGINS, S.T. y MORRIS, E.K. (1991). The effects of schedule history and the opportunity for adjunctive responding on behavior during a fixed-interval schedule of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 55: 313-322.
- JONES, G.H., HOOKS, M.S., JUNCOS, J.L. y JUSTICE, J.B. (1994). Effects of cocaine microinjections into the nucleus accumbens and medial prefrontal cortex on schedule-induced behavior: comparison with systemic cocaine administration. *Psychopharmacology*, 115: 375-382.

KACHANOFF, R., LEVEILLE, R., McLELLAND, J.P. y WAYNER, M.J. (1973). Schedule-induced behavior in humans, *Physiology and Behavior*, 11: 395-398.

KATZ, J.L. (1988) Effects of drugs on stimulus control of behavior: III. analysis of effects of pentobarbital and *d*-amphetamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 246: 76-83.

KEEHN, J.D. (1970). Schedule-induced licking and polydipsia. *Psychological Reports*, 26: 155-161.

KEEHN, J.D. y COLOTLA, V.A. (1971). Schedule-induced drinking as a function of interpellet interval. *Psychonomic Science*, 23: 69-71.

KILLEEN, P.R. (1975). On the temporal control of behavior. *Psychological Review*, 82: 89-115.

KILLEEN, P.R., HANSON, S.J. y OOSBORNE, S.R. (1978). Arousal its genesis and manifestation as response rate. *Psychological Review*, 85: 571-581.

KILLEEN, P.R. y SITOMER, M.T. (2003). MPR. *Behavioural Processes*, 62: 49-64.

KING, G.D. (1975). The enhancement of schedule-induced polydipsia by FR-20 and FR-80 lick-contingent shock. *The Bulletin of the Psychonomic Society*, 6: 542-544.

KISSILEFF, H.R. (1969). Food-associated drinking in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 67: 284-300.

- KNUTSON, J.F. y SCHRADER, S.P. (1975). A concurrent assessment of schedule-induced aggression and schedule-induced polydipsia in the rat. *Animal Learning and Behavior*, 3: 16-20.
- KOOB, G.F., RILEY, S.J., SMITH, S.C. y ROBBINS, T.W. (1978). Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi and olfactory tubercle on feeding, locomotor activity and amphetamine anorexia in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92: 917-927.
- KULKOSPY, P.J., MOE, K.E., WOODS, S.C. y RILEY, A.L. (1975). Effects of ventromedial hypothalamic lesions on schedule-induced polydipsia. *Physiological Psychology*, 3: 172-174.
- KUPFERMANN, I. (1991). Hypothalamus and limbic system: motivation. En Kandel, E.R., Schwartz, J.H. y Jessell, T.H. (Eds.). *Principles of neural science*. New York, Elsevier, pp. 750-760.
- KUYCK, K.van, BRAK, K., DAS, J. RIZOPOULOS, D. y NUTTIN, B. (2008). Comparative study of the effects of electrical stimulation in the nucleus accumbens, the mediodorsal thalamic nucleus and the bed nucleus of the stria terminalis in rats with schedule-induced polydipsia. *Brain Research*, 1201: 93-99.
- LAMAS, E. y PELLÓN, R. (1995) Food-deprivation effects on punished schedule-induced drinking in rats. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 64: 47-60.

PÉREZ-PADILLA, A. (2008). Análisis farmacológico y conductual del efecto anticastigo de las anfetaminas sobre la conducta inducida por programa, *Tesis Doctoral*.

LAMAS, E. y PELLÓN, R. (1995) Food-delay duration and the development of schedule-induced polydipsia in rats. *Physiology and Behavior*, 57: 1221-1224.

LAMAS, E. y PELLÓN, R. (1997) Food deprivation and food-delay effects on the development of adjunctive drinking. *Physiology and Behavior*, 61: 153-158.

LAMAS, E. y PELLÓN, R. (1997). Adquisición de polidipsia inducida por programa en ratas con demoras dependientes de los lametones en la presentación de la comida. *Psicología*, 14: 75-97.

LeSAGE, M.G., BYRNE, T. y POLING, A (1996) Effects of d-amphetamine on response acquisition with immediate and delayed reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 66: 349-367

LEVINE, R. y LEVINE, S. (1989). Role of the pituitary-adrenal hormones in the acquisition of schedule-induced polydipsia. *Behavioral Neuroscience*, 103: 621-637.

LEVITSKY, D. y COLLIER, G. (1968). Schedule-induced wheel-running. *Physiology and Behavior*, 3: 571-573.

LÓPEZ-CRESPO, G., RODRÍGUEZ, M., PELLÓN, R. y FLORES, P. (2004) Acquisition of schedule-induced polydipsia by rats in proximity to upcoming food delivery. *Learning and Behavior*, 32(4): 491-499.

- LÓPEZ-GRANCHA, M., LÓPEZ-CRESPO, G., VENERO, C., CAÑADAS, F., SÁNCHEZ-SANTED, F., SANDI, C. y FLORES, P. (2006). Differences in corticosterone level due to interfood interval length: implications for schedule-induced polydipsia. *Hormones and Behavior*, 49: 166-172.
- LU, C.C., TSENG, C.J., WAN, F.J., YIN, T.H. y TUNG, C.S. (1992). Role of locus coeruleus and serotonergic drug actions on schedule-induced polydipsia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 43: 255-261.
- LUCAS, G.A., TIMBERLAKE, W. y GAWLEY, D.J. (1988). Adjunctive behavior of rats under periodic food delivery in a 24-hour environment. *Animal Learning and Behavior*, 16: 19-30.
- MAIER, S.F., ANDERSON, C. y LIEBERMAN, D.A. (1972). Influence of control of shock on subsequent shock-elicited aggression. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 81: 94-100.
- MAIER, S.F. y SELIGMAN, M.E.P. (1976). Learned helplessness: theory and evidence. *Journal of Experimental Psychology (General)*, 105: 3-46.
- MARICQ, A.V., ROBERTS, S. y CHURCH, R.M. (1981) Methamphetamine and time estimation. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 7: 18-30.
- MARTIN, J.R., BALLARD, T.M. y HIGGINS, G.A. (2002). Influence of the 5-HT_{2C} receptor antagonist, SB-242084, in test of anxiety. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 71: 615-625.

MARTIN, J.R., BOS, M., JENCK, F., MOREAU, J., MUTEL, V., SLEIGHT, A.J., WICHMANN, J., ANDREWS, J.S., BERENDSEN, H.H., BROEKKAMP, C.I., RUIGT, G.S., KOHLER, C. y DELFT, A.M. (1998). 5-HT_{2C} receptor agonists: pharmacological characteristics and therapeutic potential. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286: 913-924.

McCAFFREY, R.J., PAVLIK, R.A., HOPPMANN, R.A. y ALLEN, J.D. (1980). A parametric investigation into the generality of schedule-induced polydipsia into the generality of schedule-induced polydipsia to wild-caught Norway and wild-caught Cotton rats. *Physiology and Behavior*, 24: 457-461.

McFARLAND, D.J. y LLOYD, I.H. (1973). Time-shared feeding and drinking. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 25: 48-61.

McKEARNEY, J.W. (1973). Effects of methamphetamine and chlordiazepoxide on schedule-controlled and adjunctive licking in the rat. *Psychopharmacologia*. 30: 375-384.

McKEARNEY, J.W. y BARRETT, J.E. (1975). Punished behavior: Increases in responding after d-amphetamine. *Psychopharmacologia*. 41: 23-26.

McMILLAN, D.E. (1973). Drugs and punished responding: I. Rate-dependent effects under multiple schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 19: 133-145.

MENDELSON, J. y CHILLAG, D. (1970). Schedule-induced air licking in rats. *Physiology and Behavior*, 5: 535-537.

- MENDELSON, J., ZEC, R. y CHILLAG, D. (1971). Schedule dependency of schedule-induced air-licking. *Physiology and Behavior*, 7: 207-210.
- MICZEK, K.A. (1973). Effects of scopolamine, amphetamine and chlordiazepoxide on punishment. *Psychopharmacologia*, 28: 373-389.
- MITTLEMAN, G., BLAHA, C.D. y PHILLIPS, A.G. (1992). Pituitary-adrenal and dopaminergic modulation of schedule-induced polydipsia: behavioral and neurochemical evidence. *Behavioral Neuroscience*, 106: 408-420.
- MITTLEMAN, G., CASTAÑEDA, E., ROBINSON, T.E. y VALENSTEIN, E.S. (1986). The propensity for nonregulatory ingestive behavior is related to differences in dopamine systems behavioral and biochemical evidence. *Behavioral Neuroscience*, 100: 213-220.
- MITTLEMAN, G., FRAY, P.J. y VALENSTEIN, E.S. (1985). Asymmetry in the effects of unilateral 6-OHDA lesions on eating and drinking evoked by hypothalamic stimulation. *Behavioral Brain Research*, 15: 263-267.
- MITTLEMAN, G., JONES, G.H. y ROBBINS, T.W. (1988). Effects of diazepam, FG7142, and Ro 15-1788 on schedule-induced polydipsia and the temporal control of behaviour. *Psychopharmacology*, 94: 103-109.
- MITTLEMAN, G., JONES, G.H. y ROBBINS, T.W. (1988). The relationship between schedule-induced polydipsia and pituitary-adrenal activity: pharmacological and behavioral manipulations. *Behavioral Brain Research*, 28: 315-324.

MITTLEMAN, G., ROSNER, A.I. y SCHAUB, C.I. (1994). Polydipsia and dopamine: behavioural effects of dopamine D1 and D2 receptors agonists and antagonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 271: 638-650.

MITTLEMAN, G. y VALENSTEIN, E.S. (1984). Ingestive behavior evoked by hypothalamic stimulation and schedule-induced polydipsia are related. *Science*, 224: 415-417.

MITTLEMAN, G. y VALENSTEIN, E.S. (1985). Individual differences in non-regulatory ingestive behavior and catecholamine systems. *Brain Research*, 348: 112-117.

MITTLEMAN, G. y VALENSTEIN, E.S. (1986). Unilateral substantia nigra lesions and schedule-induced polydipsia. *Physiology and Behavior*, 36:437-440.

MITTLEMAN, G., VAN BRUNT, C.L. y MATTHEWS, D.B. (2003). Schedule-induced ethanol self-administration in DBA/2J and C57BL/6J mice. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 27: 1-8.

MITTLEMAN, G., WHISHAW, I.Q., JONES, G.H., KOCH, M. y ROBBINS, T.W. (1990). Cortical hippocampal and striatal mediation of schedule-induced behaviors. *Behavioral Neuroscience*, 104: 399-409.

MORAN, G. y RUDOLPH, R.L. (1980) Some effects of lick-contingent delays on the development of schedule-induced polydipsia. *Learning and Motivation*, 11: 366-385.

- OVERMIER, J.B. y SELIGMAN, M.E.P. (1967). Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance learning. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 63: 23-33.
- OVERSHINER, C.D. y LEANDER, J.D. (1999). Schedule-induced polydipsia in rats: effects of antidepressants and coadministration of 5-HT1A antagonists. *Behavioural Pharmacology*, 10: S69.
- PALFAI, T., KUTSCHER, C.L. y SYMONS, J.P. (1971). Schedule-induced polydipsia in the mouse. *Physiology and Behavior*, 6: 461-462.
- PALYA, W.L. (1993). Bipolar control in fixed interfood intervals. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 60: 345-359.
- PELLÓN, R. (1990). Polidipsia inducida por programa: I. Definición y marco conceptual. *Revista de Psicología General y Aplicada*. 43: 313-326.
- PELLÓN, R. (2004). La ley del efecto y la conducta innata. En R. Pellón y A. Huidobro (Eds.), *Inteligencia y Aprendizaje*, (pp. 89-114). Barcelona: Ariel.
- PELLÓN, R., BAYEH, L. y PEREZ-PADILLA, A. (2006). Schedule-induced polydipsia under explicit positive reinforcement. (Meeting). Winter Conference on Animal Learning and Behavior, Winter Park, Colorado (EEUU), 4th-8th February.
- PELLÓN, R. y BLACKMAN, D.E. (1987) Punishment of scheduled-induced drinking in rats by signaled and unsignaled delays in food presentation. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 48: 417-434.

PÉREZ-PADILLA, A. (2008). Análisis farmacológico y conductual del efecto anticastigo de las anfetaminas sobre la conducta inducida por programa, *Tesis Doctoral*.

PELLÓN, R. y BLACKMAN, D.E. (1991) The effects of signalled and unsignalled lick-dependent delays on the development of schedule-induced drinking in rats. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 43B: 39-57.

PELLÓN, R. y BLACKMAN, D.E. (1992) Effects of drugs on the temporal distribution of scheduled-induced polydipsia in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 43: 689-695.

PELLÓN, R. y CASTILLA, J.L. (2000) Punishment of scheduled-induced drinking by lick-dependent delays in food presented at different frequencies. *The Psychological Record*, 50: 141-153.

PELLÓN, R. y FLORES, P. (2007) Psychopharmacology of adjunctive behaviour. En: Beshpalov, A.Y., Zvartau, E.E, Beardsley, P.M., Katz, J.L., (Eds.). *Behavioral pharmacology*. St. Petersburg: Pavlov Medical University Press (en prensa).

PELLÓN, R., FLORES, P. y BLACKMAN, D.E. (1998) Influencias ambientales sobre la conducta inducida por programa [Environmental influences on schedule-induced behaviour]. In: Ardila R, López W, Pérez AM, Quiñones R, Reyes F (eds) *Manual de Análisis Experimental del Comportamiento*. Biblioteca Nueva, Madrid, pp 309-331.

PELLÓN, R., MAS, B. y BLACKMAN, D.E. (1992) Effects of d-amphetamine and of diazepam on non-punished and punished schedule-induced drinking in rats. *Behavioural Pharmacology*, 3: 75-81.

- PELLÓN, R., RUIZ, A., LAMAS, E. y RODRÍGUEZ, C. (2007). Pharmacological analysis of the effects of benzodiazepines on punished schedule-induced polydipsia in rats. *Behavioural Pharmacology*, 18: 81-87.
- PELLÓN, R., RUIZ, A., RODRÍGUEZ, C. y FLORES, P. (2007). Dopaminergic actions of d-amphetamine on schedule-induced polydipsia in rats. *The Psychological Record*, 57: 339-357.
- PENNEY, J. y SCHULL, J. (1977). Functional differentiation of adjunctive drinking and wheel running in rats. *Animal Learning and Behavior*, 5: 272-280.
- PÉREZ, A. y PELLÓN, R. (1998) Effects of drugs on punished schedule-induced drinking by shock delivery or by timeout from food delivery. *Behavioural Pharmacology*, 9: S72.
- PÉREZ-PADILLA, A., y PELLÓN, R. (2003). Amphetamine increases schedule-induced drinking reduced by negative punishment procedures. *Psychopharmacology*, 167: 123-129.
- PÉREZ-PADILLA, A., y PELLÓN, R. (2006). Level of response suppression and amphetamine effects on negatively punished adjunctive licking. *Behavioural Pharmacology*, 17: 43-49.
- PÉREZ-PADILLA, A., y PELLÓN, R. (2007). Behavioural and pharmacological specificity of the effects of drugs on punished schedule-induced polydipsia. *Behavioural Pharmacology*, 18: 681-689.

PÉREZ-PADILLA, A. (2008). Análisis farmacológico y conductual del efecto anticastigo de las anfetaminas sobre la conducta inducida por programa, *Tesis Doctoral*.

PICKAR, D. (1994). Serotonin and dopamine abnormalities in schizophrenia. *Journal of the Clinical Psychiatry*, 12: 10-16.

POLING, A., KRAFFT, K., CHAPMAN, L. y LYON, D. (1980). Polydipsia induced by intermittent delivery of salted liquid foods. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 33: 337-344.

PORTER, J.H., y BRYANT, W.E. (1978). Adjunctive behavior in the Mongolian gerbil. *Physiology and Behavior*, 21: 151-155.

PORTER, J.H., y BRYANT, W.E. (1978). Acquisition of schedule-induced polydipsia in the Mongolian gerbil. *Physiology and Behavior*, 21: 825-827.

PORTER, J.H., SOZER, N.N. y MOESCHI, T.P. (1977). Schedule-induced polydipsia in the Guinea pig. *Physiology and Behavior*, 19: 573-575.

RAMER, O.G. y WILKIE, D.M. (1977). Spaced food but not electrical brain stimulation induces polydipsia and air licking. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 27: 507-514.

RAYFIELD, F., SEGAL, M. y GOLDDIAMOND, I. (1982). Schedule-induced defecation. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 38: 19-34.

REBERG, D. (1980) Reinforcing the occurrence or nonoccurrence of interim drinking. *Animal Learning and Behavior*, 8:120-128.

REBERG, D., MANN, B. e INNIS, N.K. (1977). Superstitious behavior for food and water in the rat. *Physiology and Behavior*, 19: 803-806.

- REID, A.K. y STADDON, J.E.R. (1990) Mechanisms of schedule entrainment. In: Cooper SJ, Dourish CT (eds) Neurobiology of Stereotyped Behavior. Oxford University Press, New York, pp 200-231.
- REUL, J.M. y DE KLOET, E.R. (1985). Two receptors systems for corticosteroids in the brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117: 2505-2511.
- REYNERSE, J.H. (1966). Excessive drinking in the rat as a function of number of meals. *Canadian Journal of Psychology*, 20: 82-86.
- RICHARDS, J.B., SABOL, K.E. y de WIT, H. (1999). Effects of methamphetamine on the adjusting amount procedure, a model of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology*, 146: 432-439.
- RILEY, A.L., WETHERINGTON, C.L., DELAMATER, A.R., PEELE, D.B. y DACANAY, R.J. (1985). The effects of variations in the interpellet interval on wheel running in the rat. *Animal Learning and Behavior*, 13: 201-206.
- ROBBINS, T.W. (1981). Behavioural determinants of drug action: rate-dependency revisited. En: Cooper, S.J. (Eds.). *Theory in psychopharmacology*. Vol. 1. London: Academic Press. pp. 1-63.
- ROBBINS, T.W. y KOOB, G.F. (1980). Selective disruption of displacement behavior by lesions of the mesolimbic dopamine system. *Nature*, 285: 409-412.

ROBBINS, T.W., ROBERTS, D.C.S., KOOB, G.F. (1983). Effects of d-amphetamine and apomorphine upon operant behavior and schedule-induced licking in rats with 6-hydroxydopamine-induced lesions of the nucleus accumbens. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 244: 662-673.

ROBINSON, J.K., FLORY, R.K. y DUNAHOO, C.L. (1990). The effects on schedule-induced attack of covarying meal size and spacing. *Physiology and Behavior*, 47: 259-263.

ROPER, T.J. (1978). Diversity and substitutability of adjunctive activities under fixed-interval schedules of food reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 30: 83-96.

ROPER, T.J. (1981). What is meant by the term “schedule-induced”, and how general is schedule induction? *Animal Learning and Behavior*, 9: 433-440.

ROPER, T.J. y CROSSLAND, G. (1982). Schedule-induced wood-chewing in rats and its dependence on body weight. *Animal Learning and Behavior*, 10: 65-71.

ROPER, T.J., EDWARDS, L. y CROSSLAND, G. (1983). Factors affecting schedule-induced wood-chewing in rats: percentage and rate of reinforcement and operant requirement. *Animal Learning and Behavior*, 11: 35-43.

ROSELLINI, R.A. y BURDETTE, D.R. (1980). Meal size and intermeal interval both regulate schedule-induced water intake in rats. *Animal Learning and Behavior*, 8: 647-652.

- ROSELLINI, R.A. y LASHLEY, R.L. (1982). The opponent-process theory of motivation: VIII. Quantitative and qualitative manipulations of food both modulate adjunctive behavior. *Learning and Motivation*, 13: 222-239.
- RYAN, C.N., EVENDEN, J.L. y PETERSON, M. (1993). Effects of buspirone and ipsapirone on schedule-induced polydipsia: comparison with 8-hydroxy-2-(di-n-propyl-amino)tetralin. *Psychopharmacology*, 112: 34-44.
- SALAMONE, J.D., COUSINS, M.S. y SNYDER, B.J. (1997). Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neurosciences and Biobehavioral Reviews*, 21: 341-359.
- SANGER, D.J. (1977). d-Amphetamine and adjunctive drinking in rats. *Psychopharmacology*, 54: 273-276.
- SANGER, D.J. (1978) The effects of d-amphetamine and scopolamine on drinking induced by a multiple schedule. *Psychopharmacology*, 58: 311-315.
- SANGER, D.J. y BLACKMAN, D.E. (1976). Rate-dependent effects of drugs: a review of the literature. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 4: 73-83.
- SANGER, D.J. y BLACKMAN, D.E. (1976). Effects of diazepam and ripazepam on two measures of adjunctive drinking in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 5: 139-142.

SANGER, D.J. y BLACKMAN, D.E. (1978). The effects of drugs on adjunctive behavior. En: Blackman, D.E. y Sanger, D.J. (Eds.). *Contemporary Research in Behavioral Pharmacology*. (pp 239-287). Plenum Press. New York.

SANGER, D.J. y BLACKMAN, D.E. (1989). Operant behavior and the effects of centrally acting drugs. En: Boulton, A.A., Baker, G.B. y Greenshaw, A.J. (Eds.). *Neuromethods: Vol. 13. Psychopharmacology* (pp. 299-348). Clifton, NJ: Humana Press.

SCHAEFFER, R.W., DIEHL, J.C. y SALZBERG, C.L. (1966). An application of Premack's theory to behaviors associated with a FFI schedule. *Psychonomic Science*, 6: 405-406.

SEGAL, E.F. (1969). The interaction of psychogenic polydipsia with wheel running in rats. *Psychonomic Science*, 14: 141-142.

SEGAL, E.F. y HOLLOWAY, S.H. (1963). Timing behavior in rats with water drinking as a mediator. *Science*, 140: 888-889.

SEGAL, E.F., ODEN, D.L. y DEADWYLER, S.A. (1965). Determinants of polydipsia: IV. Free reinforcement schedules, *Psychonomic Science*, 3: 11-12.

SHANAB, M.E. y PETERSON, J.L. (1969). Polydipsia in the pigeon, *Psychonomic Science*, 15: 51-52.

SMITH, C.P., WOODS-KETTELBERGER, A.T., CORBETT, R., CHESSON, S.M., BORES, G.M., PETKO, W.W., ROEHR, J.E. Y KONGSAMUT, S. (1996). Serotonergic activity of HP 184: Does spontaneous release have a role?. *Neurochemical Research*, 21: 575-583.

SMITH, J.B. y CLARK, F.C. (1975). Effects of d-amphetamine, chlorpromazine, and chlordiazepoxide on intercurrent behavior during spaced responding schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 24: 241-248.

SNODGRASS, S.H. y ALLEN, J.D. (1987). Effect of dopamine agents on schedule- and deprivation-induced drinking in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 27: 463-475.

STADDON, J.E.R. (1977). Schedule-induced behavior. In W.K. Honig and J.E.R. Staddon (Eds.), *Handbook of operant behavior*. New York: Appleton Century Crofts.

STADDON, J.E.R. y SIMMELHAG, V.L. (1971). The « superstitious » experiment : a reexamination of its implications for the principles of adaptive behavior. *Psychological Review*, 78: 3-43.

STEIN, L. (1964). Excessive drinking in the rat: superstitious or thirst?. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 58: 237-242.

STEPHENS, D.N. y VOET, B. (1994). Differential effects of anxiolytic and non-anxiolytic benzodiazepine receptor ligands on performance of a differential reinforcement of low rate (DRL) schedule. *Behavioural Pharmacology*, 5: 4-14.

STÖHR, T., SZURAN, T., WELZL, H., PLISKA, V. FELDON, J. y PRYCE, C.R. (2000). Lewis/Fischer rat strain in endocrine and behavioural responses to environmental challenge. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 67: 809-819.

STRICKER, E.M. y ADAIR, E.R. (1966). Body fluid balance, taste and post-prandial factors in schedule-induced polydipsia. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 62: 449-454.

SYMONS, J.P. y SPROTT, R.S. (1976). Genetic analysis of schedule-induced polydipsia. *Physiology and Behavior*, 17: 837-839.

TAGHZOUTI, K., SIMON, H., TAZI, A., DANTZER, R. y LE MOAL, M. (1985). The effect of 6-OHDA lesions of the lateral septum on schedule-induced polydipsia. *Behavioral Brain Research*, 15: 1-8.

TANG, M., WALLACE, M., SINGER, G. y MACKENZIE, L. (1984). Resistance of schedule-induced behaviours to hippocampal lesions. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 20: 537-541.

TANG, M., WILLIAMS, S.L. y FALK, J.L. (1988). Prior schedule exposure reduces the acquisition of schedule-induced polydipsia. *Physiology and Behavior*, 44: 817-820.

TAYLOR, D.B. y LESTER, P. (1969). Schedule-induced nitrogen drinking in the rat. *Psychonomic Science*, 15: 17-18.

TAZI, A., DANTZER, R., MORMEDE, P y LE MOAL, M. (1986). Pituitary-adrenal correlates of schedule-induced polydipsia and wheel running in rats. *Behavioral Brain Research*, 19: 249-256.

- THOMPSON, D.M. (1964). Escape from SD associated with fixed-ratio reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 7: 1-8.
- TIMBERLAKE, W. (1982). Controls and schedule-induced behavior. *Animal Learning and Behavior*, 10: 535-536.
- TIMBERLAKE, W. (1994). Behavior systems, associationism and Pavlovian conditioning. *Psychonomic Bulletin and Review*, 1: 405-420.
- TIMBERLAKE, W. y LUCAS, G.A. (1990). Behavior systems and learning: From misbehavior to general principles. En: Klein, S.B. y Mowrer, R.R. (Eds.). *Contemporary Learning Theories: Instrumental Conditioning Theory and the Impact of Constraints of Learning* (pp.237-275). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum.
- TODD, K.G., BECK, C.H. y MARTIN-IVERSON, M.T. (1992). Effects of D1 and D2 dopamine antagonists on behavior of polydipsic rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 42: 381-388.
- TUNG, C., WU, W., TSENG, C. y YIN, T. (1994). Effects of amperozide on schedule-induced polydipsia in rats. *European Journal of Pharmacology*, 256: 193-200.
- VILLAREAL, J. (1967) Schedule-induced pica. Ponencia presentada en la Eastern Psychological Association, Boston, MA, Abril 1967.

WADE, T.R., de WIT, H. y RICHARDS, J.B. (2000) Effects of dopaminergic drugs on delayed reward as a measure of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology*, 150: 90-101.

VILLAREAL, J. (1967) Schedule-induced pica. Ponencia presentada en la Eastern Psychological Association, Boston, MA, Abril 1967.

WENGER, G.R., McMILLAN, D.E., MOORE, E. y WILLIAMSON, A.P. (1995) Disruption of temporal discrimination by drugs of abuse: I. unmasking of a color bias. *Behavioural Pharmacology*, 6: 297-310.

WETHERINGTON, C.L. (1982) Is adjunctive behavior a third class of behavior? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 6: 329-350.

WETHERINGTON, C.L. y RILEY, A.L. (1986). Schedule-induced polydipsia: Interactions with wheel running. *Animal Learning and Behavior*, 14: 416-420.

WHITE, J.M. (1985). Schedule-induced wheel-running: Effects of exposure to the schedule. *Physiology and Behavior*, 34: 119-122.

WILSON, S., y SPENCER, W.B. (1975). Schedule-induced polydipsia: Species limitation. *Psychological Reports*, 36: 863-866.

WILLIAMS, A.M. y WHITE, J.M. (1984) The effects of amphetamine and scopolamine on adjunctive drinking and wheel-running in rats. *Psychopharmacology*, 82: 360-367.

- WILLIAMS, S.L., TANG, M. y FALK, J.L. (1992). Prior exposure to a running wheel and scheduled food attenuates polydipsia acquisition. *Physiology and Behavior*, 52: 481-483.
- WOODS, A.T., SMITH, C.P., SZEWCZAK, M.R., DUNN, R.W., CORNFELDT, M y CORBETT, R. (1993). Selective serotonin reuptake inhibitors decrease schedule-induced polydipsia in rats: a potential model for obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology*, 112: 195-198.
- WOODS-KETTELBERGER, A.T., SMITH, C.P., CORBETT, R., SZEWCZAK, M.R., ROEHR, J.E., BORES, G.M., KLEIN, J.T. y KONGSAMUT, S. (1996). Besipirdine (HP 749) reduces schedule-induced polydipsia in rats. *Brain Research Bulletin*, 41: 125-130.
- YOBURN, B.C. y COHEN, P.S. (1979) Assessment of attack and drinking in White King pigeons on response-independent food schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 31: 91-101.
- YOBURN, B.C., COHEN, P.S. y CAMPAGNONI, F.R. (1981) The role of intermittent food in the induction of attack in pigeons. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 36: 101-117.

PÉREZ-PADILLA, A. (2008). Análisis farmacológico y conductual del efecto anticastigo de las anfetaminas sobre la conducta inducida por programa, *Tesis Doctoral*.

...y esto es todo amigos.