

---

# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

---

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS AMBIENTALES

---

CENTRO DE ESTUDIOS E INVESTIGACIONES EN COMPORTAMIENTO



## EVALUACIÓN DE HALOPERIDOL EN UNA SITUACIÓN COMPLEJA DE BÚSQUEDA DE ALIMENTO CON DOS REQUISITOS DE TRASLADO

### TESIS

Que para obtener el grado de  
**MAESTRO EN CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO**  
OPCIÓN ANÁLISIS DE LA CONDUCTA

PRESENTA

**FRANCISCO JUSTINIANO VELASCO ARELLANES**

Director: Dr. Carlos Fernando Aparicio Naranjo

Comité:

Dr. Héctor Martínez Sánchez  
Dr. Julio Agustín Varela Barraza  
Dr. François Tonneau  
Dr. Higinio Jorge Juárez Sánchez

Guadalajara, Jalisco. Diciembre de 2002

1298 RB / 024131  
7369  
67

## AGRADECIMIENTOS

Gracias al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca que me otorgo para realizar la maestría.

Gracias al Centro de Estudios e Investigaciones en Comportamiento por el apoyo económico y de infraestructura para el desarrollo de esta investigación.

Agradezco a mi Tutor, el Dr. Carlos Fernando Aparicio por su entusiasmo y conocimientos que compartió para realizar esta investigación.

Agradezco al comité que evaluó la tesis, los Doctores François Tonneau, Julio Varela Barraza, Higinio Jorge Juárez y Héctor Martínez. Gracias por sus sugerencias.

## DEDICATORIA

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

A mis padres Carlos y Ofelia, gracias por seguir protegiéndome

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

A mis sobrinos, son muchos, pero cada uno de Ustedes esta presente en mí

## ÍNDICE

Resumen.....	2
Introducción.....	3
Planteamiento del problema.....	20
Método.....	24
<u>Sujetos</u> .....	24
<u>Aparatos</u> .....	25
<u>Preparación de la droga</u> .....	26
<u>Procedimiento</u> .....	27
<u>Fase I</u> .....	27
<u>Fase II</u> .....	30
<u>Análisis de datos</u> .....	30
Resultados.....	31
<u>Fase I</u> .....	31
<u>Fase II</u> .....	75
Discusión.....	95
Conclusiones.....	101
Referencias.....	103
Apéndice1.....	111
Apéndice2.....	112

## Resumen

El presente estudio utilizó el paradigma de elección con barrera para evaluar el efecto del haloperidol sobre la ejecución instrumental de seis ratas. La situación de elección tenía ocho alternativas de reforzamiento que proveían comida contingente a la presión de las palancas con un programa concurrente de intervalo aleatorio. Las ratas para trasladarse de una alternativa a otra tuvieron que escalar en diferentes momentos por barreras de 75 y 110 cm de altura. Se tomó como línea base 30 días previos a la administración del haloperidol; después de esto, las ratas recibieron vía intraperitoneal cuatro dosis de este fármaco (0.04, 0.08, 0.16 y 0.24 mg/kg) en un periodo de 12 días consecutivos. Los datos muestran que la ejecución de las ratas se afectó por una combinación de las dosis administradas y la altura de las paredes de la caja (barreras); con el incremento en las dosis y la altura de las paredes, las ratas fueron más selectivas, respondieron e invirtieron más tiempo en las alternativas con más frecuencia de reforzamiento. Los resultados apoyan la noción de que los efectos de los neurolépticos sobre los organismos dependen de las dosis administradas y de la demanda de la tarea instrumental (p. e., Aberman, Ward y Salamone, 1998; Aparicio, 1998; Salamone, Cousins y Bucher, 1994). Por otro lado, los resultados aportan evidencia en contra de la hipótesis anhedónica; ésta a sugerido que al reducirse los niveles de dopamina se elimina el valor reforzante de los estímulos como son la comida, el agua y el sexo. Contrario a este argumento, en el estudio se mostró que las ratas no dejan de presionar palancas para obtener comida ni que "pierdan el interés" por ésta (la ingieren) cuando la obtienen presionando palancas. Asimismo, se muestra que el paradigma de elección con barrera es una herramienta útil para evaluar el efecto de los neurolépticos sobre conductas complejas que involucran búsqueda de alimento.

En 1954 dos jóvenes estudiantes de posgrado, James Olds y Peter Milner de la universidad McGill de Montreal, encontraron que descargas eléctricas moderadas administradas por medio de electrodos en ciertas regiones del cerebro, tenían un efecto de reforzamiento positivo. El hallazgo llevó a otros investigadores a pensar que el proceso de reforzamiento tenía su origen en el cerebro (Ikemoto y Panksepp, 1999; Spanagel y Weiss, 1999).

Rápidamente, la creencia de que el proceso de reforzamiento tenía sus bases neuronales se extendió a otros estímulos reforzantes como son las drogas estimulantes, el agua, la comida y el sexo (Fouriezos y Wise, 1980; German y Bowden, 1974; Hoebel, Monaco, Hernandez, Ausili, Stanley y Lenard, 1983, citados en Salamone, Cousins y Snyder, 1997).

Posteriormente, se descubrió que los niveles de actividad de algunas catecolaminas como la dopamina y la norepinefrina aumentaban cuando los organismos recibían reforzamiento positivo (Pontieri, Tanda y Di Chiara, 1995; Wise y Rompe, 1989, citados en Spanagel y Weiss, 1999). Este hallazgo llevó a los investigadores a pensar que el valor reforzante de los estímulos se relaciona directamente con la actividad de dopamina en el cerebro, en particular, la que ocurre en el Núcleo Accumbens (Ikemoto y Panksepp, 1999; Salamone, Aberman, Sokolowski y Cousins, 1999; Tzschentke, 2001).

Por otro lado, se descubrió que algunas enfermedades psicológicas como las esquizofrenias se correlacionaban con niveles altos de dopamina en el cerebro (Davis, Kahn, Davidson, 1991; Meltzer y Stahl, 1976; Snyder, Banerjee, Yamamura y Greenberg, 1974, citados en Duncan, Sheitman y Lieberman, 1999). Las implicaciones de este descubrimiento para la práctica médica fueron obvias: si se lograba reducir la actividad de dopamina se podrían aliviar estas enfermedades psicológicas. Esto llevó a la elaboración de drogas antagonistas a la dopamina que se diseñaron para ocupar los receptores especializados a ésta y así anular o bloquear la actividad de la misma. Estos fármacos se conocen como



neurolépticos y se caracterizan por actuar en los receptores a la dopamina: D1, D2, D3, D4 y D5 (Harvey y Champe, 1992; Vallone, Picetti y Borrelli, 2000).

No obstante que la administración de neurolépticos ha reducido exitosamente la población de pacientes psiquiátricos hospitalizados. El estudio experimental de los neurolépticos ha reportado efectos colaterales cuyos síntomas son muy similares a los que se observan en pacientes con el mal de Parkinson (Fowler, Liao y Skjoldager, 1990). El mal de Parkinson se debe a que las personas pierden un número considerable de neuronas dopaminérgicas. Este déficit neuronal origina que haya menores cantidades (bajos niveles) de dopamina en el cerebro; la manifestación de la enfermedad se caracteriza por movimientos trémulos de manos y mandíbula, dificultad para iniciar la locomoción y torpeza para ejecutar movimientos finos (Blum, Torch, Lambeng, Nissou, Benabid, Sadoul y Verna, 2001; Carlson, 1982).

Consistentemente con los hallazgos anteriores, en el área de la psicología experimental, se ha encontrado que los fármacos que bloquean la actividad de dopamina (neurolépticos) interfieren sustancialmente con la conducta instrumental mantenida con reforzamiento positivo. Para explicar este efecto se han formulado dos hipótesis: la motriz y la anhedónica (sin-placer) o motivacional. De acuerdo a *la hipótesis motriz*, los neurolépticos al bloquear los receptores de la dopamina afectan el sistema motor impidiendo que los organismos inicien y ejecuten movimientos que conducen a la generación de respuestas instrumentales relacionadas con los reforzadores positivos. Por su parte, *la hipótesis anhedónica* asume que los neurolépticos al bloquear los receptores de la dopamina anulan el valor reforzante de los estímulos; es decir, se supone que los neurolépticos retiran el efecto placentero de estímulos como la comida, el agua y el sexo.

A continuación se hace una reseña del contexto histórico que dio origen a estas dos hipótesis.

## Origen histórico de las hipótesis anhedónica y motriz

La década de los 70 fue un periodo de rápido desarrollo de las neurociencias; en particular, se buscó evaluar los efectos de las catecolaminas sobre la conducta instrumental en situaciones de reforzamiento positivo. Asimismo, la auto-estimulación eléctrica intracraneal fue una de las conductas más investigadas de la época; se pensaba que tanto el estudio de las catecolaminas como el de la auto-estimulación intracraneal podían mostrar importantes resultados para comprender el papel de las áreas cerebrales involucradas en el proceso de reforzamiento (Salamone, Cousins y Snyder, 1997). En este contexto surgió la idea de que los niveles de dopamina en el cerebro eran importantes para la activación del *sistema de recompensa* que permite a los organismos superar obstáculos que se interponen en el medio ambiente para obtener los estímulos "positivos" (Salamone, Aberman, Sokolowski y Cousins, 1999).

Los resultados de los estudios que evalúan los efectos de los neurolépticos en la conducta instrumental han indicado que estos fármacos, al bloquear la actividad de dopamina (se presume, principalmente en el Núcleo Accumbens), impiden o interfieren con las conductas instrumentales que producen el reforzamiento positivo. Por ejemplo, en situaciones de auto-estimulación eléctrica intracraneal la tasa de respuestas decrece en función de los incrementos de las dosis de neurolépticos administradas (Ferrer, Sanguinetti, Vives y Mora, 1983; Hand y Franklin, 1983; Moody y Frank, 1990; Phillips y Fibiger, 1978; Robertson y Mogenson, 1978, citados en Tzschentke, 2001). Resultados similares se han encontrado con la administración de drogas estimulantes como la cocaína (Park, Bari, Jey, Anderson, Spealman, Rowlett y Pierce, 2002; Weissenborn, Deroche, Koob y Weiss, 1966). Todos estos estudios han llevado a la creencia de que los neurolépticos "extinguen" la conducta instrumental mantenida por reforzamiento positivo. Para explicar dicha "extinción" de la conducta instrumental, diversos investigadores han argumentado que:



1) Los neurolépticos eliminan o anulan el valor reforzante de los estímulos como son la estimulación eléctrica intracraneal, las drogas estimulantes, la comida, el agua y el sexo, surgiendo así la hipótesis anhedónica (Fouriezos, Hansson y Wise, 1978; Wise, 1982; Wise, 1985 citados en Berridge y Robinson, 1998).

2) Los neurolépticos, al reducir los niveles de dopamina en los ganglios basales, perturban los movimientos relacionados con la búsqueda e ingesta de los reforzadores primarios como la comida y el agua; este último argumento dio origen a la hipótesis motriz (Salamone, Cousins y Snyder, 1997).

No obstante que las hipótesis motriz y anhedónica han fomentado la investigación dentro de las neurociencias, se han detectado problemas conceptuales y metodológicos que emergen a partir de sus planteamientos iniciales (Salamone, Cousins y Snyder, 1997).

#### **Problemas en los planteamientos de la hipótesis anhedónica**

Una primera objeción a la hipótesis anhedónica es que no hay una semejanza en el comportamiento de los organismos cuando se interfiere el sistema dopaminérgico con la administración de los neurolépticos y el comportamiento que se observa cuando se les retira el reforzamiento positivo, es decir, cuando las respuestas decrecen debido a un procedimiento de extinción operante.

A pesar de que muchos estudios han indicado que los antagonistas a la dopamina tienen efectos sobre la conducta similares a las que se observa en la extinción operante. Se ha mostrado que estas similitudes son superficiales debido a que los neurolépticos, o cualesquiera de las otras técnicas que reducen los niveles de dopamina, no producen los mismos efectos que se observan en dicha extinción (véanse las revisiones de Salamone, Cousins y Snyder, 1997; Salamone y Correa, 2002). Las diferencias básicas en el decremento de respuestas que se observa en la extinción operante y el que se observa en las respuestas instrumentales debido a una intervención del sistema dopaminérgico son las siguientes:

1) La intervención con fármacos (p. e., neurolépticos, 6-hydroxydopamine) induce un estado fisiológico particular (cambios en los niveles normales de la dopamina) que se manifiesta en el decremento de las respuestas instrumentales. En cambio, en la extinción operante el decremento de las respuestas es causado por una operación que implica el retiro de los reforzadores positivos que mantienen a esas respuestas.

2) La hipótesis anhedónica ignora los efectos de los neurolépticos sobre el sistema motriz. Únicamente explica el decremento de las respuestas instrumentales bajo la noción hedonista, argumentando que los animales han perdido "el interés" o "placer" por los estímulos que mantienen su conducta operante; es decir, esta hipótesis separa el aspecto hedónico del aspecto motor.

3) Hay evidencia empírica que muestra que las curvas de las respuestas que decaen en función de la administración de neurolépticos no son comparables con aquellas que se obtienen en la extinción operante. Por ejemplo, las inyecciones de flupethixol directamente en el Núcleo Accumbens no producen el decremento de respuestas instrumentales que se observa en la extinción operante. Bajo el efecto de esta droga los animales al final de la sesión siguen apretando los operandos (Beninger y Ranaldi, 1993). El mismo resultado se ha obtenido cuando se ha aplicado 6-hydroxydopamine en el área ventro tegmental del Nucleo Accumbens (Trevitt, Lyons, Aberman, Carriero, Finn y Salamone, 1997).

Con ratas respondiendo bajo programas de reforzamiento continuo, las reducciones de dopamina en el Núcleo Accumbens no causan decremento en las respuestas instrumentales; por lo tanto, estos resultados no son similares a los que se obtienen cuando se retira el reforzamiento positivo (Hamill, Trevitt, Nowend, Carlson y Salamone, 1999). Además, una reducción de dopamina en el Núcleo Acumbens que ocurre cuando los organismos responden en programas de reforzamiento continuo y de

razón fija causa una tasa lenta de respuesta durante toda la sesión en vez de causar decrementos de respuesta intra-sesión (Aparicio, 1998; McCulloch, Cousins y Salamone, 1993; Salamone, Kurth, McCulloch y Sokolowski y Cousins, 1993).

4) Una extinción de respuestas basada en un procedimiento operante se caracteriza por tener tasas locales altas mezcladas con un decremento gradual de respuestas durante el resto de la sesión. En contraste, cuando se reducen los niveles de dopamina, durante toda la sesión se observan distribuciones de tiempos largos entre respuestas que se reflejan en un espaciamiento de las respuestas; es decir, se observan tasas globales bajas sin explosiones de respuestas (Salamone, Kurth, McCulloch y Sokolowski, 1995).

Otra objeción a la hipótesis anhedónica está relacionada con su planteamiento original. Esta se formuló para explicar únicamente, bajo el efecto de los neurolépticos, los decrementos de respuestas mantenidas por reforzamiento positivo. Los decrementos de respuestas bajo el efecto de los neurolépticos en ejecuciones mantenidas por reforzamiento negativo no pueden ser explicados por la hipótesis anhedónica.

Por otro lado, con técnicas como el uso del voltímetro y la micro-diálisis se ha mostrado que las ejecuciones mantenidas con reforzamiento positivo son acompañadas por incrementos en la liberación de dopamina en el Núcleo Accumbens (McCulloch, Cousins y Salamone, 1993; Salamone, 1996; Salamone, Kurth, McCulloch, Sokolowski y Cousins, 1993). El mismo resultado se ha encontrado en situaciones en donde se programa un alimento aversivo (Salamone, 1994), o cuando el organismo ha sido sometido a una situación estresante (King, Zigmond y Finlay, 1997).

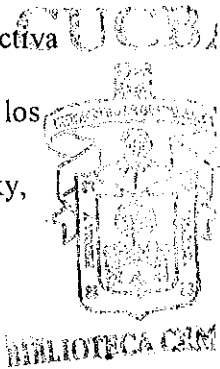
Además, la liberación de dopamina en el Núcleo Accumbens y la actividad neuronal no covarían específicamente con la presentación de reforzadores positivos. Muchos estudios han examinado la actividad dinámica de la dopamina en el Núcleo Accumbens durante la

ejecución de conducta instrumental mantenida con reforzamiento positivo. En general, se ha observado que la liberación de dopamina en el Núcleo Accumbens incrementa cuando los organismos presionan palancas para obtener comida (Kiyatkin y Gratton, 1994; Kosobud y Harris, 1994, citados en Berridge y Robinson, 1998). Sin embargo, otros estudios sugieren que los estímulos positivos por sí mismos no instigan la liberación de dopamina en el Núcleo Accumbens, o un incremento en la actividad neuronal del área ventral tegmental (Salamone, Cousins y Snyder, 1997). Hay evidencia que muestra que el sistema dopaminérgico se activa en niveles más altos con estímulos condicionados que con los estímulos reforzantes que los preceden, comida por ejemplo (Blackburn, Phillips, Jakubovic y Fibiger, 1989; Simansky, Bourbonais y Smith, 1985, citados en Berridge y Robinson, 1998).

Otros hallazgos muestran que durante sesiones instrumentales mantenidas con reforzamiento positivo la actividad de dopamina en el Núcleo Accumbens sólo incrementa durante el periodo de entrenamiento inicial de la tarea, o cuando la presentación de la comida es novedosa o impredecible (Mirenowicz y Schultz, 1994 citados en Spanagel y Weiss, 1999). Además, esto se ha observado con ratas que han sido privadas de comida o de líquidos (Bassareo y Di Chiara, 1997; Wilson, 1995, citados en Spanagel y Weiss, 1999).

Otros estudios indican que si el estímulo positivo se presenta regularmente y sin señal, los animales no emiten respuestas instrumentales (Ljungberg, Apicella y Schultz, 1992, citados en Salamone, Cousins y Snyder, 1997). Estos datos en su conjunto indican que la presentación de comida por sí misma no induce la liberación o actividad neuronal de la dopamina

También existe evidencia de que la actividad de dopamina en el Núcleo Accumbens presenta oscilaciones bifásicas durante el curso de las ejecuciones instrumentales; al inicio de las respuestas instrumentales se caracteriza por un incremento en la actividad de dopamina, pero cuando el organismo empieza a recibir reforzadores (usualmente comida o agua) se



observa un decremento en la actividad neuronal de la dopamina o en su liberación (véanse las revisiones de Salamone 1996; Salamone, Cousins y Snyder, 1997; Salamone y Correa, 2002). Resultados similares se han encontrado en situaciones donde los organismos se auto-administran cocaína (Ito, Dalley, Howes, Robbins y Everitt, 2000; Parsons, Koob y Weiss, 1995).

Una tercera objeción a la hipótesis anhedónica surgió al tratar de explicar el papel del sistema dopaminérgico en la auto-administración de drogas estimulantes. Tradicionalmente, la auto-administración de drogas es el área de investigación en donde el sistema dopaminérgico frecuentemente se ha relacionado con el proceso de reforzamiento. Actualmente existen dudas acerca de si se debe o no involucrar a la dopamina en el Núcleo Accumbens para invocar procesos de reforzamiento basados en estimulación eléctrica intracraneal o con estímulos naturales como la comida, el agua y el sexo (Berridge y Robinson, 1998; Salamone, Cousins y Snyder, 1997; Spanagel y Weiss, 1999).

Se ha mostrado que con reducciones de dopamina en el Núcleo Accumbens se decrementan o anulan drásticamente las respuestas instrumentales que permiten la auto-administración de cocaína (Park, Bari, Jey, Anderson, Spealman, Rowlett y Pierce, 2002; Weissenborn, Deroche, Koob y Weiss, 1966). Sin embargo, una reducción de dopamina en el Núcleo Accumbens tiene poco efecto sobre la conducta de las ratas cuando éstas presionan palancas para obtener comida (Salamone, Wisniecki, Carlson y Correa, 2001; Trevitt, Lyons, Aberman, Carriero, Finn y Salamone, 1997). Por consiguiente, el modelo anhedónico es incorrecto para explicar cambios en el comportamiento en situaciones de reforzamiento que involucran reforzadores naturales como la comida. De hecho, no hay evidencia que indique que la dopamina en el Núcleo Accumbens sea un mediador del efecto reforzante de los estímulos positivos (Berridge y Robinson, 1998; Salamone, Cousins y Snyder, 1997; Spanagel y Weiss, 1999).

## Problemas en los planteamientos de la hipótesis motriz

Muchos trabajos indican que la actividad locomotriz del organismo decrementa cuando se bloquea o reduce la actividad de dopamina en el Núcleo Accumbens (Cousins, Sokolowski y Salamone, 1993; Koob, Riley, Smith y Robbins, 1978; Winn y Robbins, 1985). Sin embargo, otros estudios presentan evidencias que cuestionan la generalidad de la hipótesis motriz. Unos señalan que cuando las neuronas dopaminérgicas han sido removidas de las sinapsis que participan en actos motores, un procedimiento que debería afectar las habilidades del organismo que están relacionadas de manera directa con las salidas motoras (véase la revisión de Tzschentke, 2001), no se ha obtenido evidencia que indique que este procedimiento afecte actos motores específicos (véanse las revisiones de Joel y Weiner, 2000; Salamone, 1996).

Otros estudios han mostrado que las lesiones realizadas en el Núcleo Accumbens no alteran por completo los patrones motores de locomoción (Whishaw y Kornelsen, 1993), y que las reducciones de dopamina en el Núcleo Accumbens no afectan la ingesta de comida o la posibilidad de que los animales obtengan comida utilizando las patas delanteras (Joel y Weiner, 2000; Salamone, Wisniecki, Carlson y Correa, 2001). Además, la interferencia de la dopamina en el Núcleo Accumbens no produce parálisis ni deja déficits motores severos, especialmente cuando actúa en el estriado lateral del Núcleo Accumbens (véanse las revisiones de Salamone, Cousins y Snyder, 1997; Tzschentke, 2001).

Por otro lado, existen datos que muestran que las funciones dopaminérgicas del Núcleo Accumbens difieren de aquellas que tienen lugar en el neostriatum; éste tiene funciones somatosensoriales importantes. Estas diferencias probablemente reflejan la heterogeneidad funcional de las regiones estriales, así como también la organización jerárquica del lóbulo frontal y los circuitos motores de los ganglios basales (véanse las revisiones de Ikemoto y Panksepp, 1999; Joel y Weiner, 2000; Tzschentke, 2001). A pesar de que los resultados anteriores no esclarecen cómo afectan las reducciones de dopamina al

sistema motriz, los organismos en las situaciones experimentales sí muestran impedimentos motores importantes: éstos se manifiestan en una disminución de la actividad de los organismos cuando se dirigen hacia los estímulos positivos (Ikemoto y Panksepp, 1999).

Últimamente, se ha llegado a sugerir que cuando se afecta el sistema motriz, por medio de reducciones en los niveles de dopamina en el Nucleo Accumbens, el organismo para emitir conductas instrumentales *vigorosas* necesita niveles altos de estimulación (estímulos intensos), como son los choques eléctricos en una situación de evitación (Bozarth y Wise, 1981; Tzschentke, 2001) o líquidos con altas concentraciones de azúcar (Berridge y Robinson, 1998). La evidencia presentada por estos estudios parece indicar que la dopamina está involucrada en la coordinación de la *responsividad* conductual (capacidad de los organismos para responder frente a los cambios del ambiente) hacia los estímulos positivos y aversivos (Ikemoto y Panksepp, 1999).

Si estos últimos planteamientos son ciertos, la actividad de dopamina en el Núcleo Accumbens debe regular el nivel de responsividad, pero no la ejecución de actos motores específicos (Ikemoto y Panksepp, 1999; Salamone, Aberman, Sokolowski y Cousins, 1999; Salamone, Cousins y Snyder, 1997; Tzschentke, 2001). Es decir, la relación que se establece entre la liberación de dopamina en el Núcleo Accumbens y la ejecución de movimientos puede no ser directa, es posible que existan otras estructuras que participen indirectamente en la ejecución de actos motores (Ikemoto y Panksepp, 1999; Joel y Weiner, 2000; Salamone, 1992; Salamone, 1996; Tzschentke, 2001). La reducción de dopamina puede alterar las características temporales del movimiento, la probabilidad de que ocurran movimientos espontáneos, y las propiedades de los estímulos que instigan la ejecución de movimientos (Ikemoto y Panksepp, 1999; Overton y Clark, 1997; Salamone, Cousins y Snyder, 1997).

Otros hallazgos han mostrado que las reducciones de dopamina por medio de inyecciones de haloperidol no dañan severa e irreversiblemente la habilidad de las ratas para

presionar palancas, ni sus habilidades para escalar barreras en situaciones experimentales de búsqueda de alimento (p. e., Aparicio, 1998). Estos datos han mostrado que los obstáculos (barreras), que impiden el fácil acceso a las fuentes de reforzamiento, establecen restricciones para que los organismos ejecuten respuestas instrumentales en las alternativas que implican un mayor esfuerzo físico (Aberman, Ward y Salamone, 1998; Aparicio, 1998; Cousins, Wei y Salamone, 1994; Salamone, Cousins y Bucher, 1994).

Se ha mostrado que las reducciones de dopamina en situaciones experimentales que tienen barreras, agregan un costo físico adicional que repercute en la manera en la que los organismos responden cuando se dirigen a la obtención de los reforzadores. Por ejemplo, en situaciones con dos alternativas de elección, un organismo puede comportarse (elegir, presionar las palancas) más en la alternativa que les ofrece menos comida, en comparación a la otra que les ofrece más, si la primera requiere menor esfuerzo físico para obtenerla (Aberman, Ward y Salamone, 1998; Cousins, Atherton, Turner y Salamone, 1996; Cousins y Salamone, 1994; Hamill, Trevitt, Nowend, Carlson y Salamone, 1999; Nowend, Arizzi, Carlson y Salamone, 2001; Salamone, Arizzi, Sandoval, Cervone y Aberman, 2002; Salamone, Cousins y Bucher, 1994; Salamone, Cousins y Snyder, 1997). Por consiguiente, se argumenta que la dopamina en el Núcleo Accumbens participa en el proceso que habilita a los animales a sobreponer los obstáculos que los separan de los estímulos significativos como es la comida (Salamone, Cousins y Snyder, 1997; Salamone y Correa, 2002).



## Preparaciones e hipótesis recientes en el estudio de la relación dopamina-conducta

En el transcurso de casi tres décadas de investigación las hipótesis anhedónica y motriz han sido extensamente citadas para describir los efectos de las reducciones de dopamina (principalmente en Núcleo Accumbens) sobre la conducta de los organismos en situaciones de reforzamiento positivo. No obstante, en repetidas ocasiones se ha puesto en duda la validez de las hipótesis motriz y anhedónica debido a los problemas empíricos y conceptuales que subyacen a cada una de éstas (Berridge y Robinson, 1998; Ikemoto y Panksepp, 1999; Joel y Weiner, 2000; Salamone, Cousins y Bucher, 1994; Salamone, Cousins y Snyder, 1997; Salamone y Correa, 2002; Spanagel y Weiss, 1999).

Para las dos hipótesis hay evidencia empírica a favor y en contra. Los estudios que han puesto énfasis en el aspecto motivacional (descripciones basadas en la hipótesis anhedónica) no han mostrado resultados uniformes, y los que han evaluado cambios en el sistema motor (descripciones basadas en la hipótesis motriz) no han proporcionado suficientes datos para concluir que los neurolépticos tienen un efecto supresor generalizado (Salamone Aberman, Sokolowski y Cousins, 1999). A pesar de esta incertidumbre, los investigadores han comprendido que las reducciones de dopamina no tienen efectos generalizados sobre los sistemas motriz y motivacional. Sus acuerdos son: a) que dañan ciertos elementos de la conducta pero no todos y b) que perturban sistemas complejos de búsqueda de alimento sin alterar las conductas que están cercanas a la obtención e ingesta de alimento (Aparicio, 1998; Ikemoto y Panksepp, 1999; Salamone, Cousins y Snyder, 1997).

Apoyados en los argumentos anteriores, los investigadores han planteado (p. e., véanse las revisiones de Berridge y Robinson, 1998; Ikemoto y Panksepp, 1999; Salamone, Cousins y Snyder, 1997) que los procesos motor y motivacional no son separables; que las reducciones de dopamina, más que manifestar efectos diferentes sobre los sistemas motriz y



motivacional, representan un solapamiento de la actividad funcional de la dopamina en las diferentes áreas cerebrales que comprenden todo el sistema dopaminérgico.

Estos nuevos planteamientos han auspiciado el desarrollo de situaciones experimentales novedosas (p. e., el laberinto T con barreras, el paradigma de elección con barrera). La tendencia de éstas preparaciones es apoyar la noción de que la dopamina tiene un papel importante en las áreas cerebrales de alto orden; las cuales representan áreas de la Corteza Pre Frontal implicadas en la integración sensoriomotora (véanse las revisiones de Ikemoto y Panksepp, 1999; Salamone, Cousins y Snyder, 1997).

Adicionalmente, se han formulado nuevas hipótesis que intentan integrar los hallazgos que se han generado a partir de las hipótesis motriz y anhedónica; a continuación se presentan brevemente dos de ellas.

#### La hipótesis de la *anergia*

La hipótesis de la anergia sugiere que la dopamina "está involucrada en procesos motores y sensoriomotores de alto orden, que son importantes para los aspectos activacionales de la motivación, la distribución de respuestas y la responsividad a los estímulos condicionados" (Salamone, Cousins y Snyder, 1997, página 352). Se argumenta que las reducciones de dopamina afectan el nivel de energía de los organismos y la posibilidad de que éstos se sobrepongan a los obstáculos que el ambiente experimental provee, para acceder a los estímulos reforzantes como son la comida, el agua y el sexo (Salamone, Cousins y Bucher, 1994); es decir, que la deficiencia de dopamina en el cerebro reduce *la energía* que requieren los organismos para ejecutar tareas que demandan niveles de esfuerzo físico muy altos (Salamone, Aberman, Sokolowski y Cousins, 1999).

Si estas nociones se prueban en situaciones de reforzamiento que impliquen tareas con diferentes requerimientos cinéticos y diferentes cualidades de estímulo (p. e., pellas normales y azucaradas), la lógica indica que las reducciones de dopamina afectarían la manera en la que

los organismos distribuyen sus conductas en situaciones de reforzamiento con dos o más alternativas. De hecho, existen experimentos que han probado este argumento (véanse las revisiones de Salamone, Cousins y Bucher, 1994; Salamone, Cousins y Snyder, 1997; Salamone y Correa, 2002).

#### La hipótesis del componente cerebral

Esta hipótesis fue planteada por Ikemoto y colaboradores (p.e. Ikemoto y Panksepp, 1999), en ella se sugiere que la dopamina es parte de *un componente cerebral* que permite a los organismos una rápida orientación hacia las fuentes de eventos novedosos. Se agrega que la dopamina permite extraer el *significado* de las experiencias sensoriales para unificar dentro de una sola clase de eventos a las respuestas exploratorias, de aproximación y de alejamiento hacia los estímulos positivos y aversivos. Se sugiere que las respuestas tienen importancia adaptativa y que la dopamina prepara a los organismos para enfrentar los constantes cambios de estimulación que hay en el ambiente (Ikemoto y Panksepp 1999).

#### **Alteraciones en los niveles de dopamina y sus efectos sobre la conducta**

Existen estudios que han evaluado el efecto de las reducciones de dopamina sobre la conducta de las ratas en situaciones de elección que ofrece dos tipos de alimento, un *alimento preferido* y otro *menos preferido* (Cousins, Sokolowski y Salamone, 1993; Cousins y Salamone, 1994; Salamone, Steinpreis McCullough, Smith, Grebel y Mahan, 1991). La situación estándar ha sido como sigue: el alimento preferido (pellas de 45 mg) estaba disponible de acuerdo a un programa de razón fija (RF5). El alimento menos preferido ha sido purina *chow* de laboratorio; este alimento se ha colocado permanentemente con acceso libre en otro punto de la cámara experimental. Los estudios basados en esta preparación experimental han mostrado que en la línea base las ratas manifiestan preferencia por las pellas de alimento respondiendo regularmente al programa de RF5, y consumen muy poco del alimento menos preferido que está disponible en la caja todo el tiempo.

Con esta preparación Cousins, Sokolowski y Salamone (1993) usando tres grupos de ratas; inyectaron, por medio de una sonda de micro-diálisis, un agente neurotóxico inhibidor de la dopamina (6-hidroxidopamina) directamente en el núcleo accumbens, en el estriado medio y en el estriado ventro lateral. Las ratas a las que se afectó el nivel de dopamina en el Núcleo Accumbens se comportaron de manera diferente que como lo hicieron en línea base; dejaron de responder en el programa de razón fija que proporcionaba pellas y empezaron a consumir grandes cantidades de Purina Chow. Los autores indican que estos resultados se correlacionaron significativamente con una disminución en la actividad locomotora espontánea de las ratas.

Adicionalmente, la reducciones de la dopamina en el estriado medio no afectó significativamente el nivel de las respuestas en el programa de razón asociado con el alimento preferido, ni tampoco afectó el consumo de alimento menos preferido. En contraste, con las reducciones de la dopamina en el estriado ventro lateral disminuyó la conducta de responder al programa de razón fija, así como el consumo de la purina Chow. En esta última condición, las ratas mostraron un marcado déficit en la alimentación dentro de sus casas hogar, e incluso, tuvieron que recibir ayuda para poder mantener sus pesos al ser alimentadas manualmente.

En otros estudios se ha mostrado que la conducta de presionar palancas para obtener alimento está controlada por *factores motivacionales* (Salamone, Cousins y Snyder, 1997). Por ejemplo, si se incrementan los requisitos del programa RF5, decrece la adquisición de la comida que ofrece este programa y aumenta el consumo de la comida menos preferida. Otro estudio indica que si los animales son alimentados antes del experimento se reduce el responder ante el programa RF y que también decrece la ingesta de comida menos preferida (Salamone, Steinpreis McCullough, Smith, Grebel y Mahan, 1991). Dos estudios más han demostrado que los animales, bajo el efecto de supresores del apetito como las anfetaminas y

fenfluramina, dejan de consumir ambos tipos de alimento (Cousins, Wei y Salamone, 1994; Salamone, Arizzi, Sandoval, Cervone y Aberman, 2002).

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

Otros autores (p.e. Heyman, Kinzie y Seiden, 1986) han utilizado procedimientos que permiten identificar de manera sistemática los efectos de los neurolépticos sobre la sensibilidad del organismo al mecanismo del reforzamiento. Con esto se ha evitado que se especule el efecto de estas drogas sobre la motivación del organismo por el alimento. A este respecto, la ecuación de Baum (1974) ha mostrado ser de gran utilidad porque permite estimar cambios en la sensibilidad del organismo al mecanismo del reforzamiento. Este análisis se apoya en el método de los cuadrados mínimos, el cual establece relaciones entre las distribuciones de respuestas (o tiempos asignados) y las distribuciones de los reforzamientos obtenidos.

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

condiciones se incrementó la altura de la barrera en pasos idénticos de 15 cm hasta que ésta llegó a tener una altura de 75 cm. Con cada altura de la barrera y después de que las ratas habían escalado ésta durante 30 días consecutivos, Aparicio evaluó cuatro dosis de haloperidol vía intraperitoneal.

Los resultados mostraron que el tiempo que las ratas dedicaron a presionar las palancas y el tiempo entre sus respuestas consecutivas incrementaron con los aumentos en la dosis de haloperidol. En contraste, el número de veces que las ratas escalaron la barrera para cambiar de un sitio a otro decreció notablemente en función de la altura de la barrera y de las dosis de haloperidol administradas; las ratas permanecieron más tiempo en cada palanca, hicieron más presiones sobre ellas y obtuvieron más reforzadores cuando se les inyectaron altas dosis de haloperidol o cuando tuvieron que escalar la barrera más alta. En general, los datos de Aparicio (1998) indicaron que el haloperidol afectó el sistema motor, pero no encontró evidencia que mostrara que esta droga afectara la motivación de las ratas por la comida.

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

Con cada programa concurrente se evaluaron cuatro dosis de haloperidol. Los resultados mostraron que las presiones de palanca se redujeron con los incrementos en la dosis de haloperidol; sin embargo, los tiempos de los viajes a las palancas y la duración de las visitas en las mismas incrementaron en función de los aumentos en las dosis de haloperidol.

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

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

### **Planteamiento del problema**

Para estudiar el papel de la dopamina en el proceso de reforzamiento, se han utilizado varias técnicas farmacológicas; algunas afectan áreas específicas del cerebro (p. e., Núcleo Accumbens y estriado ventrolateral), otras afectan a todo el sistema dopaminérgico (p. e., inyecciones de neurolépticos vía intraperitoneal). A pesar de que algunas técnicas son más sofisticadas que otras, los estudios que las han utilizado no han descrito con exactitud cómo contribuye la dopamina al funcionamiento fisiológico y conductual de los organismos.

Lo que sabemos de la dopamina se debe a sus correlaciones con algunas enfermedades; por ejemplo, altos niveles de dopamina se presentan con padecimientos como las esquizofrenias; con bajos niveles, el mal de Parkinson y la disquinesia tardía (Vallone, Picetti y Borrelli, 2000).

En el área experimental de la conducta se ha observado que las alteraciones de los niveles de esta catecolamina tienen efectos sobre el proceso de reforzamiento. Se ha observado que cuando se reducen los niveles de dopamina, generalmente con neurolépticos, los animales responden menos a los operandos que proveen el reforzamiento. La

interpretación más gruesa que se ha hecho al respecto indica que las reducciones de dopamina *extinguen* la conducta operante; sin embargo, al igual que en el ámbito médico, las alteraciones que se han observado en la conducta de los organismos no han aclarado el papel funcional de la dopamina.

Las hipótesis anhedónica y motriz han dirigido por décadas los estudios que evalúan el papel de la dopamina en la conducta de los organismos en situaciones de reforzamiento instrumental; han generado un cúmulo de datos que difícilmente pueden tomarse como un cuerpo sólido de evidencias que demuestren que la dopamina es mediadora de las características reforzantes de los estímulos, o que funcione como un catalizador de los movimientos involucrados en el sistema motriz. Como anteriormente fue señalado, muchos de los estudios muestran resultados incompatibles con estas hipótesis y otros más no ofrecen evidencias concluyentes para apoyarlas.

Actualmente, se han propuesto nuevas hipótesis para guiar las investigaciones que evalúan las funciones conductuales de la dopamina; algunas refieren que la dopamina puede estar implicada en la detección de los estímulos ambientales (p. e., véanse los planteamientos de Berridge y Robinson, 1998; Ikemoto y Pankseep, 1999), otras con la activación o la energía que posibilita a los organismos hacer frente a los obstáculos que dificultan la obtención de los estímulos naturales como la comida, el agua y el sexo (p. e., Salamone, Cousins y Bucher, 1994).

A pesar de que las hipótesis actuales se presentan atractivas, es fácil perderse en sus planteamientos. Uno no sabe con exactitud que refieren las expresiones "detección de los estímulos del ambiente, activación, energía". Asimismo, no presentan los criterios formales para que puedan ser probadas en laboratorio. Una hipótesis, debe establecer criterios para que pueda ser falsable a través de la experiencia; adquiere valor empírico cuando se establecen las condiciones experimentales para encontrar un contra-ejemplo. Las hipótesis que no cumplen



estos criterios se presentan como hipótesis existenciales (hipótesis con alta probabilidad de confirmación o verificación, pero que no dicen nada (véase Popper, 1956, página 271).

Respecto a la hipótesis de la anergia, en su planteamiento general, no presenta los criterios formales de adecuación empírica. Esta falta de adecuación emerge a partir de los dos argumentos que la sustentan: a) el primero se formula así, "la dopamina está involucrada en procesos motores y sensoriomotores de alto orden, que son importantes para los aspectos activacionales de la motivación". Este argumento es difícil de probar, para que tuviera validez empírica, debería establecer los criterios experimentales de contrastabilidad (la posibilidad de encontrar un contra-ejemplo), y éstos tendrían que apoyarse en mediciones de la actividad fisiología y conductual de los organismos; b) el segundo argumento indica que "las reducciones de dopamina afectan la manera en que los organismos distribuyen sus conductas". Este último argumento si tiene valor empírico (puede evaluarse experimental), sin embargo, en conjunción con el anterior, nos lleva a otro problema.

El problema es el siguiente: cuando se encuentran datos que muestran que el argumento *b* ocurre, "las reducciones de dopamina afectan la manera en la que los organismos distribuyen sus conductas", se toma como una verificación de lo que se supone acontece a nivel fisiológico en *a*, "la dopamina está involucrada en procesos motores y sensoriomotores de alto orden, que son importantes para los aspectos activacionales de la motivación"; es decir, el argumento *a* no se prueba experimentalmente, sin embargo, si se muestra que en el laboratorio ocurre *b*, éste se utiliza como ejemplo para explicar o sugerir la ocurrencia de *a* (p. e., Aberman, Ward y Salamone, 1998; Cousins, Wei y Salamone, 1994; Salamone Cousins y Bucher, 1994).

Así pues, considerando lo anterior, fue difícil elegir los dos argumentos (*a* y *b*) que subyacen a la hipótesis de la anergia. No obstante, el primer objetivo de la investigación fue

probar el argumento *b* que indica que "las reducciones de dopamina afectan la manera en la que los organismos distribuyen sus conductas en situaciones de reforzamiento". La situación experimental con la que se sometió a prueba el argumento fue el paradigma de elección con barrera; éste es útil para probar el argumento porque se puede variar la frecuencia de reforzamiento y el requisito de traslado (véase el método).

Además, el paradigma de elección con barrera tiene la ventaja de ofrecer alternativas de reforzamiento que son comparables en términos de las contingencias que estas preparan. Cada alternativa difiere en la densidad de reforzamiento. Sin embargo, para que la comida sea adquirida en cualesquiera de las alternativas, los animales tienen que ejecutar una sola clase de respuestas instrumentales (presionar palancas). Esta igualdad en contingencias no la ofrece una situación de elección que demanda dos tareas distintas al organismo; por ejemplo, una alternativa de reforzamiento que provee comida cuando se presiona una palanca y otra donde el alimento está disponible libremente (p. e., Cousins, Sokolowsky y Salamone, 1993).

Un segundo objetivo fue extender los hallazgos de Aparicio (1998; 1999) a una situación de elección compleja que incluye ocho alternativas de respuesta y diferentes requisitos de traslado. Esto es importante porque no se ha evaluado el efecto de los neurolépticos en una situación compleja en la cual el organismo tenga que comportarse escalando barreras para buscar comida en varias alternativas simultáneamente disponibles. Asimismo, es importante evaluar el efecto del haloperidol en una situación con ocho alternativas ya que en una situación con dos alternativas el número de cambios entre una palanca a otra es restringida; esto se debe a que los animales una vez que visitan una de las alternativas únicamente pueden dirigirse a la segunda alternativa disponible, y por lo tanto el número de cambios en las dos alternativas se vuelve uniforme.

En el estudio utilizamos una intervención general (vía intraperitoneal) para alterar los niveles de dopamina, esto por las siguientes razones: a pesar de que hay evidencia que

muestra que las reducciones de dopamina afectan el proceso de reforzamiento, el desacuerdo entre los investigadores se origina al explicar cómo sucede esta afectación. No hay evidencia que comprometa seriamente a una de las áreas del cerebro (p. e., Núcleo Accumbens, estriado ventro lateral) en la relación dopamina-conducta.

Ahora bien, si tomamos como válido el argumento "la dopamina está involucrada en el proceso de reforzamiento", independientemente de la técnica utilizada y del grado con que se afecten los niveles de dopamina, las preparaciones experimentales que se utilizan en el análisis experimental deben mostrar indicios de cómo las alteraciones de dopamina afectan a la conducta de los organismos en situaciones de reforzamiento.

Así pues, para intervenir sobre el sistema dopaminérgico es suficiente aplicar neurolepticos vía intraperitoneal; ésta técnica, en una situación de elección debe mostrar alteraciones en la conducta de los organismos, específicamente, afectando la manera en la que los estos distribuyen sus conductas en las alternativas de reforzamiento. En el presente estudio se esperaba que las ratas dejaran de comportarse en algunas alternativas a medida que incrementaba la dosis de haloperidol y la altura de las paredes de la caja experimental. Así también, que las ratas fueran más eficientes cuando visitaban las alternativas de reforzamiento.

## **Método**

### Sujetos

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

## Aparatos

El paradigma de elección con barrera (Aparicio, 1998, 1999; Aparicio y Cabrera, 2001) se utilizó para variar sistemáticamente la distancia de recorrido (viaje) entre ocho alternativas de respuesta que al ser arregladas en pares tomaron la forma de una cruz de  $1.16 \text{ m}^2$  (véase la Figura 1A). Las paredes, en cada uno de los brazos de la cruz, podían tener una altura de 75 o de 110 cm. El piso central de la caja de  $39 \text{ cm}^2$  constituía el punto de elección y servía para unir las paredes de la cruz, quedando a 75 ó a 110 cm de altura (según la fase experimental).

Con ayuda de material de malla de alambre, en el piso central de la caja se construyeron ocho túneles de 19 cm de largo, 9 cm de ancho y 9 cm de altura. Los túneles arreglados por pares se alinearon en el piso central de acuerdo a los cuatro brazos de la cruz para permitir el acceso a ocho áreas de reforzamiento que medían 35 cm de largo por 20 cm de ancho. En cada una de las paredes frontales de estas áreas se montaron dos palancas retráctiles (MED ENV-112) que requerían de una fuerza aproximada de 0.2 N para ser operadas.

Arriba de cada palanca, a 4 cm de altura, se montó una luz-estímulo de 24-V DC. Así, en cada brazo de la cruz dos palancas estaban separados por una pared de malla de alambre de 35 cm de largo por 75 cm ó 110 cm de altura (según la altura de las otras paredes). En cada brazo de la cruz, una apertura de 3 cm de ancho y 5 cm de alto, en la parte inferior de la pared que separaba las palancas, permitía a las ratas obtener comida (pellas de 45 mg, PJ Noyes Co.) desde el área izquierda o derecha de reforzamiento. La programación de todos los eventos de estímulo y la recolección de los datos se hicieron con la ayuda de una computadora PC (Dell 386) programada en Turbo Pascal y conectada a una interface (John Bell Electronics).

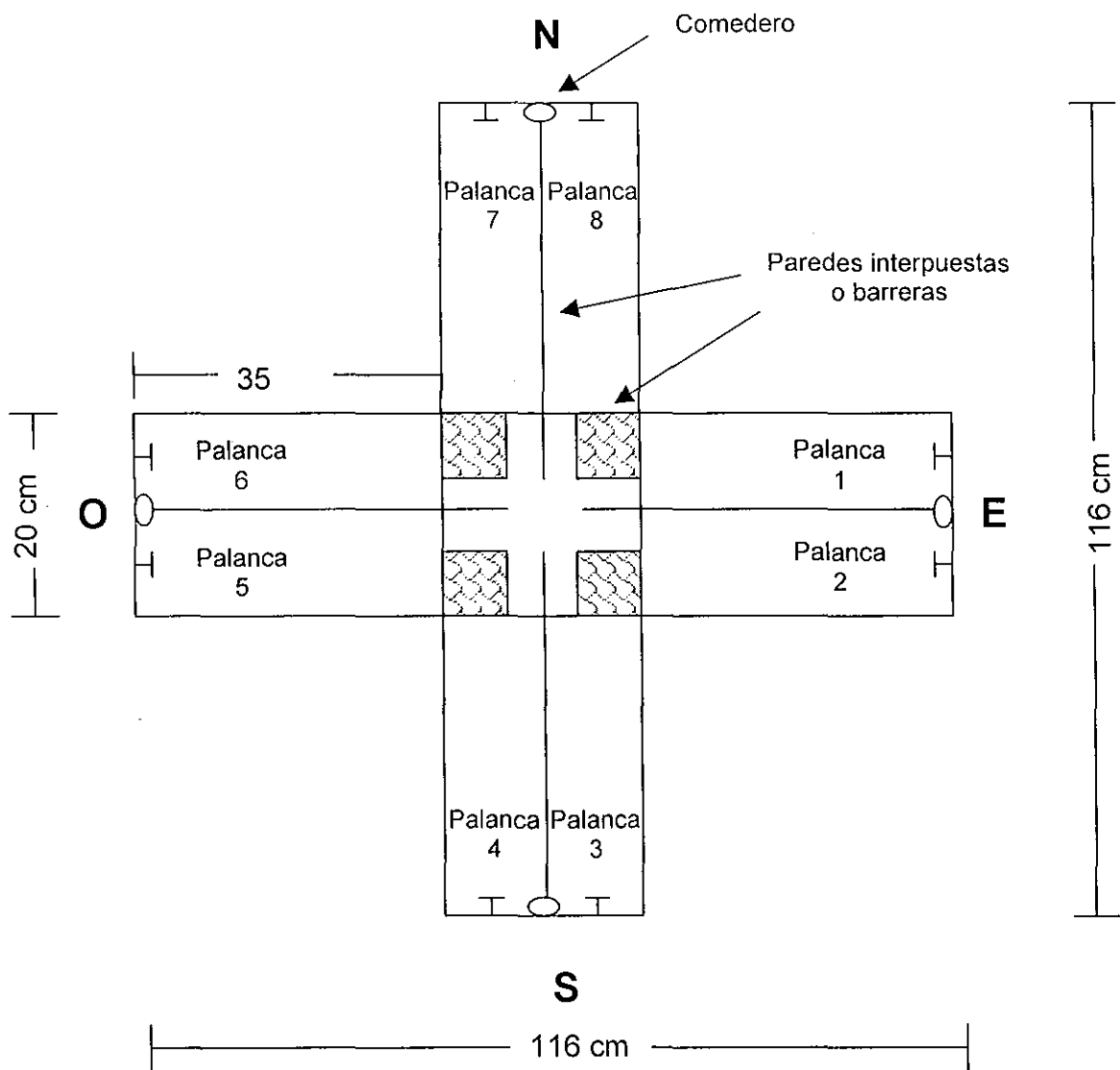


Figura 1A. Caja experimental con ocho palancas. En cada brazo de la caja (cruz) se encuentra una letra que indica el punto cardinal de acuerdo a la orientación en el cuarto experimental.

### Preparación de la droga

En una balanza analítica se pesaron cuatro porciones de haloperidol (0.0024, 0.0048, 0.0096 y 0.0144 g) y cuatro porciones de ácido tartárico como soluto (0.00096, 0.00192, 0.00384 y 0.00576 g). Las cuatro porciones de haloperidol se mezclaron con las cuatro porciones de ácido tartárico, respectivamente, y fueron vertidas en 60 ml de solución salina (baño maría a

una temperatura promedio de 40°C por 30 minutos con agitación magnética constante), con lo que se obtuvieron las siguientes concentraciones de haloperidol: 0.04, 0.08, 0.16 y 0.24 mg/ml. Durante todo el experimento las concentraciones de haloperidol se almacenaron en frascos estériles de color ámbar completamente herméticos y se mantuvieron en refrigeración.

### Procedimiento

#### Fase I.

Con todas las paredes de la situación experimental y el piso central de la misma a una altura de 75 cm, en las ocho palancas se programó un reforzamiento continuo que se mantuvo en operación hasta que las ratas respondieron consistentemente en todas las palancas. Después de esto, el reforzamiento continuo se sustituyó por un programa de intervalo variable 20 segundos (IV 20) que permaneció vigente por cinco sesiones consecutivas de una hora cada una. A partir de la sexta sesión, el valor del IV se cambió de 20 a 200 segundos (IV 200), permaneciendo así por cinco sesiones más de la misma duración. Al finalizar esto, el experimento propiamente dicho dio inicio.

Todas las sesiones (que duraron una hora y se realizaron de lunes a domingo), iniciaban con las palancas operativas insertadas dentro de las ocho áreas de reforzamiento y las luces arriba de éstas encendidas. Las presiones en las ocho palancas se reforzaron con comida (pellas de 45 mg) de acuerdo a un programa concurrente con ocho componentes de intervalo aleatorio (IA). Para variar la densidad de comida en las palancas de la 1 a la 8, para cada palanca respectivamente, los programas de IA tomaron los siguientes valores: 300, 600, 800, 400, 500, 1000, 1400, 700 segundos.

Los valores de los IA que se asignaron en las palancas 1-8 representan el promedio de 100 intervalos que la computadora utilizó para asignar la disponibilidad del reforzamiento dependiente de la respuesta de presionar en las palancas. Los IA se mantuvieron en las palancas por 30 sesiones consecutivas, después de esto, en un periodo de 12 días consecutivos

se evaluaron las cuatro dosis de haloperidol (0.04, 0.08, 0.16 y 0.24 mg/kg, vía intraperitoneal). Los días 1, 4, 7 y 10 fueron normales en los que no se les inyectó ninguna solución a los animales; los días 2, 5, 8 y 11 fueron de vehículo en los cuales una solución salina (mg/kg) se les inyectó a las ratas 45 minutos antes de la sesión experimental para estimar el posible efecto aversivo de la inyección. Finalmente, los días 3, 6, 9 y 12 fueron de droga en los que se evaluaron 0.04, 0.08, 0.16 y 0.24 mg/kg dosis de haloperidol, respectivamente. Las dosis se administraron 45 minutos antes de que iniciaran las sesiones experimentales.

Cuando se terminó este primer periodo (posición inicial), de evaluación de la droga, todos los valores de los IA se *rotaron* 90 grados en sentido de las manecillas del reloj. De esta manera, los valores de los IA que estaban en las palancas 1 y 2 pasaron a las palancas 3 y 4; los que estaban en la 3 y la 4 pasaron a las palancas 5 y 6, y así sucesivamente hasta que los IA de las palancas 7 y 8 pasaron a las palancas 1 y 2 (véase la Figura 1B). Los valores de los IA en sus nuevas posiciones permanecieron vigentes por 30 sesiones consecutivas al final de las cuales se volvió a evaluar la droga de acuerdo al mismo programa de administración arriba descrito. Este procedimiento se repitió hasta que todos los valores de los IA rotaron en todas las palancas (270 grados). En cada rotación los programas IA permanecieron 30 días consecutivos; después de cada una de estas se evaluaron en 12 días las cuatro dosis de haloperidol. El experimento se realizó en un año (365 días).

Los valores de los programas IA se rotaron en la Fase I con el fin de considerar las posiciones de los programas IA como una medida de control experimental. Por motivos de tiempo y vejez de los sujetos experimentales no consideramos como necesaria esta medida con la altura de 110 cm (Fase II).

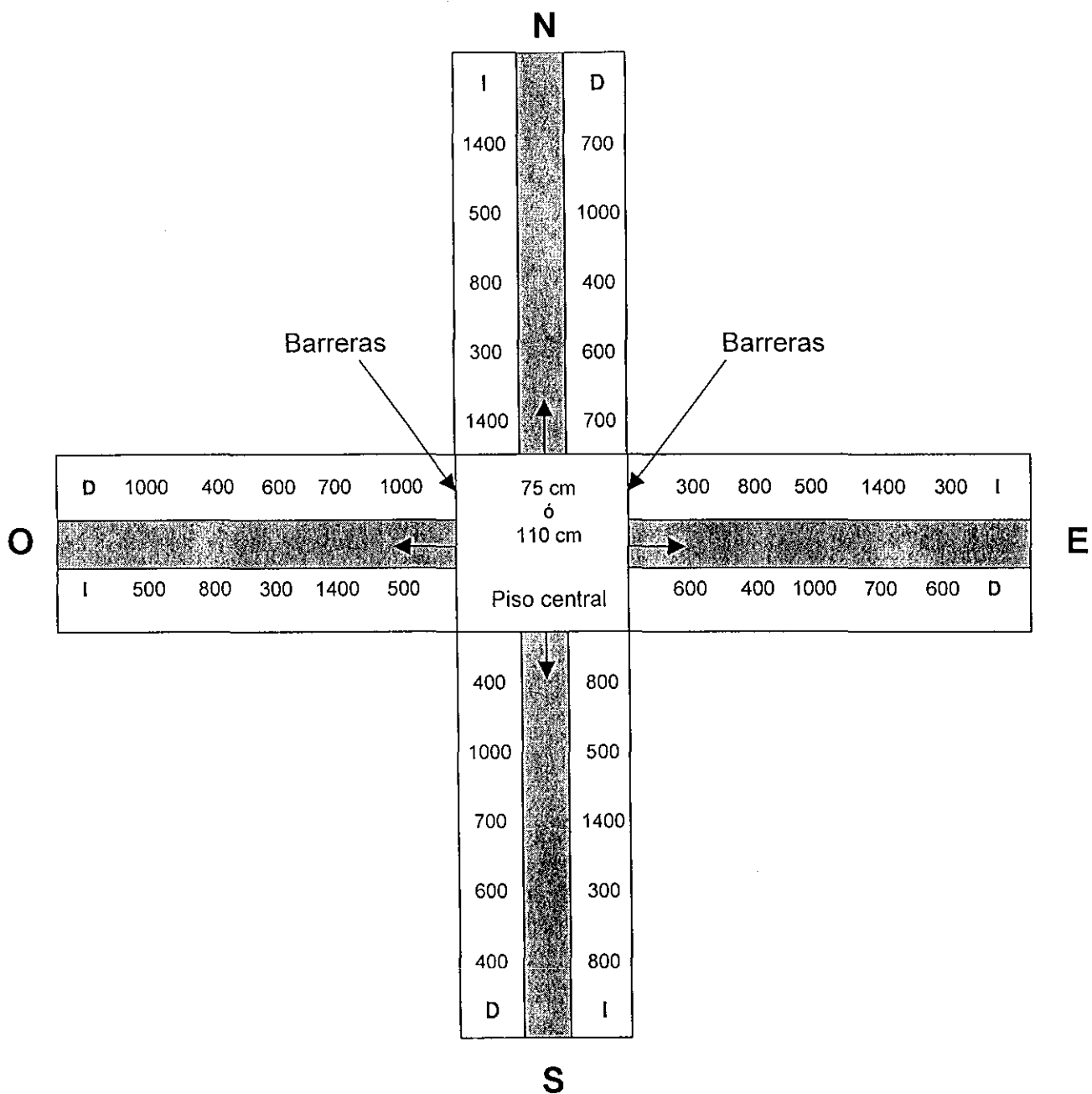


Figura 1B. Caja experimental. Se presenta el orden asignado a los programas de intervalo aleatorio en las ocho alternativas.



## Fase II.

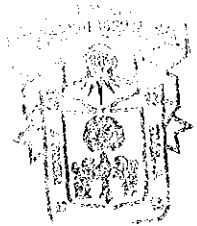
Inmediatamente a la conclusión de la Fase I, la altura de todas las paredes de la caja experimental, así como el piso central de la misma, se elevaron de 75 a 110 cm de altura; esto se logró adicionando bloques de madera y paredes de malla de alambre que se montaron encima de las ya existentes. Los valores de los IA volvieron a su posición inicial, permaneciendo en las palancas de la 1 a la 8 por 30 días consecutivos. Después de esto, a las ratas se les volvieron a inyectar las cuatro dosis de haloperidol de acuerdo al mismo periodo de 12 días consecutivos.

### Análisis de datos

En cada palanca se registraron las siguientes medidas: el número de presiones (respuestas), el número total de reforzadores (pellas de alimento) obtenidos, el número de visitas, el tiempo de permanencia (duración de la visita) y el tiempo de traslado de una palanca a cualesquiera de las otras siete disponibles (duración del traslado). Se consideró como una visita cuando las ratas presionaban por primera vez la palanca. La duración de la visita consideró el tiempo a partir de la primer respuesta hasta la última presión en la misma palanca. La duración del traslado fue el tiempo que transcurrió desde la última presión registrada en una palanca hasta la primera presión en cualesquiera de las otras palancas disponibles.

Para cada rata, una vez computados los valores de las medidas anteriores en los 12 días consecutivos en que se evaluó la droga, se promediaron por separado los valores obtenidos en los días considerados como normales y de vehículo; esto último con la finalidad de que se pudieran graficar en un solo punto las variables dependientes en función de la condición experimental (días normales, de vehículo, y 0.04, 0.08, 0.16 y 0.24 mg/kg de haloperidol). Finalmente, con estos cálculos se sacó la mediana de las ejecuciones de las seis ratas.

## Resultados



### Fase I

Nota: para facilitar la comprensión de los datos, debido al número de figuras, en cada bloque de resultados se hace una discusión parcial. La discusión general se presenta al final de esta sección.

Con paredes de 75 cm de altura separando palancas y brazos en la caja, el número de respuestas en las palancas, el número de visitas, la duración de las visitas, la duración de traslado de un lugar a otro y el número de reforzadores obtenidos se graficaron en las figuras 1 a 25 en función de la condición experimental (días normales, de vehículo y de droga). Cada figura tiene ocho paneles en donde aparece anotado el número de palanca y el valor del programa de intervalo aleatorio (IA) que se le asignó. Para facilitar la localización de las palancas en la situación experimental, en medio de cada par de paneles aparece una letra (E, S, O ó N) que representa el punto cardinal correspondiente a la orientación de la caja en el cuarto experimental. Los diferentes símbolos conectados por líneas delgadas representan los datos de los individuos; los datos de las medianas del grupo aparecen con líneas gruesas conectando círculos oscuros.

En general, las figuras 1 a la 4 muestran que las ratas respondieron más en las palancas que proporcionaron reforzamiento con mayor frecuencia (300, 400, 500 y 600 segundos) que en aquellas que lo hicieron con menor frecuencia (700, 800, 1000 y 1400 segundos), esto independientemente de la rotación de los programas y de su ubicación en la caja. La única excepción a este resultado se muestra en la Figura 1 (paneles superiores) en donde las ratas respondieron más en la palanca que proporcionó reforzamiento con menor frecuencia (P2, 600 s) que en aquella que lo hizo con mayor frecuencia (P1, 300 s). En todas las posiciones que tomaron los programas (inicio y rotaciones 1-3), tanto para los individuos como para las

medianas del grupo, las curvas de dosis muestran que el número de respuestas decreció en función del aumento en la dosis de haloperidol.

Una comparación de las condiciones normal y de vehículo con aquellas en donde se administraron las dosis de haloperidol más bajas (0.04 y 0.08 mg/kg), reveló que en estas condiciones los niveles de respuesta o no cambiaron, o bien incrementaron ligeramente (vea las Figuras 1 a la 4). Este hallazgo, que ya ha sido reportado en previos estudios, probablemente indica una reacción reguladora del sistema dopaminérgico que ante la presencia de dosis bajas de neurolépticos responde facilitando la actividad de los organismos (véase la revisión de Berridge y Robinson, 1998).

Adicionalmente, las Figuras 1 a la 4 muestran que en la mayoría de los sujetos y a través de las rotaciones de los programas de IA, las dosis más altas de haloperidol (0.16 y 0.24 mg/kg) ocasionaron decrementos en las presiones de palancas que alcanzaron niveles bajos cercanos a cero. Este último resultado es importante porque muestra que el supuesto efecto supresor generalizado, que se afirma tienen los neurolépticos, no se observó en todas las palancas ni a través de las diferentes rotaciones.

INICIAL: GRUPO 75cm

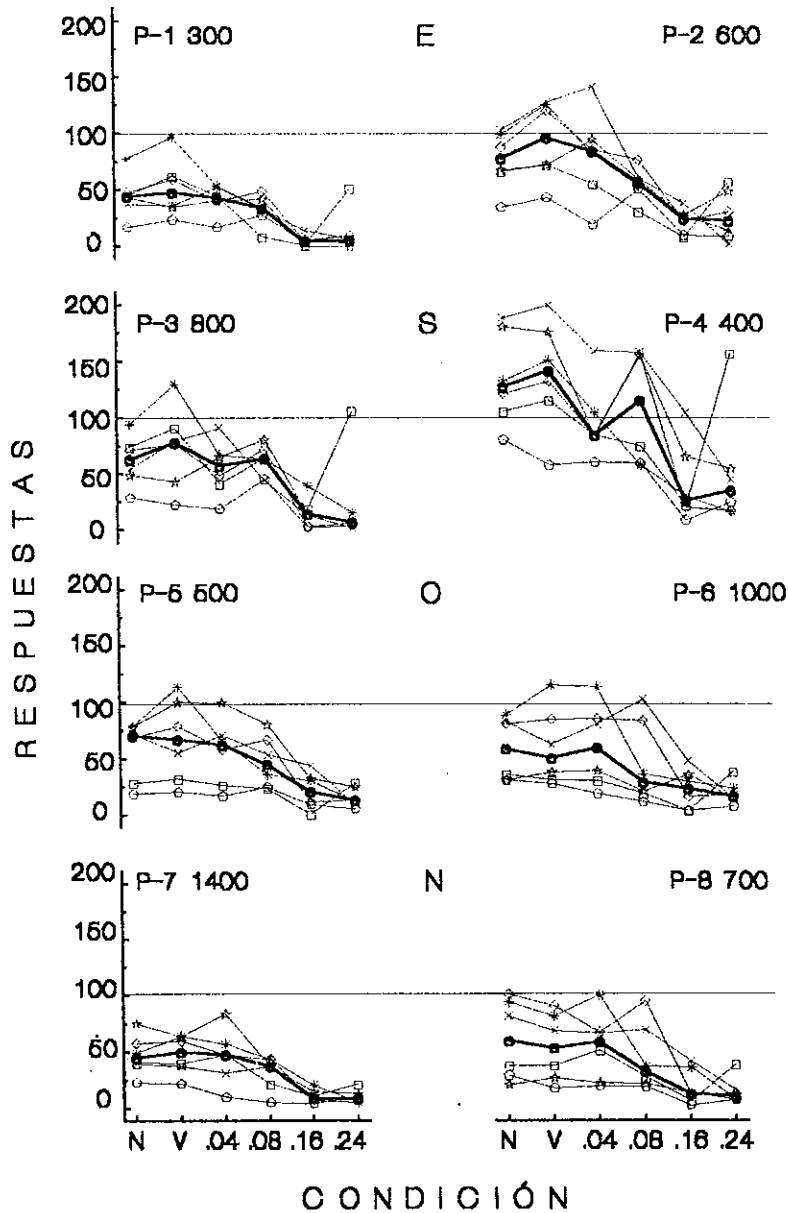


Figura 1. Para la posición inicial de programas de IA, se presenta el número de respuestas en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. La anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

ROTACIÓN 1: GRUPO 75cm

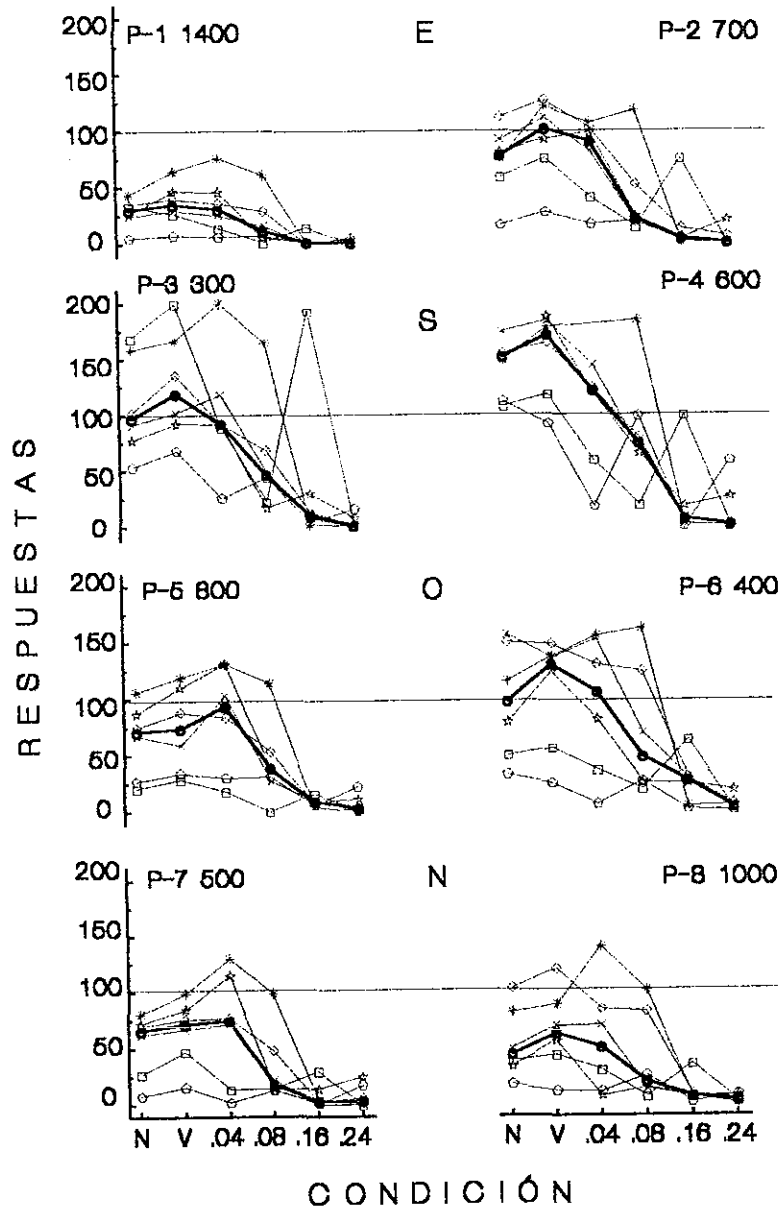


Figura 2. Para la primera rotación de programas de IA, se presenta el número de respuestas en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. Las anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

ROTACIÓN 2: GRUPO 75cm

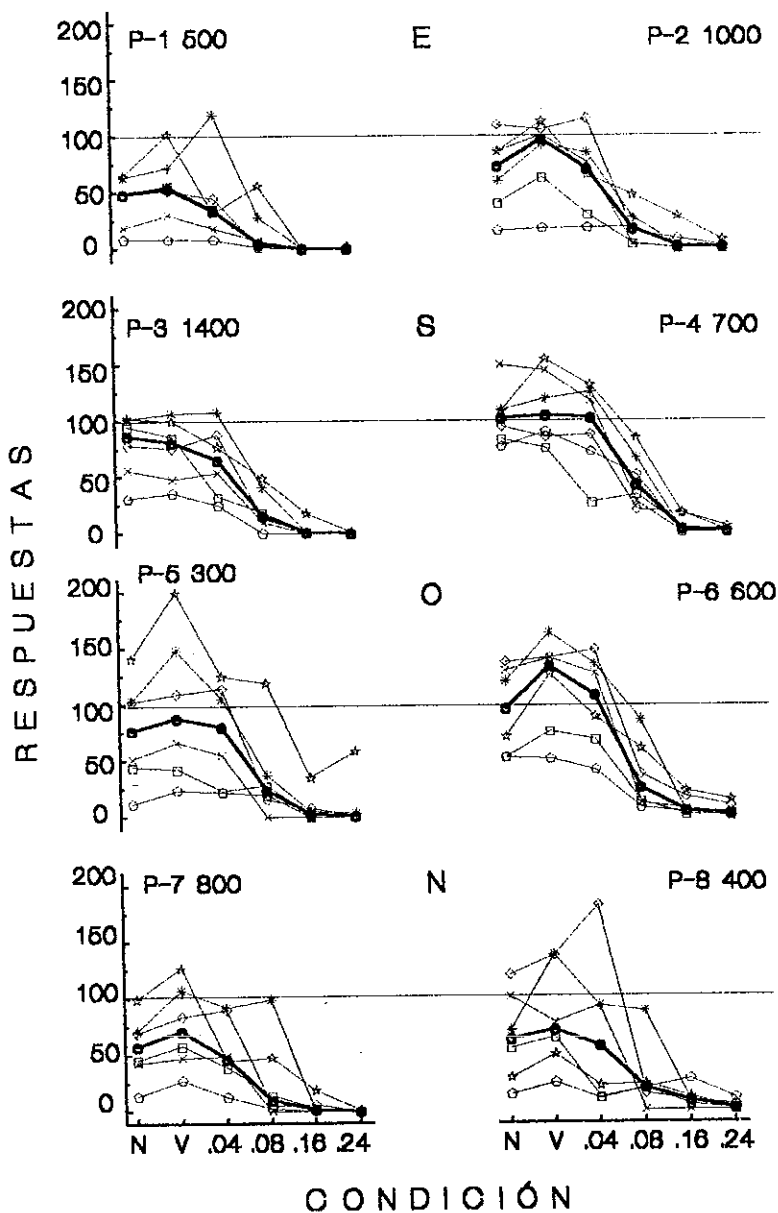


Figura 3. Para la segunda rotación de programas de IA, se presenta el número de respuestas en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. La anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

ROTACIÓN 3: GRUPO 75cm

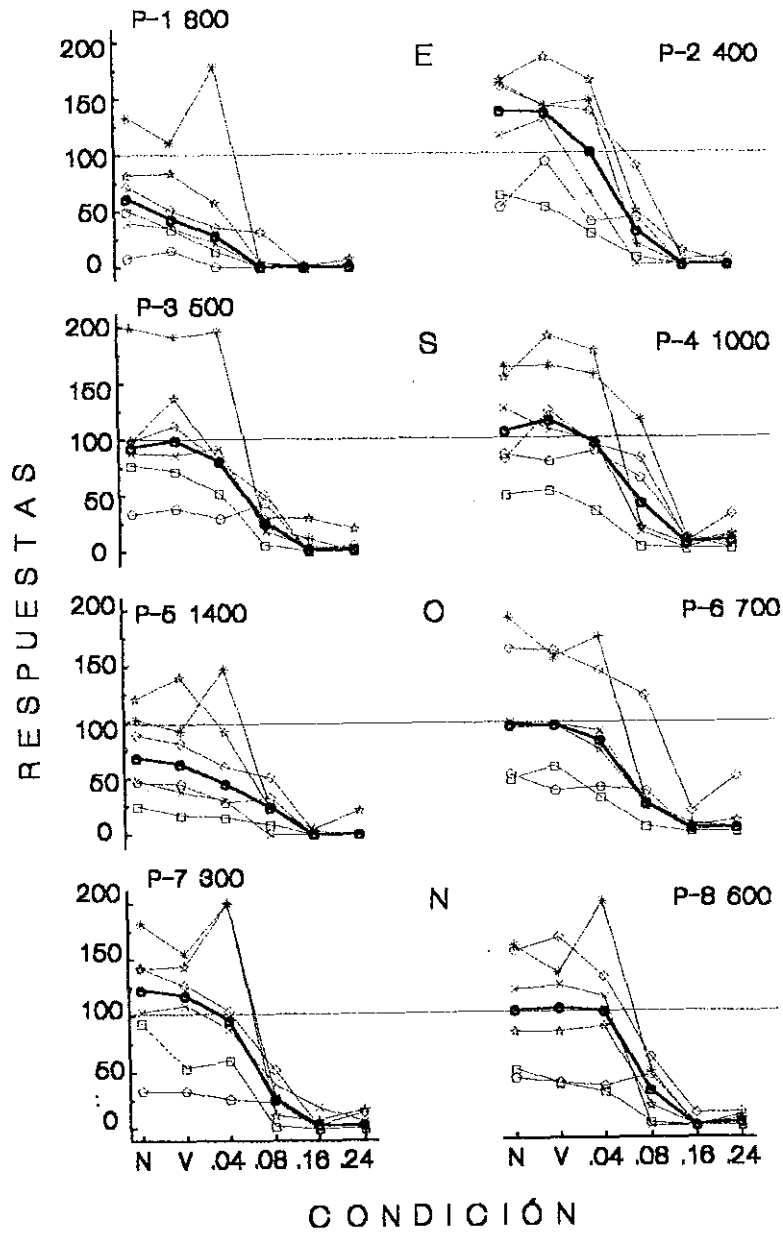


Figura 4. Para la tercera rotación de programas de IA, se presenta el número de respuestas en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. La anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

Para cada individuo y la mediana del grupo, las Figuras 5 a la 8 muestran que el número de visitas a las palancas decreció en función del aumento en la dosis de haloperidol. En general, las palancas asociadas a la frecuencia más alta de reforzamiento (300, 400, 500 y 600 segundos) registraron el mayor número de visitas; sin embargo, en la primera rotación de los programas de IA (Figura 6) se notan excepciones a este resultado: por ejemplo, la palanca 4 con un IA de 600 s registró más visitas que la palanca 6 con un IA de 400 s, y la palanca 5 con un IA de 800 s registró más visitas que las palancas 6 (IA 400 s), 7 (IA 500 s) y 2 (IA 700 s). Lo cual sugiere que la rotación 1 no fue discriminada por las ratas que visitaron las palancas con la misma frecuencia que lo hicieron en la posición inicial de los programas de IA.

Una comparación de días normales y de vehículo con las dosis más bajas de haloperidol (0.04 y 0.08 mg/kg), reveló que con la posición inicial (Figura 5) de los programas el número de visitas a las palancas no cambió, o se incrementó ligeramente; sin embargo, con las mismas dosis se observan decrementos en el número de visitas en las tres rotaciones de los programas de reforzamiento (vea Figuras 6, 7 y 8). En la posición inicial (Figura 5), en ninguna palanca hubo niveles de cero visitas con las dosis más altas de la droga (0.16 y 0.24 mg/kg); aun cuando se registraron muy pocas visitas a las palancas las ratas no dejaron de asistir a ellas.



INICIAL: GRUPO 75cm

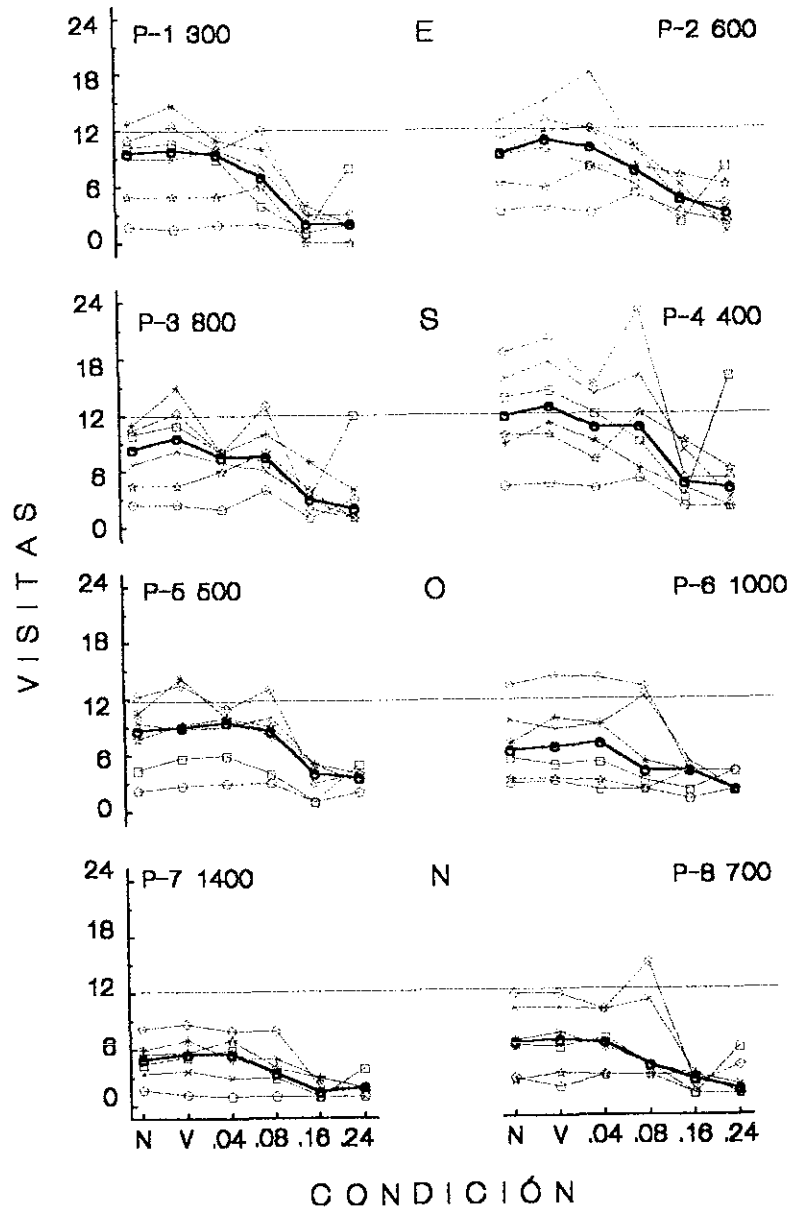


Figura 5. Para la posición inicial de programas de IA, se presenta el número de visitas en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. La anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

ROTACIÓN 1: GRUPO 75cm

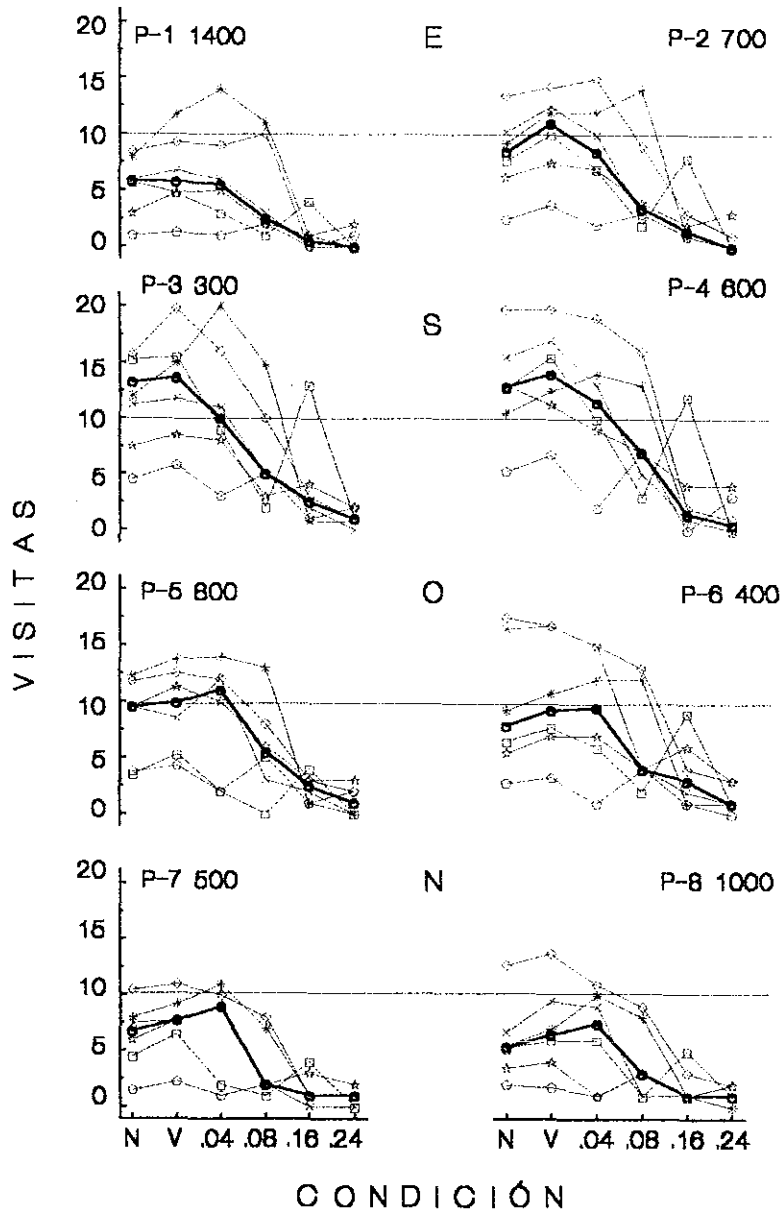


Figura 6. Para la primera rotación de programas de IA, se presenta el número de visitas en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. Las anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

ROTACIÓN 2: GRUPO 75cm

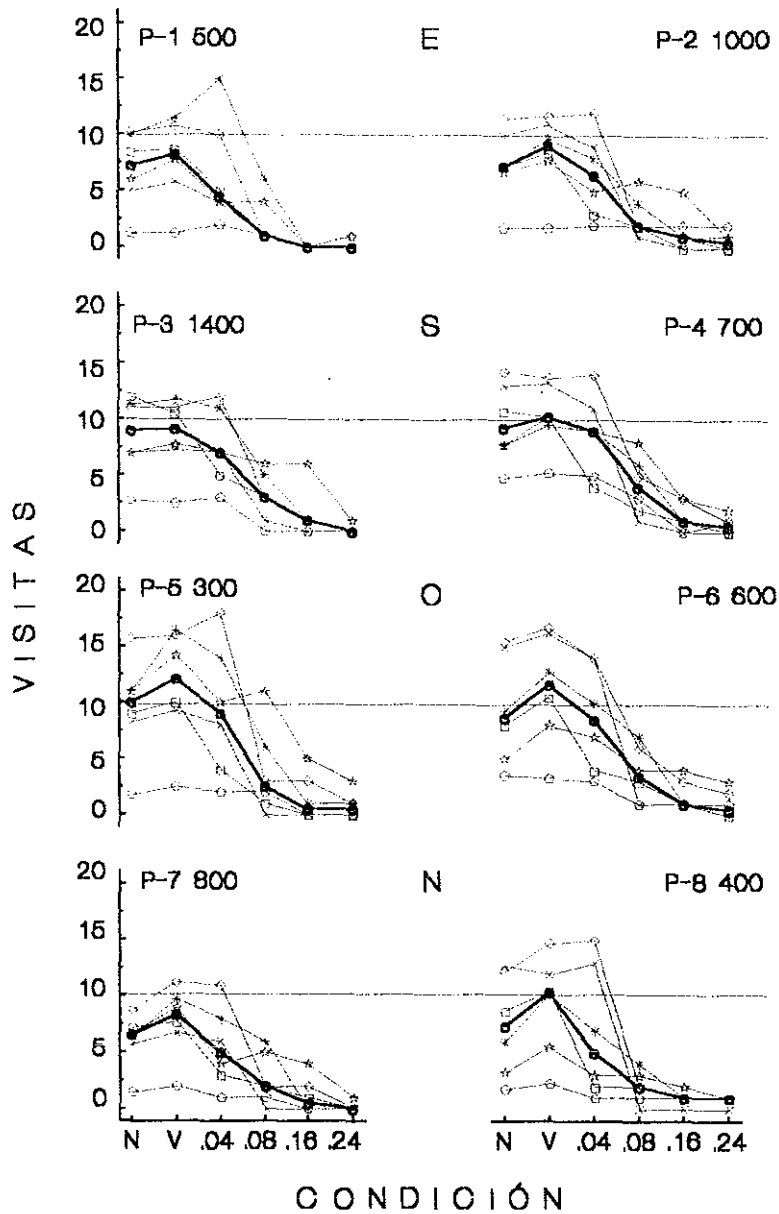


Figura 7. Para la segunda rotación de programas de IA, se presenta el número de visitas en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. Las anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

ROTACIÓN 3: GRUPO 75cm

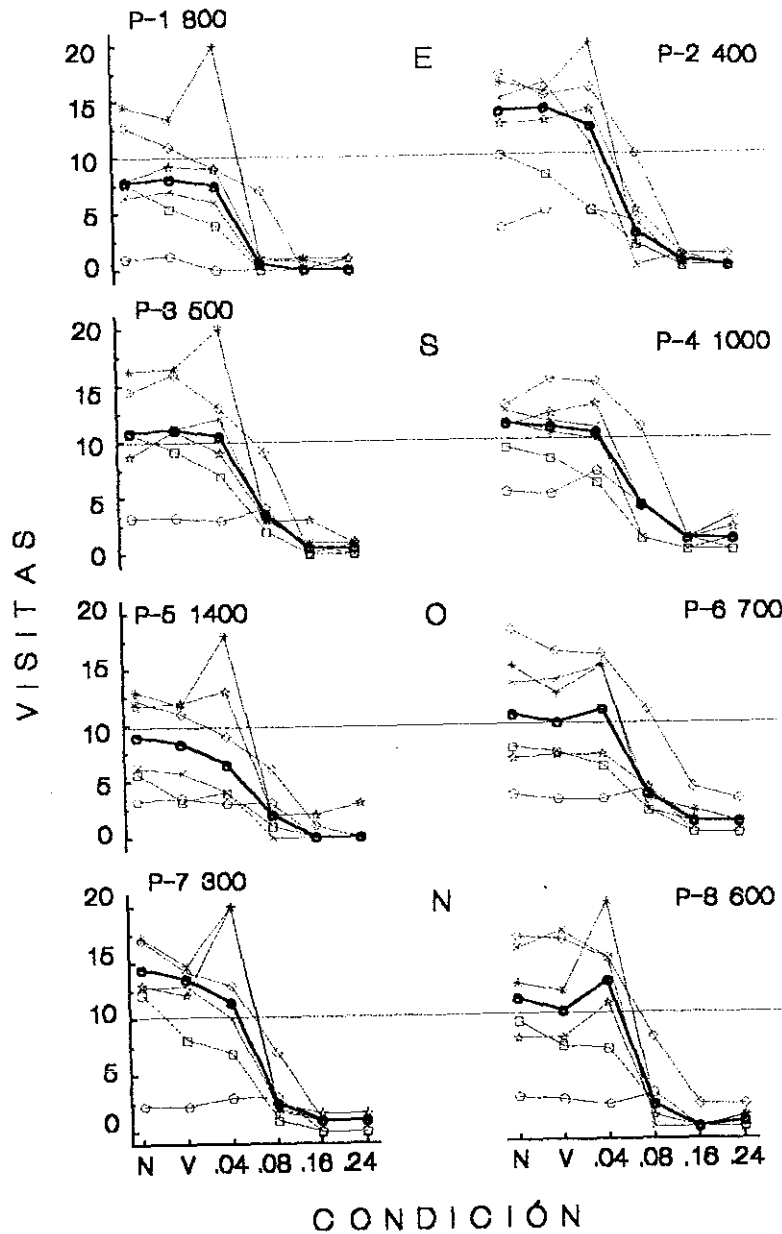


Figura 8. Para la tercera rotación de programas de IA, se presenta el número de visitas en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. La anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

Las figuras de la 9 a la 12 muestran que las duraciones de las visitas, tanto para cada individuo como para la mediana del grupo, incrementaron a través de las rotaciones de los programas de IA conforme se aumentó la dosis de la droga. Si se comparan los días normales y los días de vehículo con las dosis más bajas de haloperidol (0.04 y 0.08 mg/kg) se podrá observar que las duraciones de las visitas en algunas palancas no cambiaron. También se puede observar que con las dosis más altas de haloperidol (0.16 y 0.24 mg/kg) las duraciones de las visitas fueron más largas; generalmente esto ocurrió en las palancas asociadas a la mayor frecuencia de reforzamiento (programas de IA con valor pequeño).

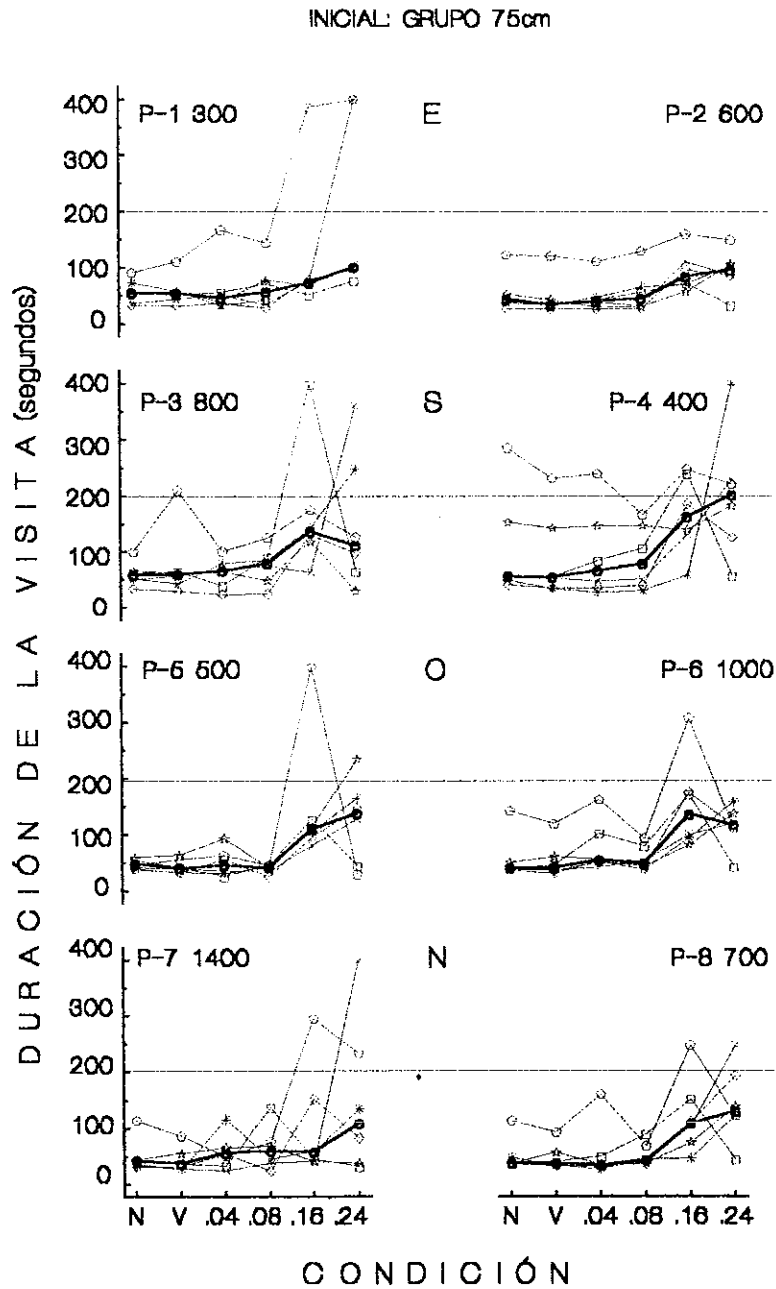


Figura 9. Para la posición inicial de programas de IA, se presentan las duraciones de las visitas en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. La anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

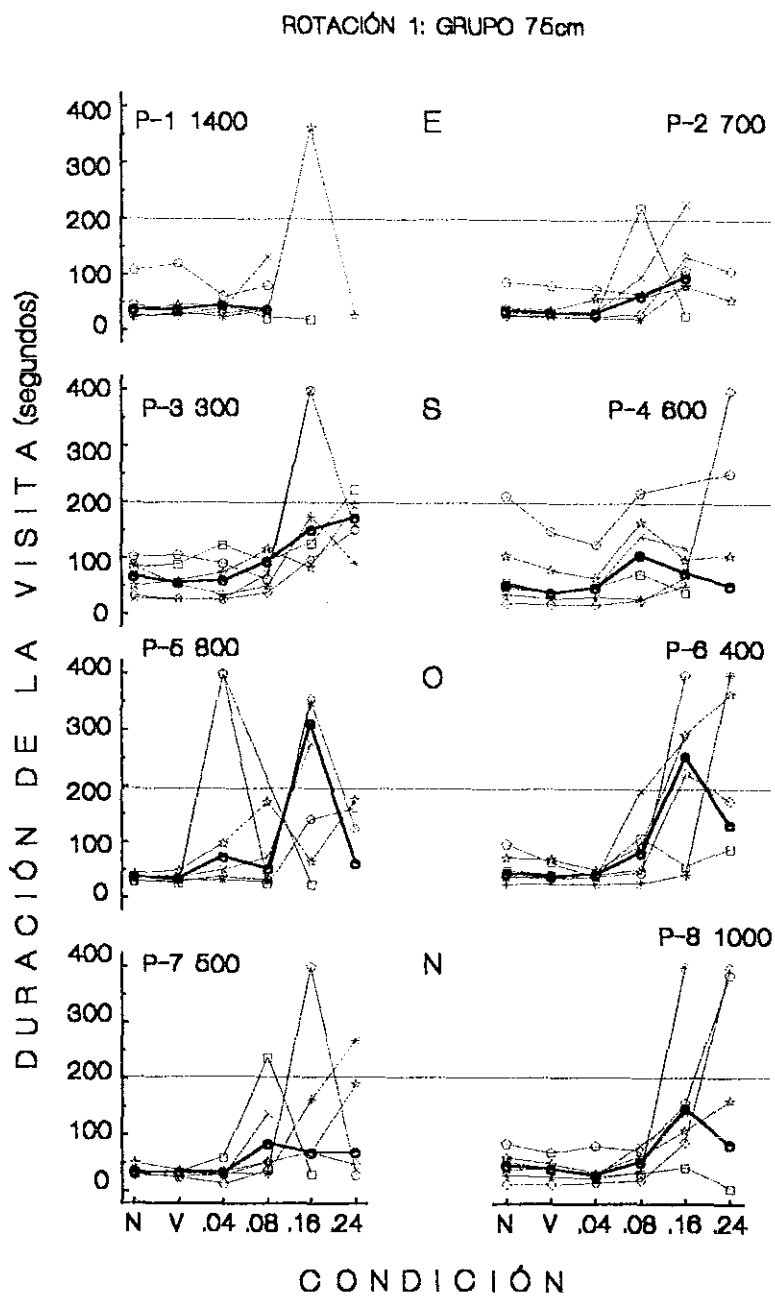


Figura 10. Para la primera rotación de programas de IA, se presentan las duraciones de las visitas en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. La anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

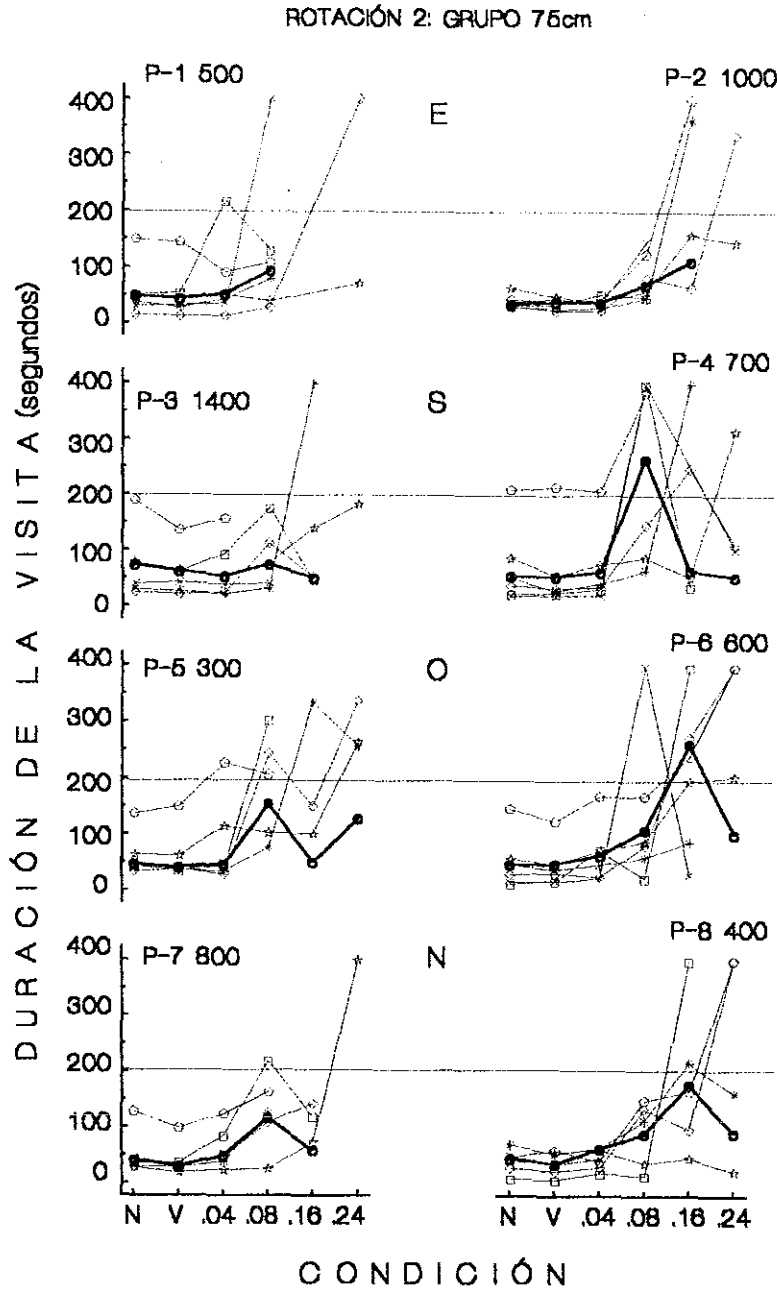


Figura 11. Para la segunda rotación de programas de IA, se presentan las duraciones de las visitas en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. La anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.



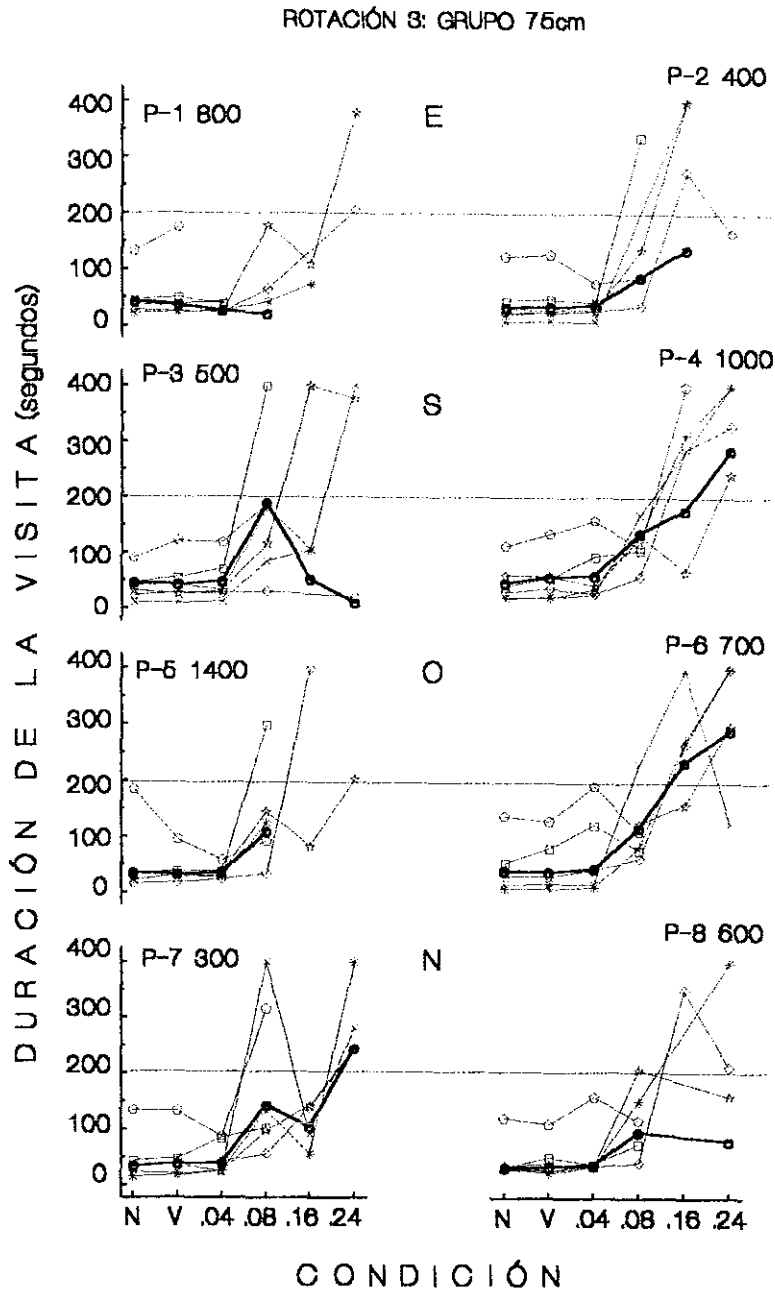


Figura 12. Para la tercera rotación de programas de IA, se presentan las duraciones de las visitas en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. Las anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

Las figuras 13 a la 16 muestran que la duración de traslado de una alternativa a otra incrementó con los aumentos en la dosis de haloperidol; excepciones a estos resultados se notan cuando se comparan los días normales y de vehículo con las dosis más bajas (0.04 y 0.08 mg/kg). Algunas curvas muestran que las duraciones de los traslados de una alternativa a otra no cambiaron, o bien incrementaron ligeramente. Los tiempos de traslado también incrementaron conforme se rotaron los programas IA. La Figura 13 muestra en todas las palancas tiempos de traslado que fueron más cortos que los mostrados en las figuras 14, 15 y 16 respectivamente; véase que en la última rotación algunos paneles muestran curvas incompletas, lo cual significa que no se registraron traslados a esas palancas a través de las diferentes dosis de la droga.

INICIAL: GRUPO 75cm

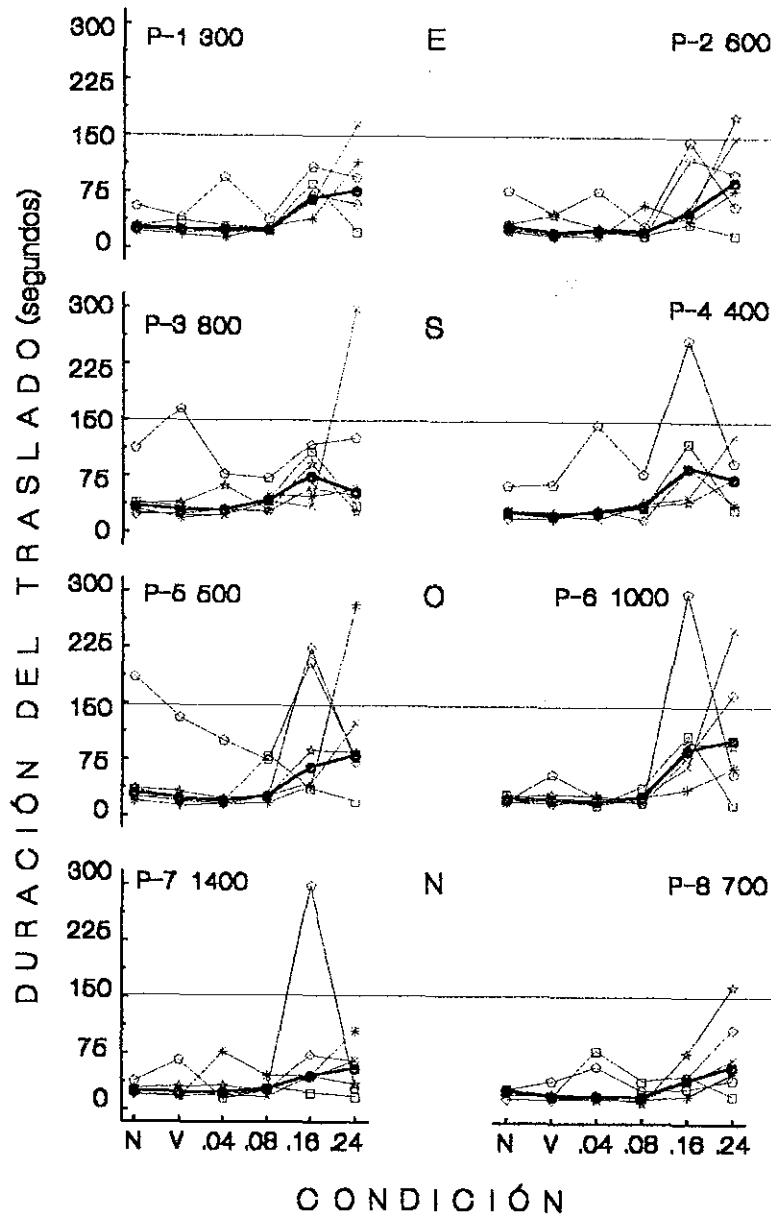


Figura 13. Para la posición inicial de programas de IA, se presentan las duraciones de los traslados en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. Las anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

ROTACIÓN 1: GRUPO 75cm

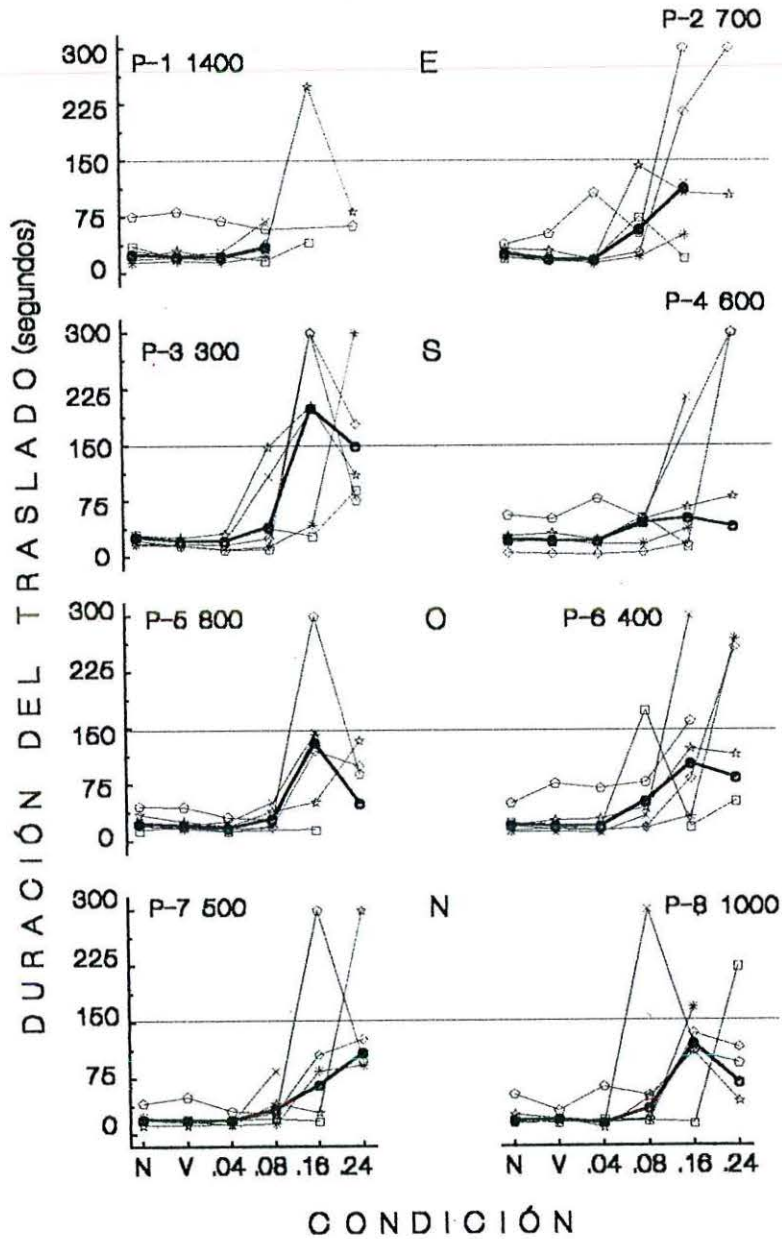


Figura 14. Para la primera rotación de programas de IA, se presentan las duraciones de los traslados en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. La anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

ROTACIÓN 2: GRUPO 75cm

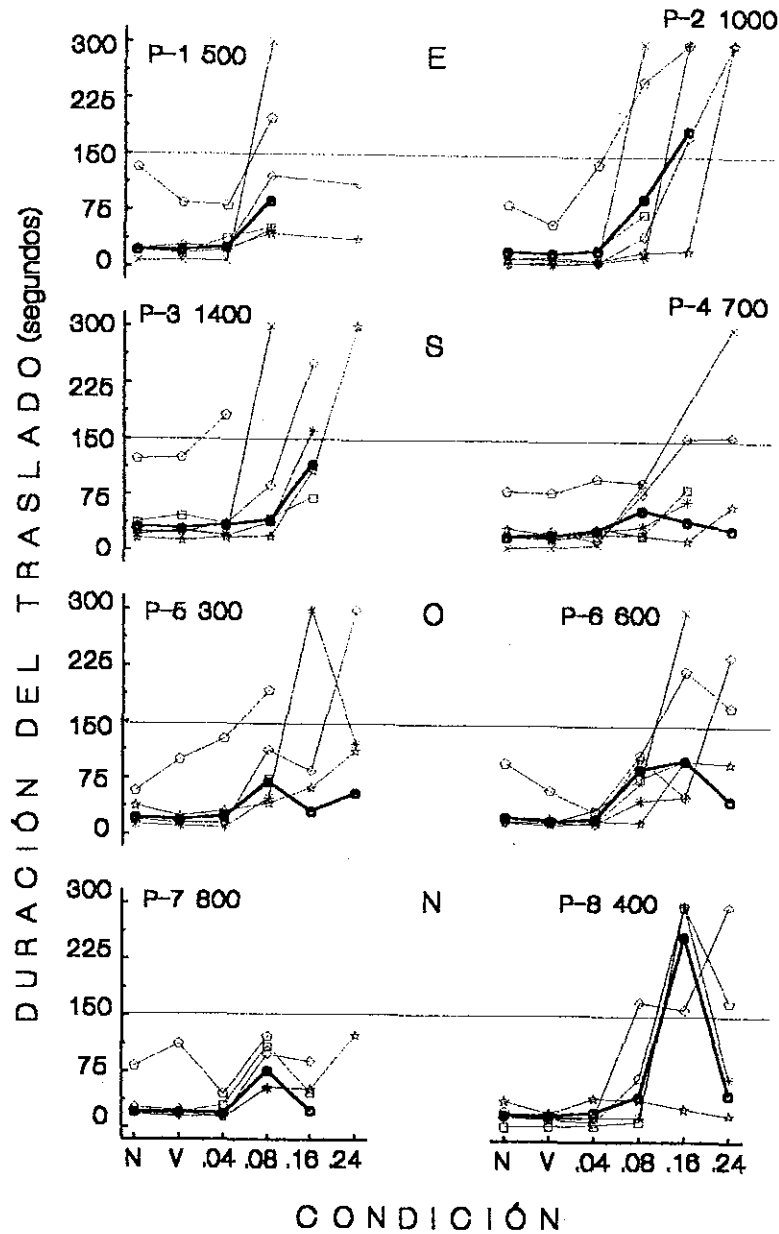


Figura 15. Para la segunda rotación de programas de IA, se presentan las duraciones de los traslados en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. Las anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

ROTACIÓN 3: GRUPO 75cm

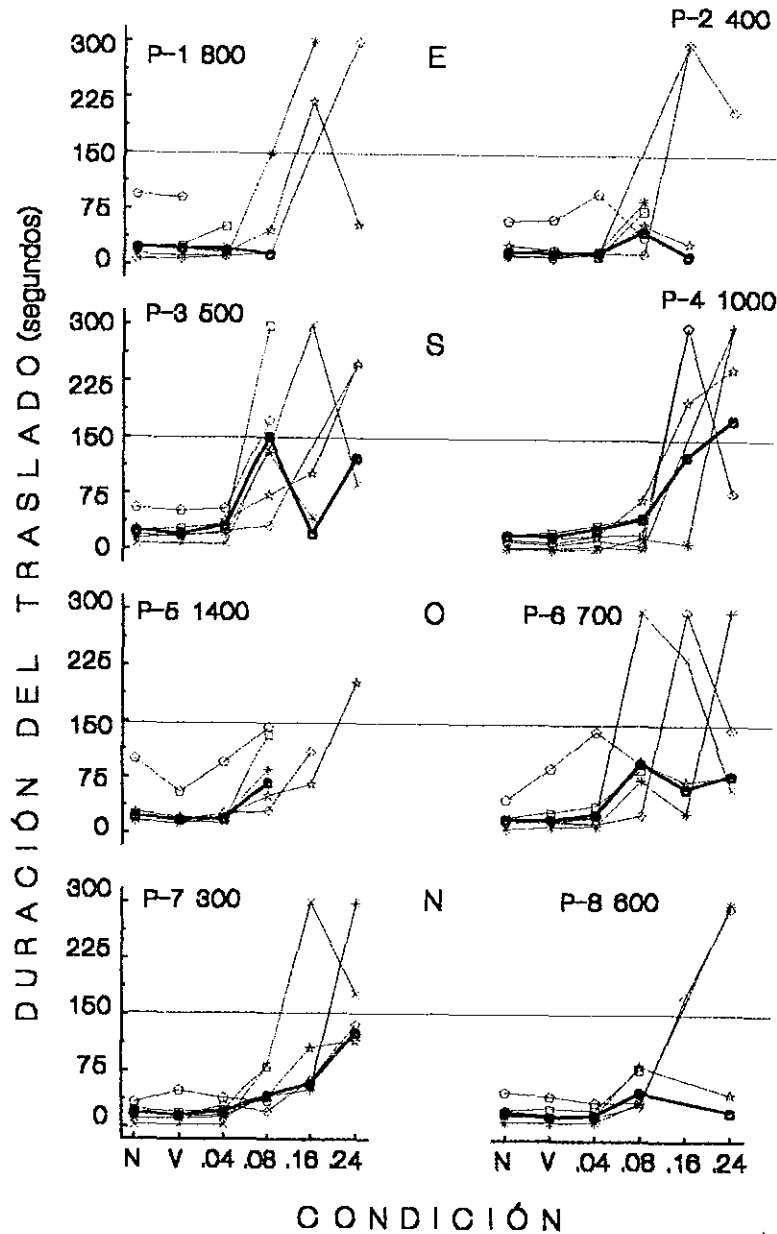


Figura 16. Para la tercera rotación de programas de IA, se presentan las duraciones de los traslados en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. La anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

En general, las ratas en los días normales y de vehículo obtuvieron el mayor número de reforzadores en las palancas asociadas a la tasa más alta de reforzamiento. Bajo los efectos de la droga, sin embargo, las ratas produjeron menos reforzadores en todas las palancas. Esto se muestra en las figuras 17 a la 20 en cada uno de los individuos y la mediana de grupo; véase que los reforzadores obtenidos en las palancas decrecen en función del incremento en la dosis de haloperidol. Excepciones a este resultado se observan cuando se comparan los días normales y los días de vehículo con las dosis más bajas de haloperidol (0.04 y 0.08 mg/kg); con estas dosis las ratas obtuvieron el mismo número o más reforzadores que en los días normales y de vehículo.

Con dosis de 0.16 y 0.24 mg/kg de haloperidol, en la mayoría de las palancas se observa que las ratas obtuvieron pocos reforzadores; sin embargo, las curvas de los individuos y la mediana del grupo muestran que las ratas siguieron produciendo reforzadores en algunas de las palancas. Este resultado es importante porque muestra que las ratas a pesar de que están imposibilitadas a trasladarse de una alternativa a otra siguen respondiendo en las palancas para producir comida, lo cual es una evidencia de que bajo el efecto del haloperidol las ratas no pierden el “interés” por el alimento.

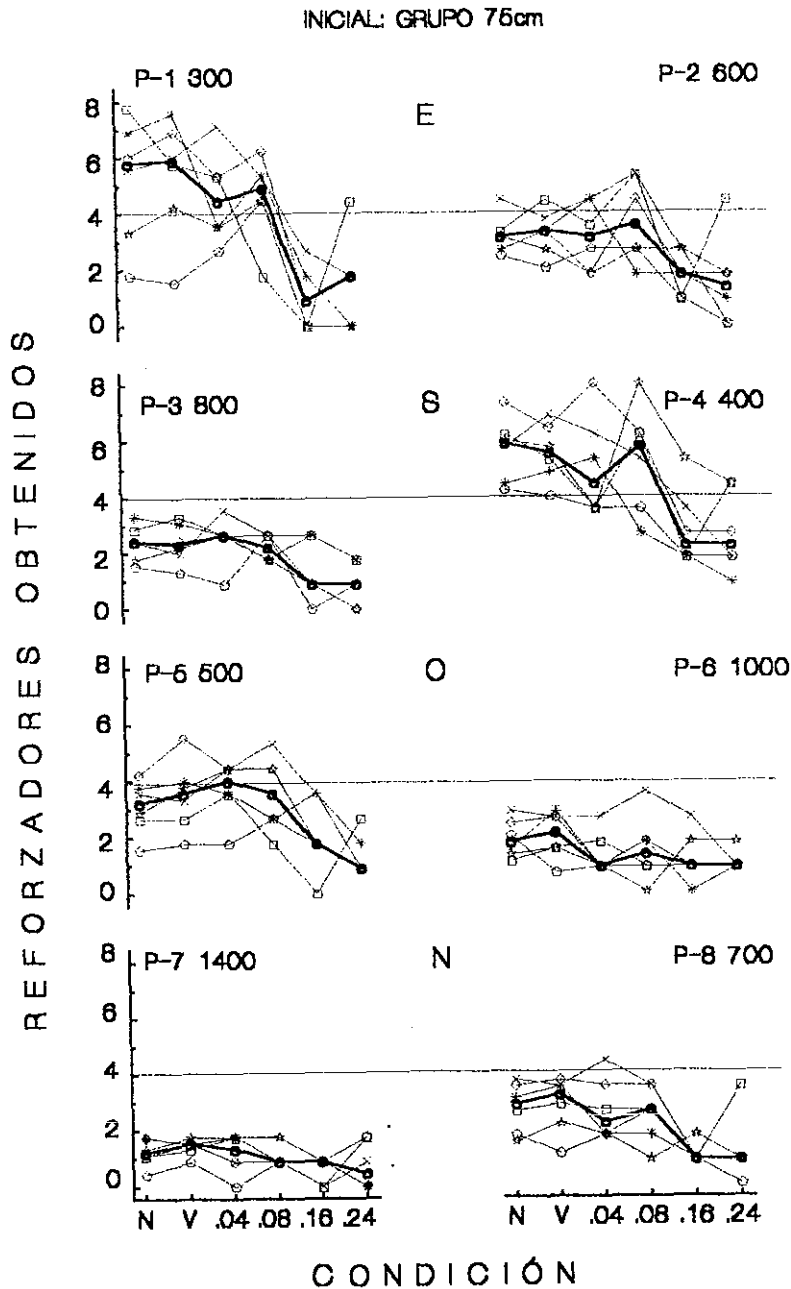


Figura 17. Para la posición inicial de programas de IA, se presenta el número de reforzadores obtenidos en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. La anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.



ROTACIÓN 1: GRUPO 75cm

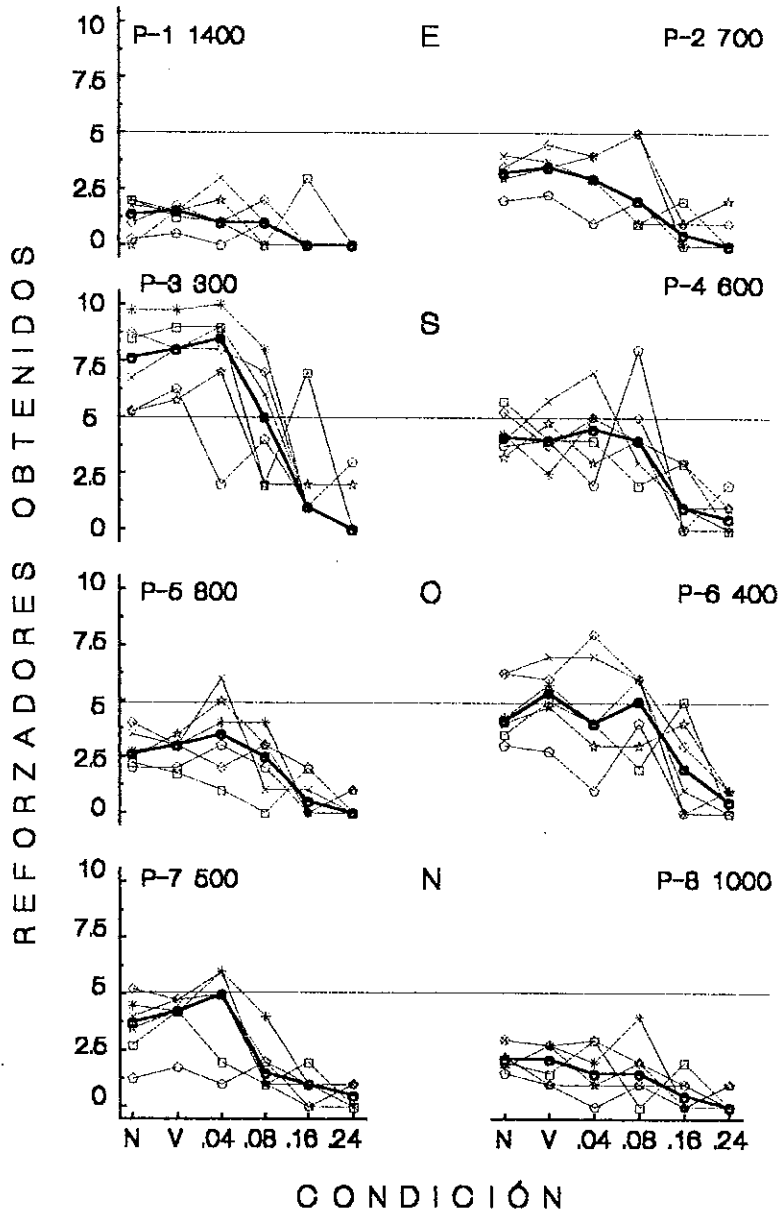


Figura 18. Para la primera rotación de programas de IA, se presenta el número de reforzadores obtenidos en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. La anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

ROTACIÓN 2: GRUPO 75cm

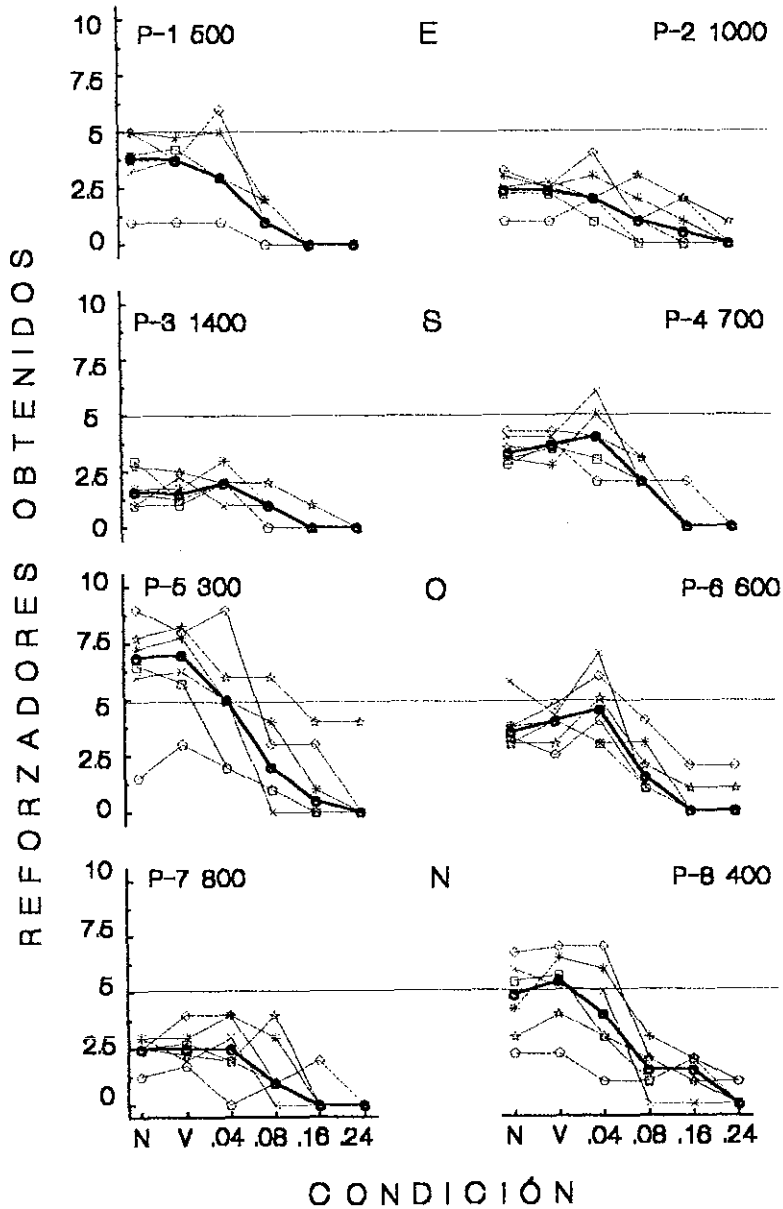


Figura 19. Para la segunda rotación de programas de IA, se presenta el número de reforzadores obtenidos en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. La anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

ROTACIÓN 3: GRUPO 75cm

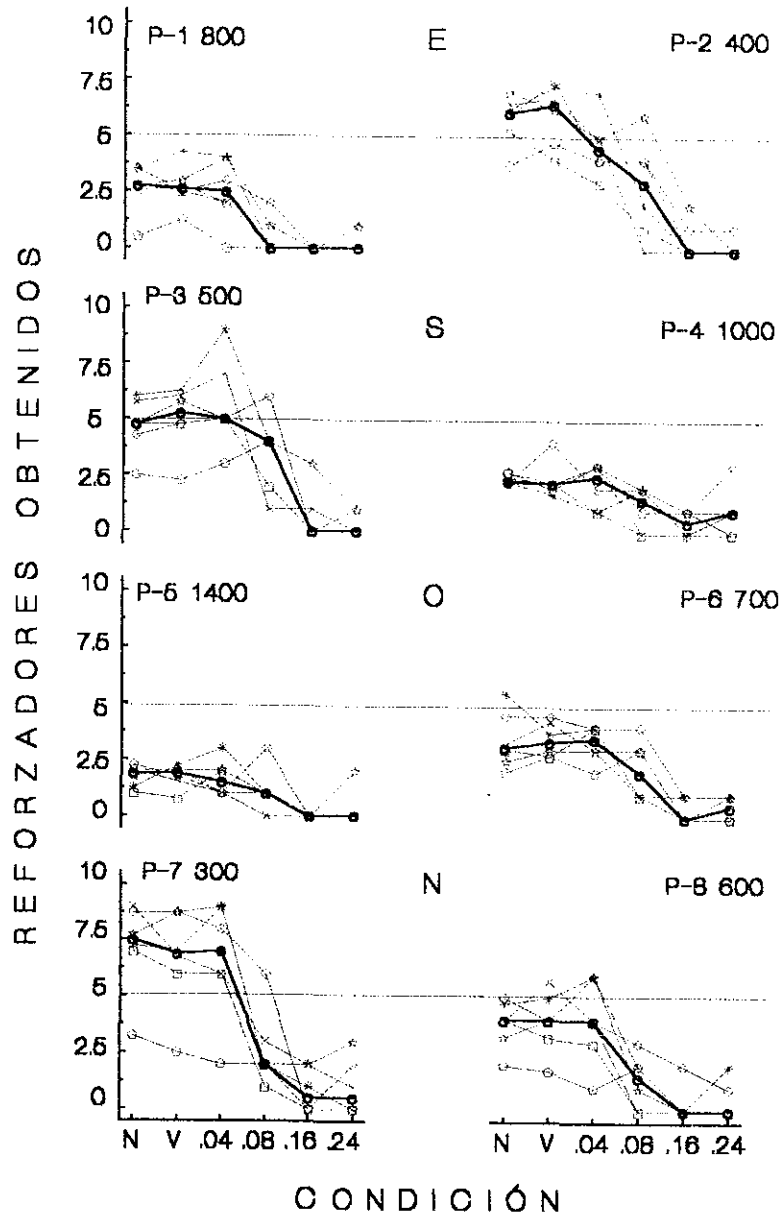


Figura 20. Para la tercera rotación de programas de IA, se presenta el número de reforzadores obtenidos en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. La anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

Las figuras 1, 2, 3, 4 y 5 del apéndice 1 muestran datos adicionales de la condición inicial y de las rotaciones anteriores (1-3). En la condición inicial y para cada rotación se compararon los programas de IA en función de respuestas, visitas, duración de la visita, duración del traslado y de reforzamientos. En general, los niveles de estas medidas muestran una relación sistemática con el tratamiento experimental (días normales, de vehículo y de droga) dentro de la condición inicial y de las rotaciones; sin embargo, a través de ellas se muestran diferencias en cuanto el efecto de los programas IA. En la condición inicial y en la rotación 1 para respuestas, visitas y reforzamientos se presentan decrementos cuando se incrementa la dosis de haloperidol en programas IA con menor frecuencia de reforzamiento. Para la rotaciones 2 y 3, a diferencia de la condición inicial y de la rotación 1, cuando se compararon programas con menor frecuencia de reforzamiento (pobres) con programas de más frecuencia de reforzamiento (ricos) se observan decrementos más pronunciados con algunos programas ricos (por ejemplo, programas IA 300 y 800 segundos).

Este resultado puede indicar que existe un efecto histórico de aprendizaje que interviene a través de las rotaciones; es posible que una palanca que posee un programa IA pobre en una rotación tenga efectos sobre la preferencia de esa palanca en una rotación posterior; es decir, aun cuando una palanca tenga un programa con una frecuencia de reforzamiento más alta en su situación actual, la preferencia mostrada de las ratas a esta palanca estará determinada por el valor de programa anterior.

Los niveles de la duración de la visita y la duración del traslado mostraron más variabilidad entre y a través de las rotaciones. Es posible que este resultado se deba a que las duraciones de las visitas y los traslados son medidas con las que se infirió en donde se encontraban las ratas, ignorando muchas de las conductas que emitieron los organismos cuando no están presionando palancas para obtener comida.

Para estimar la sensibilidad de las ratas al reforzamiento a través de las condiciones en donde las posiciones de los programas de IA rotaron en las palancas, se utilizó la ecuación de la ley de igualación generalizada (Baum, 1974) versión ajustada por Natapoff N (comunicación personal, Junio de 1991):

$$\frac{B_1}{\sqrt[n]{B_1, B_2, \dots, B_n}} = b \left[ \frac{r_1}{\sqrt[n]{r_1, r_2, \dots, r_n}} \right]^s \quad (1)$$

que expresada en logaritmos base 2 tomó la siguiente forma:

$$\text{Log } B_1 - \frac{1}{n} (\text{Log } B_1 + \dots + \text{Log } B_n) = s \left[ \text{Log } r_1 - \frac{1}{n} (\text{Log } r_1 + \dots + \text{Log } r_n) \right] + \text{Log } b \quad (2)$$

en donde  $B_1$  representa las respuestas en la alternativa 1,  $r_1$  los reforzamientos obtenidos en ésta y  $n$  se usa para expresar estos cálculos en las alternativas disponibles. Los dos parámetros libres  $s$  y  $b$  representan la sensibilidad al reforzamiento, y el sesgo del organismo por alguna de las alternativas disponibles, respectivamente.

Los promedios grupales del número de respuestas, de los tiempos asignados a las alternativas y de los reforzamientos obtenidos se calcularon para cada palanca a través de las posiciones de los programas de IA (condición inicial y las tres rotaciones) y luego se transformaron en logaritmos con base 2. Los logaritmos de las distribuciones de respuestas, o los de tiempos asignados a las palancas se asignaron en la Ecuación 2 (lado izquierdo) como los valores de la variable dependiente, y los logaritmos de las distribuciones de los reforzamientos obtenidos se consideraron como los valores de la variable independiente (lado derecho de la Ecuación 2). Esto se hizo con los datos obtenidos para las condiciones de días normales, de vehículo y con las cuatro dosis de haloperidol. Los valores de las respuestas o

tiempos asignados y reforzamientos obtenidos en cada palanca, se asignaron con un turno diferente en el numerador y denominador de ambos lados de la ecuación 2, respectivamente. Lo cual significa que en cada condición la Ecuación 2 se aplicó 32 veces, ocho veces por cada posición que tomaron los programas de IA en las palancas (1 posición inicial y 3 rotaciones).

Con los valores arrojados por la Ecuación 2, se aplicó el método de los cuadrados mínimos para estimar, con cada condición y por separado, los parámetros  $s$  y  $b$  en las ocho palancas. Esto se hizo en ocho pasos consecutivos para examinar en diferentes momentos la contribución que cada palanca tuvo en la relación que guardaron las distribuciones de respuestas o tiempos asignados a las palancas y las distribuciones de reforzamientos obtenidos en éstas. Por ejemplo, para examinar la contribución de la palanca 1, en el primer paso se omitieron los cómputos obtenidos con los programas de IA que se asociaron a esta palanca, lo cual dejó un total de 28 datos (correspondientes a las palancas 2 a la 7) para ser utilizados en la regresión lineal. En el segundo paso se omitieron los cómputos de la palanca 2 y se repitió este procedimiento, así hasta que finalmente se omitieron los cómputos de la palanca 8 y con los cómputos de las palancas 1 a la 7 el método de los cuadrados mínimos se usó para estimar los parámetros  $s$  y  $b$ .

Para las condiciones de días normales, de vehículo y las cuatro dosis de haloperidol las distribuciones de respuestas (figuras 21 a 26) y las de tiempos asignados a las palancas (figuras 27 a 32) se representaron (eje de la ordenada) en función de las distribuciones de los reforzamientos (eje de la abscisa). Los múltiples paneles representan las ocho palancas, las líneas de mejor ajuste se obtuvieron con el método de los cuadrados mínimos y junto a éstas aparecen las ecuaciones correspondientes. Para identificar los cómputos de la palanca que se excluyó de la regresión, se anotaron textos que dicen "sin p". Los valores de  $r^2$  para cada palanca en las diferentes condiciones, aparecen en la Tabla 1 y 2 del apéndice 2.

En general, las figuras de la 21 a la 32 muestran una relación positiva entre las distribuciones de respuestas o tiempos asignados a las alternativas y las distribuciones de reforzamientos obtenidos. Las excepciones a este resultado se observaron con la dosis más alta de haloperidol (0.24 mg/kg). Las figuras 26 y 32 muestran en algunas palancas relaciones negativas entre las distribuciones de respuestas o de tiempos asignados, respectivamente, y las distribuciones de reforzamientos obtenidos. Este resultado se debió a que las ratas en algunas rotaciones no respondieron en estas palancas, o bien lo hicieron de manera irregular; véase que en las dos figuras hay palancas que no aparecen, lo cual significa que las ratas bajo el efecto de esta dosis no visitaron esas palancas, o no respondieron en ellas, resultado que es similar al reportado en otros estudios que evaluaron dosis similares con tareas instrumentales (Trevitt, Lyons, Aberman, Carriero, Finn y Salamone, 1997).

La Figura 21 muestra, para los días normales, que con las distribuciones de respuestas las pendientes tuvieron un rango que fue de 0.26 a 0.40, mientras que para las distribuciones de tiempos, la Figura 27 muestra un rango que va de 0.39 a 0.54. Esto significa que en las distribuciones de tiempos fueron más sensibles ( $M = 0.50$ ) que las distribuciones de respuestas ( $M = 0.36$ ) a los cambios en las distribuciones de reforzamiento.

Con la misma tendencia, los días de vehículo en comparación con los días normales, muestran ligeros incrementos en los valores de las pendientes; en la Figura 22 las pendientes de respuestas tienen un rango que va de 0.42 a 0.46 ( $M = 0.44$ ) y en la Figura 28 las distribuciones de tiempos muestran pendientes con un rango que va de 0.48 a 0.57 ( $M = 0.53$ ). Es posible que este resultado se deba a que en el calendario de 12 días consecutivos para la evaluación de la droga, los cuatro días normales y los cuatro de vehículo se intercalaron con las cuatro dosis de haloperidol. Como los datos de los días normales y los correspondientes al vehículo se promediaron por separado para compararlos con los días de droga, los promedios de los días normales tuvieron que tener mayores efectos residuales de la droga que los

promedios de los días de vehículo, porque en el calendario de administración los días normales siempre sucedieron a los días de droga. Esto cobra importancia si se considera que el último día normal siempre fue precedido por 0.16 mg/kg de haloperidol a través de las tres rotaciones de los programas de IA.

Las pendientes de la ecuación 2, estimadas con distribuciones de respuestas y aquellas obtenidas con tiempos asignados, incrementaron conforme aumentó la dosis de haloperidol. Para la dosis de 0.04 mg/kg, las distribuciones de respuestas en la Figura 23 muestran pendientes con rangos de 0.38 a 0.48 ( $M = 0.45$ ), y la Figura 29 muestra pendientes que van de 0.44 a 0.63 ( $M = 0.54$ ) para las distribuciones de tiempos. En comparación con la dosis anterior, los valores de las pendientes incrementaron ligeramente con la segunda dosis de haloperidol (0.08 mg/kg). La Figura 24 muestra, para las distribuciones de respuestas pendientes con rangos que van de 0.53 a 0.77 ( $M = 0.69$ ) y la Figura 30 pendientes para las distribuciones de tiempos con un rango de 0.40 a 0.64 ( $M = 0.57$ ). En comparación con todas las condiciones anteriores, los valores de las pendientes incrementaron notablemente con la dosis de 0.16 mg/kg. La Figura 25 muestra distribuciones de respuesta con pendientes que tienen un rango de 0.80 a 1.17 ( $M = 1.01$ ), y la Figura 31 distribuciones de tiempos con pendientes que muestran rangos que van de 0.66 a 1.58 ( $M = 1.05$ ).

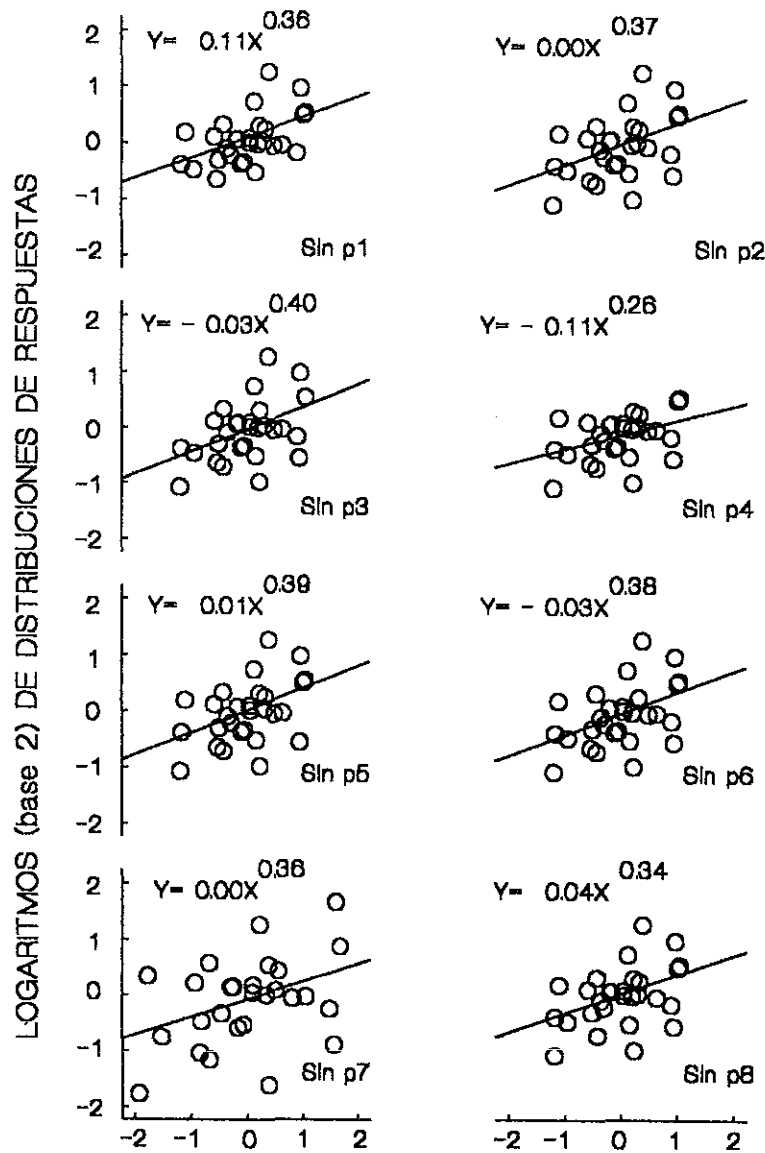
Una posibilidad es que estos resultados se deban a una interacción que se da entre los programas de IA que operan en la situación de elección y la dosis del neuroléptico que se le inyecta al organismo. Por un lado, sabemos que los programas de IA favorecen la distribución de tiempos entre respuestas largos, y por el otro, que los neurolépticos causan lentitud en las emisiones de respuestas instrumentales (Salamone, Kurth, McCulloch, Sokolowski y Cousins, 1993; Aparicio, 1998). Estos factores pudieron combinarse en la situación de elección para incrementar el valor de la pendiente; es decir, bajo el efecto de la droga las distribuciones de respuestas y tiempos correspondieron más con los cambios que ocurrieron en las



distribuciones de reforzamientos (Salamone, Kurth, McCulloch y Sokolowski, 1993; Aparicio, 1998).

Con la dosis más alta de haloperidol, 0.24 mg/kg, se observaron pendientes planas y algunos casos relaciones negativas entre distribuciones de respuestas o tiempos y distribuciones de reforzamientos. La Figura 26 muestra distribuciones de respuestas con pendientes en un rango que va de  $-0.32$  a  $0.22$  ( $M = 0.11$ ) y la Figura 32 distribuciones de tiempos con rango de  $-1.38$  a  $-0.03$  ( $M = -0.44$ ). El resultado anterior se debe a que los animales no visitaron todas las alternativas, esto ocasionó una carencia de datos que se reflejó en el cómputo de las pendientes mostradas en las Figuras 26 y 32. Lo cual es consistente con resultados de estudios previos que han utilizado altas dosis de neurolepticos (Citar) mostrando que estas imposibilitan la ejecución de actos motores complejos, como el requerido aquí para trasladarse de una alternativa a otra.

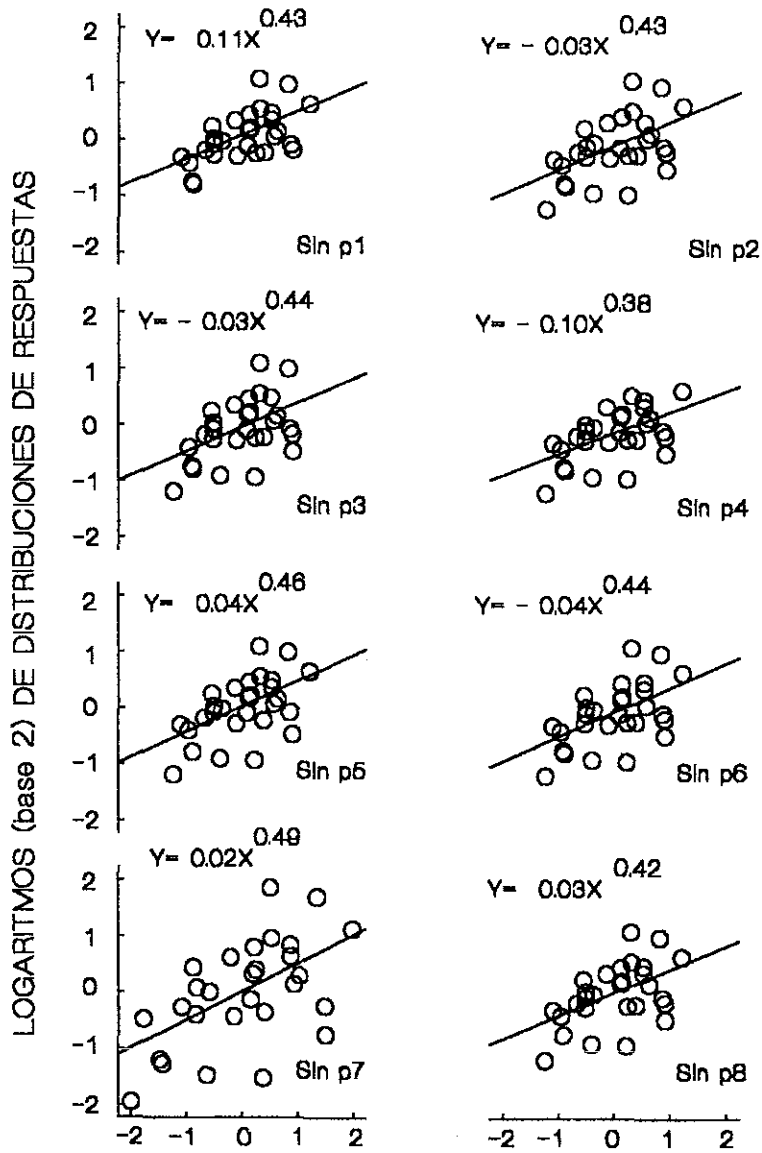
DIAS NORMALES 75cm



LOGARITMOS (base 2) DE DISTRIBUCIONES DE REFORZAMIENTOS

Figura 21. Para la condición "días normales", las distribuciones de respuesta se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

DIAS VEHICULO 75cm



LOGARITMOS (base 2) DE DISTRIBUCIONES DE REFORZAMIENTOS

Figura 22. Para la condición "días de vehículo", las distribuciones de respuesta se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

0.04 mg/kg 75cm

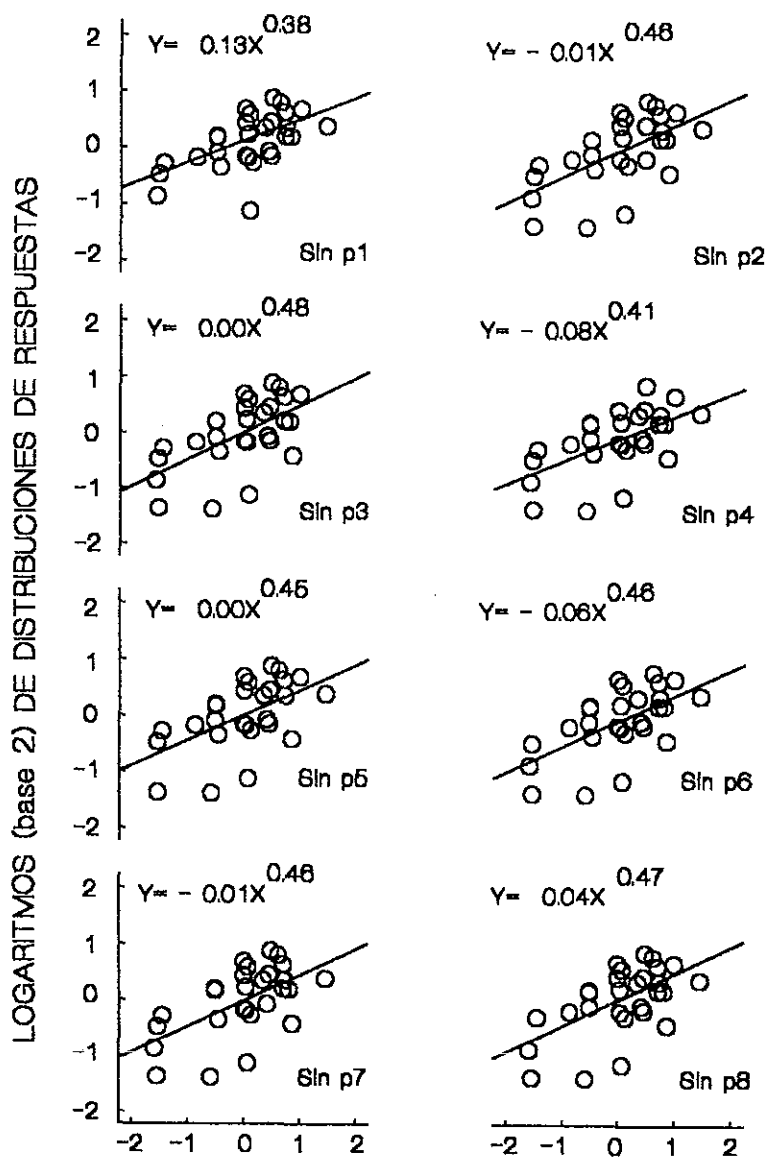


Figura 23. Para la condición "dosis 0.04 mg/kg de haloperidol", las distribuciones de respuesta se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

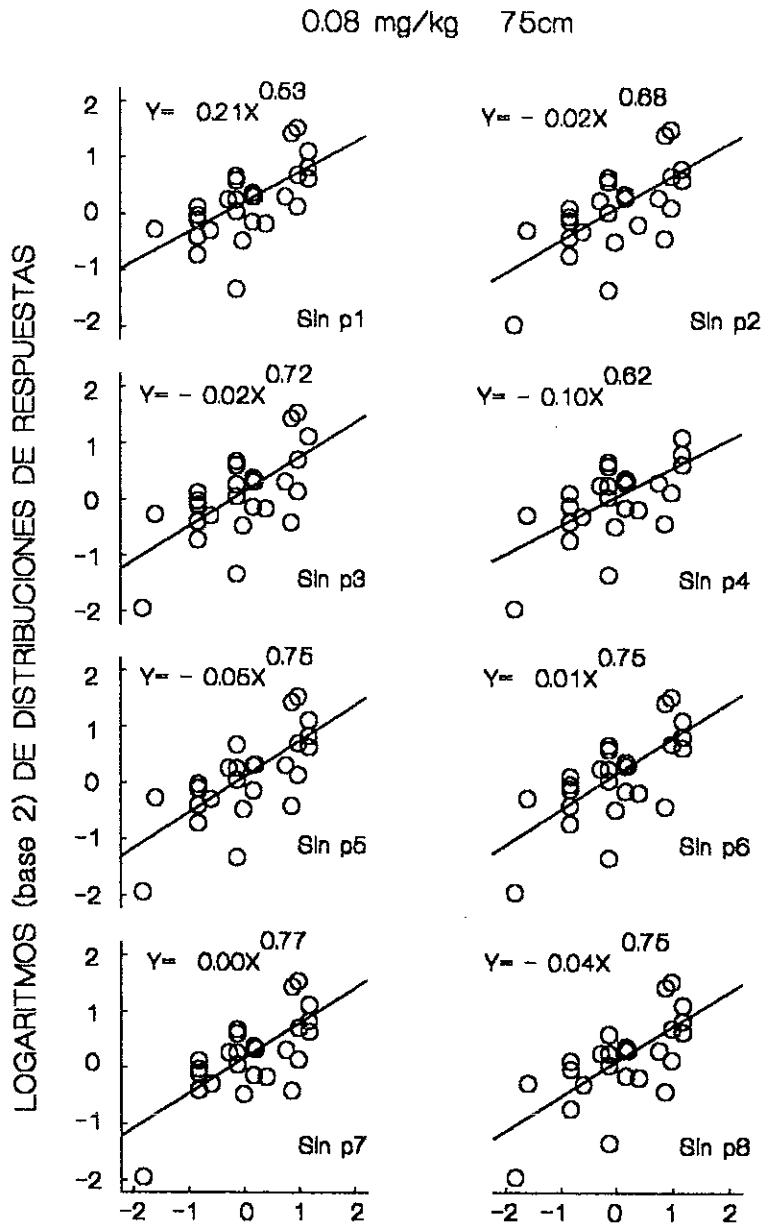
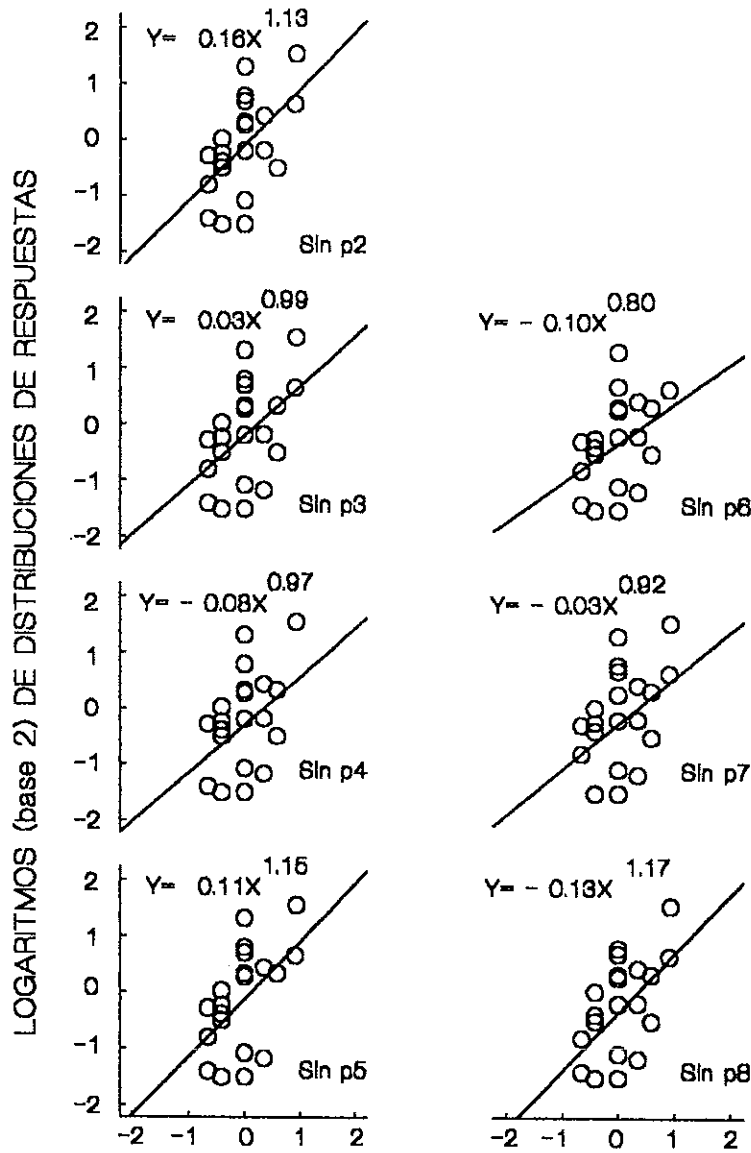


Figura 24. Para la condición "dosis 0.08 mg/kg de haloperidol", las distribuciones de respuesta se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

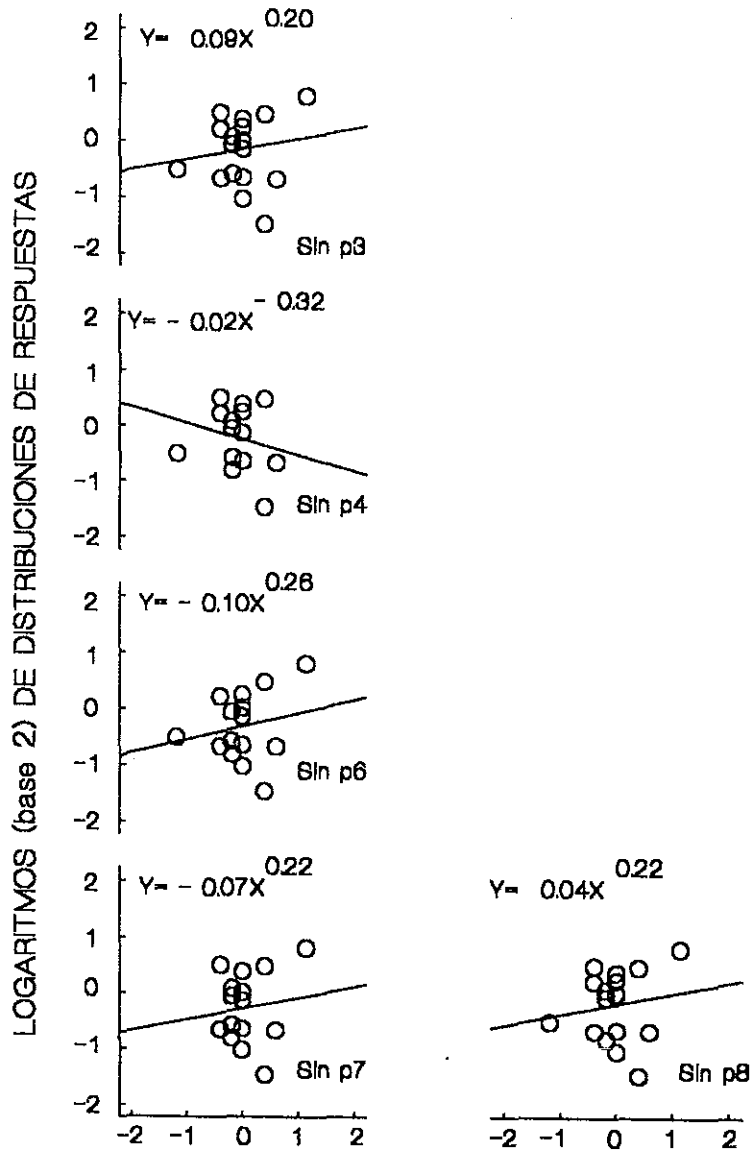
0.16 mg/kg 75cm



LOGARITMOS (base 2) DE DISTRIBUCIONES DE REFORZAMIENTOS

Figura 25. Para la condición "dosis 0.16 mg/kg de haloperidol", las distribuciones de respuesta se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

0.24 mg/kg 75cm



LOGARITMOS (base 2) DE DISTRIBUCIONES DE REFORZAMIENTOS

Figura 26. Para la condición "dosis 0.24 mg/kg de haloperidol", las distribuciones de respuesta se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

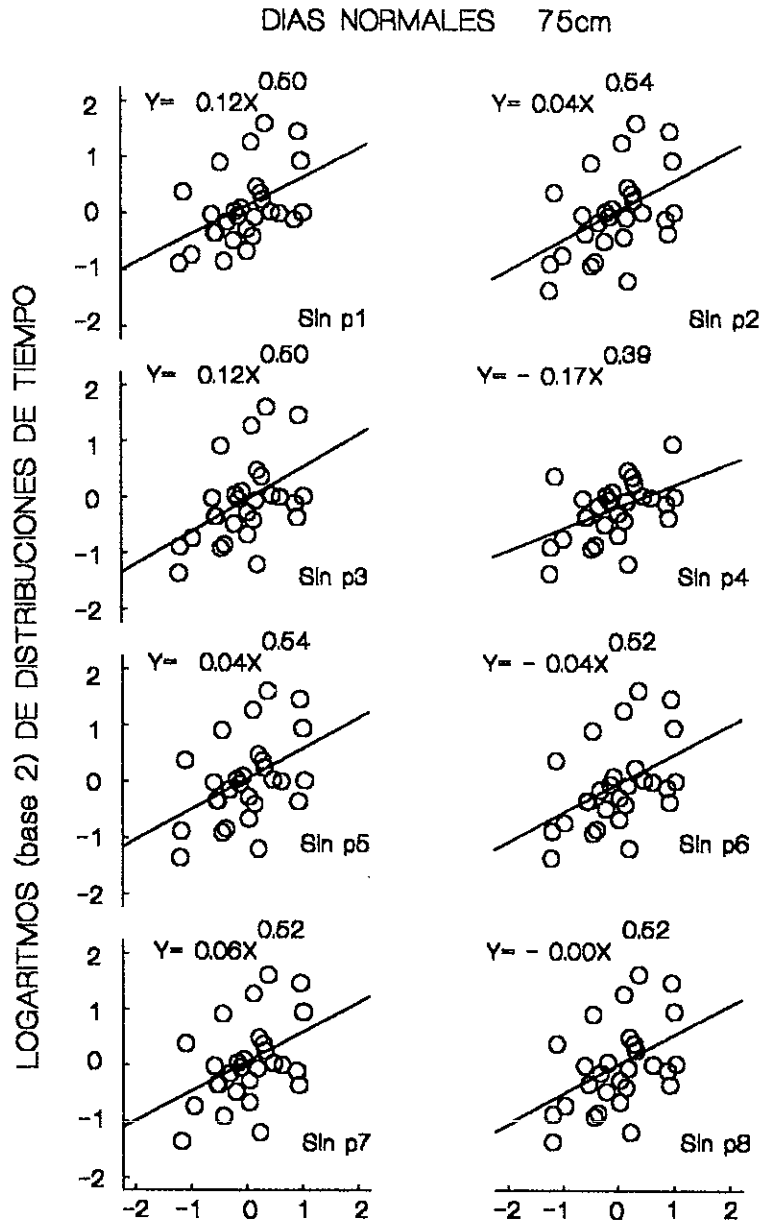
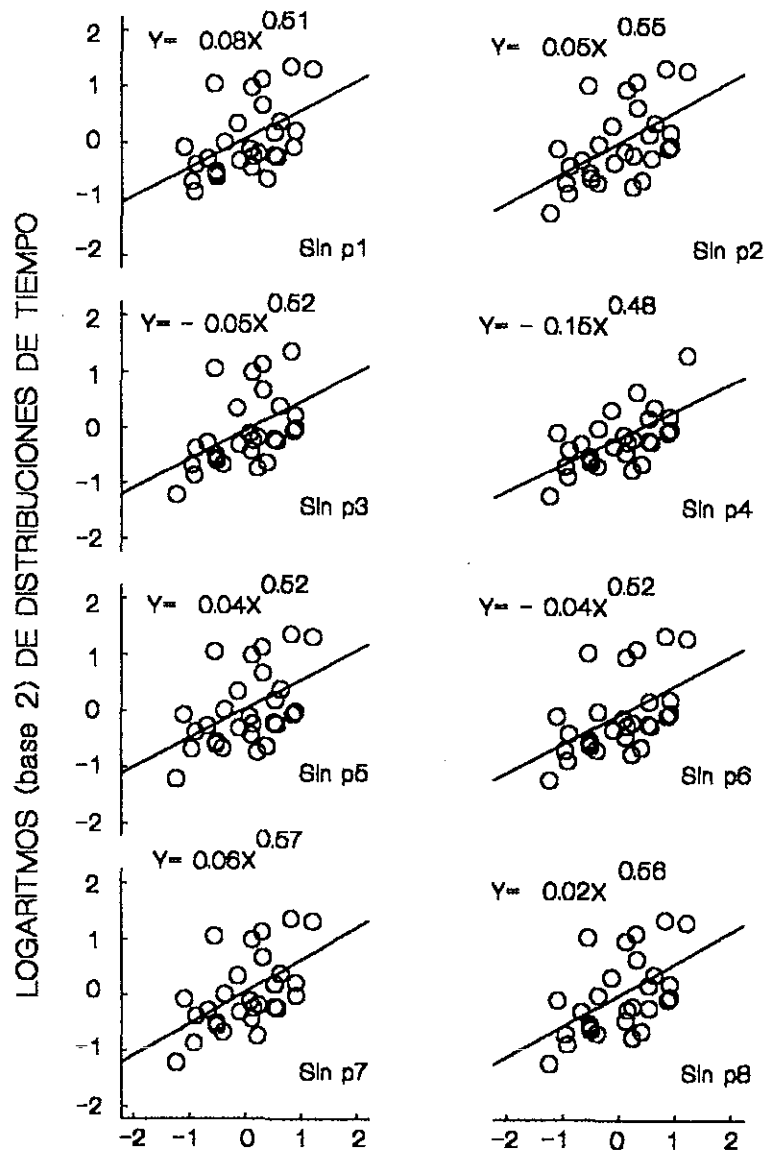


Figura 27. Para la condición "días normales", las distribuciones de tiempo se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.



DIAS VEHICULO 75cm



LOGARITMOS (base 2) DE DISTRIBUCIONES DE REFORZAMIENTOS

Figura 28. Para la condición "días de vehículo", las distribuciones de tiempo se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

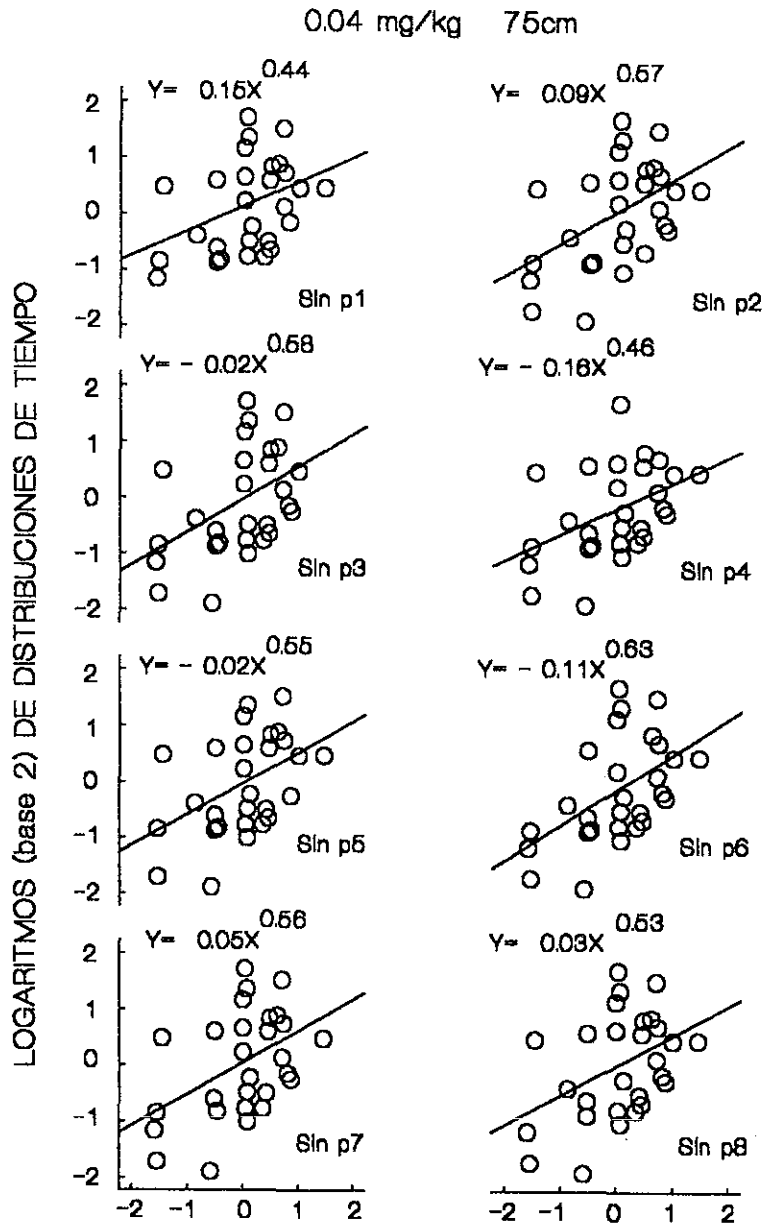
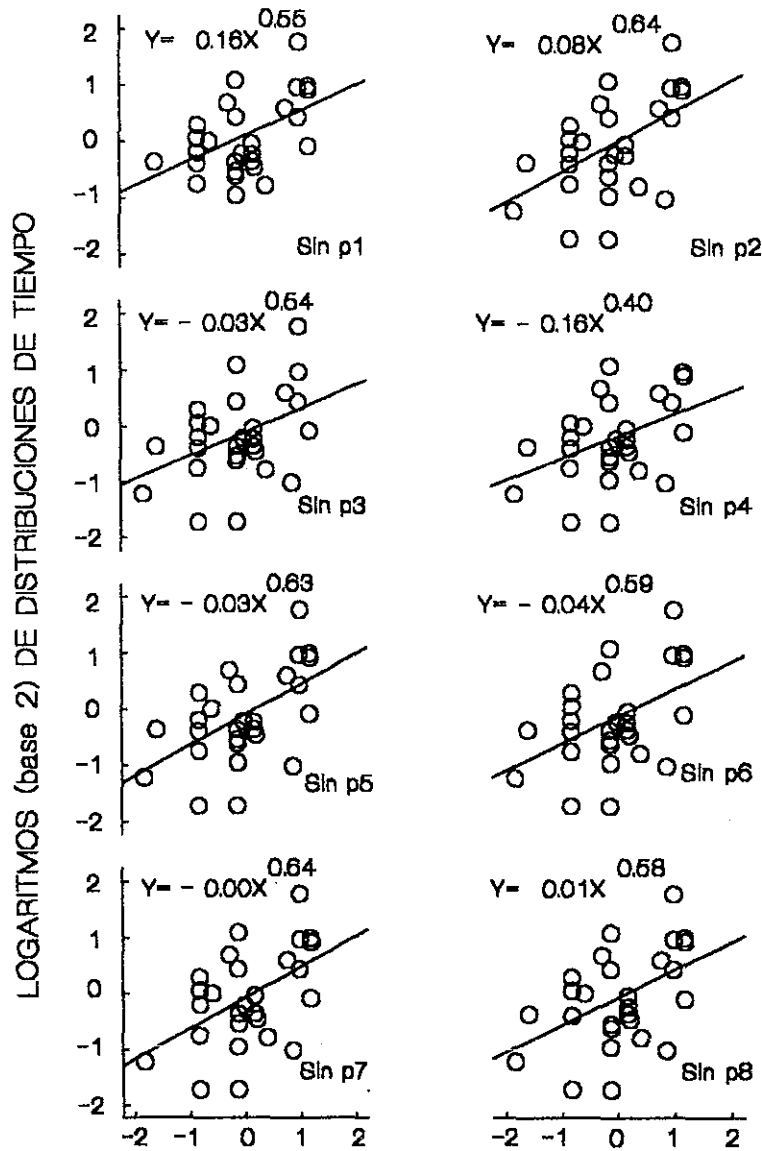


Figura 29. Para la condición "dosis 0.04 mg/kg de haloperidol", las distribuciones de tiempo se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

0.08 mg/kg 75cm



LOGARITMOS (base 2) DE DISTRIBUCIONES DE REFORZAMIENTOS

Figura 30. Para la condición "dosis 0.08 mg/kg de haloperidol", las distribuciones de tiempo se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

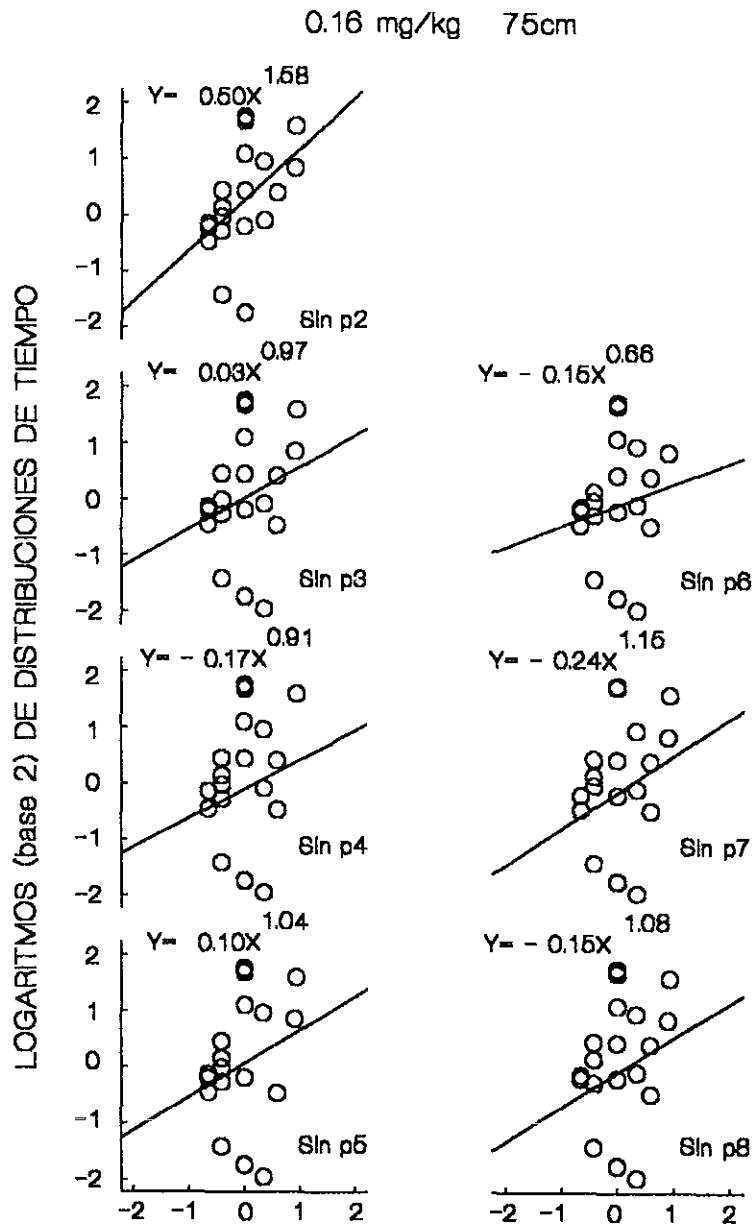
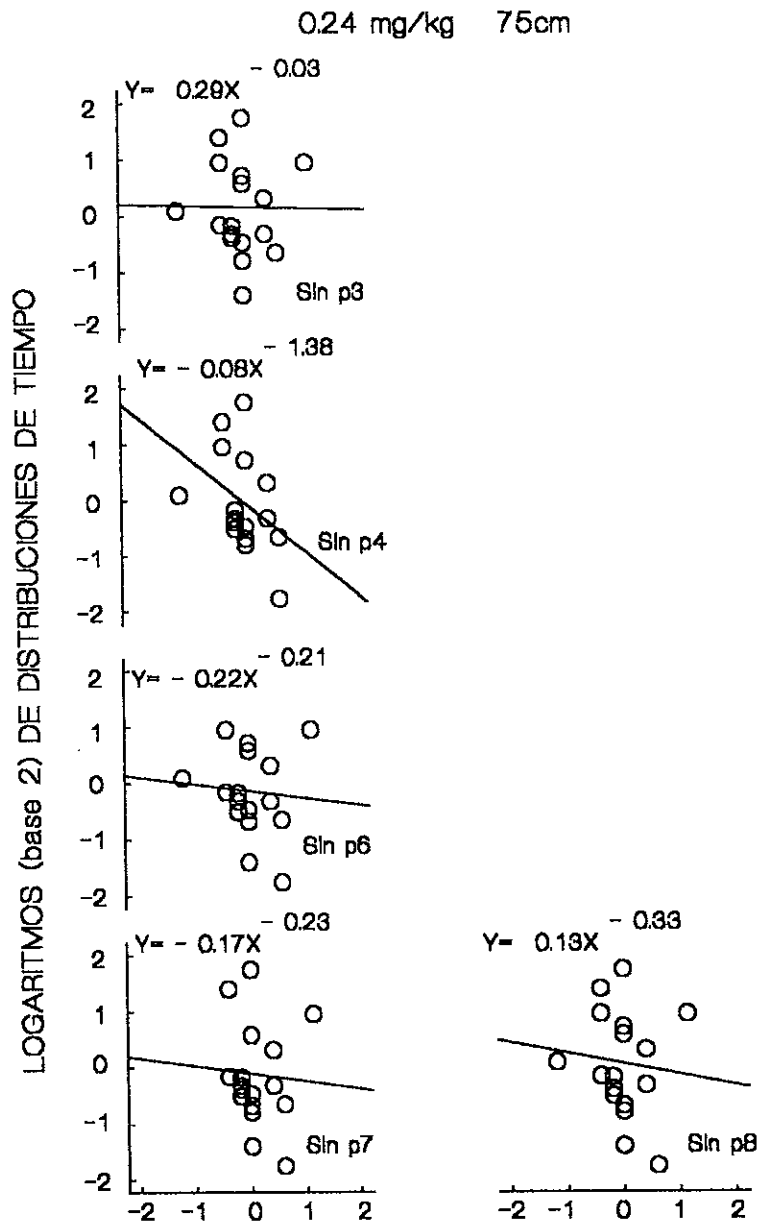


Figura 31. Para la condición "dosis 0.16 mg/kg de haloperidol", las distribuciones de tiempo se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.



LOGARITMOS (base 2) DE DISTRIBUCIONES DE REFORZAMIENTOS

Figura 32. Para la condición "dosis 0.24 mg/kg de haloperidol", las distribuciones de tiempo se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

## Fase II

Los programas de IA regresaron a las posiciones iniciales que tuvieron en las palancas y las paredes de la caja que separaban palancas y brazos se elevaron a una altura de 110 cm. El número de respuestas en las palancas, número de visitas, duración de las visitas, duración de traslado de un lugar a otro y número de reforzadores obtenidos se graficaron en las figuras 33 a la 37 en función de las condiciones experimentales (días normales, de vehículo y de droga).

En general, la Figura 33 muestra que en los días normales y de vehículo las ratas emitieron más respuestas en las palancas que las que hicieron en éstas bajo el efecto de cualesquiera de las cuatro dosis de haloperidol. En todas las condiciones, los programas de IA asociados a la mayor frecuencia de reforzamiento (300, 400, 500 y 600 segundos) generaron más respuestas que aquellos asociados a la menor frecuencia de reforzamiento (700, 800, 1000 y 1400 segundos).

Adicionalmente, los paneles de la Figura 33 muestran, para cada sujeto y para el grupo, que en las palancas el número de respuestas decreció en función del aumentó en la dosis de haloperidol. Con dosis de 0.04 y 0.08 se observan ligeros decrementos en número de respuestas en comparación con los días normales y de vehículo. Sin embargo, con las dosis más altas de haloperidol, 0.16 y 0.24 mg/kg, los paneles de la Figura 33 muestran que las respuestas promedio del grupo (la línea gruesa) llegaron a niveles cercanos a cero. Este resultado es consistente con el reportado en estudios anteriores con programas de reforzamiento de razón progresiva que mostraron que las ratas, bajo el efecto de dosis similares a las utilizadas aquí, dejan de responder a palancas operativas (Salamone, Wisniecki, Carlson y Correa, 2001). Sin embargo, en el presente estudio algunas ratas siguieron emitiendo niveles de respuestas considerables bajo el efecto de dosis de 0.16 y 0.24 mg/kg (por ejemplo, véase a los asteriscos y los rombos en las palancas 1 y 4 de la Figura 33),

lo cual indica que estas dosis no tuvieron un efecto supresor generalizado capaz de extinguir las respuestas en todas las palancas.

En todas las condiciones, las ratas hicieron más visitas a las palancas que estaban asociadas con la mayor frecuencia de reforzamiento que a aquellas que tenían tasas bajas de reforzamiento. Para cada individuo y la mediana del grupo, la Figura 34 muestra que el número de visitas a las palancas decreció en función de las dosis de la droga. En general, con las dosis de 0.04 y 0.08 mg/kg hubo más visitas a las palancas que con 0.16 y 0.24 mg/kg dosis de haloperidol. El panel inferior izquierdo de la Figura 34 muestra la única excepción a este resultado, bajo el efecto de las cuatro dosis de la droga la mayoría de los sujetos dejaron de visitar la palanca 7. Véase que esta palanca se asoció con el programa de reforzamiento más pobre (IA 1400 segundos), lo cual significa que la falta de visitas a esta palanca se debió a un efecto de los dos, la droga y el programa pobre de reforzamiento.

Si se comparan los días normales y de vehículo con las dosis más altas de haloperidol (0.16 y 0.24 mg/kg), se observa que con estas dosis decreció notablemente el número de visitas en las palancas, pero las ratas no dejaron de visitar las palancas, esto es claro en palancas asociadas a programas IA con alta frecuencia de reforzamiento (Por ejemplo, P1, 300 s; P2, 600 s; P4, 400 s).

Las duraciones de las visitas incrementaron en las palancas con el aumento en la dosis de haloperidol. Los paneles de la Figura 35 muestran visitas más largas con las cuatro dosis que en los días normales y de vehículo. En algunas palancas no se pudieron registrar duraciones de visitas porque las ratas no las visitaron bajo el efecto de las dosis más altas de la droga (0.16 y 0.24 mg/kg).

Las duraciones de los traslados de una alternativa a otra también incrementaron en función de los aumentos en la dosis de haloperidol. La Figura 36 muestra, para la mayoría de los sujetos, duraciones de traslados breves que no cambiaron en los días normales, de

vehículo, ni con las dosis bajas de la droga (0.04, 0.08 mg/kg), excepciones a este resultado se observaron en algunos sujetos (palancas 1, 2, 3, 4, 5 y 7) que mostraron duraciones de traslados con estas dosis de la droga. Si se comparan los días normales y de vehículo con las dosis más altas de la droga (0.16 y 0.24 mg/kg), se nota que en algunas palancas hay duraciones extremadamente largas y algunas otras curvas incompletas. Esto se pudo deberse a que bajo el efecto de estas dosis las ratas permanecieron mucho tiempo en un mismo sitio y no realizaron traslados a otras palancas.

En general, las ratas obtuvieron más reforzadores en las palancas asociadas con la mayor frecuencia de reforzamiento (300, 400, 500 y 600 segundos) que en aquellas asociadas con tasas de reforzamiento bajas (700, 800, 1000 y 1400 segundos). La Figura 37 muestra que en las palancas el número de reforzadores obtenidos decreció en función de los incrementos en la dosis de haloperidol, no obstante, en los días normales y de vehículo las ratas obtuvieron más reforzadores que con las cuatro dosis de la droga. Algunas excepciones a este resultado aparecen en las palancas asociadas a las frecuencias más altas de reforzamiento (P1, P4, P5 y P8); por ejemplo, algunos individuos obtuvieron más reforzadores bajo el efecto de las dosis de 0.04 y 0.08 mg/kg que los obtenidos en los días normales y de vehículo. Así también, dos ratas en la palanca 4 (rombo y estrella) bajo el efecto de la dosis de 0.16 mg/kg obtuvieron más reforzadores que los obtenidos con dosis de 0.04 y 0.08 mg/kg de haloperidol.

Por otro lado, la Figura 37 muestra que las ratas en todas las condiciones siguieron obteniendo comida en las palancas ricas; esto indica que a pesar de que los organismos estuvieron imposibilitados por la droga a trasladarse de una alternativa a otra, no perdieron la discriminación entre alternativas ricas y pobres (Salamone, Cousins y Bucher, 1994; Salamone, Cousins, McCullough, Carriero y Berkowitz, 1994).



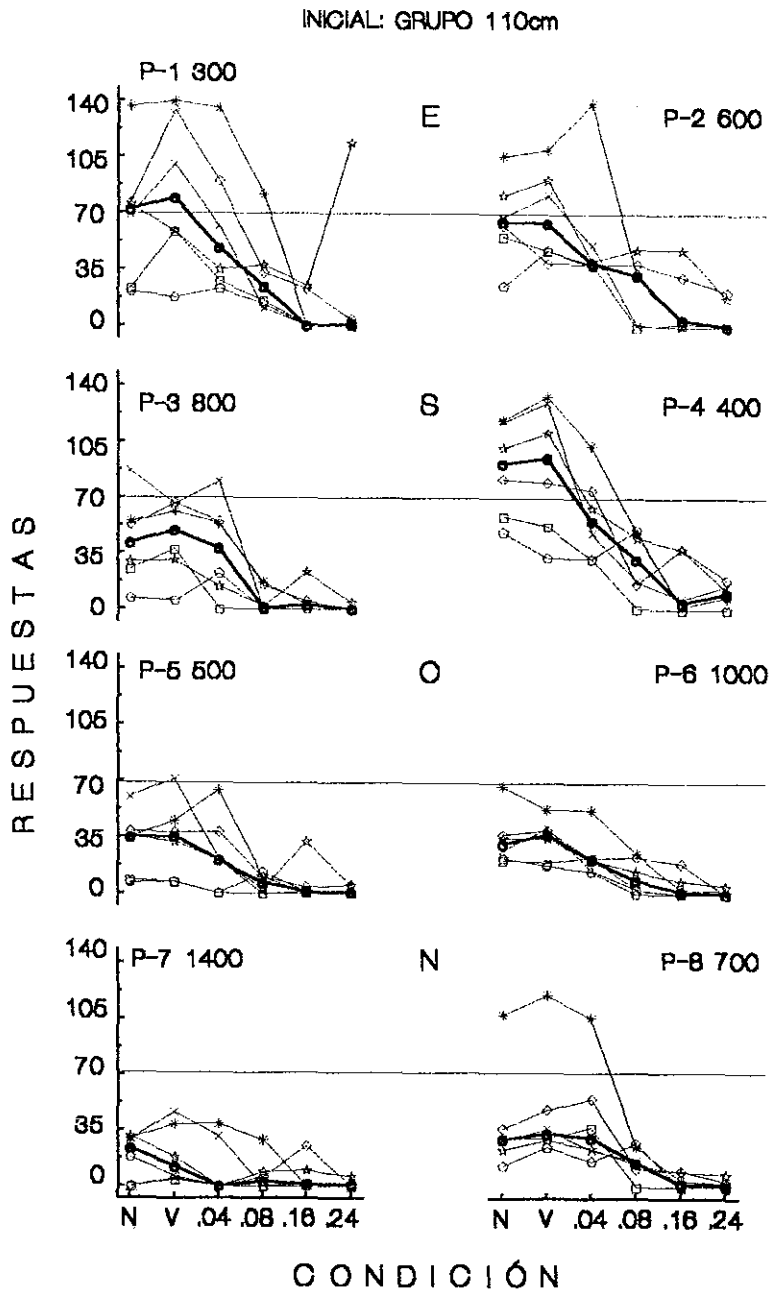


Figura 33. Para la Posición Inicial de programas de IA, se presenta el número de respuestas en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. Las anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

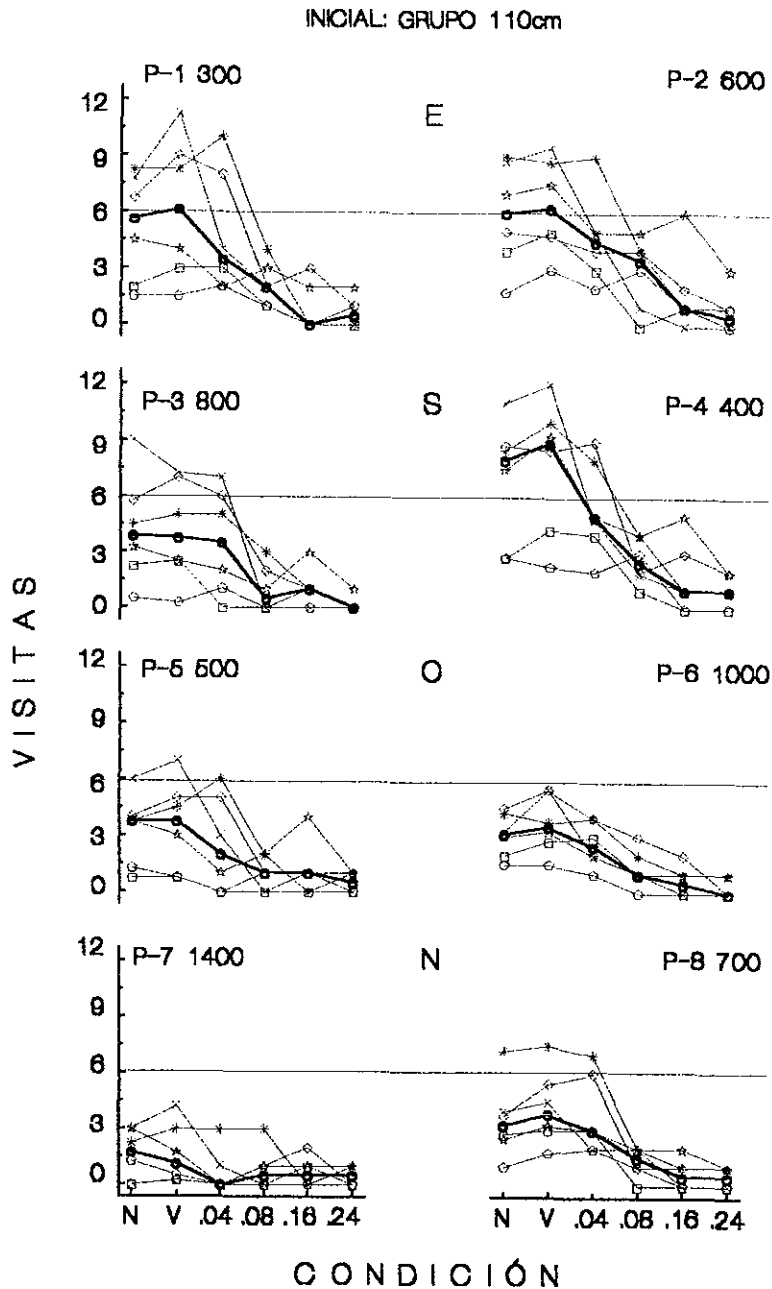


Figura 34. Para la Posición Inicial de programas de IA, se presenta el número de visitas en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. Las anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

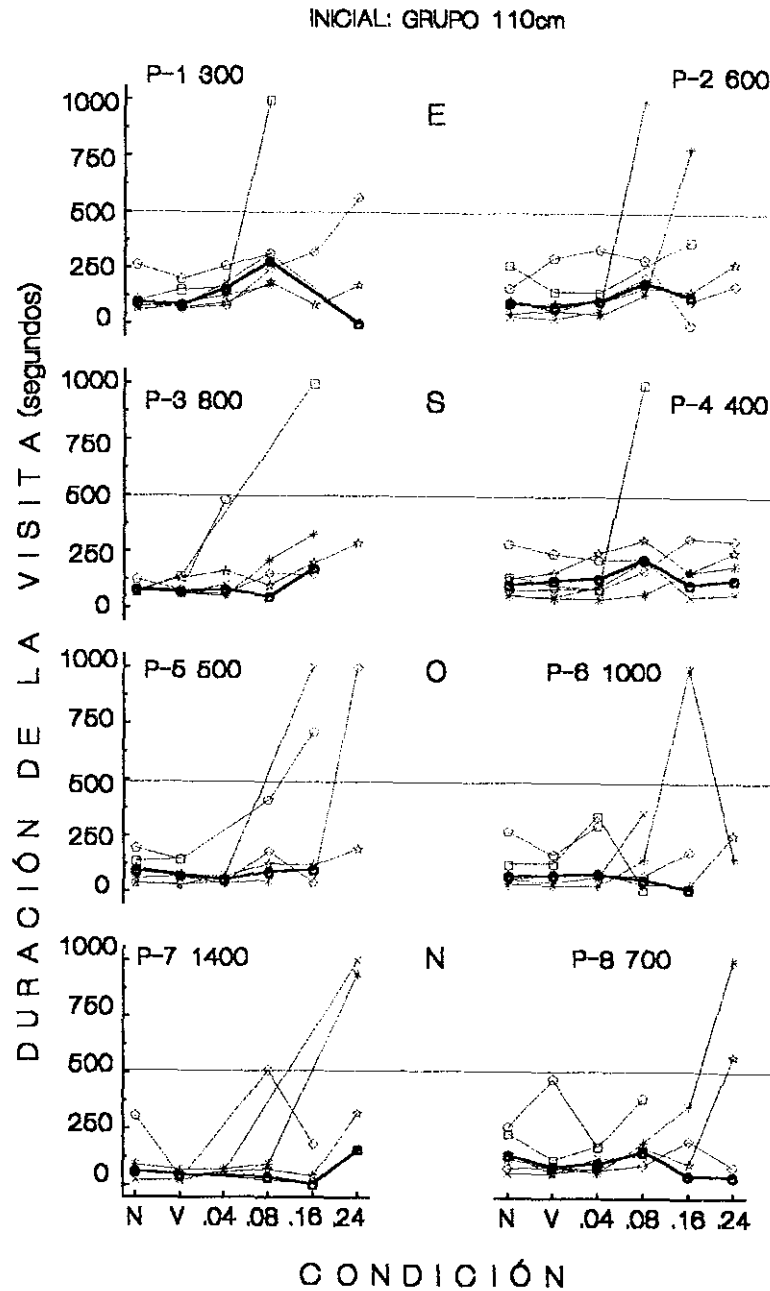


Figura 35. Para la Posición Inicial de programas de IA, se presentan las duraciones de las visitas en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. Las anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

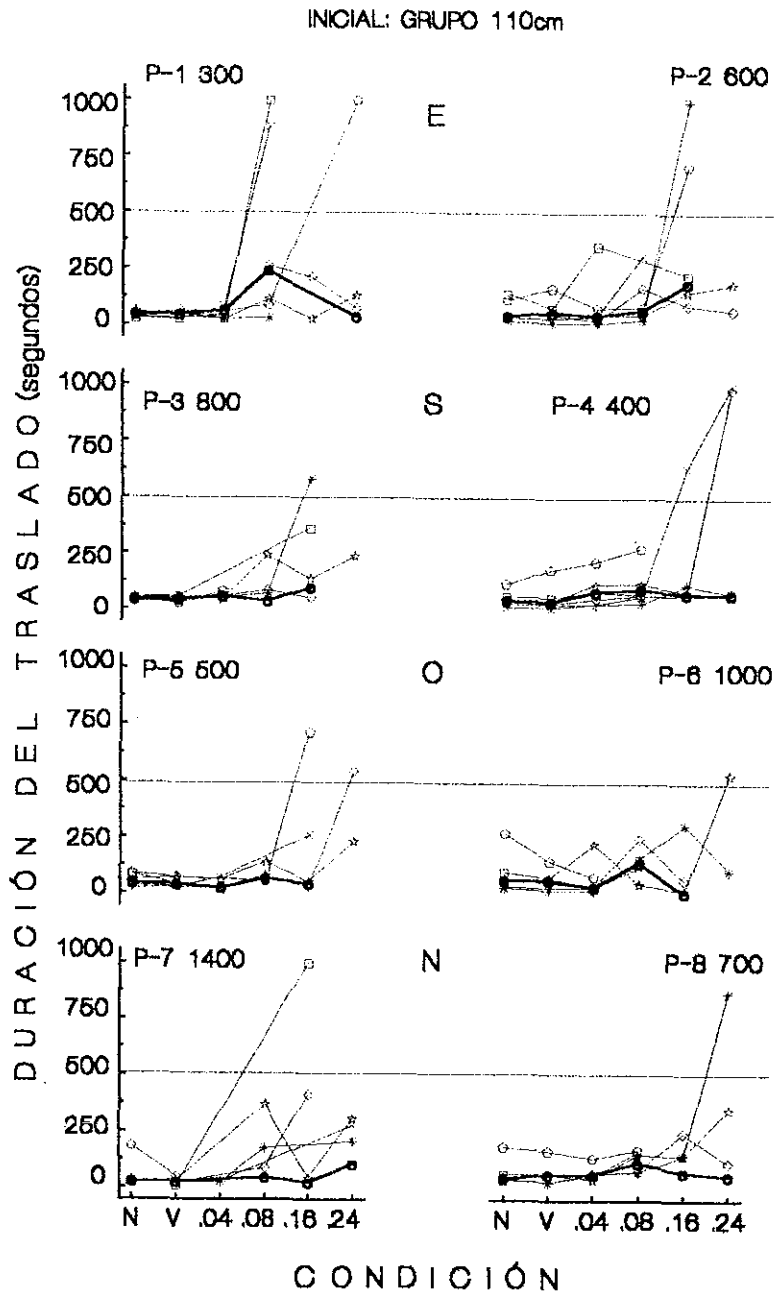


Figura 36. Para la Posición Inicial de programas de IA, se presentan las duraciones de los traslados en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. Las anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

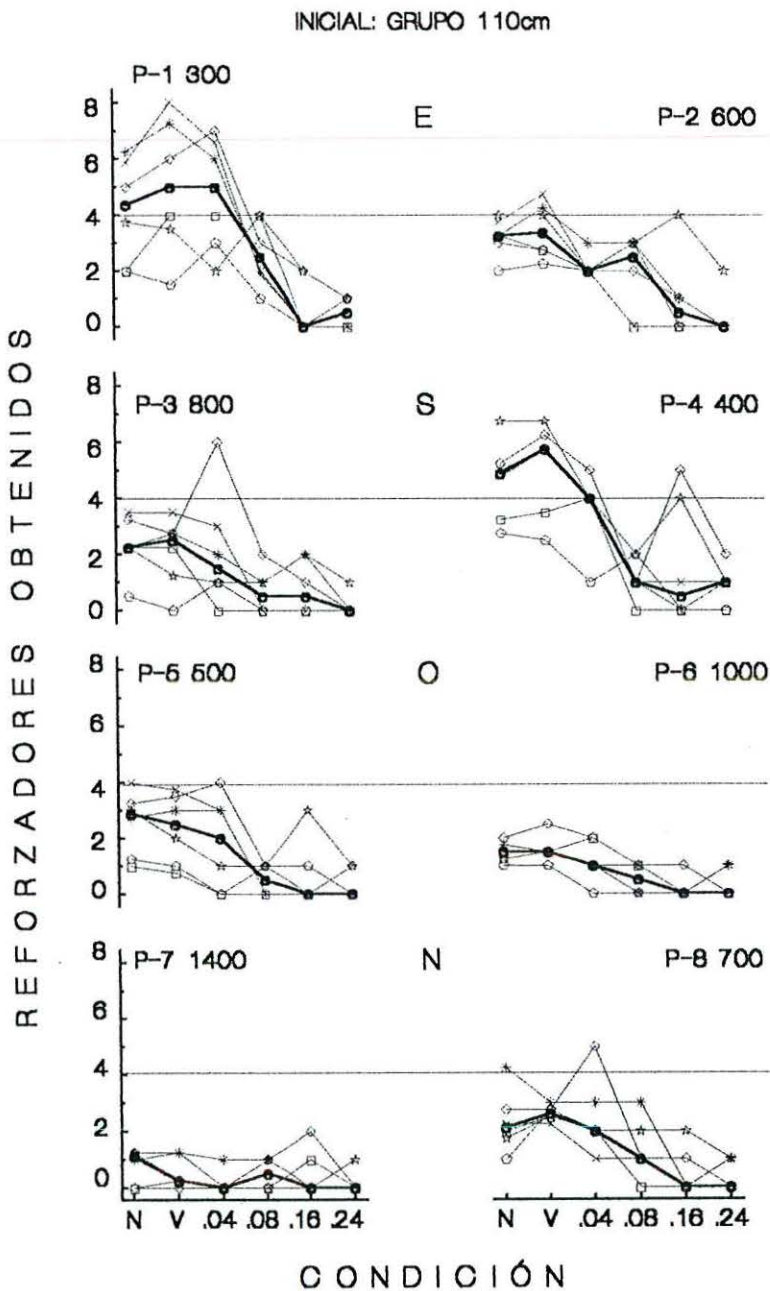


Figura 37. Para la Posición Inicial de programas de IA, se presenta el número de reforzadores obtenidos en función de la condición experimental. Cada panel muestra el número de palanca (p. e., para la palanca 1, P-1) y el valor del programa de IA. Las líneas oscuras representan la mediana del grupo y las líneas delgadas representan los datos de los individuos. Las letras (E, S, O y N) indican los puntos cardinales de acuerdo a la orientación de la caja en el cuarto experimental. Las anotaciones de la parte inferior (N, V, .04, .08, .16 y .24) representan los días normales, de vehículo y de haloperidol respectivamente.

Para las condiciones de días normales, de vehículo y dosis de 0.04 y 0.08 mg/kg, las figuras 38 a la 41 representan las distribuciones de respuestas y las figuras 42 a 45 los tiempos asignados a las palancas, en función de las distribuciones de los reforzamientos. En general, estas figuras muestran una relación positiva entre las distribuciones de respuestas o tiempos asignados a las alternativas y las distribuciones de reforzamiento. Con las dosis más altas de la droga (0.16 y 0.04 mg/kg), no se estimó la sensibilidad al reforzamiento porque las ratas sólo respondieron en cuatro palancas y lo hicieron de manera irregular.

La Figura 38 muestra, para los días normales, que con las distribuciones de respuestas las pendientes tuvieron un rango que fue de 0.80 a 0.98, mientras que para las distribuciones de tiempos la Figura 42 muestra un rango que va de 0.67 a 0.85. Esto significa que en las distribuciones de respuestas fueron más sensibles ( $M = 0.89$ ) que las distribuciones de tiempo ( $M = 0.76$ ) a los cambios en las distribuciones de reforzamiento.

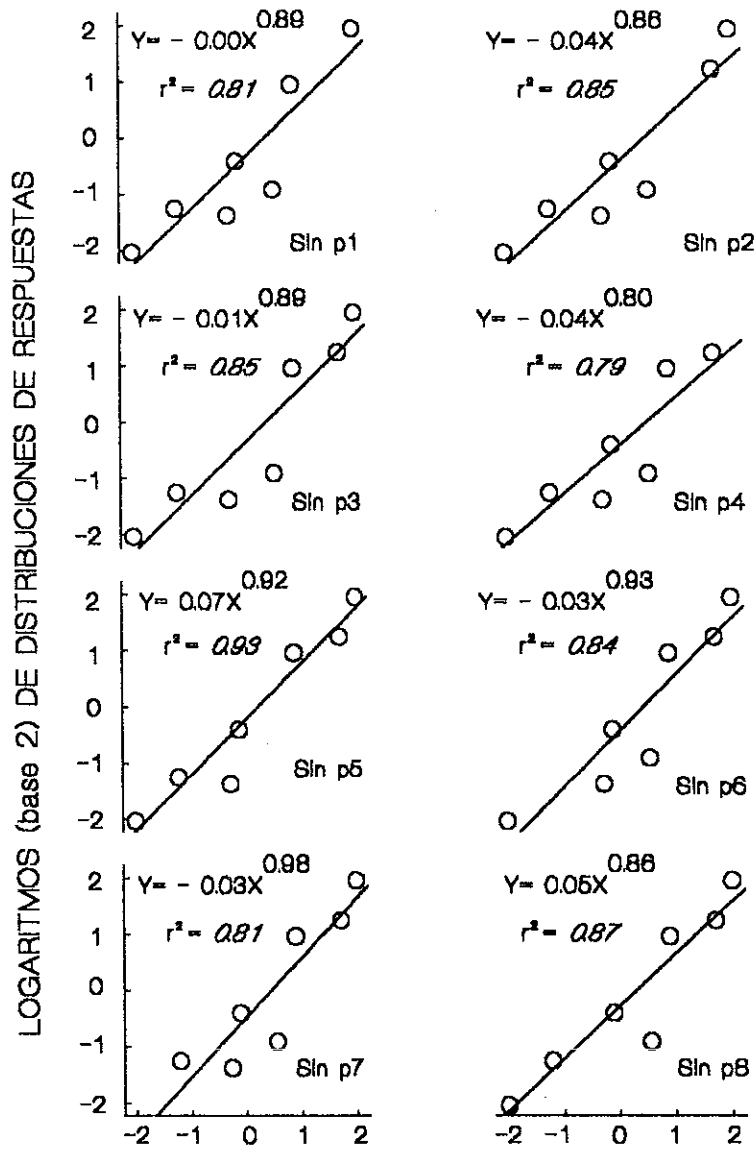
Una comparación de los días vehículo con los normales, reveló que las pendientes de distribuciones de respuestas decrementaron con el vehículo, mientras que las pendientes de las distribuciones de tiempos no cambiaron en esta condición. En la Figura 39, las pendientes de las distribuciones de respuestas muestran un rango que va de 0.58 a 0.80 ( $M = 0.63$ ), y la Figura 43 muestra pendientes para las distribuciones de tiempos que van de 0.73 a 0.88 ( $M = 0.76$ ). Lo cual significa que con el vehículo las distribuciones de tiempo fueron más sensibles a los cambios en las distribuciones de reforzamiento que lo que lo fueron las distribuciones de respuesta. Este resultado contradice los hallazgos reportados en la mayoría de los estudios de elección (Davidson y McCarthy, 1988), que afirman que las distribuciones de respuestas son más sensibles a cambios en distribuciones de reforzamiento.

En la Figura 40, si se compara a la condición de vehículo con la dosis de 0.04 mg/kg, se notará que las pendientes de las distribuciones de respuestas son menos inclinadas, rango de 0.43 a 0.60 ( $M = 0.52$ ), que las pendientes de las distribuciones de tiempos que muestra la

Figura 44, rango de 0.72 a 0.97 ( $M = 0.86$ ). Con la dosis de 0.08 mg/kg de haloperidol, las pendientes de las distribuciones de tiempo fueron más inclinadas que aquellas obtenidas con la dosis de 0.04 mg/kg. Es posible que este resultado se deba a una interacción entre la complejidad del traslado (paredes con altura de 110cm) y el efecto de la droga. Esto es, la dosis de 0.08 imposibilitó a las ratas a trasladarse de un sitio a otro, obligándolas a permanecer más tiempo en las palancas a las que entraban, maximizando ahí el reforzamiento.

La Figura 41 muestra, para las distribuciones de respuestas, pendientes con un rango que van de 1.03 a 1.56 ( $M = 1.22$ ), y la Figura 45 pendientes para las distribuciones de tiempos con un rango de 1.63 a 2.58 ( $M = 2.13$ ). Estos resultados indican que las ratas distribuyeron sus tiempos en las palancas de manera que maximizaron los reforzamientos ahí obtenidos. Este hallazgo es consistente con otros estudios (Aparicio, 1998; Cousins, Atherton, Turner y Salamone, 1996; Salamone, Arizzi, Sandoval, Cervone y Aberman, 2002; Salamone, y Bucher, 1994), donde se muestra que la demanda física que impuso la situación experimental interactuó con el efecto de los neurolépticos para afectar la ejecución concurrente en situaciones de elección.

DIAS NORMALES 110cm

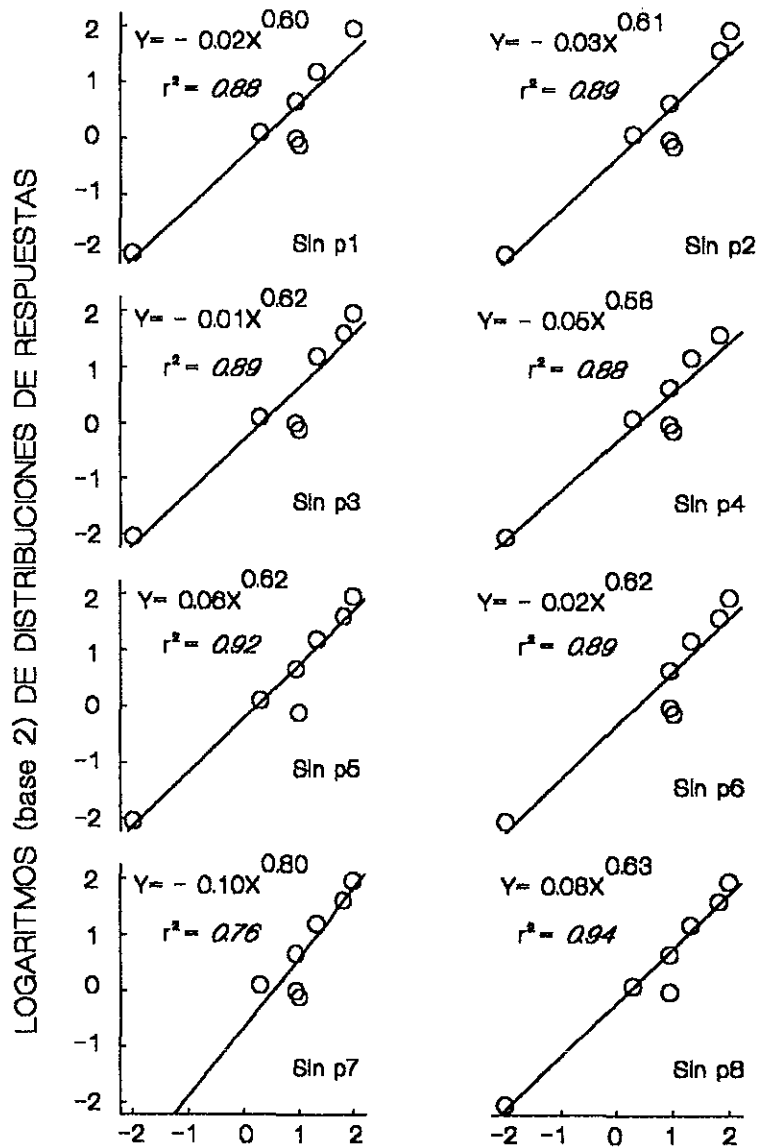


LOGARITMOS (base 2) DE DISTRIBUCIONES DE REFORZAMIENTOS

Figura 38. Para la condición "días normales", las distribuciones de respuesta se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.



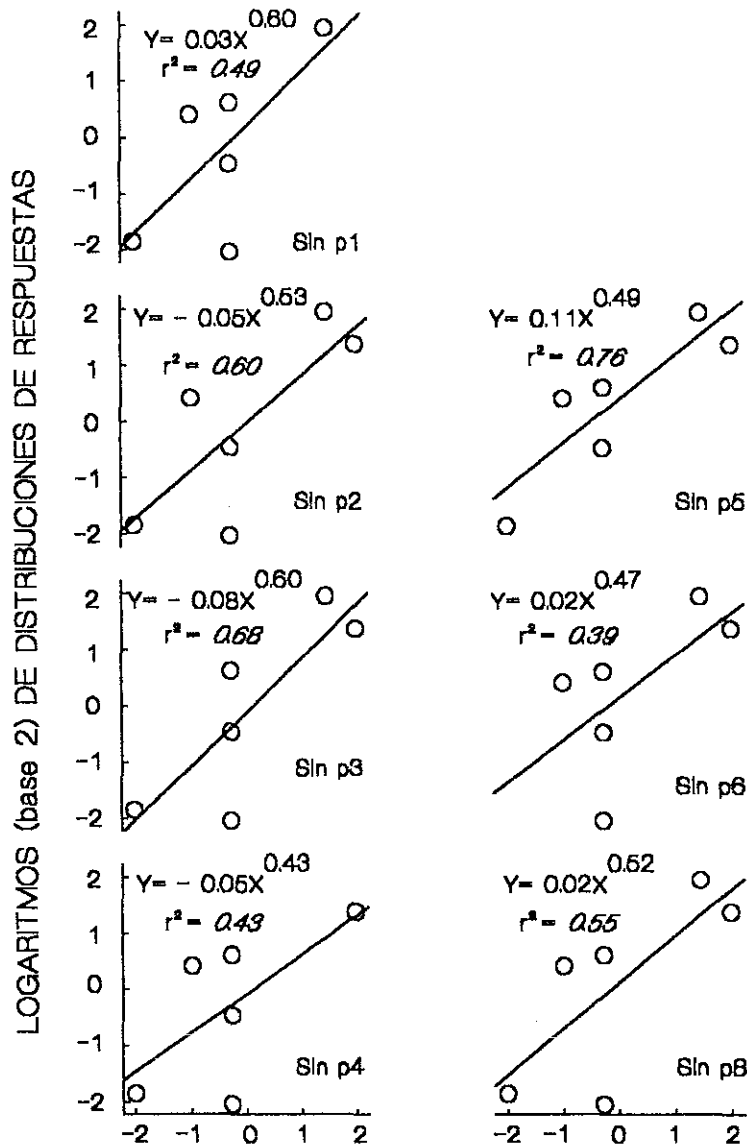
DIAS VEHICULO 110cm



LOGARITMOS (base 2) DE DISTRIBUCIONES DE REFORZAMIENTOS

Figura 39. Para la condición "días de vehículo", las distribuciones de respuesta se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

0.04 mg/kg 110cm



LOGARITMOS (base 2) DE DISTRIBUCIONES DE REFORZAMIENTOS

Figura 40. Para la condición "dosis 0.04 mg/kg de haloperidol", las distribuciones de respuesta se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

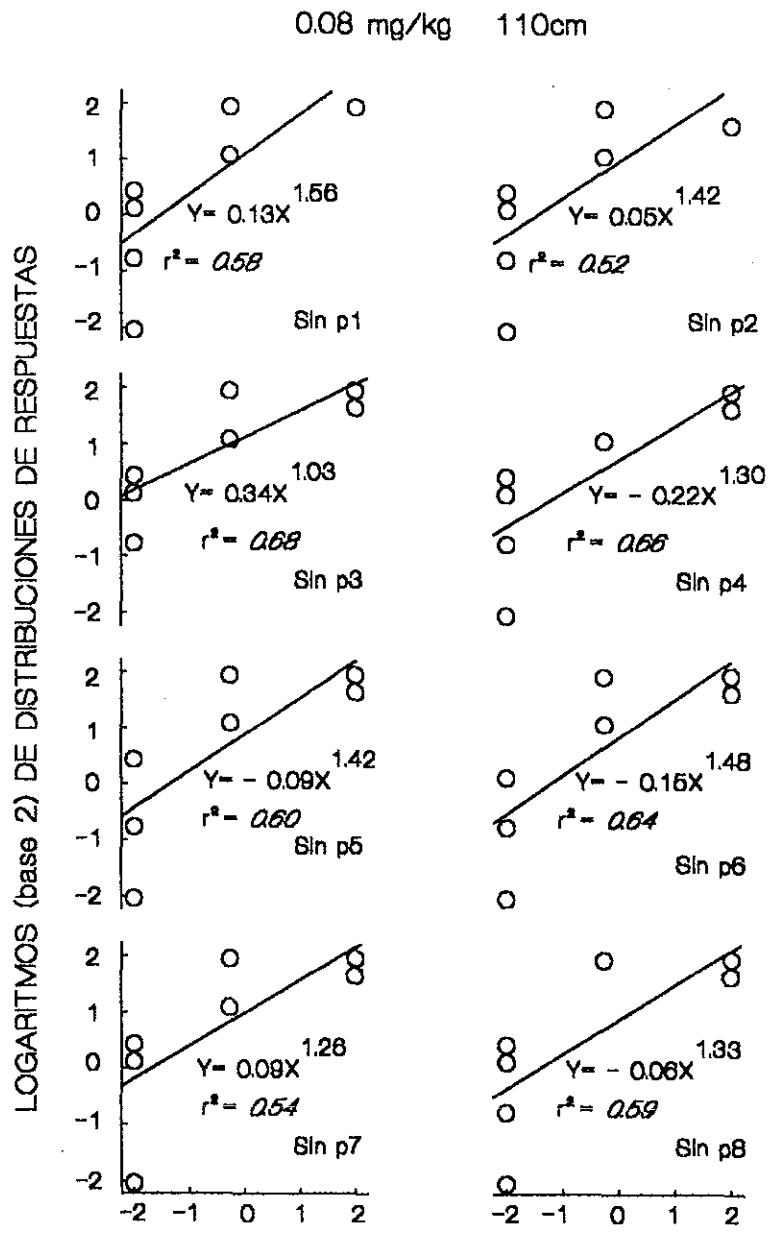
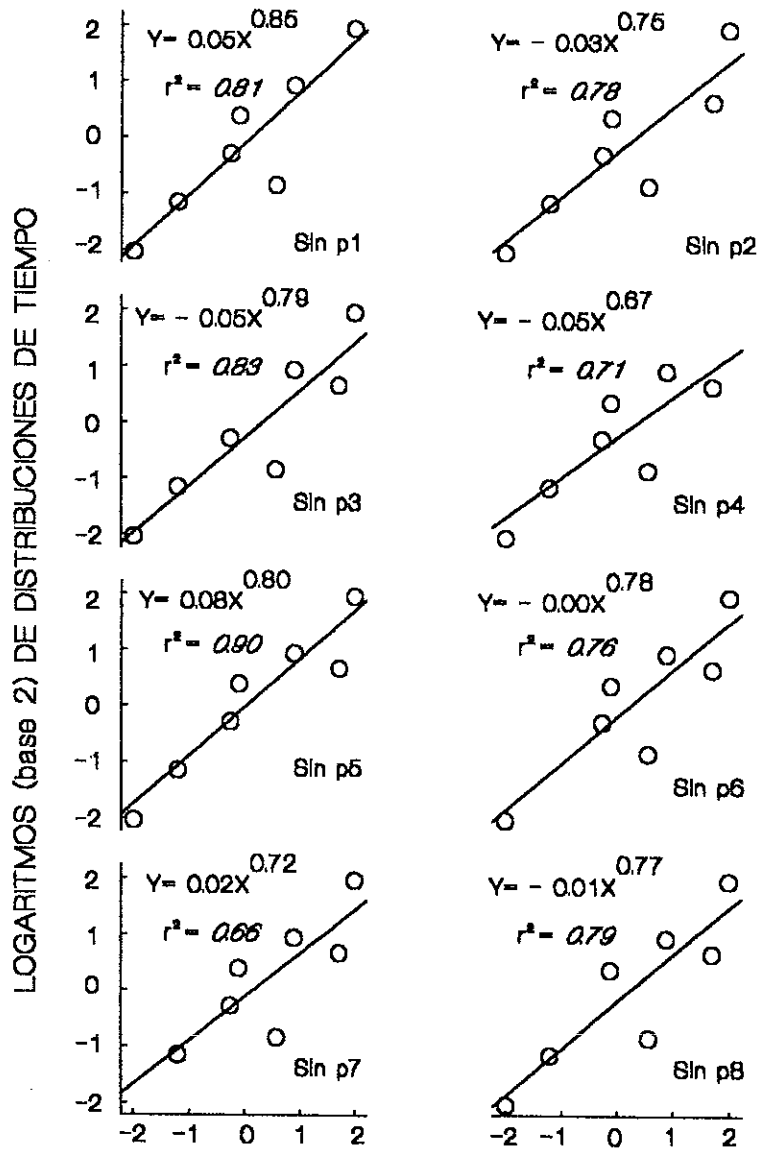


Figura 41. Para la condición "dosis 0.08 mg/kg de haloperidol", las distribuciones de respuesta se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

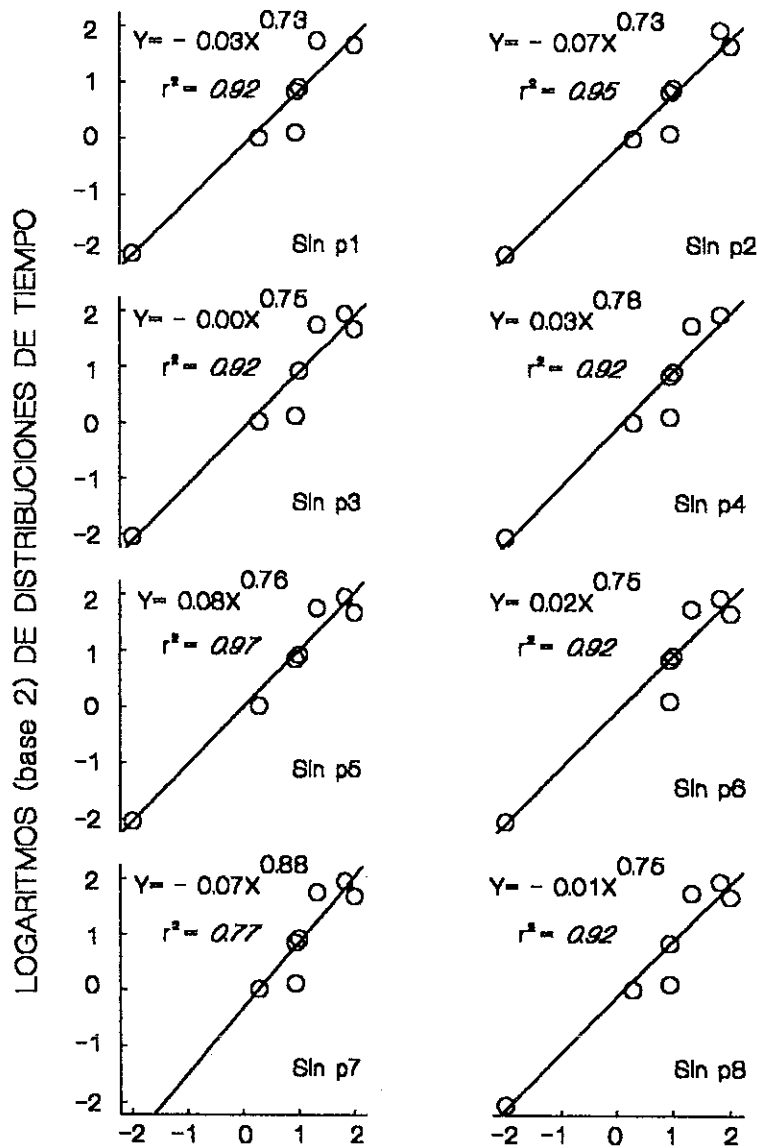
DIAS NORMALES 110cm



LOGARITMOS (base 2) DE DISTRIBUCIONES DE REFORZAMIENTOS

Figura 42. Para la condición "días normales", las distribuciones de tiempo se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

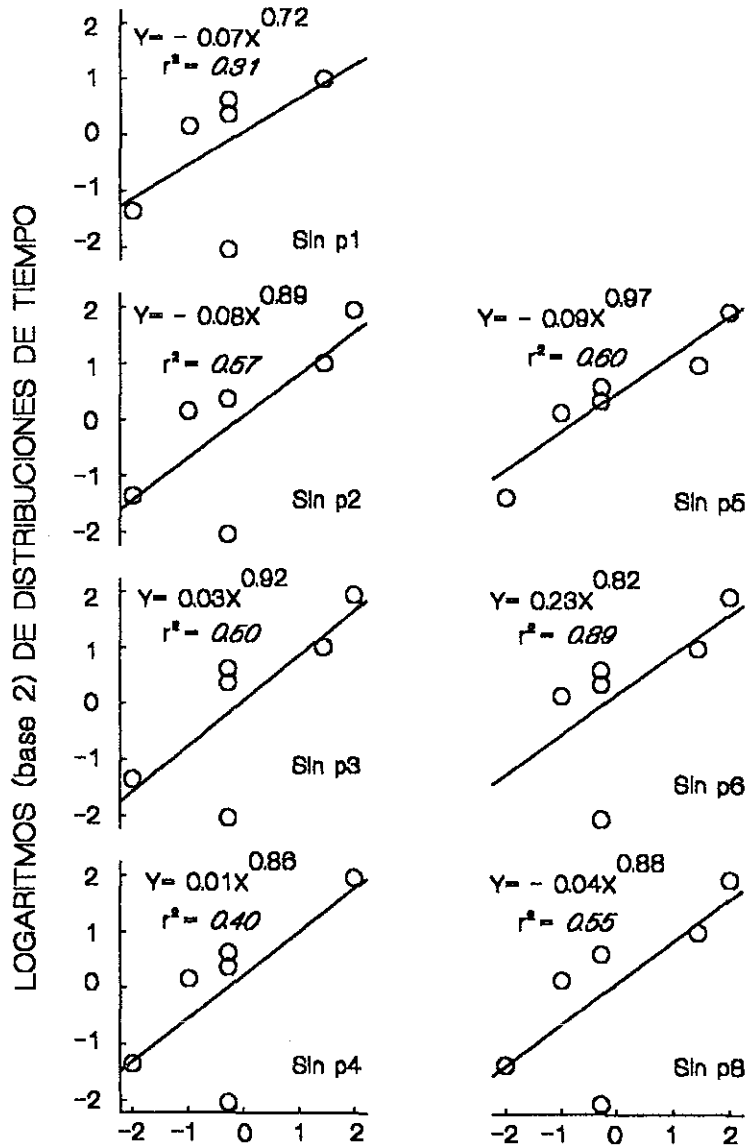
DIAS VEHICULO 110cm



LOGARITMOS (base 2) DE DISTRIBUCIONES DE REFORZAMIENTOS

Figura 43. Para la condición "días de vehículo", las distribuciones de tiempo se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

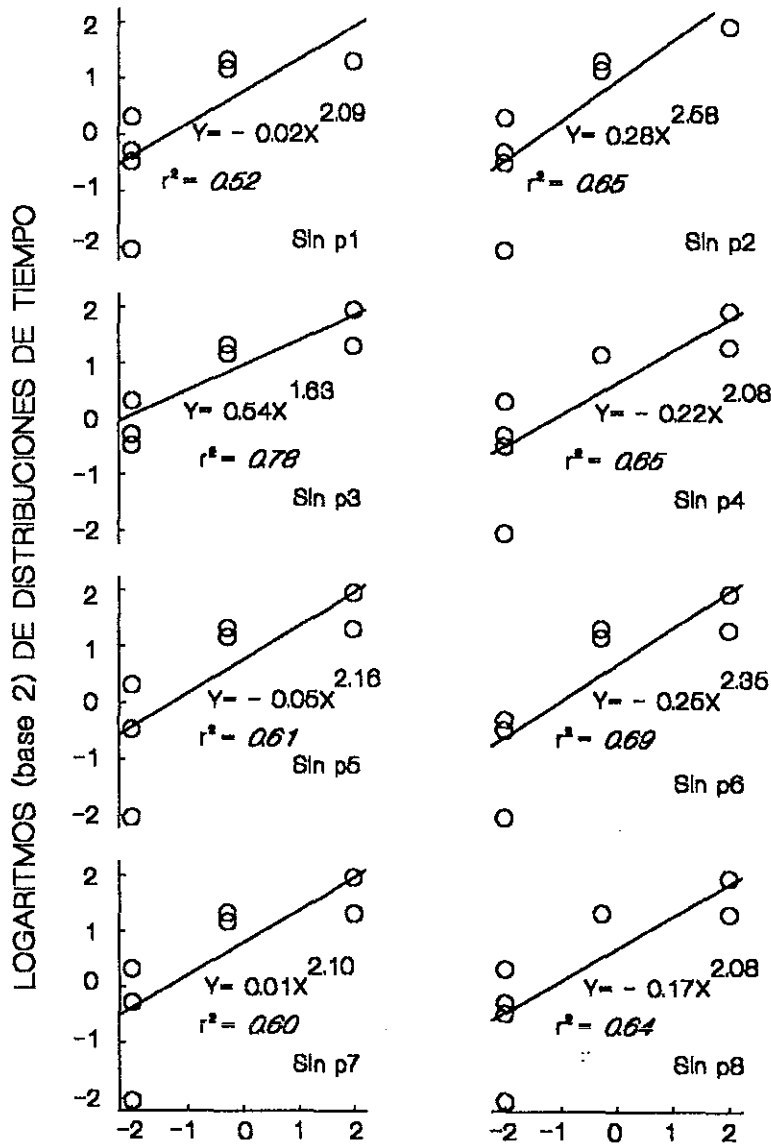
0.04 mg/kg 110cm



### LOGARITMOS (base 2) DE DISTRIBUCIONES DE REFORZAMIENTOS

Figura 44. Para la condición "dosis 0.04 mg/kg de haloperidol", las distribuciones de tiempo se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

0.08 mg/kg 110cm



LOGARITMOS (base 2) DE DISTRIBUCIONES DE REFORZAMIENTOS

Figura 45. Para la condición "dosis 0.08 mg/kg de haloperidol", las distribuciones de tiempo se representan en función de las distribuciones de reforzamientos. Cada panel representa una regresión con datos de siete de las ocho palancas. El texto que dice "sin p" indica que esa palanca fue excluida de la regresión. En la parte superior de cada panel se muestra la ecuación correspondiente a cada regresión.

Para concluir el análisis de los resultados se compararon las pendientes de las distribuciones de respuestas y tiempos asignados en las dos alturas de las paredes de la caja (75 y 110 cm) en función de la condición experimental (días normales, vehículo y de haloperidol). La Figura 46 tiene dos paneles, uno para las pendientes de las distribuciones de respuestas y otro para las pendientes de los tiempos asignados. Las líneas con círculos representan la altura de 75 cm y las líneas con cuadrados la altura de 110 cm. Los paneles muestran que las pendientes mejoraron con los incrementos de haloperidol en las dos distribuciones (de respuesta y tiempos asignados). Asimismo, se observa que los incrementos en las pendientes fueron mejores con la altura de 110 cm.



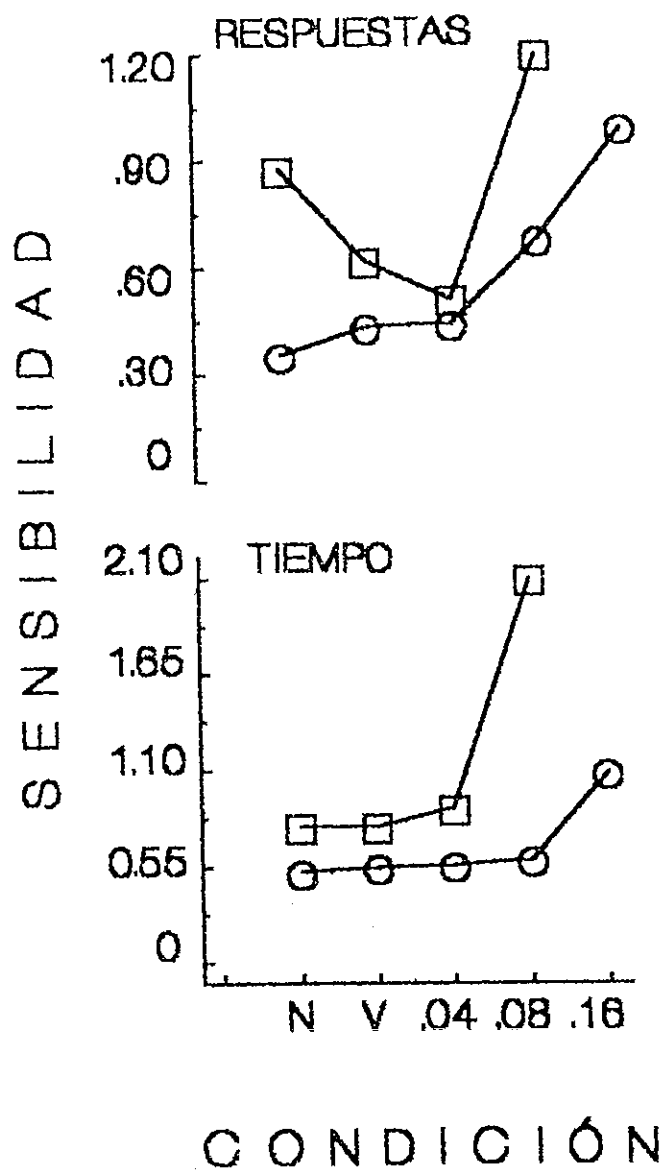


Figura 46. Para las paredes de 75 y 110 cm, se presentan las pendientes de las distribuciones de respuesta y los tiempos asignados se representan en función de la condición experimental. Los círculos representan la altura de 75 cm y los cuadrados la de 110 cm.

## Discusión

Las ratas mostraron más actividad en las palancas cuando escalaron las barreras de 75 cm que ante las barreras de 110 cm de altura. Una posible explicación a este resultado es que las ratas se fatigaron más escalando las barreras de 110 cm. Otra explicación es que como la distancia que separaba a las palancas era mayor con barreras de 110 cm que con las de 75 cm de altura, las ratas tardaban más tiempo trasladándose a las palancas y esto permitió que se consumiera el tiempo que a los programas IA les tomaba preparar el reforzamiento, de manera que cuando las ratas arribaban a las palancas el reforzador ya estaba disponible y lo obtenían con una sola respuesta. Esto sugiere que con las barreras de 110 cm se aumentó la probabilidad para que las ratas encontraran comida en las palancas, y por consiguiente, que dieran muy pocas respuestas para obtener los reforzadores ahí programados. Este hallazgo recibe apoyo de trabajos que muestran que en situaciones de elección que requieren una locomoción compleja para el traslado del organismo de un sitio a otro conducen a la maximización del reforzamiento (Aparicio, 2001a; Aparicio y Baum, 1997; Baum, 1982; Baum y Aparicio, 1999).

Los resultados mostraron que las visitas, las respuestas y los reforzadores obtenidos en las palancas decrementaron en función de los incrementos en la dosis de haloperidol que se les inyectó a las ratas. Además, con las cuatro dosis de haloperidol encontramos que los decrementos en estas medidas fueron más severos con las barreras de 110 cm que los encontrados con las de 75 cm de altura. Esto sugiere que el costo físico que demandó la situación experimental, para trasladarse a las palancas, fue mayor cuando las ratas escalaron por las paredes de 110 cm que aquel que representó escalar las barreras de 75 cm. Bajo el efecto de dosis altas (0.16 y 0.24 mg/kg) de haloperidol y cuando las barreras tenían una altura de 110 cm las ratas se trasladaron muy pocas veces a las palancas; esto puede indicar



que el haloperidol adhirió un costo físico adicional (p.e., Salamone, Cousins y Bucher, 1994) cuando las ratas escalaron la altura máxima de las barreras.

Así pues, los datos sugieren que el efecto de los neurolépticos sobre conductas relacionadas con la búsqueda de alimento está determinado por el costo físico que demanda la tarea instrumental, los hallazgos son consistentes con otros estudios (Salamone, Cousins y Snyder, 1997; Salamone y Correa, 2002).

El costo físico que se agregó con las inyecciones de haloperidol, a la ya difícil situación experimental, alteró la distribución de las conductas; hay datos que apoyan este argumento, por ejemplo, se sabe que cuando la demanda es alta para la explotación de una alternativa con alta frecuencia de reforzamiento, el organismo rechaza esa alternativa y busca otra que requiera de menor esfuerzo aunque proporcione poco alimento (Cousins, Atherton, Turner y Salamone, 1996; Cousins, Sokolowski y Salamone, 1993; Cousins y Salamone, 1994) o un alimento no preferido (p.e., Salamone, Cousins, Maio, Champion, Turski y Kovach, 1996).

Otro dato interesante es que las ratas bajo el efecto del haloperidol consumieron todos los reforzadores que obtuvieron presionando palancas. En las charolas de comida no encontramos pellas abandonadas al final de las sesiones. Este resultado cuestiona el argumento de la hipótesis anhedónica, la cual sugiere que los neurolépticos suprimen o eliminan el valor reforzante de los estímulos positivos (Wise, 1982; Wise, Spindler, De Witt y Gerber, 1978).

A pesar de que las ratas no visitaron la mayoría de las palancas cuando la altura máxima (110 cm) de las barreras se combinó con las dosis altas (0.16 y 0.24 mg/kg) de haloperidol; bajo estas condiciones, visitaron más frecuentemente las palancas asociadas a la mayor frecuencia de reforzamiento. En contraste, las mismas dosis de haloperidol actuando en combinación con las barreras de 75 cm no impidieron que las ratas siguieran visitando todas

las palancas y obtuvieran los reforzadores ahí programados. Este resultado sugiere que el haloperidol no afecta la discriminación que los organismos establecen entre alternativas con diferentes densidades de reforzamiento (Cousins, Atherton y Salamone, 1996; Salamone, Cousins y Bucher, 1994; Cousins, Sokolowski y Salamone, 1993), ni elimina el valor reforzante de la comida (Salamone, Aberman, Sokolowski y Cousins, 1999; Salamone, Cousins y Snyder, 1997; Salamone y Correa, 2002).

Nuestros resultados indican que las ratas siguieron sensibles a la frecuencia de los reforzamientos bajo el efecto del haloperidol. Las pendientes de la ley de igualación generalizada (Baum, 1974) fueron más inclinadas conforme aumentó la dosis de haloperidol. Este hallazgo es opuesto al que se encontró en un estudio previo a éste (Aparicio, 1999) y a los resultados reportados en otros trabajos que también utilizaron la ley de igualación generalizada para estimar la sensibilidad al reforzamiento bajo el efecto de neurolépticos (Heyman, 1983; Heyman, Kinzie y Seiden, 1986).

La discrepancia con el presente estudio, posiblemente se deba a que en las investigaciones anteriores utilizaron tasas relativas de respuestas y reforzamientos para estimar cambios en la sensibilidad al reforzamiento, nosotros aquí utilizamos distribuciones de número de respuestas y reforzadores para estimar el parámetro de la sensibilidad. Trabajos que han evaluado el efecto del haloperidol en la conducta de presionar palancas muestran que los tiempos entre respuestas se alargan con dosis moderadas (p.e., 0.08 y 0.16 mg/kg) de esta droga (Aparicio, 1998, 1999, 2001a). Cuando esto ocurre, las tasas de respuesta disminuyen porque el numerador (respuestas) se mantiene constante y el denominador (tiempo transcurrido) incrementa. Esto ocasiona que los cambios en las tasas de reforzamiento sean más extremos que aquellos que ocurren en las tasas de respuesta; en la ley de igualación generalizada (Baum, 1974), esto produce una pendiente que se aplanan (la sensibilidad al

reforzamiento disminuye) conforme se incrementa la dosis de neurolépticos que se le administra a las ratas.

Es importante indicar que las conclusiones, al evaluar los efectos de los neurolépticos o de cualesquier otro fármaco sobre la conducta, dependerán de las medidas y de los programas utilizados. Sabemos que las mismas dosis, calculadas incluso en miligramos sobre kilogramos, producen efectos diferentes en dos distintas tareas; por ejemplo la anfetamina calculada para un organismo de acuerdo a su peso, no afecta igual su comportamiento bajo un programa de razón fija que cuando está bajo un programa de intervalo fijo. En un programa de intervalo fijo puede acelerar la tasa de respuestas y romper el patrón de pausa y carrera, mientras que en un programa de razón fija al acelerar la tasa puede reducir los tiempos entre respuestas (Thompson y Boren, 1983).

Por otro lado, algunas combinaciones entre dosis de haloperidol y altura de las barreras no permitieron estimar la sensibilidad. Con barreras de 75 cm y dosis de 0.24 mg/kg no se pudieron reunir datos suficientes para hacer las regresiones; esto tampoco fue posible con las barreras de 110 cm y las dosis de 0.16 y 0.24 mg/kg de haloperidol. Las ratas en estas condiciones no visitaron la mayoría de las palancas y en las pocas que visitaron no hubo datos suficientes para estimar la sensibilidad al reforzamiento. Este resultado apoyaría el argumento que indica que la demanda de esfuerzo físico impuesta por la tarea instrumental y el impedimento motriz inducido con neurolépticos actúan conjuntamente para determinar la manera en la cual los organismos distribuyen sus conductas en la búsqueda de alimento (Aberman y Salamone, 1999; Aberman, Ward y Salamone, 1998; Hamill, Trevitt, Nowend, Carlson y Salamone, 1999).

No obstante que las ratas mostraron sensibilidad al reforzamiento con las distribuciones de respuestas y tiempos, la relación entre las distribuciones de tiempo y las distribuciones de reforzamientos fue mejor estimador de sensibilidad. Este resultado es

consistente con el estudio que realizó Aparicio (1998), quien mostró que el haloperidol no afecta de manera negativa la conducta de permanecer en cercanía a las fuentes de reforzamiento.

Lo que sugiere la presente investigación es que las ratas al ser afectadas en los movimientos que les permiten trasladarse (escalar barreras), cambiaron su comportamiento en términos de una distribución temporal de las respuestas instrumentales (tiempo asignado a las alternativas). De manera que ante la dificultad de moverse, éstas "invierten" más tiempo y responden espaciadamente en la alternativa elegida.

En otro orden de ideas, es difícil esclarecer por completo como contribuye la dopamina a la conducta de los organismos. Esto se debe a muchos factores, algunos son intrínsecos al fenómeno de estudio, otros más obedecen a factores humanos.

Factor anatómico. La complejidad del cerebro es uno de los factores que dificultan la investigación. Se sabe que el sistema dopaminérgico está involucrado en todas las áreas del cerebro, la dopamina abarca el 80% de todas las catecolaminas conocidas (Vallone, Picetti y Borrelli, 2000), y las asociaciones que ocurren entre éstas son complejas por las inervaciones aferentes y eferentes que las conectan (Ikemoto y Panksepp, 1999; Tzschentke, 2001).

Factor histórico. Este factor obedece a los "argumentos de moda" que se generaron en una época y que extendieron para explicar múltiples fenómenos; por ejemplo, el argumento, "el proceso de reforzamiento tiene su origen en el cerebro" llevó a la creencia de que un área específica del cerebro, el Núcleo Accumbens, regulaba el reforzamiento basado en estímulos positivos como la comida, el agua, el sexo y las drogas estimulantes (véase la introducción).

El planteamiento anterior cobró más fuerza en los proponentes y defensores de la hipótesis anhedónica y motriz (p. e., Wise, Spindler, De Witt y Gerber, 1978) porque los fisiólogos de la época, reconocieron las funciones motoras del Núcleo Accumbens que tiene por medio de sus conexiones con el neostriatum (Salamone y Correa, 2002).

La importancia que se ha dado al Núcleo Accumbens en el proceso de reforzamiento se ha mantenido a través de los años, a pesar de que ahora sabemos que el Núcleo Accumbens no es el centro anatómico donde las reducciones de dopamina impiden la alimentación (Koob, Riley, Smith y Robbins, 1978; Ungerstedt, 1971 citados en Salamone y Correa, 2002). En cambio, ahora sabemos que el área más adecuada para explicar la conducta alimentaria es el neostriatum ventrolateral (Cousins, Trevitt, Atherton y Salamone, 1999).

Factores conceptuales. En la introducción de este trabajo, se hizo un análisis de los problemas empíricos y conceptuales que subyacen a la hipótesis anhedónica y motriz. No abundaremos más en ello; sólo agregamos que la mayoría de las hipótesis que se formulan dentro de la farmacología conductual, más que utilizarse como enunciados guía (hipótesis o conjeturas sujetas a someterse a corroboración, véase Popper, 1956), se utilizan para "describir o explicar" las relaciones que la misma hipótesis establece. Anteriormente se comentó que, probado un argumento *b*, se describe o explica el argumento *a*; en otras palabras, un análisis de la actividad conductual se toma como evidencia o confirmación de lo que ocurre a nivel fisiológico (véase el planteamiento del problema).

Sugerimos que los investigadores del área formulen hipótesis parsimoniosas con el fin de que puedan probarse de manera experimental. Asimismo, que se realicen publicaciones en las cuales se presenten formalmente las hipótesis. La informalidad en las propuestas genera una serie de interrogantes, por ejemplo: ¿Que relaciones entre dopamina-conducta sugiere la hipótesis?. Los *aspectos activacionales de la motivación*, ¿significan condiciones mínimas o estados fisiológicos particulares para que los organismos se comporten hacia los estímulos?; *responsividad a los estímulos condicionados*, ¿significan propiedades básicas de atención de los organismos para con los estímulos?, ¿cuales serian sus correlatos a nivel fisiológico?, ¿son relaciones psicofísicas entre el organismo y los estímulos ambientales?.

Una interrogante relativa a la hipótesis de la anergia es, si se reducen los niveles de dopamina en Núcleo Accumbens, qué se está afectando a nivel fisiológico, ¿la energía de los organismos?. El término *anergia* así lo sugiere; ahora ¿en qué consiste este tipo de energía?, ¿cómo podemos medirla!. Si se afecta la energía ¿cómo se relaciona con los aspectos activacionales o de responsividad?. En un trabajo anterior, Salamone y colaboradores (Salamone, Cousins y Bucher, 1994, página 227) argumentaron que "la dopamina está involucrada en el proceso a través del cual los organismos se sobreponen a los obstáculos o las barreras que impiden el acceso a los estímulos como la comida. Qué implica este proceso, ¿lo activacional, la responsividad o la energía?.

Así pues, los investigadores que relaciona a la dopamina con la conducta instrumental deberían analizar las hipótesis que proponen, y responder a cada una de las interrogantes que se generan en el área. Para lograrlo, se deberían considerar las siguientes estrategias: un trabajo sistemático que se fundamente en un análisis conceptual de las hipótesis y trabajos experimentales que involucren un grupo interdisciplinario de profesionistas.

El estudio que se reporta en el presente trabajo, varió la densidad de reforzamiento y el requisito de traslado. Para darle continuidad a la investigación, se propone variar las cualidades de estímulo (presentar pellas normales y azucaradas). Otra variable interesante a considerar es la edad de los sujetos. Asimismo, sería conveniente realizar experimentos donde se evalúe la discriminación de estímulos y las "preferencias" de los sujetos.

### **Conclusiones**

Este trabajo presentó resultados que cuestionan los argumentos de la hipótesis anhedónica, y mostró que el paradigma de elección con barrera es una herramienta útil para evaluar el efecto de los neurolépticos en conductas relacionadas con la búsqueda y procuración de alimento (Aparicio, 1998, 1999). Los resultados sugieren que en situaciones de elección una locomoción compleja (escalar paredes) y las dosis administradas de haloperidol controlan la



distribución de las respuestas en las alternativas disponibles (Salamone, Aberman, Sokolowski y Cousins, 1999; Salamone, Cousins y Snyder, 1997; Salamone y Correa, 2002). Consistente con los hallazgos de otros trabajos (p.e., Aparicio, 2001a; Cousins, Atherton, Turner y Salamone, 1996; Salamone, Cousins y Bucher, 1994; Salamone, Michael, Cousins y Bucher, 1994; Salamone, Steinpreis, McCullough, Smith, Grebel y Mahan, 1991), el haloperidol funcionó como un costo adicional a la tarea programada e impidió que las ratas escalaran las barreras para trasladarse a las palancas, lo cual repercutió en las respuestas que hicieron y los reforzadores que obtuvieron. Los resultados en conjunto concuerdan con la noción de que la locomoción compleja y el haloperidol se combinan para determinar la ejecución concurrente de las ratas en la búsqueda de alimento (Aparicio, 2001a; Salamone, Cousins y Snyder, 1997).

## Referencias

- Aberman, J., E. y Salamone, J., D. (1999). Nucleus accumbens dopamine depletions make animals more sensitive to high ratio requirements but do not impair primary food reinforcement. *Neuroscience*, 92, 545-52.
- Aberman, J., E., Ward, S., J. y Salamone, J., D. (1998). Effects of dopamine antagonist and accumbens dopamine depletions on time-constrained progressive ratio performance. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 61, 341-48.
- Aparicio, C., F. (1998). Assessing haloperidol in rats with the barrier choice paradigm. *Suma Psicológica*, 5, 1-20.
- Aparicio, C., F. (1999). The barrier choice paradigm: Haloperidol reduces sensitivity to reinforcement. *Behavioural Processes*, 48, 57-67.
- Aparicio, C., F. (2001a). Overmatching in rats: The barrier choice paradigm. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 75, 93-106.
- Aparicio, C., F. (2001b). Adicción a drogas anti-psicosis: una evaluación de los efectos colaterales. *Anuario de Investigación en Adicciones*, 2, 34-58.
- Aparicio, C., F. y Baum, W., M. (1997). Comparing locomotion with lever-press travel in an operant simulation of foraging. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 68, 177-192.
- Aparicio, C., F. y Cabrera, F. (2001). Choice with multiple alternatives: the barrier choice paradigm. *Mexican Journal of Behavior Analysis*, 27, 97-118.
- Baum, W., M. (1974). On two types of deviations from of matching law: Bias and undermatching. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 22, 231-242.
- Baum, W., M. (1982). Choice, changeover, and travel. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 38, 35-49.

- Baum, W., M. y Aparicio, C., F. (1999). Optimality and concurrent variable-interval variable-ratio schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 71, 75-89.
- Beninger, R., J. y Ranaldi, R. (1993). Microinjections of flupenthixol into the caudate-putamen but not the nucleus accumbens, amygdala or frontal cortex of rats produce intra-session declines in food-rewarded operant responding. *Behavioral Brain Research*, 55, 203-212.
- Berridge, K. y Robinson, T. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?. *Brain Research Reviews*, 28, 309-369.
- Blum, D., Torch, S., Lambeng, N., Nissou, M., Benabid, A., Sadoul, R. y Verna, J. (2001). Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 65, 135-172.
- Bozarth, M., A. y Wise, R., A. (1981). Heroin reward is dependent on a dopaminergic substrate. *Life Science*, 29, 1881-1886.
- Carlson, N., R. (1982). *Fisiología de la Conducta*. (Trad. de 1a. ed. en inglés) C. E. C. S. A. México D.F.
- Cousins, M., S., Atherton, A., Turner, L. y Salamone, J., D. (1996). Nucleus accumbens dopamine depletions alter relative response allocation in a T-maze cost/benefit task. *Behavioural Brain Research*, 74, 189-197.
- Cousins, M., S. y Salamone, J., D. (1994). Nucleus accumbens dopamine depletions in rats affect relative response allocation in a novel cost/ benefit paradigm. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 49, 85-91.
- Cousins, M., S., Sokolowski, J., D. y Salamone, J., D. (1993). Different effects of nucleus accumbens and ventrolateral striatal dopamine depletions on instrumental response selection in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 46, 943-951.

- Cousins, M., S., Trevitt, J., Atherton, A. y Salamone J., D. (1999). Different behavioral functions of dopamine in the Nucleus Accumbens and Ventrolateral Striatum: a microdialysis and behavioral investigation. *Neuroscience*, 91, 925-934.
- Cousins, M., S., Wei, W. y Salamone, J., D. (1994). Pharmacological characterization of performance on a concurrent lever pressing/feeding choice procedure: effects of dopamine antagonist, cholinomimetic, sedative and stimulant drugs. *Psychopharmacology*, 116, 529-537.
- Davidson, M y McCarthy, D. (1988). *The matching law: a research review*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Duncan, G., Sheitman, B., y Lieberman, J. (1999). An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 29, 250-264.
- Fowler, S., C., Liao, R., M. y Skjoldager, P. (1990). A new rodent model for neuroleptic-induced pseudo-Parkinsonism: Low doses of Haloperidol increase forelimb tremor in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 104, 449-456.
- Hamill, S., Trevitt, J., T., Nowend, K., L., Carlson, B., B. y Salamone, J., D. (1999). Nucleus accumbens dopamine depletions and time-constrained progressive ratio performance: effects of different ratio requirements. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 64, 21-27.
- Harvey, R., A. y Champe P., C. (1992). Neuroleptics Drugs. *Pharmacology*. J. B. Lippincott Company.
- Heyman, G., M. (1983). A parametric evaluation of hedonic and motoric effects of drugs: pimozide and amphetamine. *Journal Experimental Analysis of Behavior*, 40, 113-122.
- Heyman, G., M., Kinzie, D., L. y Seiden, L., S. (1986). Chlorpromazine and pimozide alter reinforcement efficacy and motor performance. *Psychopharmacology*, 3, 361-373.

- Ikemoto, S. y Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Research Reviews*, 31, 6-41.
- Ito, R., Dalley, J. W., Howes, S. R., Robbins, T. W. y Everitt, B. J. (2000). Dissociation in conditioned dopamine release in the Nucleus Accumbens Core and Shell in response to cocaine cues and during cocaine-seeking behavior in rats. *The Journal of Neuroscience*, 20, 7489-7495.
- Joel, D. y Weiner, I. (2000). The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience*, 96, 451-74.
- King, D., Zigmond, M. y Finlay, J. (1997). Effects of dopamine depletion in the medial prefrontal cortex on the stress-induced increase in the extracellular dopamine in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience*, 77, 141-153.
- Koob, G. F., Riley, S., J., Smith, S., C. y Robbins, T., W. (1978). Effects of 6-hydroxidopamine lesions of the nucleus accumbens septi and olfactory tubercle on feeding, locomotor activity, and amphetamine anorexia in the rat. *Journal Comparaty of Physiology and Psychology*, 92, 917-927.
- McCullough, L., D., Cousins, M., S. y Salamone, J., D. (1993). The role of nucleus accumbens dopamine in responding on a continuous reinforcement operant schedule: a neurochemical and Behavioral study. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 46, 581-586.
- Nowend, K. L., Arizzi, M., N., Carlson, B., B. y Salamone, J., D. (2001). D1 or D2 antagonist in nucleus accumbens core or dorsomedial shell suppresses lever pressing for food but leads to compensatory increase in chow consumption. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 69, 373-382.

- Overton, P., G. y Clark, D. (1997). Burst firing in midbrain dopaminergic neurons. *Brain Research Reviews*, 25, 312-334.
- Park, W., Bari, A., Jey, A., Anderson, S., Spealman, R., Rowlett, J. y Pierce, R. (2002). Cocaine administered into the Medial Prefrontal Cortex reinstates cocaine-seeking behavior by increasing AMPA receptor-mediated glutamate transmission in the Nucleus Accumbens. *The Journal of Neuroscience*, 22, 2916-2925.
- Parsons, L., H., Koob, G., F., y Weiss, F. (1995). Serotonin dysfunction in the nucleus accumbens of rats during withdrawal after unlimited access to intravenous cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 274, 1182- 1191.
- Popper, K., R. (1956). *Realismo y el objetivo de la ciencia*. Post scriptum a la lógica de la investigación científica. (Sansigre V. M. Trad.) W. W. Bartley III (Eds). Editorial Tecnos. Madrid.
- Salamone, J., D. (1992). Complex motor and sensorimotor functions of accumbens and striatal dopamine: Involvement in instrumental behavior process. *Psychopharmacology*, 107, 160-174.
- Salamone, J., D. (1994). The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behavioural Brain Research*, 61, 117-113.
- Salamone, J., D. (1996). The behavioral neurochemistry of motivation: Methodological and conceptual issues in studies of the dynamic activity of nucleus accumbens dopamine. *Journal of Neuroscience Methods*, 64, 137-149.
- Salamone, J., D., Aberman, J., E., Sokolowski, J., D. y Cousins, M., S. (1999). Nucleus accumbens dopamine and rate of responding: neurochemical and behavioral studies. *Psychobiology*, 27, 216-224.
- Salamone, J., D., Arizzi, M., N., Sandoval, M., D., Cervone, K., M. y Aberman, J. E. (2002). Dopamine antagonist alter response allocation but do not suppress appetite for food in

- rats: contrasts between the effects of SKF 83566, raclopride, and fenfluramine on a concurrent choice task. *Psychopharmacology*, 160, 371-380.
- Salamone, J., D. y Correa, M. (2002). Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of Nucleus Accumbens dopamine. *Behavioural Brain Research*, (en prensa).
- Salamone, J., D., Cousins, M., S. y Bucher, S. (1994). Anhedonia or anergia? Effects of Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost-benefit procedure. *Behavioural Brain Research*, 65, 221-229.
- Salamone, J., D., Cousins, M., S., Maio, C., Champion, M., Turski, T. y Kovach, J. (1996). Different behavioral effects of haloperidol, clozapine and thioridazine in an instrumental lever pressing/feeding procedure. *Psychopharmacology*, 125, 105-112.
- Salamone, J., D., Cousins, M., S. y Snyder, B., J. (1997). Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonica hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21, 341-59.
- Salamone, J., D., Kurth, P., A., McCullough, L., D., Sokolowski, J., D y Cousins, M., S. (1993). The role of brain dopamine in response initiation: effects of haloperidol and regionally-specific dopamine depletions on the local rate of instrumental responding. *Brain Research*, 628, 218-226.
- Salamone, J., D., Kurth, P., A., McCullough, L., D. y Sokolowski, J., D. (1995). The effects of nucleus accumbens dopamine depletions on continuously reinforced operant responding: contrasts with the effects of extinction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 50, 437-443.
- Salamone, J., D., Steinpreis, R., E., McCullough, L., D., Smith P., Grebel, D. y Mahan K. (1991). Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion suppress lever pressing

for food but increase free food consumption in a novel food-choice procedure.

*Psychopharmacology*, 104, 515-21.

Salamone, J., D., Wisniecki, A., Carlson, B., B. y Correa, M. (2001). Nucleus accumbens dopamine depletions make animals highly sensitive to high fixed ratio requirements but do not impair primary food reinforcement. *Neuroscience*, 105, 863-870.

Sokolowski, J., D. y Salamone, J., D. (1998). The role of nucleus accumbens dopamine in lever pressing and response allocation: effects of 6-OHDA injected into core and dorsomedial shell. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 59, 557-566

Spanagel, R. y Weiss, F. (1999). The dopamine hypothesis or reward: past and current status. *Trends in Neurosciences*, 22, 521-27.

Thompson, T. y Boren, J., J. (1983). Farmacología conductual operante. *Manual de Conducta Operante*. (Honig, W., K. y Staddon, J., R. Eds) Cap. 18. Editorial Trillas. México.

Trevitt, J., T., Lyons, M., Aberman, J., Carriero, D., Finn, M. y Salamone, J., D. (1997). Effects of clozapine, thioridazine, risperidone and haloperidol on behavioral tests related to extrapyramidal motor function. *Psychopharmacology*, 132, 74-81.

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

Vallone, D., Picetti, R. y Borreli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 125-132.

Weissenborn, R., Deroche, V., Koob, G. y Weiss, F. (1966). Effects of dopamine agonists and antagonists on cocaine-induced operant responding maintained by a cocaine-associated stimulus. *Psychopharmacology*, 126, 311-332.



- Whishaw, I., Q. y Kornelsen, R., A. (1993). Two types of motivation revealed by ibotenic acid nucleus accumbens lesions: dissociation of food carrying and hoarding and the role of primary and incentive motivation. *Behavioural Brain Research*, 55, 283-295.
- Winn, P. y Robbins, T., W. (1985). Comparative effects of infusions of 6-hydroxidopamine into nucleus accumbens and anterolateral hypothalamus induced by 6-hydroxidopamine on the response to dopamine agonists, body weight, locomotor activity and measures of exploration in the rat. *Neuropharmacology*, 24, 25-31.
- Wise, R., A. (1982). Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. *Behavioural Brain Science*, 5, 39-87.
- Wise, R., A., Spindler, J., De Witt, H. y Gerber, G., J. (1978). Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks reward quality of food. *Science*, 201, 262-264.

APÉNDICE 1



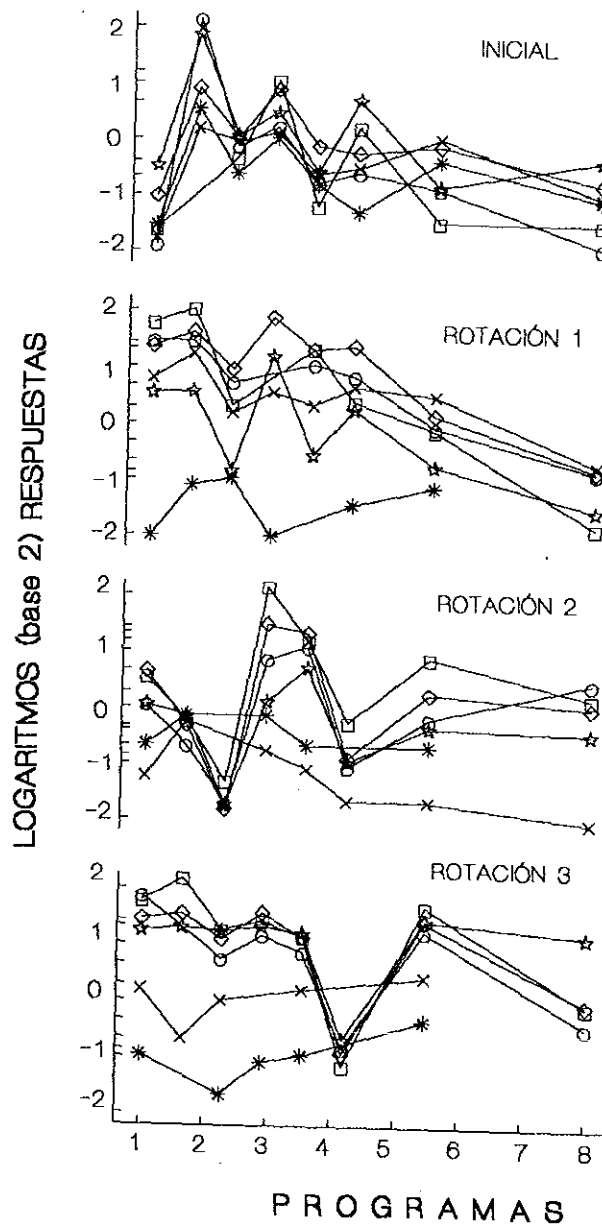


Figura 1. Para la posición inicial y rotaciones 1-3, el número de respuestas (logaritmos base 2) en función de los programas de IA. Cada panel de arriba hacia abajo muestra la posición inicial y rotaciones 1-3. Las líneas representan: con círculos, días normales; con cuadrados días de vehículo, con pentágonos la dosis de 0.04 mg/kg; con cruces 0.08 mg/kg; con estrellas, 0.16 mg/kg y con asteriscos 0.24 mg/kg. Los valores 1-8, representan los programas IA 300, 400, 500, 600, 700, 800, 1000 y 1400 segundos, respectivamente.

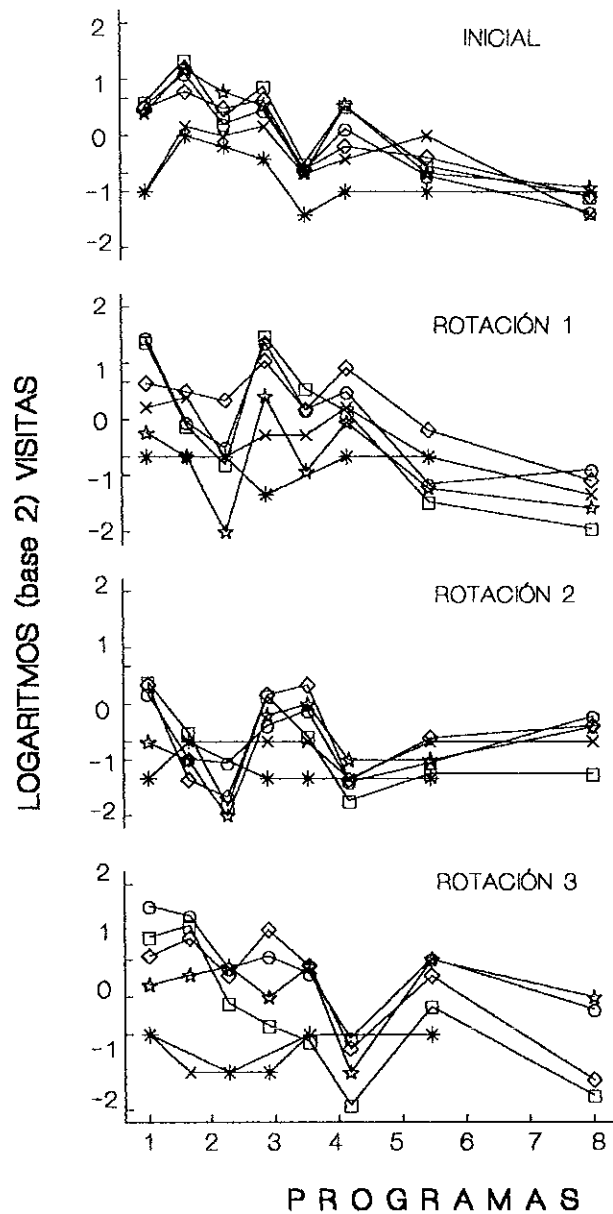


Figura 2. Para la posición inicial y rotaciones 1-3, el número de visitas (logaritmos base 2) en función de los programas de IA. Cada panel de arriba hacia abajo muestra la posición inicial y rotaciones 1-3. Las líneas representan: con círculos, días normales; con cuadrados días de vehículo, con pentágonos la dosis de 0.04 mg/kg; con cruces 0.08 mg/kg; con estrellas, 0.16 mg/kg y con asteriscos 0.24 mg/kg. Los valores 1-8, representan los programas IA 300, 400, 500, 600, 700, 800, 1000 y 1400 segundos, respectivamente.

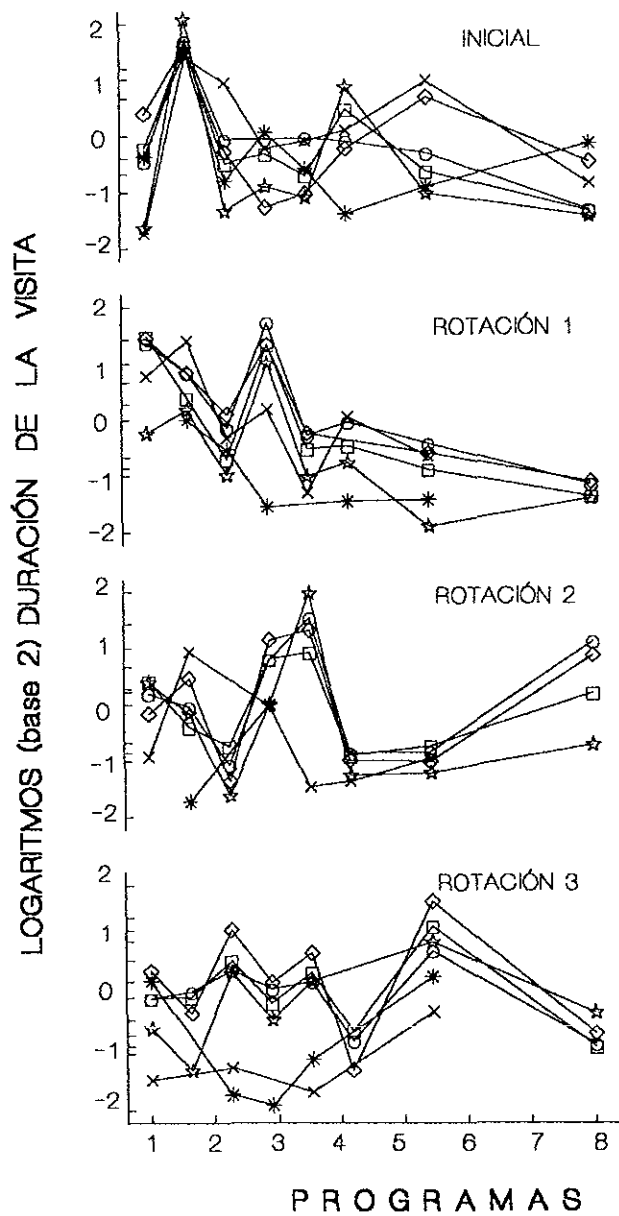


Figura 3. Para la posición inicial y rotaciones 1-3, las duraciones de las visitas (logaritmos base 2) en función de los programas de IA. Cada panel de arriba hacia abajo muestra la posición inicial y rotaciones 1-3. Las líneas representan: con círculos, días normales; con cuadrados días de vehículo, con pentágonos la dosis de 0.04 mg/kg; con cruces 0.08 mg/kg; con estrellas, 0.16 mg/kg y con asteriscos 0.24 mg/kg. Los valores 1-8, representan los programas IA 300, 400, 500, 600, 700, 800, 1000 y 1400 segundos, respectivamente.

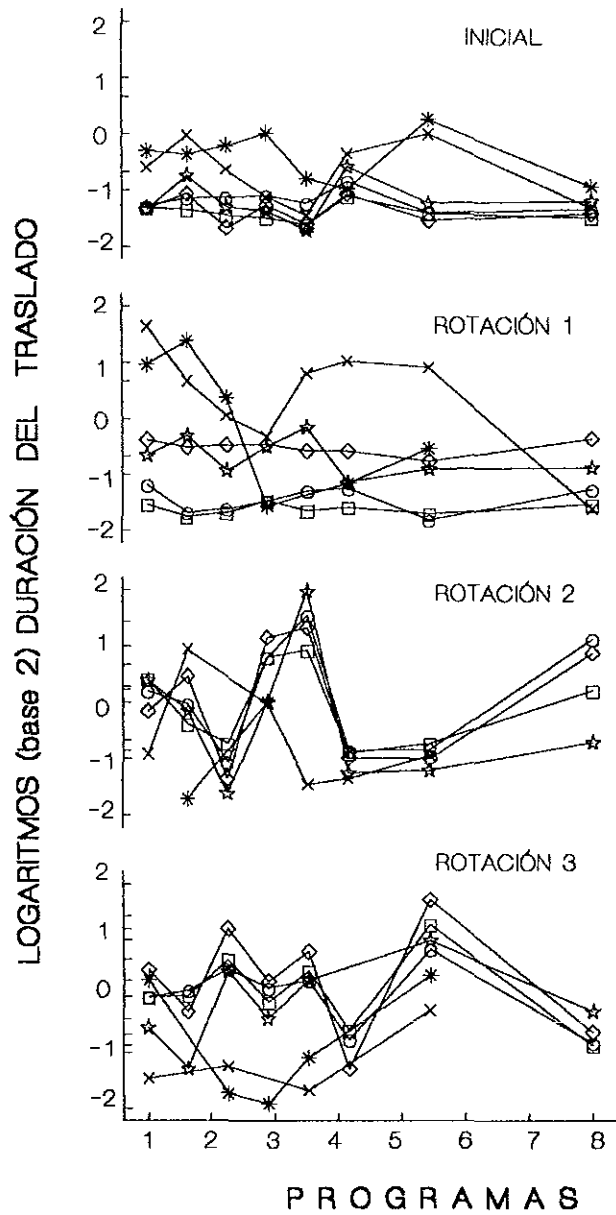


Figura 4. Para la posición inicial y rotaciones 1-3, las duraciones de los traslados (logaritmos base 2) en función de los programas de IA. Cada panel de arriba hacia abajo muestra la posición inicial y rotaciones 1-3. Las líneas representan: con círculos, días normales; con cuadrados días de vehículo, con pentágonos la dosis de 0.04 mg/kg; con cruces 0.08 mg/kg; con estrellas, 0.16 mg/kg y con asteriscos 0.24 mg/kg. Los valores 1-8, representan los programas IA 300, 400, 500, 600, 700, 800, 1000 y 1400 segundos, respectivamente.

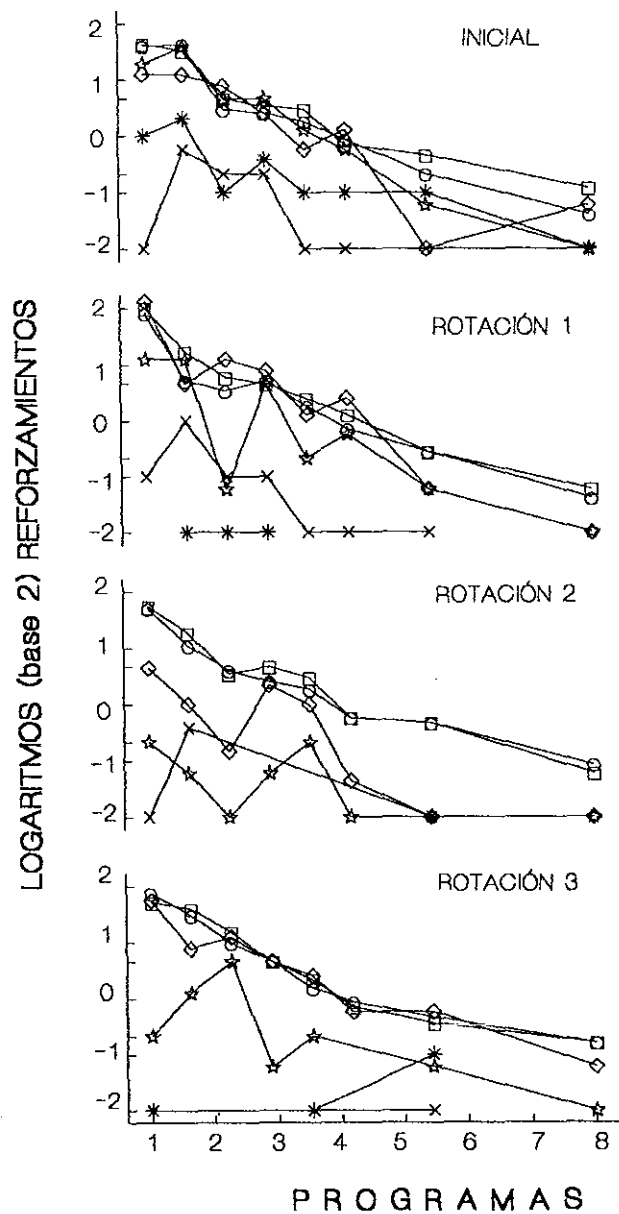


Figura 5. Para la posición inicial y rotaciones 1-3, el número de reforzadores (logaritmos base 2) en función de los programas de IA. Cada panel de arriba hacia abajo muestra la posición inicial y rotaciones 1-3. Las líneas representan: con círculos, días normales; con cuadrados días de vehículo, con pentágonos la dosis de 0.04 mg/kg; con cruces 0.08 mg/kg; con estrellas, 0.16 mg/kg y con asteriscos 0.24 mg/kg. Los valores 1-8, representan los programas IA 300, 400, 500, 600, 700, 800, 1000 y 1400 segundos, respectivamente.

## APÉNDICE 2



Condición	Sin palanca	Pendiente	Intercepción	Varianza $r^2$
Normal	1	0.36	0.11	0.25
Normal	2	0.37	0.00	0.19
Normal	3	0.40	-0.03	0.21
Normal	4	0.26	-0.11	0.17
Normal	5	0.39	0.01	0.20
Normal	6	0.38	-0.03	0.21
Normal	7	0.36	0.00	0.16
Normal	8	0.34	0.04	0.18
Vehículo	1	0.43	0.11	0.36
Vehículo	2	0.43	-0.03	0.29
Vehículo	3	0.44	-0.03	0.24
Vehículo	4	0.38	-0.10	0.31
Vehículo	5	0.46	0.04	0.30
Vehículo	6	0.44	-0.04	0.30
Vehículo	7	0.49	0.02	0.32
Vehículo	8	0.42	0.03	0.26
0.04 mg/kg	1	0.38	0.13	0.36
0.04 mg/kg	2	0.46	-0.01	0.34
0.04 mg/kg	3	0.48	0.00	0.32
0.04 mg/kg	4	0.41	-0.08	0.31
0.04 mg/kg	5	0.45	0.00	0.28
0.04 mg/kg	6	0.46	-0.07	0.33
0.04 mg/kg	7	0.46	-0.01	0.31
0.04 mg/kg	8	0.47	0.04	0.35
0.08 mg/kg	1	0.53	0.21	0.41
0.08 mg/kg	2	0.68	-0.03	0.34
0.08 mg/kg	3	0.72	-0.02	0.35
0.08 mg/kg	4	0.62	-0.09	0.30
0.08 mg/kg	5	0.75	-0.05	0.41
0.08 mg/kg	6	0.75	0.01	0.38
0.08 mg/kg	7	0.78	0.00	0.40
0.08 mg/kg	8	0.75	-0.04	0.39
0.16 mg/kg	1	0.91	0.04	0.16
0.16 mg/kg	2	1.13	0.16	0.26
0.16 mg/kg	3	0.99	0.03	0.19
0.16 mg/kg	4	0.97	-0.08	0.15
0.16 mg/kg	5	1.15	0.11	0.24
0.16 mg/kg	6	0.80	-0.10	0.13
0.16 mg/kg	7	0.92	-0.03	0.15
0.16 mg/kg	8	1.17	-0.13	0.26
0.24 mg/kg	1	0.29	0.07	0.05
0.24 mg/kg	2	0.07	-0.04	0.00
0.24 mg/kg	3	0.21	0.09	0.02
0.24 mg/kg	4	-0.32	-0.03	0.05
0.24 mg/kg	5	0.15	-0.01	0.01
0.24 mg/kg	6	0.26	-0.10	0.04
0.24 mg/kg	7	0.22	-0.07	0.02
0.24 mg/kg	8	0.22	0.05	0.02

Tabla 1. Valores de regresión para la distribución de tiempos.

Condición	Sin palanca	Pendiente	Intercepción	Varianza r <sup>2</sup>
Normal	1	0.50	0.12	0.22
Normal	2	0.53	0.04	0.22
Normal	3	0.50	0.12	0.22
Normal	4	0.39	-0.12	0.23
Normal	5	0.54	0.04	0.20
Normal	6	0.52	-0.04	0.21
Normal	7	0.52	0.06	0.19
Normal	8	0.52	-0.00	0.20
Vehículo	1	0.51	0.08	0.26
Vehículo	2	0.55	0.05	0.30
Vehículo	3	0.51	-0.05	0.24
Vehículo	4	0.49	-0.15	0.42
Vehículo	5	0.52	0.04	0.25
Vehículo	6	0.52	-0.04	0.28
Vehículo	7	0.57	0.06	0.30
Vehículo	8	0.56	0.02	0.30
0.04 mg/kg	1	0.44	0.15	0.16
0.04 mg/kg	2	0.57	0.09	0.25
0.04 mg/kg	3	0.58	-0.02	0.22
0.04 mg/kg	4	0.46	-0.16	0.21
0.04 mg/kg	5	0.55	-0.02	0.22
0.04 mg/kg	6	0.63	-0.11	0.28
0.04 mg/kg	7	0.56	0.05	0.21
0.04 mg/kg	8	0.53	0.03	0.19
0.08 mg/kg	1	0.55	0.16	0.27
0.08 mg/kg	2	0.64	0.08	0.30
0.08 mg/kg	3	0.54	-0.03	0.22
0.08 mg/kg	4	0.40	-0.17	0.18
0.08 mg/kg	5	0.63	-0.03	0.32
0.08 mg/kg	6	0.59	-0.04	0.25
0.08 mg/kg	7	0.64	-0.00	0.27
0.08 mg/kg	8	0.58	0.01	0.25
0.16 mg/kg	1	0.83	0.08	0.03
0.16 mg/kg	2	1.58	0.50	0.13
0.16 mg/kg	3	0.97	0.03	0.04
0.16 mg/kg	4	1.17	-0.17	0.03
0.16 mg/kg	5	1.04	0.10	0.04
0.16 mg/kg	6	0.66	-0.15	0.02
0.16 mg/kg	7	1.15	-0.24	0.05
0.16 mg/kg	8	1.08	-0.15	0.04
0.24 mg/kg	1	-0.41	0.02	0.01
0.24 mg/kg	2	-0.52	-0.04	0.02
0.24 mg/kg	3	-0.03	0.29	0.00
0.24 mg/kg	4	-1.38	-0.08	0.15
0.24 mg/kg	5	-0.45	0.02	0.02
0.24 mg/kg	6	-0.21	-0.22	0.01
0.24 mg/kg	7	-0.23	-0.17	0.00
0.24 mg/kg	8	-0.33	0.13	0.01

Tabla 2. Valores de regresión para la distribución de tiempos.