



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias

División de Ciencias Biológicas

Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Auto-administración crónica de alcohol: efectos
sobre la variabilidad y estereotipia en ratas.

Tesis

que para obtener el grado de

DOCTOR EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO

(ORIENTACIÓN NEUROCIENCIA)

presenta

Eder Javier Espinoza Becerra

Comité tutorial

Dr. Félix Hector Martínez Sánchez (Director)

Dr. Jorge Juárez González

Dr. Felipe Cabrera González

Para Tony y Jade, con Amor.

Agradecimientos

Al Dr. Héctor Martínez, por compartir sus conocimientos, por su orientación, por su tolerancia, consejos y amistad.

Al Dr. Felipe Cabrera y al Dr. Jorge Juárez, por la dedicación y por ser parte fundamental del presente trabajo.

A la Dra. Eliana Barrios y al Dr. Mario Treviño, lectores y sinodales.

A mis compañeros, América, Daniel, David, Diana, Idania, Jorge y Ray.

A mis Padres, a mis herman@s y a mis abuelos por su apoyo incondicional.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por la beca otorgada.

A Pilar Vidaurre, por su apoyo durante toda mi estancia en el Instituto.

Índice

| | |
|--|----|
| Resumen..... | 5 |
| Abstract..... | 6 |
| Introducción..... | 7 |
| Antecedentes..... | 9 |
| <i>Unidad de respuesta.....</i> | 9 |
| <i>Programa de reforzamiento múltiple.....</i> | 10 |
| <i>Estereotipia conductual.....</i> | 10 |
| <i>Variabilidad conductual.....</i> | 13 |
| <i>La variabilidad conductual como una operante.....</i> | 16 |
| <i>Variabilidad, estereotipia y alcohol.....</i> | 23 |
| <i>Modelo de consumo crónico de alcohol en ratas.....</i> | 26 |
| <i>Efectos del consumo de alcohol a nivel cerebral.....</i> | 31 |
| <i>Neurodegeneración.....</i> | 31 |
| <i>Administración de alcohol y formación hipocampal.....</i> | 32 |
| <i>Administración de alcohol y corteza cerebral.....</i> | 35 |
| <i>Administración de alcohol y cerebelo.....</i> | 36 |
| <i>Alcohol y neurotransmisión.....</i> | 36 |
| <i>Glutamato.....</i> | 37 |
| <i>GABA.....</i> | 37 |
| <i>Dopamina.....</i> | 38 |
| <i>Serotonina.....</i> | 39 |
| <i>NPY.....</i> | 40 |
| <i>Canabinoides.....</i> | 40 |
| <i>Opioides endógenos.....</i> | 41 |
| Planteamiento del problema..... | 42 |
| Objetivo General..... | 44 |
| Objetivos Específicos..... | 44 |
| Hipótesis..... | 44 |
| Hipótesis Específicas..... | 45 |
| Variables..... | 45 |
| Variables independientes..... | 45 |
| Variables dependientes..... | 45 |

| | |
|--|----|
| Método | 46 |
| <i>Sujetos</i> | 46 |
| <i>Aparatos y materiales</i> | 46 |
| <i>Diseño experimental</i> | 47 |
| <i>Procedimiento</i> | 47 |
| <i>Fase de adquisición de la conducta de ingesta de alcohol crónica.</i> | 47 |
| <i>Fase Programa múltiple</i> | 47 |
| Diseño experimental | 49 |
| Resultados..... | 49 |
| <i>Peso corporal</i> | 51 |
| <i>Consumo de alimento</i> | 51 |
| <i>Consumo de agua</i> | 54 |
| <i>Consumo de alcohol</i> | 55 |
| <i>Reforzadores</i> | 57 |
| <i>Total de respuestas por fase</i> | 58 |
| <i>Tiempo por componente</i> | 60 |
| <i>Reforzadores/tiempo</i> | 63 |
| Discusión | 71 |
| <i>Número de reforzadores</i> | 72 |
| <i>Respuestas por componente</i> | 73 |
| <i>Tiempo por sesión</i> | 75 |
| <i>Consumo crónico de alcohol</i> | 76 |
| <i>Peso corporal, consumo de alimento y consumo de agua</i> | 78 |
| Bibliografía..... | 80 |

Resumen

En este estudio intentamos evaluar si la auto-administración crónica de alcohol perturbaría la conducta de repetir en comparación con la conducta de variar bajo un programa de reforzamiento múltiple en ratas. Cuando se han utilizado ratas para estudiar los efectos de la administración de alcohol sobre la ejecución de secuencias de variabilidad y estereotipia la administración del alcohol suele ser forzada (p. ej., intragástrica, intraperitoneal) y la evaluación de dichos efectos suele ser a corto plazo. Sin embargo, la evaluación de los efectos de la auto-administración crónica del alcohol sobre las variables mencionadas ha recibido menor atención. Con esta base evaluamos los efectos de la auto-administración crónica de alcohol sobre la ejecución de secuencias de variabilidad y estereotipia. Con este propósito 16 ratas fueron asignadas a uno de dos grupos ($n=8$). Un grupo de ratas fue expuesto a una auto-administración crónica de alcohol, la cual consistía en acceso libre a 3 porcentajes de etanol (5%,10% y 20%) durante 20 días seguidas de 10 días de restricción de alcohol. Este procedimiento se repitió 4 ocasiones, con acceso libre al alimento y agua. A continuación los sujetos fueron reforzados por ejecutar secuencias de respuestas en un programa múltiple (variar y repetir) durante esta etapa de reforzamiento el alcohol también estuvo disponible en periodos de 7 días seguidos de 7 días de restricción de alcohol con acceso libre al agua y restricción de alimento. Otro grupo de ratas se utilizó como control y no fueron expuestas al alcohol. Se esperaba un mayor porcentaje de errores, número total de respuestas y tiempo por sesión durante el componente de repetición para el grupo con auto-administración de alcohol en comparación con el grupo control. Nuestros resultados mostraron que los sujetos del grupo experimental desarrollaron un consumo crónico de alcohol y obtuvieron un menor número de reforzadores bajo el componente de repetición en la última fase en comparación con los sujetos del grupo control. En general, cuando el primer componente fue variar todos los sujetos de ambos grupos tuvieron una mejor ejecución en dicho componente. El número de respuestas y tiempo por componente no arrojaron diferencias significativas entre grupos. El procedimiento permitió comparar los efectos de la auto-administración crónica de alcohol sobre la ejecución de secuencias de variabilidad y estereotipia.

Palabras clave: auto-administración crónica de alcohol, variabilidad, estereotipia, reforzamiento con comida, secuencias operantes, ratas.

Abstract

In this study we tried to evaluate whether self-administration chronic alcohol would disrupt the performance of variable and repetitive operant sequences in rats. For this purpose, 16 rats were assigned to one of two groups ($n=8$). The experimental group was exposed to alcohol self-administration consisting of free access to three alcohol percentages (5%, 10% and 20%) for 20 days after 10 days of alcohol restriction. This procedure was cycled four times with free availability to food and water. Then, subjects were exposed to a Multiple Schedule to be reinforced by performing response sequences (vary or repetition). During reinforcement phase, alcohol was available at home-cage in periods of 7 days followed by periods of 7 days of alcohol restriction. Free food and water were accessible along this phase. The subjects of control group received the same experimental conditions, except that never were exposed to alcohol. We expected a higher percentage of errors, total number of responses and time per session during the repetition component for the self-administration alcohol group compared with control group. Our results showed that subjects in the experimental group developed chronic alcohol consumption and obtained fewer reinforcers under component repeat in the last phase compared with control subjects. In general, when the first component was varied all subjects in both groups had a better performance in that component. The number of responses and time component yielded no significant differences between groups. This procedure allowed compare chronic alcohol self-administration effects on the performance of variable and stereotyped sequences.

Key words: chronic alcohol self-administration, variability, stereotypy, food reinforcement, operant sequences, rats.

Introducción

La variabilidad y la estereotipia conductuales son propiedades importantes de la conducta que posibilitan la adaptación de los organismos a las exigencias ambientales, por ejemplo, el incremento en la variabilidad conductual de un organismo se ha relacionado con el desarrollo de soluciones conductuales frente a exigencias ambientales, solución de problemas y desarrollo de la creatividad (Neuringer, 2002; Veá, 1990). La estereotipia conductual se ha relacionado con el desarrollo de hábitos, en este sentido, una conducta estereotipada puede ser aquella que muestra poca variación ensayo tras ensayo, mientras que una conducta variable mostraría inconsistencias y, por lo tanto, una mayor variación (Wainwright, Mehta y Higham, 2008).

Neuringer y Jensen (2012) sugieren que los animales pueden aprender a variar una respuesta cuando el reforzamiento es contingente con ésta, o repetir una respuesta cuando el reforzamiento es contingente con repeticiones. De acuerdo con Moreno y Hunziker (2008) la variabilidad conductual es un constructo que ha sido utilizado en la literatura en diferentes arreglos experimentales o relacionado a características específicas. Dichos autores enfatizan que la variabilidad puede ser estudiada no como un concepto unitario sino de acuerdo al criterio considerado en cada investigación. Entonces, la variabilidad conductual puede ser definida como los cambios en la conducta o diferencias entre conductas que ocurren en diferentes momentos o en diferentes espacios, en donde el requerimiento básico será la diferencia o cambio de ciertas unidades de un conjunto de unidades dado, la variabilidad, así, estará determinada por la comparación entre unidades de respuesta (i.e., secuencias de respuestas).

La variabilidad es una característica conductual identificable, puede ser reforzada, medida (en términos de dispersión, equiprobabilidad, dependencia secuencial o recencia) y es sensible al control de estímulos, por lo tanto, es una propiedad de la conducta operante (Moreno y Hunziker, 2008; Page y Neuringer 1985). De acuerdo con Neuringer, Deiss y Olson (2000) existen diversas fuentes de variabilidad, la primera de ellas es provocada debido a la combinación de variables no identificadas en el medio ambiente, de acuerdo con estos autores todas las respuestas operantes tienen “ruido”. La segunda fuente de variabilidad es la provocada por el retiro del reforzamiento a una conducta previamente reforzada (Millenson, 1967) y la tercera es la producida al hacer contingente la variabilidad con el reforzamiento (Neuringer, Deiss y Olson, 2000).

Un área de interés experimental se ha desarrollado en torno al efecto que tiene la administración de varias drogas sobre la variabilidad y la repetición en la conducta, por ejemplo, se ha demostrado que la administración de alcohol a varias especies y en diversos ambientes experimentales provocará diferentes efectos en la variabilidad conductual, existen autores que ofrecen evidencia de que la administración de alcohol decrementó la variabilidad conductual (Crow, 1982;1983), por otro lado, existen autores que sugieren que la variabilidad conductual fue incrementada después de la administración de alcohol (Cohen, Neuringer y Rhodes,1990), otros estudios han demostrado que la tasa de reforzamiento decrementó con la administración de alcohol cuando el requerimiento para acceder al reforzador fue un componente repetitivo (McElroy y Neuringer, 1990).

La presente investigación estuvo enfocada a la evaluación de los efectos de la auto-administración crónica de alcohol sobre la variabilidad y la estereotipia conductuales durante fases alternadas de disponibilidad y privación de alcohol. Se incluye una revisión de estudios que se han llevado a cabo utilizando diversos métodos de administración de alcohol (e.g., intraperitoneal) y de evaluación de variabilidad y estereotipia. El análisis de los efectos de la auto-administración crónica de alcohol en ratas sobre la variabilidad y la estereotipia conductual puede contribuir a la comprensión de los patrones de variabilidad y estereotipia conductuales desarrollados a partir de la ingesta de alcohol a largo plazo y con base en ello poder desarrollar estrategias de intervención.

Antecedentes

Unidad de respuesta

Zeiler (1983) describió tres tipos de unidades de respuesta: formales, condicionables y teóricas. Las unidades de respuesta formales son las que el investigador define como requerimiento para que el organismo tenga acceso al reforzador. Para que este tipo de unidad de respuesta sea útil debe cumplir un principio de plasticidad, esto es, que su probabilidad de ocurrencia sea modificada por sus consecuencias. Las unidades de respuesta operantes (condicionables) son unidades modificables (deben ser alteradas por las consecuencias impuestas) y también es necesario que cumplan un requerimiento para tener acceso al reforzador el cual afectará su probabilidad de ocurrencia. Por último, las unidades de respuesta teóricas son aquellas que son inferidas más que observadas directamente. Cuando se hace experimentación con condicionamiento operante es importante especificar claramente las unidades de respuesta condicionables para

diferenciarlas de las formales. Primeramente se debe definir la unidad formal y tiene que cumplir el requisito de ser reforzable directamente y que los cambios en la conducta puedan ser atribuidos al reforzamiento para considerarla como unidad condicionable.

Programa de reforzamiento múltiple

La discriminación de estímulos es definida como la respuesta diferencial de un organismo en la presencia de situaciones diferentes. Los procedimientos de discriminación de estímulos son utilizados para estudiar la conducta operante de organismos bajo el control de varios estímulos (Domjan, 2003).

En un programa múltiple dos programas de reforzamiento diferentes operan alternadamente bajo diferentes estímulos, por ejemplo, bajo un estímulo (una luz roja) el programa de reforzamiento puede ser una razón fija 3 (RF3) durante 5 minutos y bajo otro estímulo (una luz verde) el programa puede ser un intervalo fijo 30'' durante 5 minutos (IF5). Si el organismo es expuesto a un programa múltiple continuamente durante cada estímulo se observarán patrones de respuesta característicos de los programas de reforzamiento que se estén utilizando (Domjan, 2003).

Estereotipia conductual

De acuerdo con Langen, Kas, Staal, Van Engeland y Durston (2011) la repetición conductual forma una parte importante del funcionamiento normal en la conducta animal, por ejemplo, los invertebrados, las aves y mamíferos inferiores repetidamente ejecutan patrones de acción que son de importancia para su supervivencia tanto individual como de especie. En el caso de los mamíferos superiores acciones repetitivas tales como habilidades complejas desarrolladas se

adquieren a través de la práctica y ocurren como parte de la conducta normal. Muchas de las conductas que el ser humano repite tienen fuertes efectos sobre la salud y el bienestar, e.g., el ejercicio físico ocasional es inefectivo, la salud bucal depende en la limpieza frecuente, tomar la medicación que nos ha sido prescrita, entre otros (Pratkanis, Breckler & Greenwald, 1989).

Hyman y Jenkin (1956) para evaluar cómo el involucramiento con la tarea y el arreglo experimental afectan la estereotipia conductual realizaron un estudio con humanos, fue un experimento de “dos opciones” en donde la serie de estímulos consistían en alternativas equiprobables arregladas en una secuencia aleatoria. Para un grupo utilizaron como variable independiente instrucciones “*non-involving*” y para otro grupo instrucciones “*involving*”. A la mitad de los sujetos de cada grupo se les dijo que la secuencia era aleatoria y a la otra mitad se les dijo que la secuencia tenía una estructura definida. Los autores encontraron que a los sujetos a los que se les dijo que la tarea tenía una solución redujeron su estereotipia e incrementaron su tendencia a alternar una respuesta incorrecta. El involucramiento no tuvo efecto sobre los sujetos que creían que el problema no tenía solución, pero tuvo un efecto significativo en los sujetos que creían que el problema tenía una solución.

Desde el punto de vista clínico, existen trastornos (e.g., trastornos del espectro autista, trastorno obsesivo compulsivo) en los cuales la ejecución excesiva de conductas repetitivas son comunes. En algunos estudios refieren a la conducta repetitiva a una amplia clase de conductas relacionadas con la repetición, rigidez e invariabilidad (Eilam, Zor, Szechtman y Hermesh, 2006; Tanimura, Lee y Bodfish, 2007). Además, se les ha relacionado con trastornos del

neurodesarrollo, ejemplo de ello es el estudio de Lewis, Tanimura, Lee y Bodfish (2007) en el que sugieren alteraciones en el circuito ganglionar cortical-basal como una causa de dichos trastornos. En el mismo sentido, Tanimura, King, Williams & Lewis (2011) con la finalidad de conocer los mecanismos subyacentes al desarrollo de estereotipia conductual en esos trastornos, usando ratas como sujetos, determinaron que el desarrollo de estereotipia está ligado a un decremento en la actividad de la vía indirecta de los ganglios basales.

En un estudio realizado por Vogel y Annau (1973) demostraron que el reforzamiento contingente produjo la ejecución de secuencias estereotipadas, aun cuando dichas secuencias no eran requisito para el reforzamiento. Utilizando pichones como sujetos los entrenaron para ejecutar una tarea en la que la variabilidad era permitida para ser reforzados. Mostraron que inicialmente los pichones usaron una variedad de respuestas diferentes para obtener el reforzador, pero tiempo después, con la práctica continua el patrón de respuestas que ejecutaron fue más estereotipado.

Schwartz (1980) replicó el estudio de Vogel y Annau (1973) y demostró que un grupo de pichones ejecutó una secuencia específica de setenta posibles cuando el requisito de reforzamiento era que ejecutaran secuencias de cuatro picotazos por tecla en dos teclas, además, sus resultados sugieren que bajo un procedimiento de extinción conductual los pichones incrementaron significativamente la variabilidad conductual. Ambos estudios (Schwartz, 1970; Vogel y Annau, 1973) indican que el reforzamiento de una secuencia de respuestas produjo estereotipia incluso cuando la estereotipia no es un requerimiento en la tarea.

Se han llevado a cabo estudios con modelos animales con la finalidad de desarrollar estrategias de intervención para reducir los niveles de estereotipia conductual, por ejemplo, Powell, Newman, Pendergast y Lewis (1999) mostraron que enriquecer el ambiente de un grupo de ratas tuvo un efecto sustancial en la cantidad y tipo de estereotipia observada, incrementando el rango de actividades motoras. Estos autores también dan soporte a la noción de que conductas estereotipadas observadas en ratones alojados en cajas de laboratorio estándar estuvo asociada con la restricción ambiental, además, hacen hincapié en la necesidad de utilizar áreas de alojamiento más grandes o de ambiente enriquecido más complejo para evitar el desarrollo de conductas estereotipadas en roedores.

Variabilidad conductual

Según Denney y Neuringer (1998) existen características básicas de las respuestas operantes aplicables a la variabilidad conductual: a) sensibilidad al reforzamiento; b) que la frecuencia de reforzamiento influya las elecciones; y, c) que sean controladas por estímulos discriminativos.

La variabilidad conductual ha sido estudiada utilizando diferentes programas de reforzamiento con una variedad de especies (e. g., roedores, monos, delfines, humanos, entre otros) y utilizando diferentes unidades de respuesta debido a que en toda conducta existe una variabilidad inherente, sin embargo, dicha variabilidad en ocasiones no es suficiente para generar un reforzamiento. Algunos autores han utilizado diversos métodos para generar variabilidad que van desde retirar el reforzamiento a una conducta previamente reforzada, decrementando la tasa de reforzamiento o bien haciendo contingente el reforzamiento con la variabilidad. Por

ejemplo, Blough (1966) con pichones como sujetos reforzó el tiempo entre respuestas menos frecuente con relación a una distribución exponencial de tiempos entre respuesta dadas por un generador aleatorio. Pryor, Haag y O'Reilly (1969) utilizando marsopas como sujetos reforzaron las respuestas que ocurrieron por primera vez. Las entrenaron individualmente con la finalidad de que emitieran nuevas respuestas las cuales no fueron moldeadas y eran conductas que no se habían observado en la especie. Los autores concluyeron que a través de la técnica utilizada se logró que los sujetos desplegaran conductas espontáneas y creativas y que dicha técnica podía ser generalizada a otras especies.

Se han utilizado programas de reforzamiento *Lag* que consisten en reforzar una secuencia de respuestas solo si no ha ocurrido “*n*” número de veces previo a la secuencia actual (Page y Neuringer, 1985). Posteriormente, Machado (1989) utilizó un programa de reforzamiento de porcentajes con pichones como sujetos, la principal característica de este programa fue la disociación que provoca entre el requisito del criterio de variabilidad y la probabilidad general de refuerzo, ya que el criterio de variabilidad fue incrementado o decrementado con relación al grado de variabilidad conductual mostrado ensayo por ensayo. Machado encontró que una contingencia débil solo controló levemente el total de la variabilidad generada.

Neuringer (1993) realizó una serie de experimentos en los que un grupo de ratas *Long Evans* fueron reforzadas por generar secuencias de cuatro respuestas en dos operandos utilizando un procedimiento *Lag 5*. Una vez que las ratas generaron una variedad de secuencias una secuencia seleccionada fue concurrentemente reforzada cada vez que ocurriera sin importar si se cumplía o no el criterio *Lag 5*. La frecuencia de dicha secuencia incrementó

considerablemente respecto a la línea base, al mismo tiempo evaluó la probabilidad de que ocurriera una secuencia seleccionada que nunca se reforzó y observó que la ejecución de dicha secuencia decrementó respecto a la línea base. De acuerdo con el autor los resultados fueron consistentes con la hipótesis de que el reforzamiento ejerció una función dual de incrementar la ejecución de una secuencia seleccionada específica y provocar variabilidad.

Denney y Neuringer (1998) realizaron un par de experimentos con la finalidad de aportar evidencia apoyando que la variabilidad puede estar controlada por la discriminación de estímulos. Estos autores reforzando ratas utilizaron un programa múltiple con sus dos estímulos discriminativos, en el componente “*vary*” (estímulo: luz/no tono) el requerimiento para acceder al reforzador fue emitir una secuencia de cuatro respuestas cuya frecuencia relativa hubiera sido menor que un valor de umbral dado y, durante el componente “*Yoke*” (estímulo: no luz/tono) el reforzador fue proporcionado independiente de la variabilidad. Los resultados mostraron que el porcentaje de secuencias variables fue mayor en el componente “*vary*” en comparación con el componente “*yoke*”.

Denney y Neuringer (1998) en el segundo experimento de la serie compararon los niveles de variabilidad cuando el estímulo discriminativo estuvo presente en la primera sesión, ausente en la segunda y nuevamente presente en la tercera. Durante la primera y tercera sesión los niveles de variabilidad fueron diferentes entre los componentes “*vary*” y “*yoke*”. En la segunda sesión los niveles de variabilidad fueron idénticos. Estos autores argumentaron que controlar la variabilidad mediante estímulos discriminativos puede marcar la diferencia entre la variabilidad como operante y la variabilidad como variable extraña o “ruido”.

Con la finalidad de determinar los efectos de la administración de diferentes sustancias sobre la variabilidad conductual Pesek-Cotton, Johnson y Newland realizaron un experimento utilizando ratas como sujetos en el que administraban intraperitonealmente D-anfetamina (agonista del receptor D2), SKF38393 (agonista del receptor D1) y Quinpirol (agonista del receptor D2). Los autores compararon la variabilidad mostrada por los sujetos en una línea base con la ejecución una vez administrado el tratamiento en un programa de reforzamiento múltiple Variar 8:4 razón fija 4 (RF4). Sus resultados mostraron que la D-anfetamina y el quinpirol incrementaron la variabilidad conductual en el componente RF4 pero no tuvieron efecto sobre la conducta variable en el componente variar 8:4. El agonista SKF38393 solo tuvo un pequeño efecto sobre la variabilidad conductual. Los autores sugirieron que la dopamina y específicamente los receptores D2 estuvieron involucrados en la producción de la variabilidad conductual y que los efectos de las sustancias que utilizaron dependieron del nivel de variabilidad observados durante la línea base.

La variabilidad conductual como una operante

Page y Neuringer (1985) realizaron una serie de experimentos con el objetivo de demostrar que la variabilidad conductual es sensible al reforzamiento y al control de estímulos. En el primero de seis experimentos compararon la ejecución de pichones utilizando programas de reforzamiento con una contingencia añadida de un *Lag* en dos condiciones distintas: a) variabilidad (p. ej., ocho respuestas distribuidas en dos teclas, utilizando un *Lag 1* y un *Lag 5*); y b) variabilidad+restricción (ocho respuestas distribuidas en dos teclas, con la

restricción de presionar cada tecla cuatro veces, utilizando un *Lag 1*). Sus resultados mostraron que durante la primera condición el 90% de los ensayos fue reforzado, mientras en la segunda solo el 36% de los ensayos se reforzó. Explicaron los resultados en función del número de secuencias reforzables para cada condición, esto es, 256 secuencias reforzables para la primera condición y 70 para la segunda.

Page y Neuringer (1985) con la finalidad de realizar una replicación del estudio de Schwartz (1982) utilizando un *Lag 1* también compararon dos condiciones: variabilidad+restricción vs variabilidad. En la primera condición el requisito era el mismo que en su experimento anterior, en la segunda condición los ensayos no terminaban sino hasta completar la octava presión de la tecla (se omitió el requisito de no más de cuatro presiones por tecla), y una matriz de luces fue utilizada como retroalimentación para la ejecución. Concluyeron que bajo la restricción de la distribución de respuestas (cuatro por tecla), se provocaron bajas frecuencias de reforzamiento (Schwartz 1982), en este experimento la variabilidad provocada por la segunda condición fue sensible al requerimiento de variabilidad. Schwartz (1982) reportó no haber tenido éxito al tratar de reforzar secuencias de respuestas variables con pichones. Esos resultados posiblemente fueron ocasionados por el entrenamiento que los pichones recibieron previo a las tareas experimentales (Page y Neuringer, 1985).

Page y Neuringer (1985) en otro experimento incrementaron sistemáticamente el requisito de variabilidad para determinar si los pichones podían mantener una alta tasa de éxito en los ensayos si el requerimiento de variabilidad se incrementaba constantemente. Con este objetivo, sometieron a los

sujetos a una condición de reforzamiento *Lag 50* al final del experimento. Bajo la condición *Lag 5* a *Lag 25*, cumpliendo los criterios de variabilidad más del 85% de las secuencias fueron reforzadas; mientras en el *Lag 50* el porcentaje de reforzamiento decrementó hasta el 67%. Utilizando un simulador de generador aleatorio obtuvieron el mismo decremento en el porcentaje de reforzamiento. Concluyeron que los pichones generaron secuencias cuasi-aleatorias. La variabilidad que mostraron los pichones, al parecer fue dependiente del requisito, ya que cuando el programa de reforzamiento fue *Lag 5* la variabilidad fue relativamente baja, conforme se fue incrementando el requisito de variabilidad también incrementó la variabilidad. En *Lag 50* la variabilidad volvió a decrementar tal como lo hizo el simulador generador aleatorio.

Page y Neuringer (1985) con el objetivo de comparar el número de respuestas como parámetro, realizaron un experimento para determinar si los pichones utilizaban estrategias cuasi-aleatorias o estrategias de memoria para cumplir con los criterios de variabilidad. Utilizaron un programa de reforzamiento *Lag 5* variando entre sesiones el número de respuestas requeridas por ensayo (p. ej., 6, 4, 8), estos autores encontraron que para todos los sujetos mientras el número de respuestas por secuencia incrementaba el porcentaje de reforzamientos lo hacía de la misma manera. El simulador generador aleatorio mostró una función similar a la mostrada por los pichones, por lo tanto, concluyeron que la ejecución de los pichones fue cuasi-aleatoria.

El quinto experimento de la serie fue realizado para estudiar la variabilidad como una dimensión reforzable, utilizaron dos condiciones a) *Lag 50* y, b) *Yoked variable ratio* (*yoked-VR*), en la segunda condición cada pichón fue reforzado con

la misma frecuencia y patrón de reforzamiento que recibió en las últimas 6 sesiones en la condición *Lag 50*, pero el reforzamiento dependió solo de la emisión de ocho respuestas y no de la variabilidad de la secuencia. Estos autores encontraron que la variabilidad conductual fue significativamente mayor bajo el programa de reforzamiento *Lag 50* en comparación con la condición *yoked-VR*, demostrando que la variabilidad depende de la contingencia de reforzamiento. Los pichones experimentalmente ingenuos que fueron expuestos directamente a la condición *Lag 50* aprendieron rápidamente a variar su conducta. Cuando el programa de reforzamiento demandó variabilidad alta los sujetos solo emitieron pocas repeticiones en cualquier secuencia y cuando el programa de reforzamiento permitía la variabilidad pero no la requería existieron diferencias inter-sujeto. Concluyeron que la ausencia de variabilidad durante el programa *yoked-VR* sugiere que responder de forma variable es una estrategia que involucra un gasto de energía y, por lo tanto, no es una estrategia que sea preferida por los sujetos.

El último experimento tuvo como objetivo determinar si los pichones eran capaces de generar secuencias variables con la presencia de una luz de un color y secuencias de estereotipia con la presencia de una luz de un color diferente. Sometieron a los sujetos a tres fases experimentales: 1) adquisición del control de estímulos; 2) igualación de respuestas; y, 3) inversión del estímulo. Durante las sesiones de la primera fase los pichones recibieron un mayor número de reforzadores cuando el requisito fue de variabilidad en comparación cuando el requerimiento fue estereotipia. En el transcurso de las sesiones la ejecución fue mejorando bajo ambos requerimientos, lo que podría indicar que los sujetos adquirieron una discriminación de estímulos adecuada. Concluyeron que la

variabilidad conductual puede estar bajo el control ejercido por estímulos ambientales.

Page y Neuringer (1985) para responder a la pregunta de cómo puede ser reforzada la variación conductual si se supone que el reforzamiento incrementa la probabilidad de ocurrencia de las respuestas que está reforzando, formularon una interpretación basada en los resultados de los experimentos anteriores sugiriendo que el reforzamiento no necesariamente provocará respuestas estereotipadas y que la variabilidad conductual es susceptible de quedar bajo el control del reforzamiento.

Neuringer, Deiss y Olson (2000) para evaluar de qué manera el reforzamiento de la variación facilita la selección de nuevas respuestas realizaron un experimento en el que a tres grupos de ratas se les reforzó cada vez que ejecutaban una secuencia específica. Los sujetos del grupo "VAR" fueron reforzados ocasionalmente por variaciones en secuencias de respuestas; los del grupo "ANY" recibieron reforzamiento en la misma frecuencia, pero los reforzadores adicionales no eran contingentes con alguna secuencia particular (para este grupo la variabilidad era permitida pero no requerida) y los sujetos del grupo "CON" no recibieron reforzadores adicionales a los obtenidos por ejecutar la secuencia específica.

Los sujetos de los tres grupos respondieron con la misma velocidad en secuencias simples, la diferencia apareció en el aprendizaje de secuencias difíciles. Los sujetos del grupo "VAR" y los del grupo "ANY" mantuvieron una tasa de respuesta mayor que los sujetos del grupo "CON" y solo las contingencias utilizadas para reforzar al grupo "VAR" facilitaron la adquisición de las secuencias

específicas. Concluyeron que cuando una respuesta instrumental difícil ha sido adquirida el reforzamiento concurrente ayudó a mantener la tasa de respuesta y solo los reforzadores que fueron contingentes con la variabilidad facilitaron el aprendizaje.

Hunziker, Saldana y Neuringer (1996) con el objetivo de determinar la manera en que la variabilidad conductual es influenciada por el ambiente utilizaron ratas de la cepa *spontaneously hypertensive rat* (SHR) y ratas de la cepa *Wistar Kyoto* (WKY). Estas ratas (SHR) exhiben algunas características del trastorno de déficit de atención por hiperactividad (p. ej., hiperactividad, impulsividad). La finalidad era analizar si un ambiente enriquecido podría afectar la variabilidad de los sujetos SHR de tal manera que la ejecución de dichos sujetos fuera similar a la ejecución de los sujetos WKY. Formaron cuatro grupos: 1) SHR enriquecido; 2) SHR empobrecido; 3) WKY enriquecido; y, 4) WKY empobrecido. Evaluaron dos tipos de contingencias: a) línea base, en la cual los reforzadores eran independientes de la variabilidad; y b) variabilidad, en donde el requerimiento para que los sujetos fueran reforzados dependió de un nivel alto de variabilidad.

Hunziker et al. (1996) no encontraron diferencias significativas entre las condiciones de ambiente enriquecido y ambiente empobrecido sobre la ejecución de variabilidad. Cuando el reforzamiento fue contingente con la variabilidad todos los sujetos de los cuatro grupos respondieron con variabilidad, pero cuando el reforzamiento fue no-contingente con la variabilidad los sujetos de los grupos SHR tuvieron mayores niveles de variabilidad en comparación con los sujetos de los grupos WKY. Los autores concluyeron que tanto la genética como el reforzamiento

contingente pudieron afectar la variabilidad conductual, pero que la calidad del ambiente no afectó.

Además de la influencia del ambiente enriquecido otro agente estudiado que influye sobre la generación de la variabilidad y estereotipia conductual son las características del programa de reforzamiento. Un estudio realizado por Boren, Moerschbaeche y Whyte (1978) para evaluar el cómo la variabilidad está determinada por dichas características realizaron un estudio utilizando monos *Rhesus*, los cuales, en las sesiones experimentales tenían que ejecutar respuestas bajo programas de razón fija (RF) y en otras sesiones bajo programas de intervalo fijo (IF). Sus resultados mostraron que los programas RF (RF1 a RF 300) generaron un alto grado de estereotipia conductual, mientras que, los programas IF (0.06 a 4 min) generaron un mayor grado de variabilidad. Los autores sugirieron que la variabilidad parecía estar determinada por las características particulares de un programa de reforzamiento más que por la entrega intermitente del reforzador.

En un estudio con humanos, Neuringer (1986) utilizó un procedimiento de retroalimentación estadístico el cual daba a los sujetos una comparación entre su ejecución y la de un modelo aleatorio con el propósito de que los sujetos aprendieran a ejecutar de forma similar al modelo aleatorio.

Un aspecto importante a tomar en cuenta cuando se realizan estudios de variabilidad conductual es definir el concepto de variabilidad que servirá al investigador para definir la clase de respuestas reforzada, en este sentido, Barba (2006) (citado en Moreno y Hunziker,2008) sugiere que los estudios de variabilidad conductual han estado usando al menos cuatro diferentes conceptos de

variabilidad: 1) dispersión alrededor de un valor de tendencia central, en la cual se asume que la conducta se vuelve más variable entre más se aleje de un valor de tendencia central; 2) equiprobabilidad de distribución, la variabilidad así, se estudia a través de la distribución de valores a través de un universo de posibilidades; 3) recurrencia, la variabilidad es entendida como la distancia temporal que separa una instancia de otra de la misma clase, y 4) dependencia secuencial, asumiendo la variabilidad como la independencia entre eventos. De acuerdo con Moreno y Hunziker (2008) las diferencias en la noción de la variabilidad pueden generar diferentes conclusiones acerca de los mismos datos, con el consecuente riesgo de análisis ambiguos e imprecisos. Entonces, al estudiar la variabilidad conductual requerirá la definición de la propiedad objetiva que definirá a su vez la clase de respuestas reforzada.

Variabilidad, estereotipia y alcohol

Se han realizado diversos estudios con la finalidad de conocer los efectos conductuales que provoca la administración de alcohol en diferentes contextos, entre otros, se han estudiado los efectos sobre la estereotipia y sobre la variabilidad conductual (Crow, 1982; Crow y Hart, 1983; McElroy y Neuringer, 1990; Ward, Bailey y Odum, 2006).

Crow (1982) demostró que utilizando dosis altas de alcohol administrado intraperitonealmente a un grupo de ratas que tenían que presionar dos palancas alternando en cada ensayo para ser reforzadas, existió un efecto inhibitorio del alcohol sobre la tasa de respuesta y que este efecto era dependiente de la dosis. Con una dosis de 1.5 g/kg incrementó el porcentaje de errores mientras un grupo de sujetos cuya dosis administrada fue de 0.5 a 1.2 g/kg decrementó el número

de errores en comparación con un grupo al que solo se le administró solución salina. El autor concluyó que la administración de dosis bajas y moderadas de alcohol (.5 a 1.2 g/kg) redujeron el número de errores por ensayo, mientras que con dosis altas el número de errores en una tarea de alternar entre dos operandos aumentó manifestando la presencia de conducta estereotípica.

En el mismo sentido, Crow (1983) utilizó un programa de reforzamiento de intervalo fijo para reforzar ratas a las cuales se les administró intraperitonealmente alcohol en diferentes porcentajes (0.0, 1.0 ó 1.4 g/kg). Se demostró que la administración de la dosis alta redujo significativamente la tasa de respuesta durante el segmento 2 de cada intervalo (los 30 segundos finales de cada intervalo) y la conclusión fue que el alcohol tiene efectos dependientes de la dosis suprimiendo la variabilidad conductual en dosis altas.

Por otro lado, se ha encontrado que la administración intraperitoneal (IP) de alcohol decrementa la tasa de reforzamiento cuando el requisito para acceder al reforzador (p. ej., comida) es un componente repetitivo. Bajo un requerimiento de variabilidad conductual la administración de alcohol intraperitoneal no tiene un efecto significativo (McElroy y Neuringer, 1990).

McElroy y Neuringer (1990) evaluaron los efectos de la administración IP de alcohol bajo componentes de repetición y variación con dos niveles de dificultad (fácil y difícil), los autores concluyeron que bajo el componente de repetición la administración IP de alcohol afecta el porcentaje de reforzamiento cuando el nivel de dificultad fue difícil en comparación con un grupo control que no recibió alcohol, en el porcentaje de reforzamiento cuando el nivel de dificultad fue fácil no se observaron diferencias significativas con respecto a un grupo control. Sin

embargo, bajo el componente de variación en ninguno de los dos niveles de dificultad encontraron diferencias significativas con relación a un grupo control que no recibió administración de alcohol.

Cohen, Neuringer y Rhodes (1990) con un propósito semejante, utilizaron un programa de reforzamiento múltiple en el que los componentes de repetir y variar eran alternados con la finalidad de permitir una comparación inter-sujetos. Encontraron que la administración IP de alcohol (1.25, 1.75 y 2.25 g/kg) incrementó la variabilidad conductual en ratas cuando el requerimiento para acceder al reforzador (alimento) fue un componente repetitivo (cuatro respuestas sobre dos operandos: izquierda-izquierda-derecha-derecha), provocando un decremento en la tasa de reforzamiento a los sujetos. Sin embargo, bajo las mismas contingencias cuando el requerimiento para acceder al reforzador (alimento) fue un componente variable (una secuencia de cuatro respuestas sólo era reforzada si era diferente de las cinco secuencias precedentes) se observó sólo un pequeño efecto no significativo en la tasa de reforzamiento. Una característica general para ambas condiciones fue que la ejecución era más lenta en comparación con un grupo control al cual no se le administró alcohol.

Cohen et al. (1990) reportaron que el porcentaje de secuencias reforzadas bajo el componente variabilidad fue mayor en comparación con el componente de repetición y que las ejecuciones en ambas condiciones mostraron diferentes efectos dosis/respuesta. Los autores concluyeron que el decremento en la tasa de reforzamiento bajo el componente de repetición podría ser causado por un incremento en la ejecución de secuencias variables o por el incremento de varias secuencias incorrectas.

En un estudio más reciente Ward, Bailey y Odum (2006) utilizaron pichones como sujetos a los cuales expusieron a tres fases experimentales, en la primera y tercera fases se les administró d-anfetamina (0.1- 3.0 mg/kg, i.m.), mientras que en la segunda fase se les administró alcohol (1.0-2.0 g/kg, i.g.). Bajo un programa de reforzamiento múltiple los pichones debían presionar dos teclas bajo un componente repetitivo o bajo uno de variabilidad (*Lag 10*). Los resultados mostraron que la administración de d-anfetamina y alcohol incrementaron la variabilidad en el componente de repetición y el efecto fue mínimo bajo el componente de variación, también se observó que tanto la administración de d-anfetamina como de alcohol cambió la frecuencia de secuencias de respuesta particulares (dichos cambios se observaron bajo la administración de alcohol).

Ward et al. (2006) concluyeron que la administración de d-anfetamina como la de alcohol incrementó la variabilidad bajo el componente de repetición y, en menor medida, se incrementó bajo el componente de variación posiblemente porque se incrementó la ejecución de unas pocas secuencias, dicho efecto se observó de manera más sistemática con el alcohol.

Modelo de consumo crónico de alcohol en ratas

Al trabajar con modelos animales y conducta adictiva al alcohol es requisito importante que los animales utilizados muestren dependencia al alcohol ya que esto permitirá el estudio del proceso adictivo a diferentes niveles (p. ej., conductual, neuroquímico), con el objetivo de causar un patrón conductual de adicción se han utilizado varios mecanismos de administración de alcohol en

diferentes especies, entre los cuales están la administración intra-gástrica, intraperitoneal, oral o vía inhalación (Mello, 1972).

Lester y Freed (1973) sugirieron los requisitos que debía cumplir un modelo de alcoholismo en animales para ser válido: a) ingesta oral de alcohol sin privación de comida; b) preferencia en la ingesta de alcohol en comparación con otros fluidos disponibles; c) que la ingesta sea dirigida por la necesidad de intoxicamiento por medio del alcohol; d) trabajo por alcohol (a pesar de consecuencias aversivas por obtenerlo); e) intoxicación por un largo periodo de tiempo; f) síndrome de retirada y dependencia física; y, e) después de un periodo de abstinencia la re-adquisición de la ingesta para lograr la intoxicación.

Majchrowicz (1975) utilizó un procedimiento de administración de alcohol intragástrico con ratas de la cepa *Sprague-Dawley* con la finalidad de provocar una dependencia física al alcohol. El autor reportó que el incremento constante de los niveles sanguíneos de alcohol administrado de manera forzada y de manera intra-gástrica provocó una dependencia física al alcohol en pocos días y los sujetos de su estudio presentaron síntomas del síndrome de retirada de alcohol (e. g., rigidez general, temblores, convulsiones e hiperactividad).

De acuerdo con Mello (1972), las técnicas conductuales diseñadas para producir una conducta adictiva con auto-administración de alcohol podrían ser más válidas que las técnicas de consumo forzado de alcohol al evaluar las causas del desarrollo del patrón adictivo ya que permiten la identificación y manipulación de determinantes ambientales que afectan la adquisición del patrón conductual adictivo.

La ingesta de alcohol a largo plazo en humanos se puede dividir en tres etapas: 1) iniciación o adquisición de la ingesta; 2) etapa de consumo controlado; 3) pérdida de control. En el caso de estudios con animales aún no son claras las transiciones de una etapa a otra. Con la finalidad de esclarecer los patrones de consumo de alcohol en animales se han desarrollado modelos para caracterizar dichos patrones. Por ejemplo, Sinclair y Senter (1967) desarrollaron un experimento usando ratas como sujetos. Un grupo de ratas durante una semana tenían acceso a una botella con alcohol 7% v/v y a una botella con agua. En la siguiente semana el alcohol se les restringía, esas dos condiciones de acceso-restricción se repitió por tres veces. Otro grupo de ratas tuvo acceso continuo al alcohol 7% v/v y al agua durante ocho semanas consecutivas. Los autores reportaron que el grupo de ratas al cual se le restringió de alcohol desarrollaron una preferencia por el consumo de alcohol (consumieron una mayor cantidad de la botella con alcohol en comparación con la botella con agua) inmediatamente después de los periodos de restricción de alcohol, el grupo de ratas sin restricción de alcohol no desarrollaron la preferencia mencionada.

En un estudio posterior, Spanagel y Höltner (1999) desarrollaron un modelo de consumo voluntario de alcohol a largo plazo en ratas para imitar las etapas de la conducta de ingesta de alcohol en humanos con la finalidad de explicar los mecanismos de deseo y dependencia de alcohol. De acuerdo con los autores son necesarios tres requisitos para el establecimiento de un modelo de alcoholismo en ratas: 1) libre elección de agua y soluciones con diferentes concentraciones de alcohol (5%, 10% y 20%); 2) consumo voluntario de alcohol a largo plazo; y, 3) introducción de varias fases de privación de alcohol. Los autores utilizaron el

efecto de privación del alcohol como medida del deseo (*craving*) de consumo voluntario de alcohol a largo plazo. Encontraron que enseguida de una fase de privación de alcohol, las ratas mostraron un cambio de preferencia consumiendo en mayor porcentaje la solución que contenía la mayor concentración de alcohol, incluso cuando el requerimiento para acceder al alcohol era presionar una palanca, observaron una fuerte motivación del sujeto por ingerir alcohol, tampoco se modificó el efecto de privación de alcohol cuando agregaron quinina o sacarosa a la solución de alcohol.

Spanagel y Höltner (1999) concluyeron que no sólo es importante el tiempo de exposición al alcohol para poder producir un efecto de privación confiable sino también el tiempo de privación. Dos requisitos son importantes para obtener un efecto robusto de privación de alcohol: 1) que el tiempo de exposición al alcohol sea mayor a 30 días; y, 2) el periodo de privación debe ser en promedio de 14 días.

El consumo prolongado de alcohol en ratas provoca un rápido desarrollo de dependencia física. Los autores observaron un incremento en la actividad locomotora y un decremento en la temperatura corporal así como un síndrome de retirada (hiper-reactividad, irritabilidad y ansiedad). De acuerdo con Koob (1996), la privación de alcohol también tiene efectos afectivos negativos (e. g., disforia y ansiedad en humanos y un déficit de recompensa y un aumento en conductas de ansiedad en animales de laboratorio). Spanagel y Höltner (1999) concluyeron que el alcohol funciona como ansiolítico durante las fases de retiro de alcohol en las ratas, lo cual puede ser un factor para que los sujetos ingieran alcohol aliviando los síntomas de ansiedad provocados por la privación.

El modelo anterior de consumo de alcohol a largo plazo ha sido validado farmacológicamente. Spanagel y Höltter (2000) administrando acamprosato o naltrexona a ratas bajo el modelo de consumo voluntario de alcohol a largo plazo con privaciones sucesivas observaron que los dos fármacos fueron efectivos decrementando la ingesta de alcohol, siendo mayor el decremento durante la fase del efecto de privación de alcohol en comparación con una fase basal (disponibilidad de alcohol en tres porcentajes diferentes).

Los autores utilizaron acamprosato pues es una droga *anti-craving* utilizada en tratamientos con pacientes en periodos de abstinencia de alcohol, e incluso se ha mostrado su efectividad en el decremento de “recaídas” en ratas dependientes de alcohol. El acamprosato decremента la neurotransmisión glutamatérgica, lo cual puede estar mediando las propiedades reforzantes del alcohol y en específico reduce los efectos reforzantes del alcohol (Spanagel y Höltter, 2000). La naltrexona es un antagonista opioide que ha sido utilizada para reducir el consumo de alcohol y para evitar la recaída a la ingesta de alcohol en humanos.

La administración crónica de acamprosato fue efectiva al reducir el consumo de alcohol, la administración de naltrexona debió ser una dosis baja y administrada intermitentemente para garantizar el decremento en el consumo de alcohol ya que la administración crónica produce efectos contrarios. Los autores concluyeron que la efectividad de los dos medicamentos en este modelo animal de consumo de alcohol, le da un valor predictivo a la utilización de este modelo hacia la búsqueda de agentes fármaco-terapéuticos que sean útiles en el tratamiento de dependencia al alcohol.

Efectos del consumo de alcohol a nivel cerebral

Las causas que provocan que algunos individuos consuman alcohol de manera excesiva en comparación con otros no es fácil de explicar porque identificarlas es una tarea compleja ya que en el alto consumo de alcohol están implicados factores genéticos, ambientales, psicosociales y neurobiológicos. Diversos estudios han reportado varios receptores y sistemas neuroquímicos, así como algunos sitios neuroanatómicos que están implicados en los procesos de recompensa y la conducta de búsqueda de alcohol (Koob et al., 1998; Valenzuela, 1997; Weiss y Porrino, 2002).

Neurodegeneración

Obernier, White, Swartzwelder y Crews (2002) realizaron una serie de experimentos para evaluar los efectos de una ingesta de alcohol aguda sobre tareas de memoria espacial y aprendizaje. Durante cuatro días administraron alcohol vía intragástrica a un grupo de ratas macho de la cepa *Sprague-Dawley*, el promedio de dosis de etanol por día fue de 7.6 g/kg. Utilizaron un grupo control al que se les administró una sustancia isocalórica. Después de los cuatro días de administración de alcohol se impuso a los sujetos un periodo de abstinencia de 4.5 días, enseguida, evaluaron todos los sujetos en tareas de aprendizaje y memoria utilizando el laberinto de agua de Morris. También evaluaron el daño ocasionado por la administración de alcohol a nivel cerebral en secciones representativas del bulbo olfatorio, cortex piriforme anterior, cortex perirrinal y el giro dentado temporal utilizando una técnica de tinción de plata amino-cúprico. Los autores evaluaron conductualmente a los sujetos en tareas de memoria de referencia espacial, inversión del aprendizaje, de memoria de trabajo espacial y tareas no-espaciales.

Los autores reportaron haber encontrado neurodegeneración desde el segundo día de administración de alcohol, el daño cerebral reportado fue en el bulbo olfatorio, en el cortex piriforme anterior, en el cortex perirrinal, cortex entorrinal lateral y el giro dentado temporal. En las tareas conductuales encontraron diferencias entre el grupo experimental y el grupo control solamente en la tarea de inversión del aprendizaje, reportaron que los sujetos del grupo al que se le administró alcohol requirieron un mayor número de ensayos y perseveraban más que los sujetos del grupo control para lograr el criterio de ejecución establecido por los autores.

Por otro lado, estudios de mapeo cerebral han demostrado que mientras la inactivación del estriado dorsolateral y la sustancia nigra previene la conducta de búsqueda de droga provocada por claves contextuales en animales abstinentes, en animales que fueron expuestos a un procedimiento de extinción conductual además del estriado dorsolateral mostraron la participación de diversas áreas del circuito cortico-límbico (Kalivas, 2008).

Administración de alcohol y formación hipocampal

Diversos autores han mostrado que la administración de alcohol en ratas tiene efectos en el área hipocampal, tanto a nivel de neurogénesis como a nivel estructural. Herrera et al. (2003) administraron dosis moderadas de alcohol (alcoholemia de 0.095% a 0.18%) a ratas durante 6 semanas y encontraron que hubo un decremento de 66.3% en el número de nuevas neuronas y un incremento de 227-279% en muerte celular en el giro dentado en comparación con un grupo control. También encontraron que la neurogénesis en el bulbo olfatorio no se vio

afectada. Dichos autores sugieren que la administración de alcohol, incluso siendo esta de corta duración, provoca la muerte cerebral de nuevas neuronas en el cerebro adulto.

En el mismo sentido, Crews, Braun, Hoplight, Switzer y Knapp (2000) realizaron un estudio en el que compararon los efectos de una administración aguda de alcohol (aproximadamente 9-10 g/kg/día) durante 4 días entre ratas jóvenes (35 días de nacidas) y ratas adultas (80 a 90 días de nacidas). Encontraron daño cerebral significativo en ambos grupos, el bulbo olfatorio se encontró igualmente dañado en los dos grupos. También encontraron daños en las cortezas perirrinal y piriforme, en las ratas jóvenes dicho daño se localizó en las áreas anteriores mientras que en las ratas adultas el daño se encontró en áreas posteriores de las cortezas mencionadas. Los autores concluyeron que el cerebro de las ratas jóvenes mostró una sensibilidad diferente a los efectos de la administración de alcohol al compararlas con ratas adultas.

Por otro lado, Cadete-Leite, Tavares y Paula-Barbosa (1988) y Paula-Barbosa, Brandao, Madeira y Cadete-Leite (1993) utilizando un modelo de consumo crónico de alcohol evaluaron los efectos de la ingesta a largo plazo en la formación hipocampal y en el proceso de retirada. Cadete-Leite et al. (1988) usando ratas como sujetos encontraron que una administración de alcohol con un promedio diario de consumo de 9 g/kg durante 18 meses provocó un decremento en la densidad celular granular del giro dentado, a otro grupo de ratas les administraron alcohol durante 12 meses y enseguida se les administró agua durante 6 meses. En dicho grupo el decremento de la densidad celular continuó y se agravó. Los autores sugieren que después de una administración de alcohol de

largo plazo seguida de un proceso de retirada de alcohol no se evitó la pérdida celular granular del giro dentado.

Por su parte, Paula-Barbosa et al. (1993) utilizando el mismo modelo de administración de alcohol a largo plazo evaluaron sus efectos sobre la formación hipocampal. Utilizaron tres grupos de ratas: 1) administración de alcohol durante 6, 12 y 18 meses; 2) grupo control; y 3) ratas a las que se dejó de administrar alcohol a los 6 y 12 meses, a las cuales se evaluó durante los siguientes seis meses. Los autores encontraron que en el giro dentado se reducen en un 40% las células granulares, además de que la retirada de alcohol no evitó que la muerte celular continuara. También reportaron pérdida de células piramidales en CA1 (20%) y CA3 (30%) y adelgazamiento de la capa celular piramidal después de la administración de alcohol durante 18 meses. Otro hallazgo reportado fue el incremento en el largo de las dendritas observado en las ratas a las que se les administró alcohol, con lo cual sugirieron que las neuronas sobrevivientes a los efectos del alcohol se conectan con áreas adicionales para formar nuevas conexiones sinápticas.

Bengoechea y Gonzalo (1990) evaluaron los efectos en el hipocampo de un grupo de ratas a las que les administraron alcohol durante 70 días durante los cuales el promedio de alcoholemia fue de 159.6 mg/100ml. Los autores reportaron modificaciones en el hipocampo tanto en el número de neuronas como en el tamaño del núcleo. La pérdida neuronal encontrada fue diferencial, ya que, comparadas con un grupo control, en CA2 la diferencia fue altamente significativa ($p < 0.001$); muy significativa para CA3 y CA4 ($p < 0.01$); en CA1 y en el giro dentado no encontraron diferencias significativas. Los autores concluyeron que la

administración de alcohol tuvo un efecto letal sobre algunas neuronas hipocámpales.

Administración de alcohol y corteza cerebral

Cadete-Leite et al. (1990) utilizaron ratas que se auto-administraban alcohol como única fuente de fluido durante periodos de 12 y 18 meses y encontraron un adelgazamiento de las capas prelímbicas corticales (I-III) y una significativa reducción en la densidad de las células que fue aún mayor durante periodos de abstinencia. De manera inversa, encontraron un incremento en la densidad de las sinapsis después de la exposición del alcohol y de los periodos de retirada. Los autores concluyeron que el circuito prelímbico-cortical es vulnerable a periodos prolongados de exposición al alcohol y retirada.

Bustamante, Karadayian, Lores-Arnaiz y Cutrera (2012) estudiaron las alteraciones en la ejecución motora y la función mitocondrial durante la resaca por etanol, centraron su atención en esta etapa del consumo de etanol argumentando que aún después de que no existe presencia de alcohol en la sangre varias horas después de un consumo el etanol sigue afectando varios parámetros conductuales. Examinaron a un grupo de ratones seis horas después de la administración de una dosis alta de alcohol (3.8 g/kg). Sus resultados muestran una mala ejecución motora y un decremento en la tasa de control respiratoria en la mitocondria de los ratones del grupo con administración en comparación con un grupo control. Los autores sugirieron una asociación entre la disfunción mitocondrial de la corteza cerebral y la mala ejecución motora durante la etapa de resaca después de la administración de una dosis alta de etanol.

Pascual, Blanco, Cauli, Mirraño y Guerri (2007) reportaron que ratas tratadas con etanol durante la adolescencia mostraron déficits conductuales que eran evidentes al terminar un tratamiento de etanol y durante la edad adulta. Sus resultados indicaron que el consumo agudo de alcohol durante la adolescencia induce a un daño cerebral por medio de procesos inflamatorios que tienen consecuencias neuro-conductuales a largo plazo.

Administración de alcohol y cerebelo

Rintala et al. (1997) analizaron los efectos del consumo de alcohol a nivel cerebelar durante tres etapas de la vida de ratas con preferencia al alcohol (alcohol-preferring, AA) y ratas sin preferencia al alcohol (nonpreferring, ANA), partieron de la posibilidad de que tanto el envejecimiento como el consumo crónico de alcohol puede causar cambios degenerativos en el cortex cerebelar, el estudio lo centraron en los efectos del consumo de alcohol sobre las capas molecular y granular y de la materia blanca, un objetivo adicional fue ver si existían diferencias sexuales. Un grupo de ratas tuvo acceso al alcohol (12% v/v) como única fuente de fluido de los cuatro a los veintidós meses de edad, mientras que un grupo control de 3 meses de edad y otro de 24 meses de edad tuvieron acceso a agua como única fuente e fluido. El único efecto que reportaron se observó en las ratas hembra de la cepa ANA con una reducción en los volúmenes de la capa granular y molecular.

Alcohol y neurotransmisión

De acuerdo con Chastain (2006), el consumo de alcohol afecta el funcionamiento de varios sistemas de neurotransmisión. Los principales efectos se

han descrito en los sistemas dopaminérgico, glutamatérgico, GABAérgico, serotoninérgico y en el sistema opioide, entre otros. El autor enfatiza que los efectos del consumo de alcohol a nivel de neurotransmisores son interactivos e interdependientes.

Glutamato

El consumo de alcohol afecta al receptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA), lo que tiene como consecuencia la pérdida de memoria asociada con intoxicación y reduce la liberación de glutamato en el hipocampo lo cual afecta la memoria espacial, después de una ingestión crónica de alcohol (Chastain, 2006). Además, se ha involucrado a los receptores NMDA en la dependencia y desarrollo de tolerancia así como al daño cerebral provocado por la ingesta de alcohol (Crews, 1999). De acuerdo con Rossetti y Carboni (1995), durante la retirada de alcohol en ratas a las que se les administró alcohol de manera aguda durante varios días, los niveles de glutamato extracelular incrementaron lo cual es reflejo de la sobre-actividad de la neurotransmisión excitatoria durante la retirada.

GABA

El GABA (Ácido Gama-Amino-Butírico) actuando a través de su receptor GABAA provoca un estado de sedación y decremента los estados de ansiedad (Valenzuela, 1997). La ingesta de alcohol a corto plazo incrementa la función del receptor GABAA, mientras que el consumo de alcohol a largo plazo tiene un efecto contrario, este último efecto podría ser causado por un decremento en el nivel de receptores o por un cambio en la composición proteica del receptor (Valenzuela, 1997).

Dopamina

La ingesta de alcohol provoca la activación de la función dopaminérgica del área tegmental ventral y aumenta la concentración extracelular de dopamina en el núcleo accumbens (lo cual se ha sugerido como el sustrato de la acción reforzante positiva del alcohol). La ingesta a largo plazo de alcohol causa la hipofunción del sistema dopaminérgico mesolímbico, Weiss y Porrino (2002) señalaron que tal hipofunción es una condición importante para mantener la adicción ya que esto provoca la ingesta de alcohol para compensar el decremento en la liberación de dopamina y es importante para motivar la reinstalación de la ingesta durante la retirada para compensar los déficits de dopamina (lo cual se ha sugerido como el sustrato de la acción reforzante negativa del alcohol). La lesión de las terminales dopaminérgicas mesolímbicas no elimina por completo la ingesta de alcohol en ratas, por ello se ha implicado a otros sistemas de neurotransmisión que contribuyen a la acción recompensante del alcohol (e.g., sistema opioide) (Chastain, 2006).

Por su parte Thanos et al. (2001) realizaron dos experimentos para determinar el papel que juega el receptor de dopamina D2. Utilizaron ratas macho de la cepa *Sprague-Dawley*, uno de los experimentos realizados fue para evaluar los niveles del receptor D2 y el otro para evaluar los efectos de la auto-administración de alcohol en diferentes puntos después de la inyección de un vector de receptor D2 en el núcleo accumbens, demostrando que los incrementos de dicho receptor en el núcleo accumbens estuvieron asociados con una reducción en la preferencia e ingesta del alcohol. Concluyeron que la

transferencia el gen del receptor D2 en el núcleo accumbens reguló la preferencia y la ingesta de alcohol.

Serotonina

La ingesta de alcohol provoca un incremento en la liberación de serotonina, los efectos de dicho incremento son observables a nivel del pensamiento, estado de ánimo y estado emocional (Chastain, 2006). Los receptores de serotonina que se han relacionado con la ingesta de alcohol son el 5-HT1A que participa en la conducta consumatoria. El receptor 5-HT1B tiene función en los efectos intoxicantes y en el desarrollo de la tolerancia al alcohol, el receptor 5-HT2 tiene una función en efectos de recompensa y desarrollo de los síntomas de retirada y el receptor 5-HT3 se ha relacionado con la regulación de la ingesta de alcohol potenciando la acción de este neurotransmisor. Se ha sugerido que una disfunción innata del sistema serotoninérgico puede ser un aspecto importante para la preferencia inicial del alcohol (Chastain, 2006; Vengeliene, Bilbao, Molander y Spanagel, 2008). En un estudio realizado por Devoto, Colombo, Stefanini y Gessa (1998) se utilizaron ratas *Sardinian alcohol-preferring (sP)* y ratas *Sardinian alcohol-non-preferring (sNP)* para evaluar los niveles de serotonina en el cortex frontal, hipotálamo y en el núcleo accumbens, los autores encontraron que las ratas *sP* tuvieron menores concentraciones de serotonina en el cortex frontal y no encontraron diferencias en las otras áreas evaluadas, en comparación con las ratas *sNP*, específicamente encontraron que los niveles de serotonina así como de su metabolito 5-HIAA fue menor en un 20% en el cortex frontal de las ratas *sP* en comparación con las ratas *sNP*. Los autores sugieren que la reducción de

neurotransmisión serotoninérgica en el área frontal podría tener un papel importante en la preferencia por el alcohol.

NPY

La evidencia experimental sugiere que el neuropéptido Y está involucrado en las respuestas neurobiológicas al alcohol, de acuerdo con Thiele, Teng Koh y Pedrazini (2002), el receptor Y1 del neuropéptido Y está encargado de regular el consumo voluntario de alcohol y de algunos efectos provocados por la intoxicación por alcohol. Los autores utilizaron ratones de la cepa $Y^{-/-}$ como grupo experimental y los compararon con ratones de la cepa $Y^{+/+}$ como un grupo control, encontrando que los ratones del grupo experimental consumieron significativamente más alcohol que el grupo control y concluyeron que el alto consumo del grupo experimental no era ocasionado por la preferencia de sabor ni por necesidad calórica. Los ratones de la cepa $Y^{-/-}$ también mostraron una reducción en la sensibilidad a la sedación inducida por el alcohol, los ratones de dicha cepa mostraron una reducción en la sensibilidad de la discapacidad motora ocasionada por el consumo de alcohol. En el mismo sentido Vengeliene et al. (2008) han sugerido que la hiperactividad innata del sistema CRF y la hipoactividad del neuropéptido Y promueve el consumo de alcohol.

Canabinoides

Se ha relacionado al sistema canabinoide con la sensibilidad inicial a los efectos hipnóticos del alcohol, así también se ha sugerido que la recompensa por el alcohol es dependiente de la actividad del receptor CB1 (Vengeliene et al. 2008). Gessa, Serra, Vacca, Carai y Colombo (2005) realizaron una serie de experimentos en los cuales a un grupo de ratas *Sp* administraron

intraperitonealmente un antagonista al receptor CB1 (SR147778) y encontraron que se suprimió la adquisición de la conducta de beber alcohol en ratas ingenuas expuestas al paradigma de dos botellas (alcohol vs. agua). En un segundo experimento se observó una reducción del consumo de alcohol en las ratas con previa exposición al alcohol, en un siguiente experimento se suprimió el efecto de privación al alcohol en las ratas y, con la administración del antagonista durante el cuarto experimento se suprimió la extinción de respuestas por alcohol en ratas que tenían que presionar una palanca para obtener alcohol. Los autores concluyeron que el receptor CB1 es parte del sustrato neural que media la ingesta de alcohol y las propiedades motivacionales del alcohol.

Opioides endógenos

Los opioides endógenos tienen un rol importante en la recompensa inducida por el alcohol (Vengeliene et al. 2008). Robert, McDonald, Heyser, Kieffer, Matthes, Koob y Gold (2000) utilizaron paradigmas conductuales (*nosepoke* y presión de palanca) de autoadministración de alcohol para evaluar el rol de los receptores opioides Mu en dicha autoadministración. Utilizaron ratones Knockout de receptor opioide Mu y encontraron que los ratones de esta cepa no se auto-administraron alcohol. En sus resultados muestran que ratones *WT* consumieron un promedio de 0.6 g/kg de alcohol en las pruebas operantes y de 10 a 13 g/kg de alcohol en el paradigma de elección de dos botellas, mientras que ratones KO consumieron un promedio de 0.1 g/kg de alcohol en las tareas operantes y de 3 a 5 g/kg de alcohol en las tareas de elección. En conjunto, los resultados de sus experimentos mostraron que los ratones KO al receptor opioide Mu, no se auto-administraron alcohol.

Everitt, Belin, Economidou, Pelloux, Dalley y Robbins (2008) han propuesto que la adicción a las drogas puede ser vista como el punto final de una cadena de transiciones que van desde el consumo voluntario de la droga hasta la pérdida de control en el consumo (la ingesta se vuelve habitual y compulsiva). Los autores sugieren que esta transición puede ser detectada a nivel neural desde el cortex prefrontal hasta el estriado y que la amígdala basolateral y el *centro* del núcleo accumbens podrían funcionar de manera conjunta en un sistema límbico cortical-ventral estriadopalidal que es base para la adquisición de la conducta de búsqueda de droga.

Planteamiento del problema

La variabilidad y la estereotipia son características importantes en la conducta de los organismos ya que permiten la adaptación de estos a las exigencias ambientales que les rodean. Sin embargo, un aumento o decremento en el nivel de variabilidad o estereotipia podría provocar una mala o incluso no-adaptación de los organismos a su entorno.

La evidencia experimental muestra que algunos organismos mostraron conductas variables cuando el requerimiento para ser refozados así lo requería (Neuringer 1986; Page y Neuringer, 1985; Pryor, Haag y O'Reilly, 1969), también se ha encontrado que la variabilidad conductual se puede reforzar, que es sensible al control de estímulos (Page y Neuringer, 1985; Denney y Neuringer, 1998) y que el nivel de variabilidad es dependiente del requerimiento, es decir, ante un requisito que exige una alta tasa de variabilidad, la tasa es alta, y del mismo modo, cuando el requerimiento de variabilidad es bajo, la tasa es baja (Page y Neuringer,

1985). También se ha encontrado que el reforzamiento de la variabilidad facilita la selección de nuevas respuestas (Neuringer, Deiss y Olson, 2000).

Debido a los efectos de la administración de alcohol a nivel conductual (incremento en el tiempo para finalizar una tarea, variabilidad o estereotipia de la conducta) como a nivel cerebral (neuroadaptación, alteración de varios sistemas de neurotransmisión, neurodegeneración) ha incrementado el interés en el estudio de dichos efectos sobre la ejecución de unidades de respuesta variables y repetitivas. Los resultados hasta ahora dan lugar a controversias, ya que existen autores que han encontrado que la administración de alcohol provoca un incremento en la repetición de respuestas y un decremento de la variación de respuestas (e. g., Crow, 1982; 1983); mientras otros autores han reportado lo contrario, es decir, un incremento en la variación de respuestas y un decremento en la repetición de respuestas (e. g., Cohen et al. 1990). La mayoría de estos estudios han utilizado la administración forzada del alcohol (principalmente administración intraperitoneal e intragástrica) y la evaluación de los efectos ha sido a corto plazo.

Por lo tanto, aún quedan por investigar los posibles efectos de la auto-administración de alcohol crónica sobre la variabilidad y la estereotipia conductual. Con este propósito, nos interesa evaluar si, una vez establecida mediante un procedimiento de auto-administración, la ingesta crónica de alcohol en ratas *Wistar* afectaría su desempeño cuando son expuestas a una condición con el requisito de variabilidad y a otra condición con el requisito de repetición de respuestas para obtener comida bajo un programa de reforzamiento múltiple teniendo el alcohol disponible o restringido fuera de la situación experimental. Además de registrar el

peso corporal, el consumo de alimento, el consumo de alcohol y de agua, las medidas del desempeño serán la duración de la sesión, el número de respuestas y de reforzadores obtenidos por componente.

Objetivo General

Evaluar el efecto de la conducta de ingesta de alcohol crónica en ratas sobre el número total de respuestas, tiempo por componente y los reforzadores obtenidos bajo condiciones que requieran respuestas de variabilidad o estereotipia para obtener el reforzamiento.

Objetivos Específicos

-Establecer una auto-administración crónica de alcohol en los sujetos.

-Evaluar el efecto de la conducta de ingesta crónica de alcohol cuando los sujetos tengan que cumplir un requerimiento de variabilidad para ser reforzados en fases de acceso libre a alcohol y en fases de restricción de alcohol.

-Evaluar el efecto de la ingesta crónica de alcohol cuando los sujetos tengan que cumplir un requerimiento de repetición para ser reforzados en fases de acceso libre a alcohol y en fases de restricción de alcohol.

Hipótesis

1. Cuando el requisito para acceder al reforzador sea un componente de variabilidad, tanto los sujetos del grupo experimental como los del grupo control obtendrán el número máximo de reforzadores disponibles por componente, además, el número de respuestas por componente y el tiempo por componente será similar en ambos grupos, esto es, no se encontrarán diferencias significativas en ninguno de estos parámetros.

2. Cuando el requisito para acceder al reforzador sea la repetición de secuencias, el número de reforzadores será menor y tanto el número de respuestas como el tiempo por componente será mayor para los sujetos del grupo experimental en comparación con los sujetos del grupo control.

Hipótesis Específicas

1. En el componente variar no se encontrarán diferencias en fases de acceso al alcohol ni en fases de restricción de alcohol entre los sujetos del grupo experimental y los sujetos del grupo control.

2. En los sujetos del grupo experimental durante las fases de restricción de alcohol en el componente *repetir* se incrementará el número de respuestas por sesión y el tiempo por componente, además el número de reforzadores disminuirá durante las fases de restricción de alcohol con respecto al grupo control.

Variables

Variables independientes

-Tipo de requerimiento: *Variabilidad y repetición de respuestas*

-Acceso libre al alcohol y restricción de alcohol

Variables dependientes

-Consumo de alcohol

-Número de reforzadores

-Proporción de tiempo por componente

-Número de respuestas por componente

-Consumo de agua

-Consumo de alimento

-Peso corporal

Método

Sujetos

Se utilizaron 16 ratas macho de la cepa *Wistar* con 75 días de edad al inicio del experimento, ingenuas experimentalmente, procedentes del Bioterio del Instituto de Neurociencias, alojadas en cajas-habitación individuales y las sesiones experimentales se llevaron a cabo en cajas de condicionamiento operante.

Aparatos y materiales

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

Chow con la fórmula nutricional: 3% de grasas, 23% de proteína, 7% de ceniza, 1% de calcio, 6% de fibra, 49% de E. L. N, 6% de fósforo y 12 % de humedad. Para el registro de peso de los sujetos se utilizó una báscula digital marca *Lab-Tech*.

Diseño experimental

Las sesiones experimentales se llevaron a cabo diariamente iniciando a las 14:00 horas, durante el experimento se midió y registró el consumo de líquidos, consumo de alimento, peso corporal de los sujetos, tiempo por sesión, número de reforzadores, respuestas por fase.

Procedimiento

Fase de adquisición de la conducta de ingesta de alcohol crónica.

Los sujetos del grupo alcohol ($n=8$) fueron colocados en cajas-hogar individuales 15 días antes del inicio del experimento. El procedimiento de inducción a la ingesta crónica de alcohol inició cuando los sujetos tuvieron acceso a las siguientes soluciones: agua; Alcohol 5%; Alcohol 10%; Alcohol 20%. Fueron expuestos a dichas soluciones en 4 periodos de 20 días alternados con periodos de 10 días de privación de las sustancias de alcohol (solo tuvieron acceso a agua). Los sujetos del grupo control ($n=8$) no tuvieron acceso al alcohol durante todo el experimento.

Fase Programa múltiple

Durante esta fase todos los sujetos fueron puestos en restricción alimenticia la cual consistía en que una vez terminada la sesión diaria en la caja experimental se pesaba a cada sujeto y en base a su peso corporal se le dejaba disponible en la caja hogar una cantidad determinada de comida con el objetivo de lograr el 80% de sus pesos *ad libitum*.

Durante las sesiones experimentales cada sujeto fue colocado en una caja de condicionamiento operante, al inicio de la sesión se colocó un pellet en cada palanca y en el comedero para que los sujetos emitieran la respuesta de presionar en ambas palancas, una vez establecida dicha conducta los sujetos fueron puestos bajo un programa de reforzamiento múltiple con dos componentes para ser reforzados (variar y repetir) los cuales se alternaron cada vez que el sujeto recibía 15 reforzadores por cada componente terminando la sesión cuando se alcanzaban 90 reforzadores o cuando se excedían 15 minutos por sesión. El componente “variar” daba inicio cuando la luz ubicada sobre la palanca derecha estaba encendida, el requisito para ser reforzado era que la última secuencia de dos respuestas fuera diferente a la anterior reforzada. El componente “repetir” iniciaba cuando la luz ubicada sobre la palanca derecha se apagaba el requisito para el reforzamiento fue la repetición de la secuencia: *palanca izquierda-palanca derecha*. Si los sujetos ejecutaban cualquier secuencia errónea en alguno de los dos componentes se apagaba la luz general de la caja de condicionamiento operante durante un segundo y las respuestas emitidas durante este lapso no contaron para ser reforzadas. La evaluación de esta fase comprendió dos fases de acceso al alcohol (7 días cada una) y dos fases de privación de alcohol (7 días cada una).

Diseño experimental

Fase de adquisición de la ingesta crónica de alcohol

| A | B | A1 | B1 | A2 | B2 | A3 | B3 |
|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| 20 días | 10 días | 20 días | 10 días | 20 días | 10 días | 20 días | 10 días |
| Acceso a: | Acceso a: | Acceso a: | Acceso a: | Acceso a: | Acceso a: | Acceso a: | Acceso a: |
| alcohol 5% | | alcohol 5% | | alcohol 5% | | alcohol 5% | |
| alcohol 10% | agua | alcohol 10% | agua | alcohol 10% | agua | alcohol 10% | agua |
| alcohol 20% | | alcohol 20% | | alcohol 20% | | alcohol 20% | |
| Agua | | Agua | | Agua | | Agua | |

Programa múltiple

| Moldeamiento | Programa múltiple | Programa múltiple | Programa múltiple | Programa múltiple |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 20 días Alcohol | 7 días alcohol | 7 días agua | 7 días alcohol | 7 días agua |
| | A | B | A1 | B1 |

Se moldeó a los sujetos para que presionaran las dos palancas y entrenamiento para discriminación de estímulos para dos componentes: *variar y repetir*

Componente Variar:
-Lag 1
(4 posibles secuencias de 2 respuestas)
Componente repetir:
Izq.-Der.
Presionar palanca izquierda-palanca derecha
3 ciclos de 15 reforzadores para cada componente

Componente Variar:
-Lag 1
(4 posibles secuencias de 2 respuestas)
Componente repetir:
Izq.-Der.
Presionar palanca izquierda-palanca derecha
3 ciclos de 15 reforzadores para cada componente

Componente repetir:
Izq.-Der.
Presionar palanca izquierda-palanca derecha
Componente Variar:
-Lag 1
(4 posibles secuencias de 2 respuestas)
3 ciclos de 15 reforzadores para cada componente

Componente repetir:
Izq.-Der.
Presionar palanca izquierda-palanca derecha
Componente Variar:
-Lag 1
(4 posibles secuencias de 2 respuestas)
3 ciclos de 15 reforzadores para cada componente

Resultados

Análisis de datos

Para los datos del número de reforzadores por fase, tiempo por componente, respuestas por fase realizaron pruebas *t* de student.

Para el análisis del consumo de alcohol se realizó un ANOVA de una vía.

Para el peso corporal, consumo de alimento y consumo de agua se realizaron pruebas *t* de student.

Se tomó en cuenta un nivel de significancia de $p \leq 0.05$ en todos los casos.

Para la relación reforzadores/tiempo se hizo un análisis descriptivo de los datos.

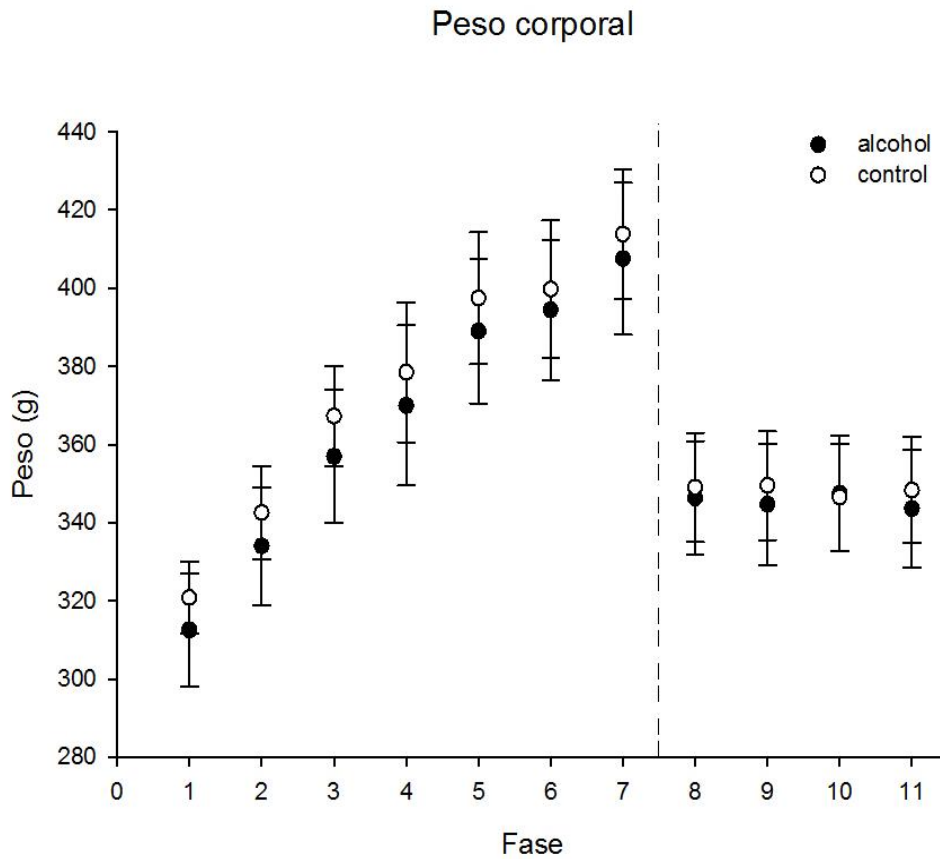


Figura 1. Muestra la media \pm 2 SEM del peso corporal por fase por grupo. La línea vertical punteada indica el momento en que se restringió de alimento a los sujetos para que alcanzaran el 85% de su peso *ad libitum*. Los sujetos del grupo alcohol tuvieron acceso libre al alcohol en las Fases 1, 3, 5, 7, 8 y 10. Los sujetos del grupo control no tuvieron acceso al alcohol en ninguna fase del experimento.

Peso corporal

En la Figura 1 se muestra la media (± 2 E.E.M.) del peso corporal por fase del grupo experimental (AG) y del grupo control (CG). Los datos del grupo AG están representados por los círculos negros y para el grupo CG por círculos blancos. Las siete primeras fases corresponden a la etapa de desarrollo de consumo crónico de alcohol, las últimas cuatro fases fueron las fases experimentales. A largo del experimento se observó un incremento progresivo del peso corporal para ambos grupos en un rango de 310 a 410 g hasta la Fase 7, a partir de la cual se restringió de alimento a todos los sujetos con la finalidad de que alcanzaran el 85% de su peso *ad libitum*. Es por ello que se registró un decremento de peso corporal (media=345 g) a partir de la Fase 8, además, se observó que todos los sujetos de los dos grupos mantuvieron su peso alrededor del 85% de su peso *ad libitum*. Durante las siete primeras fases todas las ratas de los dos grupos tuvieron acceso libre al alimento y al agua. Los sujetos del grupo AG tuvieron restricción de alcohol en las Fases 2, 4, 6, 9 y 11.

Se realizó la prueba *t* de student para comparar la media del peso corporal del grupo tratado con alcohol con la media del grupo control. En ninguna de las once fases evaluadas se encontraron diferencias significativas entre las dos condiciones ($P > 0.05$).

Consumo de alimento

Durante las siete primeras fases del experimento todos los sujetos de ambos grupos tuvieron acceso libre al alimento. A partir de la Fase 8 el consumo de alimento se restringió para mantener el peso corporal de los sujetos alrededor del 85% de su peso *ad libitum*. En la Figura 2 se puede observar que durante las

siete primeras fases el rango del consumo de alimento de todos los sujetos estuvo entre 20 y 27 g, a partir de la Fase 8 el consumo de alimento fue menor en un rango entre 7 y 14 g para el grupo AG y en un rango entre 12 y 14 g para el grupo CG.

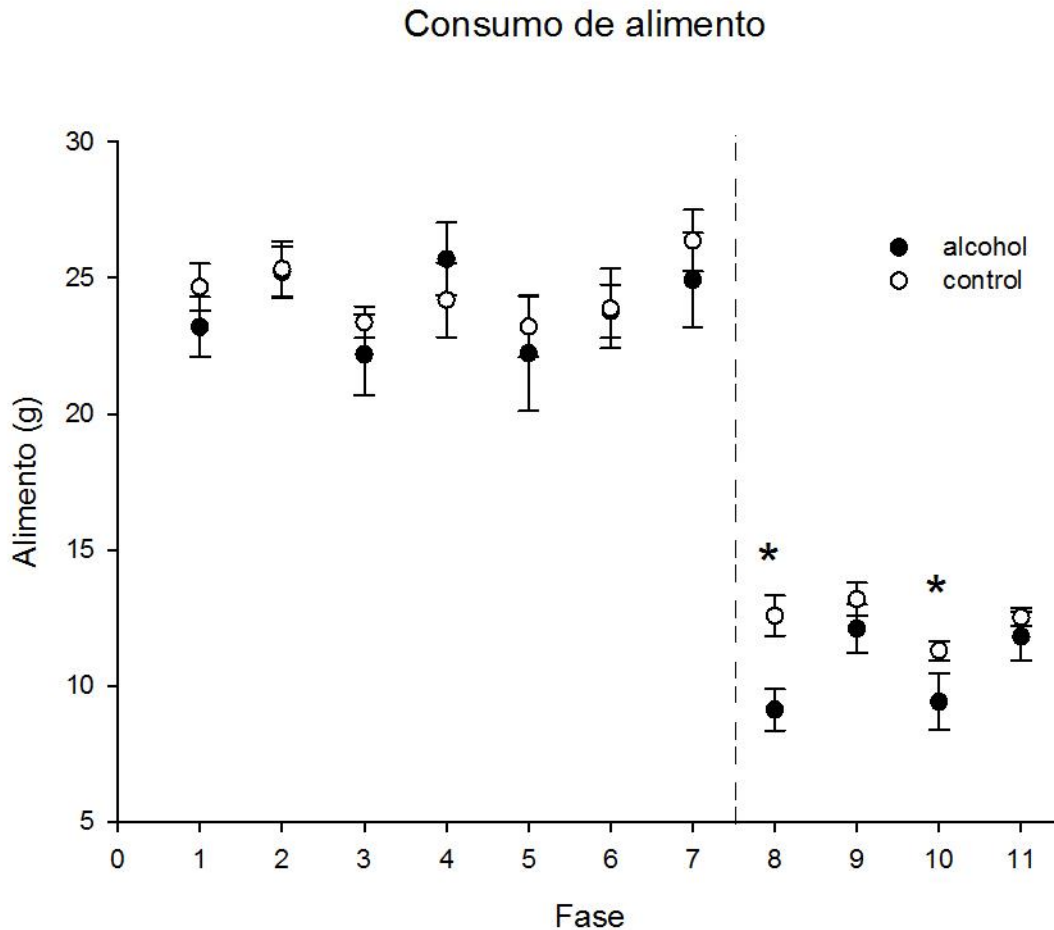


Figura 2. Muestra la media \pm 2 SEM del consumo de alimento por fase por grupo. La línea vertical punteada indica el momento en que se restringió de alimento a los sujetos para que alcanzaran el 85% de su peso *ad libitum*. Los sujetos del grupo alcohol tuvieron acceso libre al alcohol en las Fases 1, 3, 5, 7, 8 y 10. Los sujetos del grupo control no tuvieron acceso al alcohol en ninguna fase del experimento. (*) Diferencias significativas entre condiciones CG > AG para esa fase.

Se realizó la prueba *t* de student para comparar la media del consumo de alimento del grupo tratado con alcohol con la media del grupo control en cada una

de las fases. Se encontraron diferencias significativas en la fase 8 para las condiciones alcohol (M=9.11, SD=1.06) y control (M=12.57, SD=1.04) $t(14)= 0.001$, $p = 0.05$. También se encontraron diferencias significativas en la fase 10 para las condiciones alcohol (M=9.41, SD=1.47) y control (M=11.3, SD=0.48) $t(14)= 0.004$, $p = 0.05$ (Figura 2).

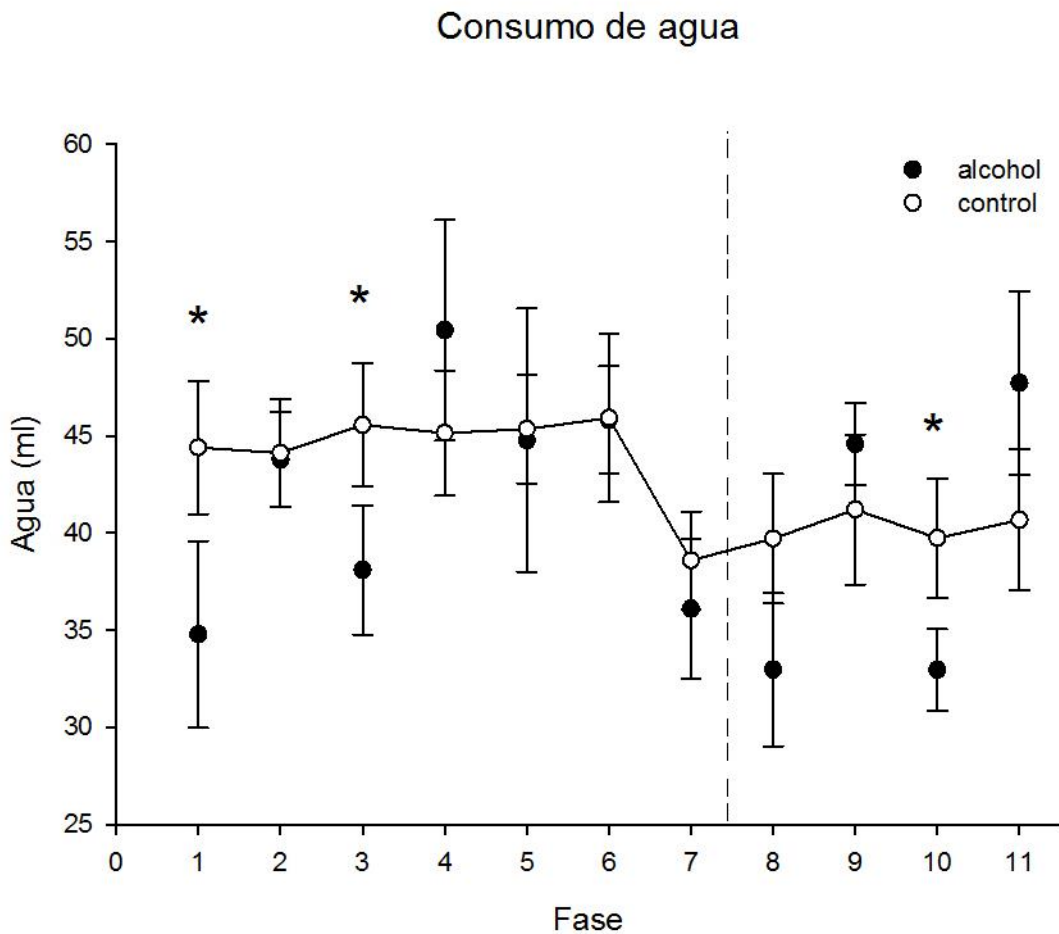


Figura 3. Muestra la media \pm 2 SEM del consumo de agua por fase por grupo. La línea vertical punteada indica el momento en que se restringió de alimento a los sujetos para que alcanzaran el 85% de su peso *ad libitum*. Los sujetos del grupo alcohol tuvieron acceso libre al alcohol en las Fases 1, 3, 5, 7, 8 y 10. Los sujetos del grupo control no tuvieron acceso al alcohol en ninguna fase del experimento. (*) Diferencias significativas entre condiciones AG > CG para esa fase.

Consumo de agua

La Figura 3 muestra la media del consumo de agua por fase para todos los sujetos de ambos grupos. Los sujetos del grupo CG mostraron estabilidad de la Fase 1 a la Fase 6 en un rango entre 41 y 48 ml. Sin embargo, en la Fase 7 se observó un decremento en su consumo de agua (media=38 ml). Los sujetos del grupo AG mostraron variabilidad en su ingesta de agua durante todo el experimento, en las siete primeras fases el consumo del grupo AG estuvo en un rango entre 30 y 56 ml con excepción de la fase 5 en la que casi fue igual el consumo en las fases en las que tuvo acceso al alcohol el grupo AG consumió menos agua y a partir de la Fase 8 el rango de consumo de agua estuvo entre 29 y 53 ml.

Se realizó la prueba *t* de student para comparar la media del consumo de agua del grupo tratado con alcohol con la media del grupo control en cada una de las fases. Se encontraron diferencias significativas en la Fase 1 para las condiciones alcohol (M=34.78, SD=6.8) y control (M=44.11, SD=4.83) $t(14)=0.006$, $p = 0.05$; en la fase 3, alcohol (M=38.10, SD=4.70) y control (M=45.57, SD=4.48) $t(14) = 0.006$, $p = 0.05$; y en la fase 10, alcohol (M=47.71, SD=6.67) y control (M=40.67, SD=5.11) $t(14) = 0.033$, $p = 0.05$.

Consumo de alcohol

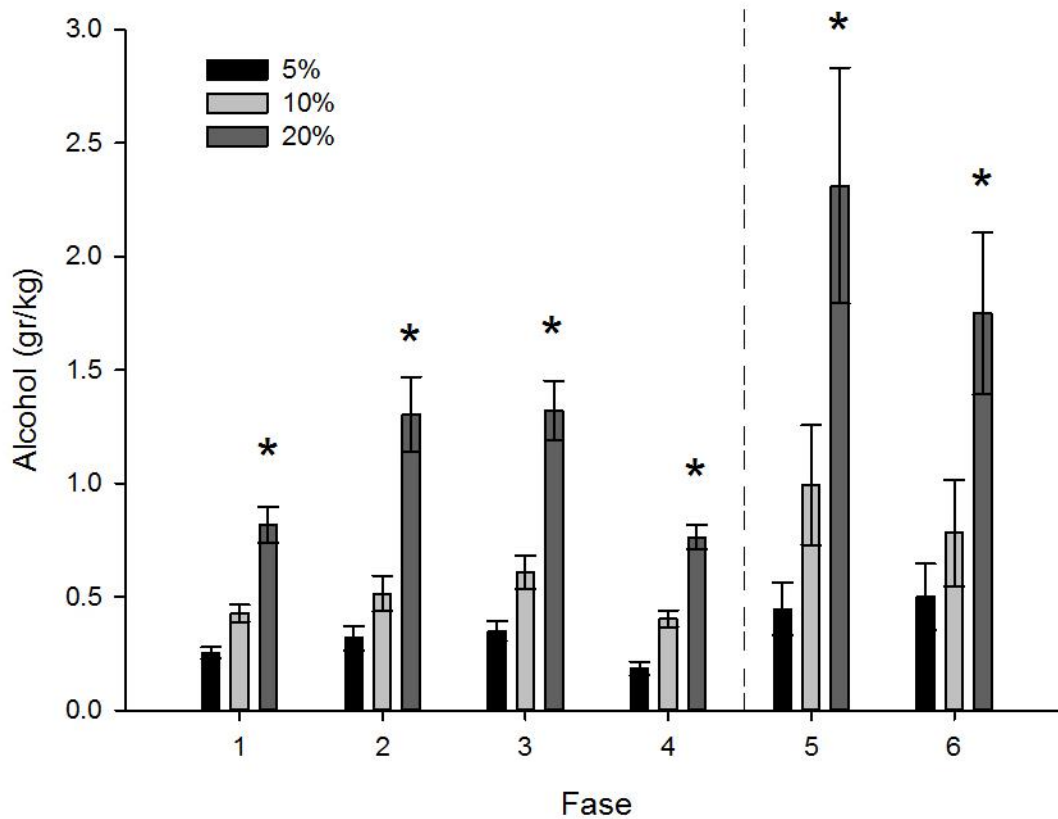


Figura 4. Muestra la media ± 2 SEM del consumo de alcohol por fase de los sujetos del grupo AG. La línea vertical punteada indica el momento en que se restringió de alimento a los sujetos para que alcanzaran el 85% de su peso *ad libitum*. (*) Diferencias significativas entre condiciones 20% > 10%; 20%>5% para esa fase.

Consumo de alcohol

En la Figura 4 se muestra el consumo de alcohol de los sujetos del grupo AG en las fases en las que tuvieron acceso al alcohol a lo largo de todo el experimento. Durante las cuatro primeras fases los sujetos tuvieron acceso libre al alimento y al agua, en las Fases 5 y 6 los sujetos fueron expuestos a una restricción alimentaria para que alcanzaran el 85% de su peso *ad libitum*.

Desde la primera fase el consumo de la solución con 20% de alcohol fue mayor en comparación con el 10% y con 5%. Siendo el consumo similar entre las Fases 1 y 4 con una media de consumo del 20% de 0.85 g/kg. También se encontraron similitudes de consumo entre las Fases 2 y 3, con una media de 1.3 g/kg ingeridos de alcohol de la solución de 20%. En las Fases 5 y 6 el consumo de alcohol se elevó siendo la solución de 20% la más ingerida por las ratas llegando a consumir una media de 2.3 y de 1.8 g/kg respectivamente.

La solución de 10% de alcohol fue la segunda con mayor consumo por los sujetos de este estudio en un rango de 0.3 a 0.6 g/kg en las cuatro primeras fases e incrementándose de 0.5 a 1.2 g/kg en las dos últimas fases del experimento.

La solución de 5% de alcohol fue la de menor consumo en un rango entre 0.2 y 0.4 g/kg durante las cuatro primeras fases mostradas en la Figura 4. Durante las últimas dos fases del experimento el consumo de 5% de alcohol estuvo en un rango entre 0.4 y 0.6 g/kg.

Para comparar el porcentaje de alcohol de mayor consumo se realizó un análisis de varianza, esto para comparar cuál porcentaje de alcohol fue mayormente ingerido. Se observaron diferencias significativas entre porcentajes ($P < 0.05$) para las seis fases en las que los sujetos fueron expuestos al alcohol.

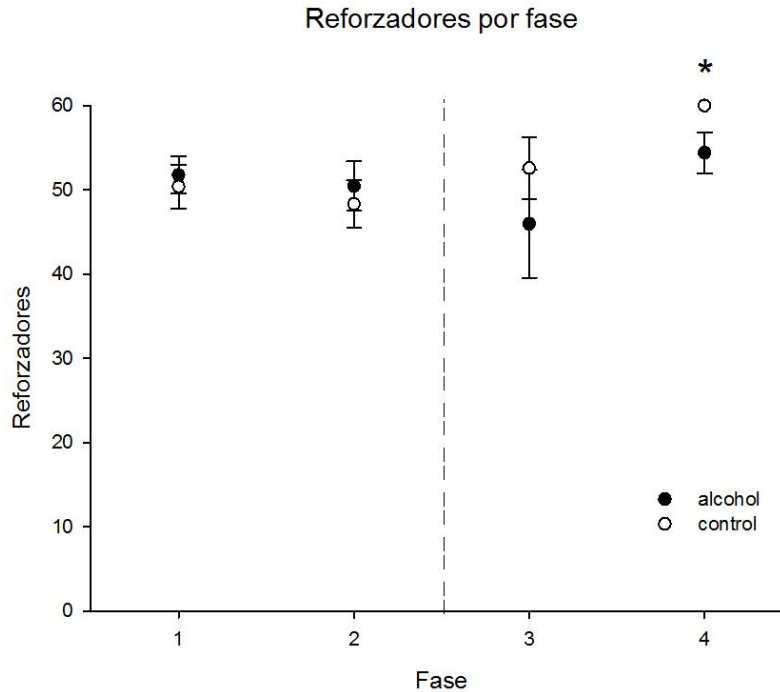


Figura 5. Muestra la media \pm 2 SEM del número de reforzadores por fase de los sujetos de los dos grupos. La línea vertical punteada indica el cambio de componente de inicio. Las Fases 1 y 2 el programa múltiple inició con el componente *variar* en todas las sesiones. Las Fases 3 y 4 iniciaron con el componente *repetir* en todas las sesiones. Solo durante las Fases 1 y 3 los sujetos del grupo AG tuvieron acceso al alcohol, los sujetos del grupo CG no tuvieron acceso al alcohol en ninguna fase. (*) Diferencias significativas entre condiciones CG > AG para esa fase.

Reforzadores

La Figura 5 muestra la media del número de reforzadores por fase para los dos grupos. Durante las Fases 1 y 2 en todas las sesiones el programa múltiple inició con el componente *repetir*, mientras que, en las Fases 3 y 4 inició con el componente *repetir* en todas las sesiones. En todas las fases el criterio para cambiar al segundo componente fue que los sujetos obtuvieran 30 reforzadores en el primer componente.

En la Fase 1 los sujetos del grupo AG tuvieron una media de reforzadores de 51.77 similar a la media de reforzadores obtenida por los sujetos del grupo CG

(media=50.40). Durante la Fase 2 los sujetos del grupo AG tuvieron una media de reforzadores por sesión de 50.46 y de 48.33 los del grupo CG.

En la Fase 3 los sujetos del grupo CG obtuvieron un mayor número de reforzadores (media=52.59) en comparación con los sujetos del grupo AG (media=45.98). En la Fase 4 los sujetos del grupo CG obtuvieron 60 reforzadores en todas las sesiones de la fase y los sujetos del grupo AG obtuvieron una media de reforzadores de 54.42 por sesión.

Se realizó la prueba *t* de student para comparar en cada una de las fases la media del número de reforzadores obtenidos por ambos grupos. Se encontraron diferencias significativas en la Fase 4 para alcohol (M= 54.42, SD=6.85) y control (M=60, SD=0) $t(14) = 0.037$, $p = 0.05$.

Total de respuestas por fase

La Figura 6 muestra la media del número de respuestas por fase tanto para el grupo AG como para el grupo CG. En general, se observó para ambos grupos que emitieron un menor número de respuestas en el componente *variar* en comparación con el número de respuestas que ejecutaron las ratas en el componente *repetir*.

Durante la Fases 1 y 2 el componente de inicio del programa múltiple en todas las sesiones fue "*variar*", mientras que, en las fases 3 y 4 el componente de inicio en todas las sesiones fue "*repetir*". Se realizó una prueba *t* de student y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($P > 0.05$).

Respuestas por fase

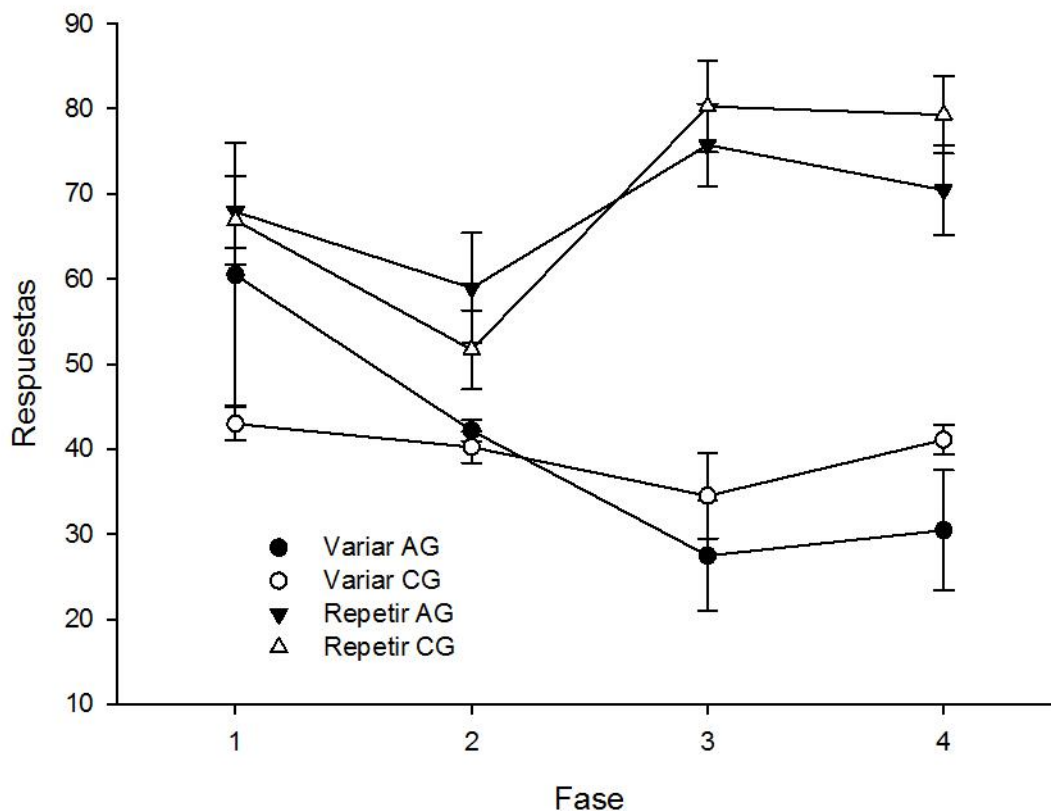


Figura 6. Muestra la media \pm 1 E.E.M. del número de respuestas por fase de los sujetos de los dos grupos. En las Fases 1 y 2 el programa múltiple inició con el componente *variar* en todas las sesiones. Y las Fases 3 y 4 iniciaron con el componente *repetir* en todas las sesiones. Solo durante las Fases 1 y 3 los sujetos del grupo AG tuvieron acceso al alcohol, los sujetos del grupo CG no tuvieron acceso al alcohol en ninguna fase.

En la Fase 1, en el componente *variar* los sujetos del grupo AG mostraron una media de respuestas de 60.48. Los sujetos del grupo CG mostraron un número menor de respuestas por sesión (media=42.95) en comparación con los sujetos del grupo AG. En el componente *repetir* ambos grupos mostraron un

número similar de respuestas por sesión con una media para el grupo AG de 67.9 y de 66.9 para el grupo control.

En la Fase 2 en el componente *variar* los sujetos del grupo CG y los sujetos del grupo AG tuvieron un número similar de respuestas (medias de 42.15 y 40.21 respectivamente). Bajo el componente *repetir* los sujetos del grupo CG tuvieron una media de número de respuestas de 51.70 y los del grupo AG de 58.94.

Durante la Fase 3 en el componente *repetir* los sujetos del grupo CG mostraron una media de número de respuestas de 80.28, y los sujetos del grupo AG tuvieron un menor número de respuestas por sesión (media=75.76) en comparación con los sujetos del grupo CG. En el componente *variar* todos los sujetos de ambos grupos tuvieron un número menor de respuestas en comparación con las respuestas en el componente *repetir*. Los sujetos del grupo CG tuvieron un número mayor de respuestas (media=32.16) en comparación con los sujetos del grupo AG (media=27.47).

Finalmente, en la Fase 4 durante el componente *repetir* los sujetos del grupo CG tuvieron un número mayor de respuestas (media=79.30) en comparación con los sujetos del grupo AG (media=70.46). En el componente *variar* también se observó un número mayor de respuestas para los sujetos del grupo CG (media=41.09) en comparación con los sujetos del grupo AG (media=30.45).

Tiempo por componente
Variar

La Figura 7 muestra la media del tiempo por componente para “*variar*”. Las Fases 1 y 2 del programa múltiple iniciaron con el componente *variar* en todas las

sesiones. Las Fases 3 y 4 iniciaron con el componente *repetir* en todas las sesiones. Se realizó una prueba *t* de student para comparar las medias de los sujetos del grupo AG con el grupo CG, pero no se encontraron diferencias significativas ($p>0.05$).

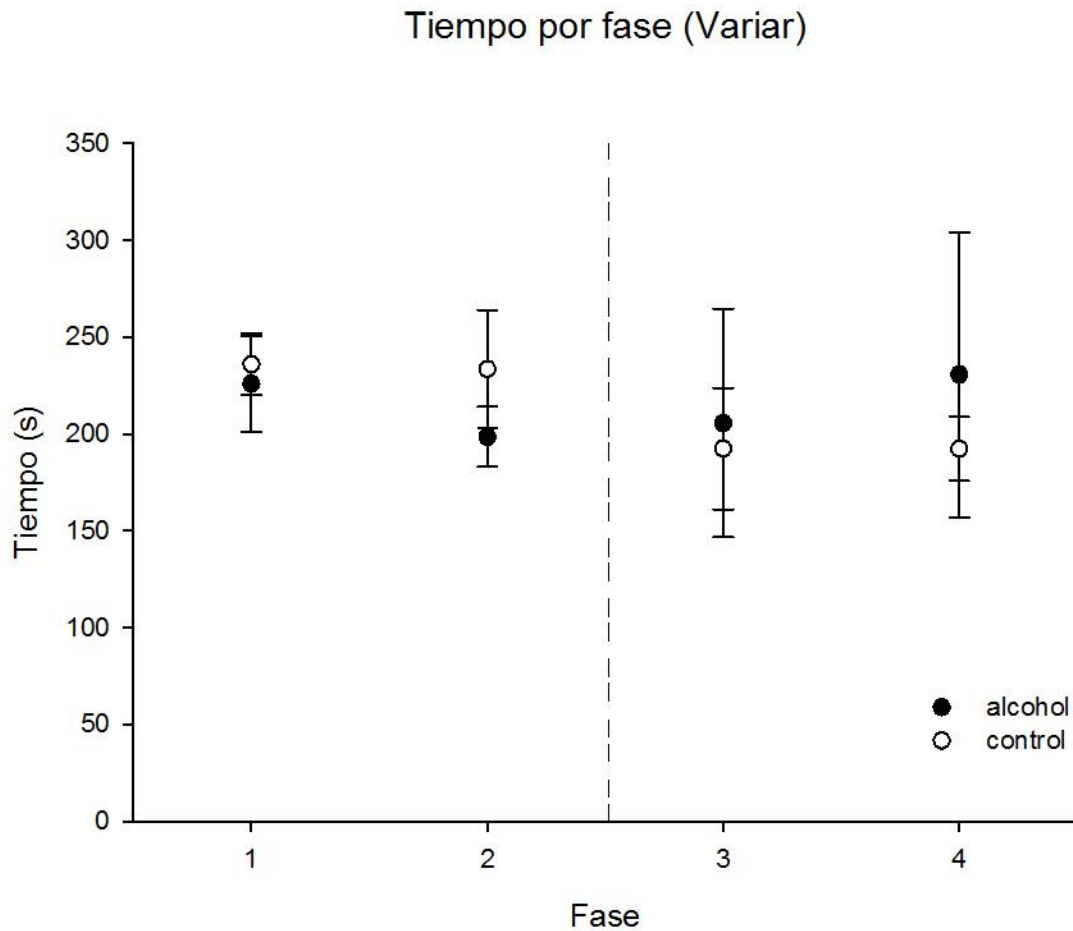


Figura 7. Muestra la media \pm 2 SEM del tiempo por componente para “*variari*” de los sujetos de los dos grupos (AG y CG). Las Fases 1 y 2 del programa múltiple iniciaron con el componente *variari* en todas las sesiones. Las Fases 3 y 4 iniciaron con el componente *repetir* en todas las sesiones. Solo durante las Fases 1 y 3 los sujetos del grupo AG tuvieron acceso al alcohol, los sujetos del grupo CG no tuvieron acceso al alcohol en ninguna fase.

En la Fase 1 todos los sujetos de ambos grupos mostraron un tiempo similar por componente (media para el grupo AG=226.02 s; media para el grupo CG= 235.91 s). En la Fase 2 los sujetos del grupo CG mostraron un tiempo mayor

por componente (media=233.58 s) en comparación con los sujetos del grupo AG (media=198.57 s). Durante la Fase 3 los sujetos del grupo AG tuvieron un mayor tiempo por componente (media=205.65 s) en comparación con los sujetos del grupo CG (media=192.48 s). Finalmente, en la Fase 4 los sujetos del grupo CG tuvieron un menor tiempo por componente (media=192.32 s) en comparación con los sujetos del grupo AG (media=230.68 s).

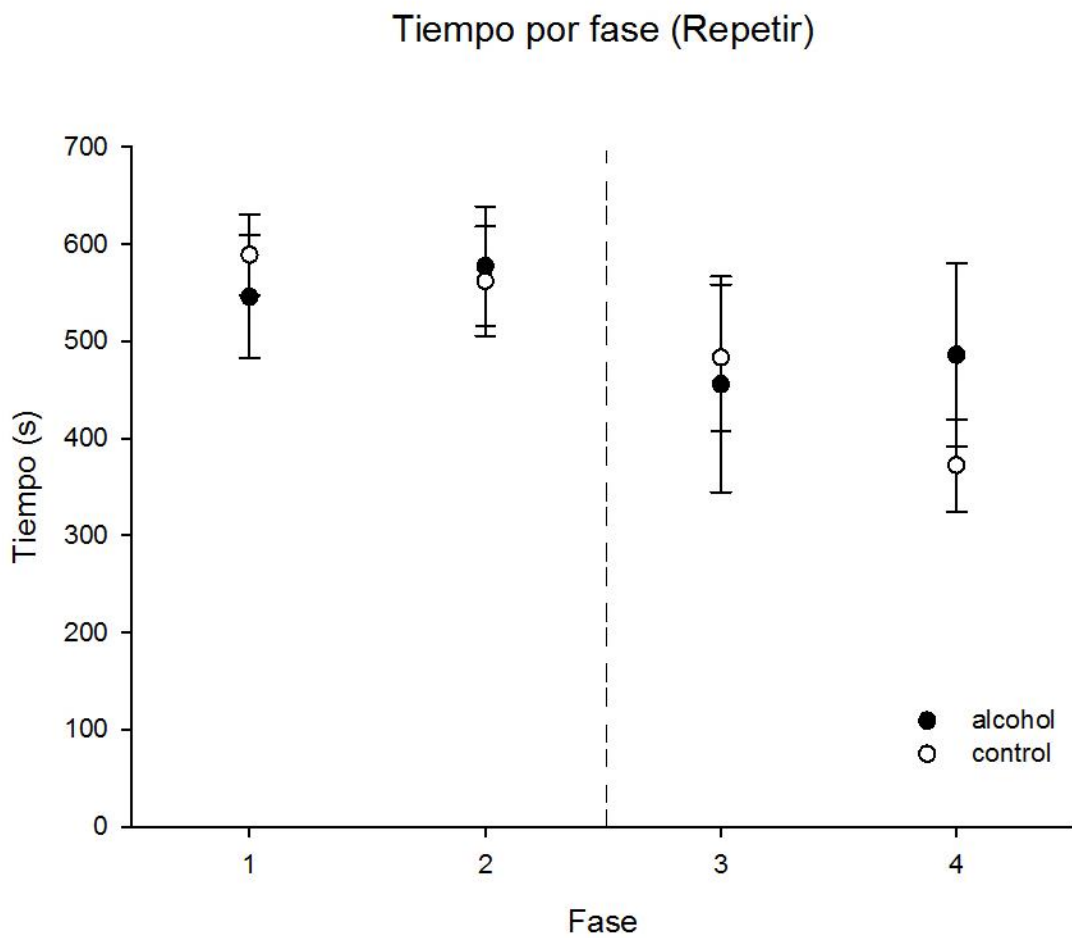


Figura 8. Muestra la media \pm 2 SEM del tiempo por componente para “repetir” de los sujetos de los dos grupos (AG y CG). Las Fases 1 y 2 el programa múltiple iniciaron con el componente *variar* en todas las sesiones. Y las Fases 3 y 4 iniciaron con el componente *repetir* en todas las sesiones. Solo durante las Fases 1 y 3 los sujetos del grupo AG tuvieron acceso al alcohol, los sujetos del grupo CG no tuvieron acceso al alcohol en ninguna fase.

La Figura 8 muestra la media del tiempo por componente para “*repetir*”. Las Fases 1 y 2 iniciaron con el componente *variar* en todas las sesiones. Las Fases 3 y 4 iniciaron con el componente *repetir* en todas las sesiones. Se realizó una prueba *t* de student para comparar las medias de los sujetos del grupo AG con el grupo CG y tampoco se encontraron diferencias significativas ($p>0.05$).

En la Fase 1 se registró un mayor tiempo por componente para los sujetos del grupo CG (media= 588.77 s) en comparación con los sujetos del grupo AG (media=545.66 s). Durante la segunda fase todos los sujetos de ambos grupos requirieron un tiempo similar por componente con una media para el grupo AG de 577.28 s y una media de 562.03 s para el grupo CG. En la tercera fase el tiempo por componente para el grupo AG fue de 455.68 s y para el grupo CG de 483.17 s. En la última fase los sujetos del grupo AG tuvieron un mayor tiempo por sesión (media=485.95 s) en comparación con los sujetos del grupo CG (media= 372.34 s).

Reforzadores/tiempo

La Figura 9 muestra la media de la relación de reforzadores/tiempo por componente de la Fase 1 para todos los sujetos de los dos grupos. En esta fase los sujetos del grupo AG tuvieron acceso al alcohol en su caja hogar. Los sujetos del grupo AG en el componente *variar* obtuvieron los 30 reforzadores, en el componente *repetir* solo S3 y S8 obtuvieron 30 reforzadores y los otros seis sujetos no obtuvieron los 30 reforzadores de la fase *repetir* porque se les agotó el tiempo criterio para finalizar la sesión (900 s).

Fase 1

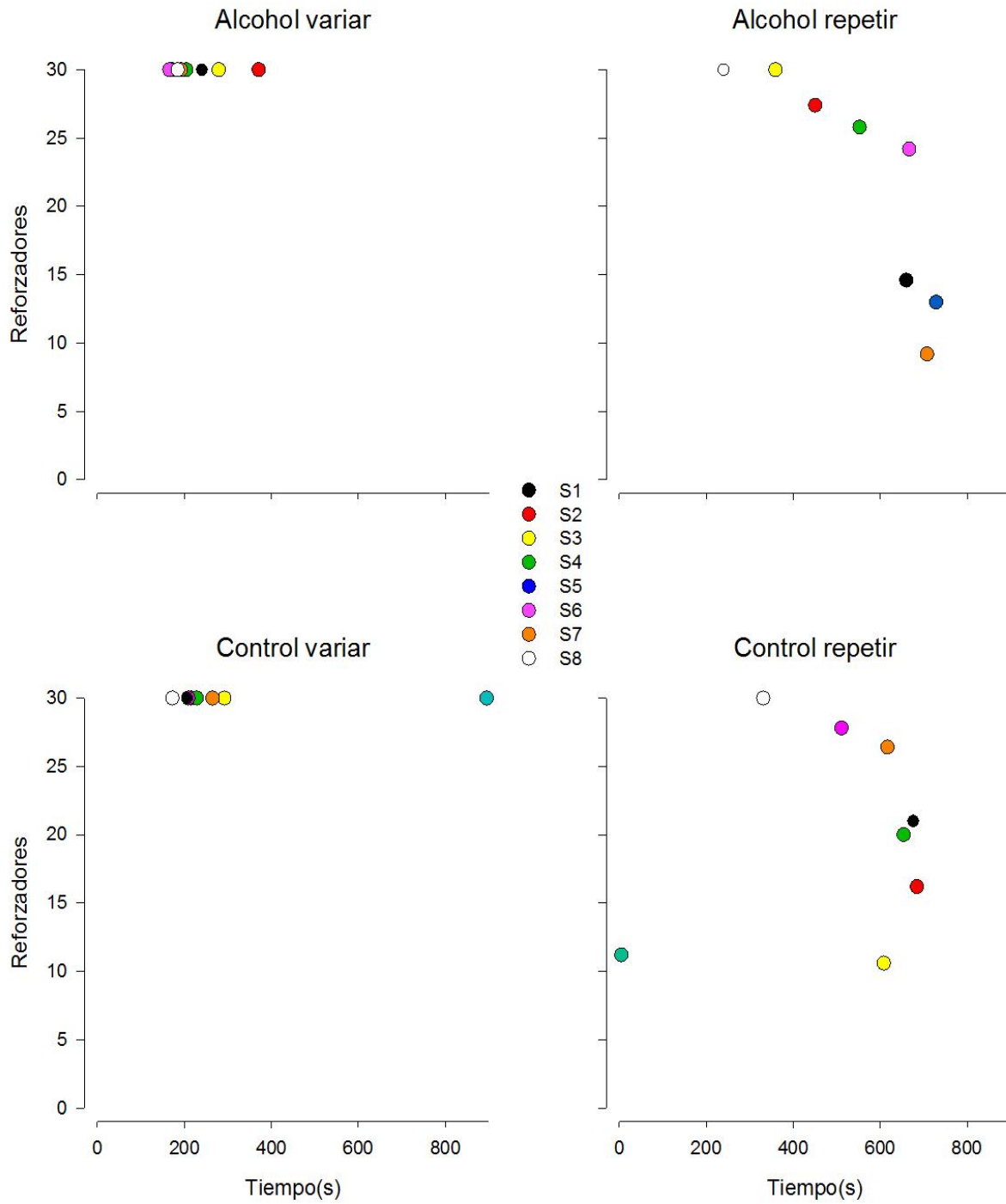


Figura 9. Muestra la media de la relación de reforzadores/tiempo por sesión de la Fase experimental 1 para todos los sujetos de los dos grupos. Durante esta fase todos los sujetos de ambos grupos estuvieron bajo restricción alimenticia. Los sujetos del grupo AG tuvieron acceso al alcohol.

Siete sujetos del grupo CG obtuvieron los 30 reforzadores criterio para cambiar de componente a *repetir* en todas las fases, el sujeto S5 obtuvo los 30 reforzadores en el componente *variár* en la mayoría de las sesiones, sin embargo, los obtenía en un tiempo cercano a los 900 segundos por lo que la sesión terminaba por el criterio de tiempo y no por el de reforzadores obtenidos. En el componente *repetir* solo el sujeto S8 obtuvo los 30 reforzadores, los otros siete sujetos no obtuvieron los 30 reforzadores del componente y las sesiones terminaron por el criterio de tiempo.

Fase 2

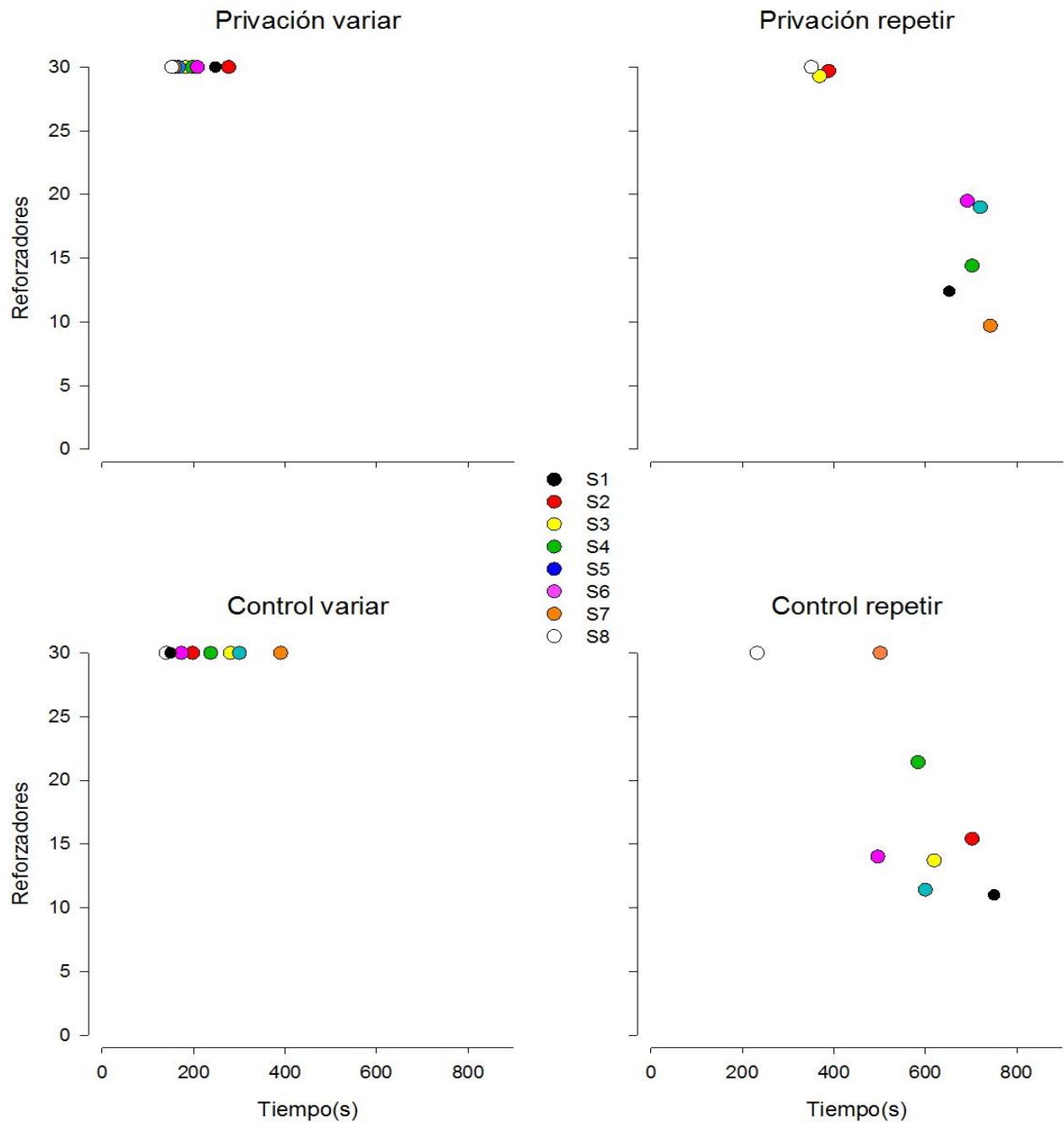


Figura 10. Muestra la media de la relación de reforzadores/tiempo por sesión de la Fase experimental 2 para todos los sujetos de los dos grupos. Los sujetos del grupo AG tuvieron restricción de alcohol. Durante esta fase todos los sujetos de ambos grupos estuvieron bajo restricción alimenticia.

La Figura 10 muestra la media de la relación de reforzadores/tiempo por componente de la Fase 2 para todos los sujetos de los dos grupos. En esta fase los sujetos del grupo AG tuvieron restricción de alcohol. En el componente *variar* todos los sujetos de los dos grupos obtuvieron los 30 reforzadores criterio para cambiar al componente *repetir*.

En el componente *repetir* solo el sujeto S8 del grupo AG obtuvo los 30 reforzadores, los otros siete sujetos no obtuvieron los 30 reforzadores y las sesiones terminaban por el criterio de tiempo. Del grupo CG solo los sujetos S7 y S8 obtuvieron los 30 reforzadores.

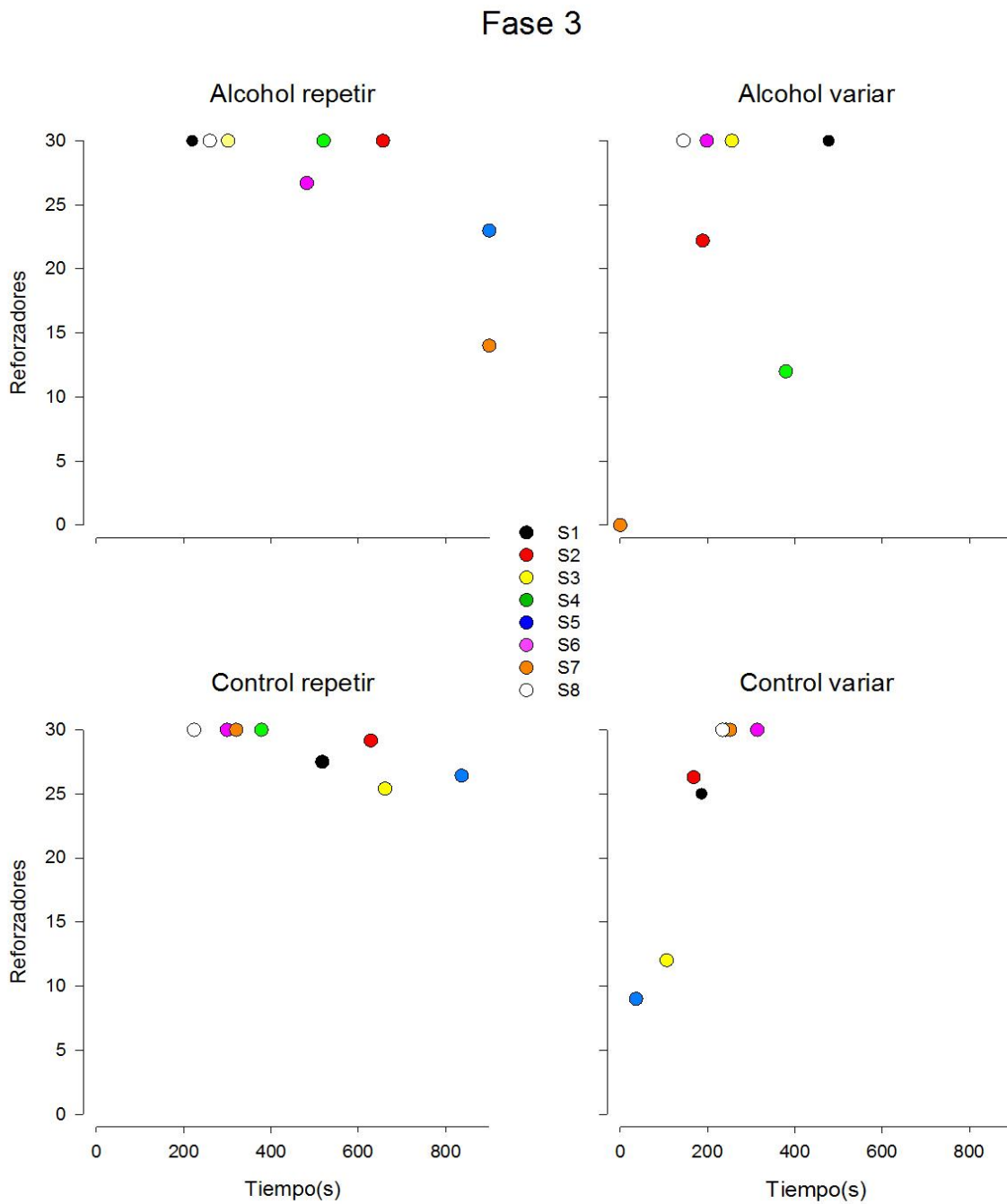


Figura 11. Muestra la media de la relación de reforzadores/tiempo por sesión de la fase experimental 3 para todos los sujetos de los dos grupos. Los sujetos del grupo AG tuvieron acceso al alcohol. Durante esta fase todos los sujetos de ambos grupos estuvieron bajo restricción alimenticia.

La Figura 11 muestra la media de la relación de reforzadores/tiempo por componente de la Fase 3 para todos los sujetos de los dos grupos. En esta fase los sujetos del grupo AG tuvieron acceso al alcohol en su caja hogar. A partir de esta fase todas las sesiones comenzaron con el componente “*repetir*”.

Cinco sujetos del grupo AG en la mayoría de las sesiones obtuvieron los 30 reforzadores en el componente *repetir*. Los sujetos S5 y S7 no obtuvieron los 30 reforzadores en la mayoría de las sesiones, por lo que las sesiones terminaban por el criterio de tiempo por sesión. En el componente *variar* cuatro sujetos del grupo AG obtuvieron los 30 reforzadores en la mayoría de las sesiones, los otros cuatro sujetos no los obtuvieron (dos de los sujetos no obtuvieron ningún reforzador en todas las sesiones de esta fase).

Cuatro de los sujetos del grupo CG en el componente *repetir* obtuvieron 30 reforzadores criterio para pasar al siguiente componente, para los otros cuatro sujetos la media de reforzadores por fase fue menor en dicho componente. Para el componente *variar* tres sujetos obtuvieron los 30 reforzadores en la mayoría de las sesiones, los otros cinco sujetos la mayoría de las sesiones terminaban por el criterio de tiempo por sesión.

Fase 4

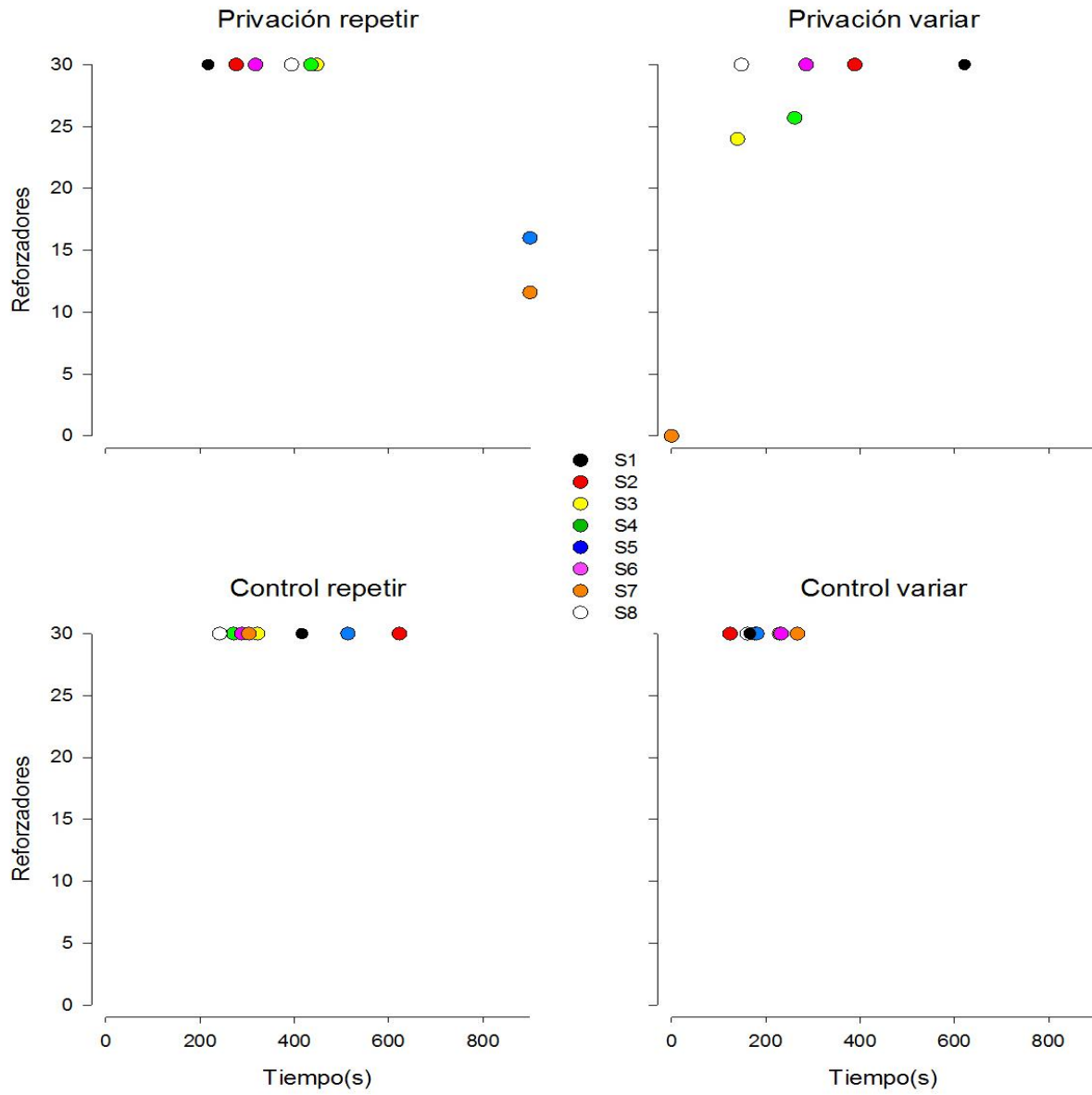


Figura 12. Muestra la media de la relación de reforzadores/tiempo por componente de la Fase 4 para todos los sujetos de los dos grupos. Durante esta fase los sujetos del grupo AG tuvieron restricción de alcohol. Todos los sujetos de ambos grupos estuvieron bajo restricción alimenticia.

La Figura 12 muestra la media de la relación de reforzadores/tiempo por componente de la Fase 4 para todos los sujetos de los dos grupos, en esta fase los sujetos del grupo AG tuvieron restricción de alcohol.

En el componente *repetir* cinco de los sujetos del grupo AG obtuvieron 30 reforzadores en la mayoría de las sesiones, para los otros dos sujetos la mayoría de las sesiones terminó por el criterio de tiempo. En el componente *variar* cuatro de los sujetos del grupo AG obtuvieron 30 reforzadores en la mayoría de las sesiones. Los otros cuatro sujetos no lograron obtenerlos porque las sesiones terminaban por el criterio de tiempo.

Los sujetos del grupo CG obtuvieron los 30 reforzadores tanto en el componente *repetir* como en el componente *variar*.

Discusión

El objetivo central del presente estudio fue conocer el efecto de la conducta de ingesta crónica de alcohol en ratas sobre la ejecución de secuencias en un programa múltiple en el que durante el componente *variar* las ratas fueron expuestas a un programa de reforzamiento *Lag 1*, mientras que, en el componente *repetir* para ser reforzadas tenían que ejecutar una secuencia específica (izquierda-derecha).

Con base en nuestros resultados podemos concluir que los sujetos utilizados en este estudio desarrollaron un consumo crónico de alcohol, sin embargo, se esperaba que los efectos de dicho consumo afectaran la ejecución (número de reforzadores) de los sujetos del grupo AG lo cual fue evidente solo hasta la Fase 4 del programa múltiple. Por lo anterior, podemos sugerir que a

diferencia de los efectos inmediatos de un consumo agudo sobre las secuencias de repetición, los efectos del consumo crónico no son inmediatos. En general, cuando el primer componente fue *variar* todos los sujetos de ambos grupos tuvieron una mejor ejecución en dicho componente, además, se encontró que dependiendo de las características del primer componente se puede afectar la ejecución del segundo componente.

Respecto al número de respuestas y tiempo por componente, no encontramos diferencias significativas entre grupos, por ello, consideramos necesario que en investigaciones futuras evaluar el incremento en el *timeout* cuando los sujetos cometen errores, además de considerar el uso de diferentes estímulos discriminativos a los utilizados en este estudio.

Número de reforzadores

Sólo en la última fase se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos ($P < 0.05$) y contrario a nuestras hipótesis, durante las tres primeras fases en las que los sujetos fueron expuestos a un programa múltiple de dos componentes (*variar* y *repetir*) el número de reforzadores obtenidos por todos los sujetos de los dos grupos fue similar, es decir, no se encontraron diferencias significativas. La diferencia en el número de reforzadores obtenidos es debido a que durante el componente *repetir* los sujetos del grupo AG obtuvieron un menor número de reforzadores en comparación con los sujetos del grupo CG. Estos resultados parecen indicar que el efecto del consumo de alcohol crónico sobre la ejecución de secuencias de repetición no es inmediato como cuando se han utilizado métodos de administración forzada de alcohol (Cohen, Neuringer y Rhodes, 1990; McElroy y Neuringer, 1990; Ward, Bailey y Odum, 2006). Además,

se ha reportado que la administración de alcohol afectó la ejecución de secuencias de repetición pero no la ejecución de secuencias variables, nuestros resultados de la última fase concuerdan con los reportados por los estudios mencionados.

En ninguna de las cuatro fases en las que los sujetos fueron expuestos al programa múltiple observamos diferencias significativas en el número total de respuestas por componente ni en el tiempo por componente, es por ello que podemos argumentar que la diferencia significativa encontrada en el número de reforzadores durante la Fase 4 no es ocasionada por ninguno de los dos parámetros mencionados, lo que nos podría sugerir que la diferencia mencionada es producto del consumo crónico de alcohol.

Por otro lado, tampoco observamos diferencias entre los grupos en el componente *repetir* durante las fases en las que se restringió de alcohol al grupo AG. Nosotros esperábamos diferencias ya que se ha documentado que en ratas a las que se ha expuesto a un consumo de alcohol cuando éste se les retira muestran patrones conductuales como hiperactividad, hiperreactividad y ansiedad (Majchrowicz, 1975; Spanagel y Höltner, 1999) lo que nos permitía suponer que los sujetos tendrían un mayor número de errores ocasionados por una mayor actividad locomotora. Al no encontrar diferencias parecería que tales patrones conductuales mencionados en estudios anteriores no afectaron la ejecución de los sujetos utilizados en este estudio.

Respuestas por componente

En relación con el número de respuestas por componente, no encontramos diferencias significativas entre los grupos durante el componente *variar* ni en el componente *repetir*. Contrario a lo esperado, en todas las fases todos los sujetos

de ambos grupos ejecutaron un mayor número de respuestas en el componente *repetir* en comparación con el componente *variar*. Esperábamos que los sujetos del grupo AG ejecutaran un mayor número de respuestas en el componente *repetir* en comparación con los sujetos del grupo CG, además, esperábamos que esa proporción de respuestas se incrementara en las fases en las que a los sujetos del grupo AG se les restringía de alcohol. Una de las posibles causas de no encontrar diferencias en el parámetro mencionado es el *timeout*, esto es, el periodo de tiempo en el que el reforzador no está disponible y que de acuerdo con Carlson, (1972) un *timeout* funciona como un evento aversivo. En el presente estudio cada vez que los sujetos emitían una secuencia errónea, el *timeout* al que fueron expuestos fue de 1 s, mientras que, otros autores han utilizado *timeouts* mayores, p. ej., de 3 y 5 s (Cohen, Neuringer y Rhodes, 1990; McElroy y Neuringer, 1990). Con base en lo anterior podríamos asumir que el *timeout* utilizado en nuestro experimento no fue lo suficientemente aversivo para los sujetos, ya que, en el componente *repetir* en todos los sujetos de ambos grupos el patrón de respuestas fue variable, además de persistente hacia la variación y no estereotipado como lo esperábamos en nuestras hipótesis.

Por otro lado, si bien en nuestro experimento el patrón de respuestas ejecutadas tanto en el componente *variar* como en el componente *repetir* no fue diferente, queda claro que durante el componente *repetir* los sujetos de ambos grupos mostraron un mayor número de errores, sin embargo, es necesario determinar las posibles causas, ya que de acuerdo con nuestras hipótesis, esperábamos que sólo los sujetos del grupo AG mostraran un alto número de errores en comparación con los sujetos del grupo CG. El hecho de que no

encontráramos diferencias significativas en el número de respuestas durante el componente *repetir* puede ser interpretado como una incapacidad de los sujetos de ambos grupos a discriminar los estímulos presentados que indicaban el cambio de componente. En este sentido, Doughty y Lattal (2001) sugirieron que la variación operante es más resistente a ser interrumpida en comparación con la repetición operante y que las clases de respuesta operante con más miembros (p., ej., variar) son más fuertes que clases con menos miembros (p., ej., repetir).

De acuerdo con Wainwright, Mehta y Higham (2008) la flexibilidad conductual es la habilidad de un organismo para cambiar su conducta entre tratamientos experimentales, es decir, el grado en el cual una conducta es alterada en respuesta a un cambio de estímulos. De acuerdo con los autores mencionados, una conducta que no muestra un cambio significativo en respuesta a un tratamiento experimental se podría considerar como “inflexible” con respecto a un estímulo, mientras que, una conducta que muestra un cambio relativamente grande en respuesta al tratamiento puede considerarse como “flexible”. Por lo tanto, podríamos apuntar que la conducta de los sujetos utilizados en este experimento fue “inflexible” a los estímulos discriminativos presentados.

Tiempo por sesión

No encontramos diferencias significativas en los tiempos por componente por fase entre los grupos en ninguno de los dos componentes. Contrario a lo esperado en nuestras hipótesis, en las que suponíamos que el tiempo por sesión durante el componente *repetir* se incrementaría en los sujetos del grupo AG, pues estimábamos que el número de errores se incrementaría como lo han reportado otros autores (Cohen, Neuringer y Rhodes, 1990; McElroy y Neuringer, 1990).

Nuestros resultados también difieren de los obtenidos por Chuck, McLaughlin, Arizzi-LaFrance, Salamone y Correa (2006) y McLaughlin, Chuck, Arizzi-LaFrance, Salamone y Correa (2008) quienes, utilizando un modelo operante encontraron efectos supresivos sobre la presión de una palanca por comida en un programa de razón fija (RF5) con ratas recibiendo administración intra-peritoneal de alcohol en dosis de 1 y 2 g/kg. Los autores sugirieron que el alcohol produjo respuestas más lentas y el patrón temporal se fragmentó mostrando un incremento en las pausas. Estos autores reportaron que las ratas mostraron una reducción en la locomoción y una desaceleración de respuestas bajo un modelo operante con dosis menores a las necesarias para producir ataxia y sedación cuando fueron evaluadas en un aparato *rotarod*. Las diferencias encontradas en el presente estudio podrían ser debidas a que se utilizaron diferentes programas de reforzamiento y diferentes vías de administración de alcohol.

Consumo crónico de alcohol

Otro de los objetivos del presente estudio fue desarrollar una conducta de consumo crónico de alcohol en ratas utilizando un procedimiento desarrollado por Spanagel y Höltner (1999). Nuestros resultados muestran que las ratas consumieron una mayor cantidad de alcohol 20% en comparación con el 5% y el 10% desde el inicio del experimento y durante todas las fases. Dicho consumo cumplió el criterio que nosotros establecimos para definir el consumo crónico en los sujetos el cuál era que los sujetos consumieran una mayor cantidad de alcohol 20% en la mayoría de las fases, sin embargo, tales resultados difieren de los encontrados por Spanagel y Höltner (1999). En su estudio el patrón de consumo fue diferente, ellos reportaron que en las primeras fases de acceso al alcohol las

ratas consumieron más de la opción 5% de alcohol seguida del 10% y finalmente del 20% para en fases posteriores cambiar el patrón de consumo consumiendo más del 20%, seguido del 10% y en menor medida del 5%. En la presente investigación los sujetos consumieron desde el inicio y durante todo el experimento una cantidad mayor del 20% de alcohol, seguida del 10% y finalmente del 5%, por lo tanto, el patrón de consumo se mantuvo constante. Una de las diferencias entre el presente estudio y el desarrollado por Spanagel y Höltner (1999) es que en su procedimiento la fase de acceso al alcohol fue de 30 días seguido de 15 días de restricción de alcohol y en el presente estudio la fase de acceso al alcohol fue de 20 días seguido de 10 días de restricción de alcohol.

Además, también fue claro que el consumo de los tres porcentajes de alcohol incrementó durante las últimas dos fases en las que los sujetos del grupo AG tuvieron acceso de manera libre al alcohol, cabe recordar que durante esas dos fases mencionadas se restringió de alimento a los sujetos de ambos grupos. Nuestros resultados concuerdan con lo reportado en estudios previos en los que sujetos bajo restricción alimentaria incrementaron su motivación para ingerir alcohol, sin embargo, dichos estudios también reportaron que los sujetos consumían alcohol en porcentajes bajos (p. ej. cerveza 2.7% alcohol v/v) debido a las características nutritivas y palatables de los bajos porcentajes de alcohol (McGregor, Saharov, Hunt y Topple, 1999), en contraste los sujetos utilizados en el presente experimento bebieron de manera preferente de los porcentajes más altos de alcohol. Por esta razón podemos sugerir que en esas dos últimas fases de acceso libre al alcohol, el aporte calórico fue un factor importante para mantener la auto-administración de alcohol.

Peso corporal, consumo de alimento y consumo de agua

Adicional a la medición del consumo de alcohol evaluamos otros parámetros como el peso corporal, consumo de alimento y el consumo de agua, ya que en estudios anteriores se han descrito como variables que pueden afectar o que se ven afectados por el consumo de alcohol (Gill, Amit y Smith, 1996; Jéquier, 1999; Lieber, 1991; Richardson, Rumsey y Read, 1990; Yeomans, Caton y Hetherington, 2003).

En nuestros resultados el peso corporal de los sujetos del grupo AG como los del grupo CG fueron similares a lo largo de todo el experimento, es decir, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna fase. Incluso en las fases en las que el consumo de alimento fue mayor en el grupo AG en comparación con el grupo CG (Fases 8 y 10) el patrón del peso corporal no se modificó. Algunos autores han indicado que el alcohol puede ser tratado como alimento debido a su alto aporte energético (Lieber, 1991). Se ha establecido que el alcohol es un macronutriente que aporta 7 kCal/gr y que no tiene capacidad de almacenamiento en comparación con las grasas y carbohidratos. Estas propiedades del alcohol, sus efectos farmacológicos y la energía generada al metabolizarlo, son factores que afectan la ingesta de comida. Además, se ha documentado que la acción farmacológica del alcohol a corto plazo aumenta los consumos de alimento (Gruchow, Sobocinski, Barboriak y Scheller, 1985; Lands, 1995; Yeomans, Caton y Hetherington, 2003).

Como ya mencionamos, los sujetos del grupo AG consumieron una mayor cantidad de alimento en comparación con los sujetos del grupo CG en las Fases 8 y 10, aunque en esas fases todos los sujetos se encontraban ya en una fase de

restricción de alimento. Hay evidencia disponible sobre los efectos que provoca el consumo de alcohol sobre el peso corporal, sin embargo, son pocos los estudios con animales ya que a mayoría de los estudios se han realizado como sujetos humanos (Gruchow, Sobocinski, Barboriak y Scheller, 1985; Lands, 1995; Yeomans, Caton y Hetherington, 2003). También se ha documentado que a pesar de las altas ingestas de alcohol, humanos bebedores no eran más obesos en comparación con no bebedores, incluso mujeres bebedoras tuvieron un menor índice de masa corporal en comparación con mujeres no bebedoras y en los hombres los índices de masa corporal decrementaron progresivamente, mientras que el consumo de alcohol incrementaba. Se ha sugerido que las calorías aportadas por el alcohol funcionan como aditivos en las dietas de bebedores “ligeros” y que en los bebedores que consumen cantidades moderadas o altas de alcohol, las calorías de alcohol incluso reemplazan las calorías de otros nutrientes (Gruchow, Sobocinski, Barboriak y Scheller, 1985).

Con respecto al consumo de agua los sujetos del grupo CG mantuvieron un patrón estable de consumo a través de las primeras siete fases del experimento, en las cuales, el acceso a el alimento fue libre en la caja hogar. Los sujetos este mismo grupo redujeron su consumo de agua durante las últimas cuatro fases del experimento, pero se mantuvo en un nivel similar y estable en esas fases. Por otra parte, los sujetos del grupo AG no mostraron estabilidad en su consumo de agua a lo largo del experimento, consumieron una mayor cantidad de agua durante las fases en las que tuvieron restricción de alcohol en comparación con el consumo que tuvieron durante las fases en las que el alcohol estuvo disponible de manera libre.

Bibliografía

- Barba, L. (2006). Variabilidade comportamental: uma taxonomia estrutural. *Acta Comportamentalia*, 14, 23-46.
- Bengochea, O., & Gonzalo, L. M. (1991). Effects of alcoholization on the rat hippocampus. *Neuroscience Letters*, 123 (2), 112-114.
- Blough, D. (1966). The reinforcement of least-frequent interresponse times. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 9(5), 581-591.
- Boren, J.J., Moerschbaecher J.M., & Whyte, A.A. (1978). Variability of response location on fixed ratio and fixed interval schedule of reinforcement. *Journal of The Experimental Analysis of Behavior*, 30, 63-67.
- Bustamante, J., Karadayian, A., Lores-Arnaiz, S., y Cutrera, R. (2012). Alterations of motor performance and brain cortex mitochondrial function during ethanol hangover. *Alcohol*, 46, (473-479).
- Cadete-Leite, A., Tavares, M. A., & Paula-Barbosa, M. M. (1988). Alcohol withdrawal does not impede hippocampal granule cell progressive loss in chronic alcohol-fed rats. *Neuroscience Letters*, 86, 45-50.
- Carlson, J. (1972). Timeout punishment: Rate of reinforcement and delay of timeout. *Learning and Motivation*. 3, 31-43.
- Chastain, G. (2006). Alcohol, neurotransmitter systems, and behavior. *The Journal of General Psychology*, 133(4), 329-335.
- Chuck, T.L., McLaughlin, P., Arizzi-LaFrance, M.A., Salamone, J., & Correa, M. (2006). Comparison between multiple behavioral effects of peripheral ethanol administration in rats: sedation, ataxia and bradykinesia. *Life Sciences*, 79(2), 154-161.

- Cohen, L., Neuringer, A., & Rhodes, D. (1990). Effects of ethanol on reinforced variations and repetitions by rats under a multiple schedule. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 54*, 1-12.
- Crews, F. (1999). Alcohol and neurodegeneration. *CNS Drug reviews, 5*(4), 379-394.
- Crews, F., Braun, C., Hoplight, B., Switzer III, R., & Knapp, D. (2000). Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 24*(11), 1712-1723.
- Crow, L. (1982). Ethanol-induced response stereotypy: Simple alternation, fixed interval rates of response, and response location. *Bulletin of Psychonomic Society, 19*(3), 169-172.
- Crow, L. (1988). Alcohol effects on variability-contingent operant responding in the rat. *Bulletin of Psychonomic Society, 26*(2), 126-128.
- Crow, L., & Hart, P. (1983). Alcohol and behavioral variability with fixed-interval reinforcement. *Bulletin of Psychonomic Society, 21*(6), 483-484.
- Denney, J., & Neuringer, A. (1998). Behavioral variability is controlled by discriminative stimuli. *Animal Learning & Behavior, 26*(2), 154-162.
- Devoto, P., Colombo, G., Stefanini, E., & Gessa, G. L. (1998). Serotonin is reduced in the frontal cortex of sardinian ethanol-preferring rats. *Alcohol & Alcoholism, 33*(3), 226-229.
- Domjan, M. (2003). *The principles of learning and behavior*. Wadsworth Publishing (5a ed.).
- Doughty, A., y Lattal, K. (2001). Resistance to change of operant variation and repetition. *Journal of Experimental Analysis of Behavior, 76*, 195-215.

- Eilam, D., Zor, R., Szechtman, H., & Hermesh, H. (2006). Rituals, stereotype and compulsive behavior in animals and humans. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 456-471.
- Everitt, B., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J., & Robbins, T. (2008). Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 363, 3125-3135.
- Gill, K.A., Amint, Z., & Smith, B. (1996). Alcohol as a food: A commentary in Richter. *Physiology & Behavior*, 60(6), 1485-1490.
- Gruchow, H., Sobocinski, K., Barboriak, J., & Scheller, J. (1985). Alcohol consumption, nutrient intake and relative body weight among US adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 42, 289-295.
- Herrera, D., Yagüe, A., Soriano, S., Bosch-Morell, F., Collado-Morente, L., Muriach, M., et al. (2003). Selective impairment of hippocampal neurogenesis by chronic alcoholism: Protective effects of an antioxidant. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 100(13), 7919-7924.
- Hunzinker, M., Saldana, L., & Neuringer, A. (1996). Behavioral variability in SHR and WKY rats as a function of rearing environment and reinforcement contingency. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 65, 129-144.
- Hyman, R. & Jenkin, N. (1956). Involvement and set as determinants of behavioral stereotypy. *Psychological Reports*. 2, 131-146.
- Jéquier, E. (1999). Alcohol intake and body weight: A paradox. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69. 173-174.

- Kalivas, P. (2008). Addiction as a pathology in prefrontal cortical regulation of corticostriatal habit circuit. *Neurotoxicity Research*, 14(2,3), 185-189.
- Koob, G., Roberts, A. J., Schulteis, G., Parsons, L., Heyser, C., Hyytiä, P., Merlo-Pich, E., Weiss, F. (1998). Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22(1), 3-9.
- Koob, G. F. (1996). Drug addiction: The yin and yang of hedonic homeostasis. *Neuron*, 76, 893-896.
- Lands, W. (1995). Alcohol and energy intake. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62 (Suppl), 1101s-1106s.
- Lewis, M., Tanimura, Y., Lee, L.W., & Bodfish, J. (2007). Animal models of restricted repetitive behavior in autism. *Behavioral Brain Research*. 176, 66-74.
- Lieber, C. (1991). Perspectives: Do alcohol calories count? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 54, 976-982.
- Machado, A. (1989). Operant conditioning of behavioral variability using a percentile reinforcement schedule. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 52, 155-166.
- Majchrowicz, E. (1975). Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats. *Psychopharmacology*, 43, 245-254.
- McElroy, E., & Neuringer, A. (1990). Effects of alcohol on reinforced repetitions and reinforced variations in rats. *Psychopharmacology*, 102, 49-55.
- McGregor, I., Saharov, T., Hunt, G., & Toppo, A. (1999). Beer consumption in rats: The influence of ethanol content, food deprivation and cocaine. *Alcohol*, 17(1), 47-56.
- McLaughlin, P.J., Chuck, T., Arizzi-LaFrance, M.N., Salamone, J., & Correa, M. (2008). Central vs. peripheral administration of ethanol, acetaldehyde and acetate in rats:

effects on lever pressing and response initiation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 89, 304-313.

Mello, N. K. (1973). A review of methods to induce alcohol addiction in animals. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1, 89-101.

Millenson, J. R. (1967). *Principles of Behavioral Analysis*. New York: The Macmillan Company.

Moreno, R., & Hunziker, M. H. (2008). Behavioral variability: A unified notion and some criteria for experimental analysis. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*. 34(2), 133-143.

Neuringer, A. (1986). Can people behave "randomly?": The role of feedback. *Journal of Experimental Psychology: General*, 115(1), 62-75.

Neuringer, A. (1993). Reinforced variation and selection. *Animal Learning and Behavior*. 21 (2), 83-91.

Neuringer, A. (2002). Operant Variability: Evidence, functions, and theory. *Psychonomic Bulletin & Review*, 9(4), 672-705.

Neuringer, A., Deiss, C., & Olson, G. (2000). Reinforced variability and operant learning. *Journal of Experimental Psychology*, 26(1), 98-111.

Neuringer, A., & Jensen, G. (2012). The predictably unpredictable operant. *Comparative Cognition & Behavior Reviews*. 7, 55-84.

Obernier, J. A., White, A., Swartzwelder, S., & Crews, F. (2002). Cognitive deficits and CNS damage after a 4-day binge ethanol exposure in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 72, 521-532.

- Paula-Barbosa, M. M., Brandao, F., Madeira, M. D., & Cadete-Leite, A. (1993). Structural changes in the hippocampal formation after long-term alcohol consumption and withdrawal in the rat. *Addiction, 88*, 237-247.
- Page, S., & Neuringer, A. (1985). Variability is an operant. *Journal of Experimental Psychology, 11*(3), 429-452.
- Pascual, M., Blanco, A., Cauli, O., Mirraño, J., Guerri, C. (2007). Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats. *European Journal of Neuroscience, 25*, 541-550.
- Pesek-Cotton, E., Johnson, J., & Newland, C. (2011). Reinforcing behavioral variability: an analysis of dopamine-receptor subtypes and intermittent reinforcement. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 97*, 551-559.
- Powell, S.B., Newman, H., Pendergast, J.F., & Lewis, M. (1999). A rodent model of spontaneous stereotypy: Initial characterization of developmental, environmental, and neurobiological factors. *Physiology & Behavior, 66* (2), 355-363.
- Pratkanis, A., Breckler, S., & Greenwald, A. (1989). Attitude, structure and function. Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- Pryor, K. W., Haag, R., & O'Relly, J. (1969). The Creative porpoise: Training for novel behavior. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 12*, 653-661.
- Richardson, A., Rumsey, R., & Read, N. (1990). The effect of ethanol on the normal food intake and eating behavior of the rat. *Physiology & Behavior, 48*(6), 845-848.
- Rimondini, R., Arlinde, C., Sommer, W., & Heilig, M. (2002). Long-lasting increase in voluntary ethanol consumption and transcriptional regulation in the rat brain after intermittent exposure to alcohol. *The FASEB Journal, 16*, 27-35.

- Rintala, J., Jaatinen, P., Lu, W., Sarviharju, M., Erikson, P., Laippala, P. Kiiänma, K. y Hervonen, A. (1997). Effects of lifelong ethanol consumption on cerebellar layer volumes in AA and ANA rats. *Alcoholic Clinical and Experimental Research*. 21 (2), 311-317.
- Roberts, A. J., McDonald, J., Heyser, C., Kieffer, B., Matthes, H., Koob, G. F., et al. (2000). Mu-Opioid receptor Knockout mice do not self-administer alcohol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 293(3), 1002-1008.
- Rossetti, Z., & Carboni, S. (1995). Ethanol withdrawal is associated with increased extracellular glutamate in the rat striatum. *European Journal of Pharmacology*, 283, 177-183.
- Schwartz, B. (1980). Development of complex, stereotyped behavior in pigeons. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*. 33, 153-166.
- Schwartz, B. (1982). Failure to produce response variability with reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 37, 171-181.
- Sinclair, J., & Senter, R. (1967). Increased preference for ethanol in rats following alcohol deprivation. *Psychonomic Science*, 8(1), 11-12.
- Spanagel, R., & Höltér, S. (1999). Long-term alcohol self-administration with repeated alcohol deprivation phases: An animal model of alcoholism? *Alcohol & Alcoholism*, 34(2), 231-243.
- Spanagel, R., & Höltér, S. (2000). Pharmacological validation of a new animal model of alcoholism. *Journal of Neural Transmission* 107, 669-680.
- Tanimura, Y., King, M., Williams, D., & Lewis, M. (2011). Development of repetitive behavior in a mouse model: Roles of indirect and striosomal basal ganglia pathways. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 29, 461-467.

- Thanos, P., Volkow, N., Freimuth, P., Umegaki, H., Ikari, H., Roth, G., Ingram, D., Hitzemann, R. (2001). Overexpression of dopamine D² receptors reduces alcohol self-administration. *Journal of Neurochemistry*, 78, 1094-1103.
- Thiele, T., Teng Koh, M., & Pedrazzini, T. (2002). Voluntary alcohol consumption is controlled via the neuropeptide Y Y1 receptor. *The Journal of Neuroscience*, 22(RC208), 1-6.
- Trigo, J., Martín-García, E., Berrendero, F., Robledo, P., & Maldonado, R. (2010). The Endogenous Opioid System: A common substrate in drug addiction. *Drug and Alcohol Dependence*, 108(3), 183-194.
- Valenzuela, F. (1997). Alcohol and neurotransmitter interactions. *Alcohol Health & Research world*, 21(2), 144-148.
- Vea, J. (1990). Variabilidad conductual y comportamiento adaptativo. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 43(4), 443-449.
- Vengeliene, V., Bilbao, A., Molander, A., & Spanagel, R. (2008). Neuropharmacology of alcohol addiction. *British Journal of Pharmacology*, 154, 299-315.
- Vogel, R., & Annau, Z. (1973). An operant discrimination task allowing variability of reinforced response patterning. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 20, 1-6.
- Wainwright, P., Mehta, R.S., & Higham, T. (2008). Stereotopy, flexibility and coordination: Key concepts in behavioral functional morphology. *The Journal of Experimental Biology*, 211, 3523-3528.
- Ward, R., Bailey, E., & Odum, A. (2006). Effects of D-amphetamine and ethanol on variable and repetitive key-peck sequences in pigeons. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 86, 285-305.

- Weiss, F., & Porrino, L. (2002). Behavioral neurobiology of alcohol addiction: recent advances and challenges. *The Journal of Neuroscience*, 22(9), 3332-3337.
- Yeomans, M., Caton, S., & Hetherington, M. (2003). Alcohol and food intake. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 6, 639-644.
- Zeiler, M. (1983). Programas de reforzamiento. Variables controladoras (X. Gallegos, Trans.). In W. Honig & J. Staddon (Eds.), *Manual de conducta operante* (Español 1a. ed., pp. 273-213). México, D.F.: Trillas.