



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas
Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

"Toma de riesgos y su relación con el
consumo de estímulos recompensantes"

Tesis

que para obtener el grado de

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

Presenta

Lizette Nayeli Martínez Hernández

Comité tutorial

Dr. Jorge Juárez González (Director)

Dra. Olga Inozemtseva

Dr. Félix Héctor Martínez Sánchez

Guadalajara, Jalisco

Enero de 2016

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer especialmente a mis papás, por todo el apoyo y amor incondicional que siempre me han dado, por creer en mí, por impulsarme en todos mis proyectos pero sobre todo por estar orgullosos de mí a pesar de todos mis defectos. También a mis hermanos Pedro Alberto, Brenda Yadira e Itzel Carolina por su amor pero sobre todo por su compañía ya que no hay forma de sentirme sola si los tengo a ustedes, aunque no estemos juntos físicamente.

Quiero agradecer al Dr. Jorge Juárez por aceptarme en su laboratorio y haber confiado en mí un proyecto tan bonito. Quiero agradecerle su apoyo y orientación pero sobre todo su paciencia ya que en muchas ocasiones me demostró que los errores pasan pero siempre hay que aceptarlos, afrontarlos y aprender de ellos.

Quiero agradecer a la Dra. Olga Inozemtseva por la orientación que me brindó durante los comités, las clases y las asesorías personales que me sirvieron para entender mejor este tema, además, ha sido una guía para elegir mis estudios futuros.

Quiero agradecer al Dr. Héctor Martínez por su apoyo y orientación en cada comité. Por su gran accesibilidad y disposición para ayudarme tanto en cuestiones académicas como administrativas con paciencia y una gran actitud.

Quiero agradecer muy especialmente a Nallely Osorio, Abraham Castillo y Edwin Cruz por haberme dado su amistad, por su presencia tanto en las buenas como en las malas, por que junto con lalo (y esperemos que también junto con mi grado) son lo más bonito que me dio esta ciudad de Guadalajara y porque se convirtieron en mucho más que amigos, fueron mi familia durante esta etapa de mi vida.

Quiero agradecer también a mis compañeros de laboratorio Ángeles, Chuy, Víctor, Dra. Luz, Dra. Eliana y Dra. Argelia porque siempre tuvieron una gran actitud de ayuda y compañerismo, y también, quiero agradecer muy especialmente a Rocío por su ayuda incondicional tanto en lo personal como en lo académico, por la confianza que siempre nos tuvimos incluso fuera del laboratorio, por los momentos personales de los que me permitió ser parte, y porque sin su ayuda y orientación la tesis no hubiera sido la misma.

A mis compañeros de maestría de la generación 2013A- 2014B, a los doctores que me dieron clases, a mis rommies que me han dado (al fin) un lugar tranquilo para vivir y a todas las personas que de una u otra manera me ayudaron a terminar este objetivo tan importante en mi vida.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	3
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO	9
1. Toma de riesgos	9
1.1 Control inhibitorio y funciones ejecutivas.....	9
1.2 Impulsividad y procesos inhibitorios	14
1.3 Paradigmas de toma de riesgos	15
1.4 Impulsividad, toma de riesgos y consumo de sustancias	18
2. Sustrato neural de la toma de riesgos	24
2.1 Disociación entre el sustrato neural de la toma de riesgos con respecto a otras conductas impulsivas.....	26
3. Preadolescencia y adolescencia.....	29
3.1 Adolescencia en roedores.....	29
3.2 Hipótesis de la maduración dual del cerebro adolescente	30
4. Alcohol.....	32
5. Eje Hipotálamo-Hipofisiario-Adrenal (HHA)	35
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	37
OBJETIVOS	39
HIPÓTESIS	39
VARIABLES	40
METODOLOGÍA	41
1. Pruebas de conductas intervinientes:	41
1.1 Campo abierto (Actividad motora)	41
1.2 Laberinto en cruz elevado (Prueba de ansiedad)	41
2. Prueba de toma de riesgos	42
2.1 Moldeamiento.....	42

2.2	Evaluación de la toma de riesgos	43
2.3	Criterio de clasificación.....	44
3.	Exposición de alcohol asociada a una situación de riesgo (protocolo 1)	44
4.	Exposición de alcohol sin asociación a situación de riesgo (protocolo 2).....	45
5.	Exposición a dos botellas: solución de etoh 5% + sacarosa al 5%; y solución de sacarosa al 5%	46
ANÁLISIS ESTADÍSTICO		48
RESULTADOS.....		49
1.	EVALUACIÓN DE LA TOMA DE RIESGOS EN EL PARADIGMA <i>PUENTE DE TRANSICIÓN</i>	49
1.	ANÁLISIS DE DOS GRUPOS CON BASE EN LA CLASIFICACIÓN: BAJA TOMA DE RIESGOS (BTR) Y ALTA TOMA DE RIESGOS (ATR).....	51
1.1	CONSUMO DE SACAROSA Y ETOH	52
1.2	DESEMPEÑO EN CAMPO ABIERTO	55
1.3	LABERINTO EN CRUZ ELEVADO, PRUEBA DE ANSIEDAD.....	59
1.4	CONSUMO DE AGUA.....	60
1.5	CONSUMO DE ALIMENTO.....	61
1.6	GANANCIA DE PESO	62
2.	ANÁLISIS CORRESPONDIENTE A LA SUBCLASIFICACIÓN DE CUATRO GRUPOS CON BASE EN LA MANERA EN QUE FUERON EXPUESTOS INICIALMENTE AL ALCOHOL O LA SACAROSA: BTR SIN RIESGO, BTR CON RIESGO, ATR SIN RIESGO Y ATR CON RIESGO	63
2.1	CONSUMO DE SACAROSA Y ETOH	63
2.2	CAMPO ABIERTO.....	66
2.3	LABERINTO EN CRUZ ELEVADO, PRUEBA DE ANSIEDAD.....	70
2.4	CONSUMO DE AGUA.....	71
2.5	CONSUMO DE ALIMENTO.....	72
2.6	GANANCIA DE PESO	73
DISCUSIÓN.....		74
CONCLUSIONES.....		82
REFERENCIAS		84
ANEXOS		96

ABREVIATURAS

5 Choice Serial Reaction Time Task	(5-CSRTT).
Ácido Gamma-Amino-Butírico	(GABA)
Alta Toma de Riesgos	(ATR)
Altos respondedores	(HR)
Área Motora presuplementaria	(preSMA).
Área Tegmental Ventral	(ATV)
Baja Toma de Riesgos	(BTR)
Bajos respondedores	(LR)
Balloon Analogue Risk Task	(BART).
Calcio	(Ca ²⁺)
Centésimas de segundo	(cs)
Centímetros	(cm)
Conductas exploratorias	(CE)
Corteza Frontal Dorsomedial	(FDC)
Corteza Frontal Inferior	(IFC)
Corteza Insular Anterior	(CIA)
Corteza Orbito Frontal	(COF)
Corteza Prefrontal	(CPF)
Corteza Prefrontal medial	(CFPm)
Corteza Prefrontal ventromedial	(CPFvm)
Delay Discounting Task	(DDT)
Día postnatal	(DP)
Dopamina	(DA)
Edad postnatal	(EPN)

Effort Discounting Task	(EDT)
Hipotálamo-Hipofisiario-Adrenal	(HHA)
Horas	(hrs)
Hormona Liberadora de Corticotropina	(CRH)
Iowa Gambling Task	(IGT)
Nicotinamida Adenina Dinucleótido	(NAD)
Noradrenalina	(NE)
Núcleo Accumbens	(NAcc)
Potasio	(K+)
Promotor del gen del Transportador de 5-HT	(5-HTTLPR)
Rat Gambling Task	(rGT)
Receptores dopaminérgicos	(D2/3)
Reversal Learning Task	(RLT)
Serotonina	(5-HT)
Sistema Nervioso Central	(SNC)
Sodio	(Na+)
Stop Signal Task	(SST)
The Multivariate Concentric Square field test	(MCSFt)
Tomografía por Emisión de Positrones	(PET)
Transportador de dopamina	(DAT)
Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad	(TDAH)
Triptófano	(Trp)

RESUMEN

La impulsividad es un rasgo asociado a trastornos psiquiátricos como el abuso de sustancias adictivas. Una manifestación de la impulsividad que hasta el momento ha sido poco estudiada es la *toma de riesgos*. Existen pocos estudios que traten de determinar si la *toma de riesgos* es un rasgo de impulsividad que predice el consumo de sustancias recompensantes, por tanto, el presente estudio tuvo como objetivo estudiar esta relación.

Se evaluó a ratas Wistar macho prepúberes en un paradigma *de toma de riesgos* y se les clasificó en dos grupos según su desempeño: *Alta Toma de Riesgos (ATR)* y *Baja Toma de Riesgos (BTR)*. Posteriormente, se procedió a realizar una subdivisión de los grupos, con base en la exposición inicial al alcohol: con riesgo (beber alcohol por primera vez en el puente), o sin riesgo (beber alcohol por primera vez en la jaula), quedando una clasificación final de 4 grupos: BTR sin riesgo, BTR con riesgo, ATR sin riesgo y ATR con riesgo. Después, los grupos tuvieron acceso libre a dos soluciones, una con sacarosa al 5% y otra con sacarosa al 5% más alcohol (ETOH) al 5%. Cada tercer día, durante 15 días, se registró el consumo de la primera hora y de las 24 horas de exposición, tanto en la edad juvenil (45-59 de edad postnatal, [EPN] aprox.) como en la edad adulta (80-95 EPN aprox.).

Aunque la solución con alcohol fue consumida en cantidades importantes, la solución preferida fue la de sacarosa en todos los grupos. Se encontró que el grupo de BTR consumió significativamente más solución de sacarosa que el grupo de ATR durante las 24 horas de consumo en la edad juvenil. En la subdivisión de 4 grupos, con base en la presentación inicial al alcohol (con riesgo o sin riesgo) el grupo de *BTR con riesgo* consumió significativamente más solución de sacarosa que el grupo de *ATR con riesgo* durante la primera hora de consumo en la edad adulta.

Estos resultados sugieren que la BTR es un rasgo de vulnerabilidad del consumo de sustancias recompensantes durante la adolescencia. Con base en el supuesto de que los sujetos de BTR son más susceptibles al estrés en condiciones de

riesgo que los de ATR, y dado que se conoce que el estrés facilita el consumo de estímulos gratificantes, el mayor consumo de sacarosa de los animales de BTR con riesgo en la primera hora de exposición a los incentivos podría estar asociado con conductas de atracción durante la edad adulta. Estos resultados podrían tener importancia en términos de la identificación de rasgos y condiciones medioambientales que favorecen la búsqueda de estímulos gratificantes, desde aquellos con alta palatabilidad hasta sustancias con potencial adictivo.

ABSTRACT

Impulsivity is a behavioral trait associated with psychiatric disorders such as substance abuse. Risk taking is a manifestation of impulsivity that has so far been scarcely studied. There are few studies that attempt to examine whether risk taking is a trait impulsivity that predicts consumption of substance with addictive potential, therefore, this study aimed to study this relationship.

Prepubertal Wistar male rats were tested in a risk taking task. Rats were classified in two groups according to their performance: High Risk Taking (ATR) and Low Risk Taking (BTR). Later, both groups were subdivided based on their initial exposure to alcohol: with risk (to drink alcohol for the first time on a risk condition) or, without risk (to drink alcohol for the first time inside their home cage), to finally have four groups: BTR without risk, BTR with risk, ATR without risk, and ATR with risk. All groups had free access to two solutions: one with 5% sucrose and the other with 5% sucrose and 5% alcohol (ETOH). Every other day, during 15 days, consumption of the first hour and 24 h consumption was recorded, both in their youth (45-59 of postnatal age, [EPN] aprox.) and adulthood (80-95 EPN).

Although, alcohol solution was consumed in large quantities, the sucrose solution was preferred by all groups. It was found that the BTR group consumed significantly more sucrose solution than the ATR group during the 24 h exposure in the prepubertal age. In the four groups subdivision based on the initial exposure to alcohol (with risk and without risk), de BTR group with risk consumed significantly more sucrose solution than the ATR group with risk during the first hour of consumption in adulthood.

These results suggest that low risk taking is a trait of vulnerability for the consumption of highly reinforcing substances during adolescence. We assume that the subjects of BTR are more susceptible to stress under risk conditions than the ATR subjects, and since its known that stress facilitate consumption of rewarding stimuli, the increased consumption of sucrose solution of the BTR with risk group during the first hour of exposure to incentives may be associated with binge eating behavior in adulthood. These results may be important in terms of identifying traits

and environmental conditions that favor the pursuit of rewarding stimuli, either, those with high palatability or even substances with addictive potential.

INTRODUCCIÓN

El presente estudio tiene la finalidad de investigar el efecto de las variantes individuales en la conducta de toma de riesgos sobre el consumo de sustancias recompensantes.

La impulsividad tiene dos aspectos principales: uno relacionado con conductas motoras impulsivas, que son acciones rápidas, sin planeación y sin evaluación del resultado y la otra se refiere a la elección impulsiva, donde el sujeto prefiere las recompensas pequeñas inmediatas (Grant & Chamberlain, 2014). La mayoría de las veces la toma de riesgos es considerada una manifestación de la *impulsividad* y es descrita como la toma de decisiones desadaptativa en la que el sujeto tiene preferencia por recompensas mayores pero inciertas en su entrega (desventajosas), en lugar de recompensas pequeñas pero seguras en su entrega (ventajosas) (Bechara A, Tranel, & Damasio, 2000).

Por otra parte, la impulsividad es un rasgo asociado a trastornos psiquiátricos como el consumo de sustancias adictivas (Perry & Carroll, 2008) y la toma de riesgos, como una manifestación de impulsividad, está relacionada con conductas riesgosas como consumo de drogas, prácticas sexuales sin protección, delincuencia, deportes extremos, conducir a exceso de velocidad, juegos de apuestas, entre otras conductas de riesgo (Sambasivarao, 2013).

La mayoría de los trastornos por uso o abuso de sustancias adictivas inician durante la adolescencia, y el abuso de sustancias en edades tempranas es usualmente asociado con dependencia durante la edad adulta. Una de las teorías que explican por qué la adolescencia es una etapa de vulnerabilidad de consumo de sustancias adictivas sugiere que se debe a la tardía maduración de la corteza prefrontal, la cual es considerada como el sustrato neural de los procesos de control inhibitorio, y la temprana maduración y activación de estructuras límbicas como el estriado, que forman parte del circuito de recompensa y que están asociadas a conductas motivacionales y a procesos emocionales. Lo anterior, podría explicar por qué los sujetos juveniles presentan conductas exacerbadas de

toma de riesgos que conducen en la mayoría de los casos a resultados negativos (Casey, Getz, & Galvan, 2008).

Por otra parte, una de las primeras sustancias con que los adolescentes tienen contacto a menor edad es el alcohol, por ser una droga legal es de fácil acceso. Son muchos los estudios que investigan los efectos neurotóxicos del alcohol y en su mayoría encuentran una relación entre el consumo crónico de alcohol y la disminución de la densidad neuronal, en especial en la corteza prefrontal (Costello, Sung, Worthman, & Angold, 2007). Alteraciones en esta área del cerebro se han relacionado con alteraciones en los procesos inhibitorios (Jurado & Rosselli, 2007) y también se ha observado que los efectos neurotóxicos del alcohol son mayores en adolescentes que en adultos (F T Crews, Braun, Hoplight, Switzer, & Knapp, 2000).

Se sabe que a mayor impulsividad hay menor control inhibitorio para involucrarse en situaciones de riesgo. Sin embargo, la influencia de la toma de riesgos, sobre el consumo de alcohol en modelos animales, es aún desconocida. En el presente estudio se trabajará con un modelo animal para determinar el efecto que tiene la toma de riesgos y una situación de riesgo, en el consumo de alcohol en ratas adolescentes. Se pretende que los datos obtenidos de este estudio ayuden a entender mejor la relación entre toma de riesgos y consumo de sustancias recompensantes.

MARCO TEÓRICO

1. Toma de riesgos

1.1 Control inhibitorio y funciones ejecutivas

El control inhibitorio es estudiado en distintos niveles de análisis, por ejemplo, a nivel *involuntario*, relacionado con la inhibición fisiológica como la inhibición de un nervio o la inhibición sináptica; y a nivel *voluntario*, generalmente considerado como un subcomponente del control cognitivo, el cual es un proceso supervisor de alto orden que forma parte del sistema ejecutivo central y que regula la inhibición de la respuesta preponderante, así como la actualización del contenido de la memoria de trabajo y el cambio de atención de una tarea a otra (Macleod, 2007).

Algunos autores hacen distinción entre el control cognitivo y la inhibición de la conducta, menciona que el *control cognitivo* se basa en procesos atencionales que permiten interrumpir o anular parcial o totalmente un proceso mental, mientras que la *inhibición de la conducta* se centra en el comportamiento, como por ejemplo, la inhibición de una respuesta prepotente o la gratificación demorada (Harnishfeger, 1995). Lo anterior ha llevado a dos distinciones principales: la *inhibición cognitiva* y la *inhibición conductual*, respectivamente. El estudio de la *inhibición cognitiva* ha sido ampliamente cuestionado, sobre todo en estudios de atención selectiva, en cambio, la *inhibición conductual* es estudiada por medio de las respuestas motoras del sujeto y es ampliamente aceptada (Macleod, 2007).

Es precisamente por la definición de *inhibición cognitiva* que hasta el momento resulta difícil medirla en comparación con la *inhibición conductual*, los pocos paradigmas que se han diseñado requieren que el sujeto no ejecute respuestas motoras sino que piense en las respuestas o movimientos posibles mientras se evalúa su actividad neural por medio de resonancia magnética funcional, sin embargo existen muchas limitaciones en el estudio de este tipo de inhibición (Nigg, 2000). Por otra parte, el diseño de paradigmas para medir la *inhibición conductual* es más amplio, ya que se enfoca en las respuestas motoras de los

sujetos, como una acción o una elección. Una posible división de este tipo de inhibición se puede realizar en tres grandes bloques (Bari & Robbins, 2013):

- a) Tareas que miden la inhibición de una respuesta (o acción impulsiva):

Posponer una acción, o esperar una señal para realizar la acción; un ejemplo de paradigmas que la miden es el Five Choice serial Reaction Time Task (5-CSRTT).

Restricción de la acción, medida con paradigmas tipo Go-no Go.

Cancelación de la acción, medida con paradigmas como Stop Signal Task (SST).

- b) Tareas de aprendizaje reversible (inflexibilidad, compulsividad):

Paradigmas donde las reglas o estrategias se revierten una vez que el sujeto ha aprendido a asociar la respuesta con el reforzador, los paradigmas desarrollados para medir este tipo de inhibición son del tipo Reversal Learning Task (RLT).

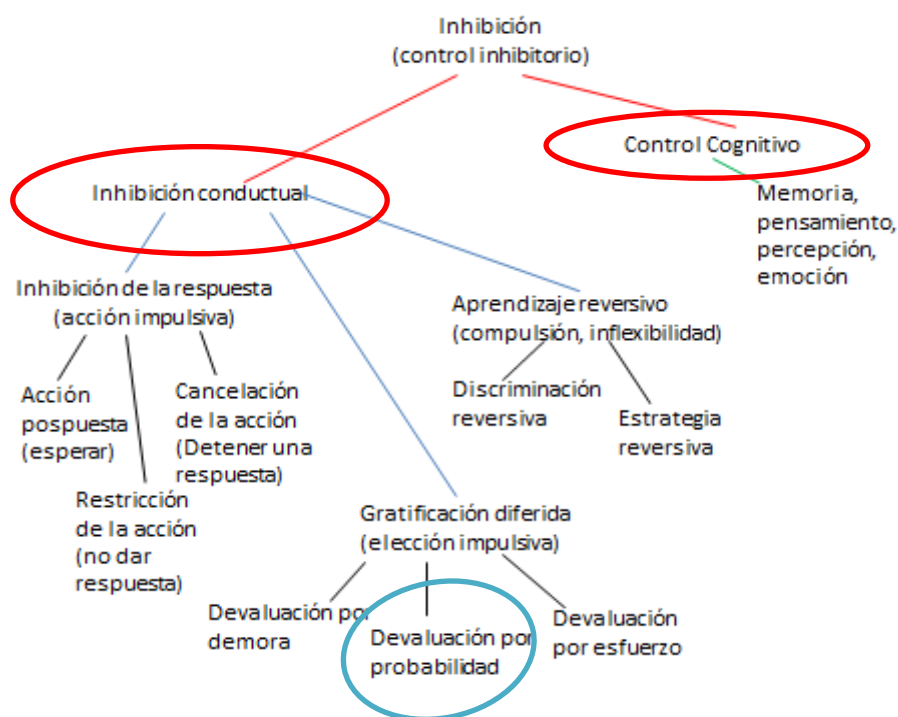
- c) Tarea de gratificación diferida (elección impulsiva):

Devaluación del reforzador por el retraso en su entrega, medida con paradigmas tipo Delay Discounting Task (DDT).

Devaluación del reforzador por incremento del nivel de esfuerzo en su entrega, medida con tareas tipo Effort Discounting Task (EDT)

Devaluación del reforzador por incremento de la probabilidad de no ser entregado, medida con paradigmas tipo probability Discounting task (PDT) son usados para medir la *toma de riesgos*. Estos paradigmas probabilísticos son pruebas tipo Gambling Task, siendo el más representativo el *Iowa Gambling Task* (IGT); sin embargo, también hay otro tipo de paradigmas para medir la *toma de riesgos*, lo cuales no son probabilísticos como el The multivariate concentric square field test y *el Puente de transición*.

A continuación se presenta un esquema (Imagen 1), tomado de Bari & Robbins, (2013) donde se exponen las dos divisiones principales del control inhibitorio en color rojo, así como el sub-tipo de inhibición derivada de cada una de ellas y los paradigmas utilizados para medirla; y en color azul se encierra el subtipo de inhibición del cual se deriva la *toma de riesgos* y el tipo de paradigma que la mide.



A continuación se presenta la Tabla 1., donde se muestran algunos de los paradigmas más usados que se han diseñado para medir la impulsividad, los cuales se han adaptado tanto para humanos como para animales en la práctica de laboratorio.

Tabla 1. Paradigmas de impulsividad.

Paradigma	Sub-tipo de Inhibición	Impulsividad	Parámetros
Five Choice Serial Reaction Time Task, 5 CSRTT (Robbins, 2002)	Acción pospuesta (inhibición de la acción)	Acción impulsiva	Mayor cantidad de respuestas dadas en el intervalo de tiempo previo a la señal de acción.
Go-noGo (Eagle, Bari, & Robbins, 2008)	Restricción de la acción (inhibición de la respuesta)	Acción impulsiva	Mayor cantidad de ocasiones en que se dio una respuesta en los ensayos no-go.
Stop Signal Task, SST (Verbruggen & Logan, 2010)	Cancelación de la acción (inhibición de la acción)	Acción impulsiva	Mayor tiempo de cancelación de una conducta motora iniciada cuando aparece la señal de stop.
Iowa gambling Task, IGT (A Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994)	Devaluación del reforzador por probabilidad de pérdida (gratificación diferida)	Elección impulsiva	Mayor cantidad de elecciones de la opción incierta o desventajosa (probabilística)
Delay Discounting Task, DDT (Solanto et al., 2001)	Devaluación del reforzador por demora (gratificación diferida)	Elección impulsiva	Mayor cantidad de elecciones sobre la recompensa pequeña inmediata.
Effort Discounting Task, EDT (Kurniawan, Guitart-Masip, & Dolan, 2011)	Devaluación del reforzador por aumento del esfuerzo para conseguirlo (gratificación diferida)	Elección impulsiva	Mayor cantidad de elecciones sobre la opción de mayor esfuerzo

Por otra parte, algunos autores mencionan que el *control inhibitorio* es una función ejecutiva mientras que otros mencionan que no es así. Entre estos dos puntos de vista opuestos se encuentran teorías que señalan que aunque la inhibición no es parte de las funciones ejecutivas si existe un factor unificador en común. Por ejemplo, Luria propone la teoría de los sistemas de funcionamiento interactivo, la cual menciona que funciones ejecutivas y cognitivas necesitan unas de otras para la ejecución exitosa de cualquier proceso cognitivo o motor; por ejemplo, necesitamos prestar atención a cambios en el entorno para poder inhibir el flujo actual de pensamientos y acciones que ya no son apropiadas, y después poder seleccionar y cambiar a un nuevo set conductual y cognitivo apropiado a los nuevos requerimientos del entorno. Por tanto, solo con la acción en conjunto de la atención, la inhibición y la flexibilidad cognitiva se puede monitorear exitosamente la actividad motora o cognitiva y realizar una adecuada actualización de los planes y objetivos de un entorno siempre cambiante (Bari & Robbins, 2013).

La neuropsicología define las funciones ejecutivas como los procesos que asocian ideas, movimientos y acciones, y los orientan a la resolución de problemas. Las funciones ejecutivas se conciben como un conjunto de habilidades que están implicadas en la generación, la supervisión, la regulación, la ejecución y el reajuste de conductas adecuadas para alcanzar objetivos complejos, especialmente aquellos que son considerados novedosos y que precisan una solución creativa. En este sentido, las funciones ejecutivas son responsables tanto de la regulación de la conducta manifiesta como de la regulación de los pensamientos, recuerdos y afectos que promueven un funcionamiento adaptativo (Tirapu-Ustárroz, García-Molina, Luna Lario, Verdejo García, & Ríos Lago, 2012).

Lezak (2004) define las funciones ejecutivas como capacidades mentales necesarias para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente. Describe cuatro componentes esenciales en las funciones ejecutivas:

- Formulación de metas: capacidad de generar y seleccionar estados deseables en el futuro.

- Planificación: selección de las acciones, elementos y secuencias necesarios para alcanzar un objetivo.
- Desarrollo: habilidad para iniciar, detener, mantener y cambiar entre acciones planificadas.
- Ejecución: capacidad para monitorizar y corregir actividades.

De acuerdo al autor, la alteración de las funciones ejecutivas puede ocasionar graves problemas de iniciación, modificación, control o interrupción de la acción, lo que derivará en una disminución de la conducta espontánea y un aumento de la perseveración e impulsividad.

1.2 Impulsividad y procesos inhibitorios

Como vimos, los procesos inhibitorios, cognitivos y las funciones ejecutivas operan en conjunto para poder adaptar exitosamente la conducta a las nuevas demandas del entorno, sin embargo, la presencia de acciones impulsivas está determinada por procesos inhibitorios disfuncionales, fallas en las funciones ejecutivas y fuertes impulsos, como deseos, necesidades, hábitos o acciones que no pueden ser inhibidos. La impulsividad ha sido descrita por muchos autores y algunas de esas definiciones son:

- 1) La incapacidad para detener una respuesta o un pensamiento.
- 2) La preferencia por una recompensa pequeña inmediata que una recompensa grande pero demorada.
- 3) Actuar sin premeditación de los resultados futuros o antes de tener toda la información necesaria para llevar a cabo la acción de manera exitosa.
- 4) Tendencia a participar en conductas de riesgo, aun cuando se prevén las posibles consecuencias negativas.

Estas definiciones no son del todo claras y muchas de ellas no correlacionan entre sí, incluso llegan a ser contradictorias, como por ejemplo, la definición de impulsividad que la describe como una acción sin previsión de los resultados futuros, y al mismo tiempo se contrapone con otra definición que la describe como la planeación de una actividad que podría traer consecuencias negativas como las que llevan a cabo sujetos buscadores de sensaciones, como paracaidistas (Grant

& Chamberlain, 2014). Esto se debe a que existen dos tipos de conductas impulsivas:

- 1) Un tipo de impulsividad lenta, que involucra la deliberación y el cumplimiento de los deseos aun cuando se consideran las consecuencias negativas.
- 2) Otro tipo de impulsividad más rápida, en la cual no hay premeditación de las futuras consecuencias negativas.

Lo anterior puede ser explicado con la teoría de mecanismos duales del *control cognitivo*, que tiene dos modos distintos de operar en la regulación de acciones y pensamientos: 1) un mecanismo *reactivo*, el cual se activa ante señales del contexto; 2) un mecanismo *proactivo*, en el cual se requiere el mantenimiento continuo de información con respecto al objetivo. En cuanto a la inhibición conductual, estos dos mecanismos han sido descritos con otros nombres y las dos maneras más ampliamente aceptadas son las llamadas *inhibición de acción e inhibición de elección*, que a su vez han servido para poder diferenciar entre los dos tipos de impulsividad más ampliamente usadas en términos operacionales, impulsividad reactiva o de acción, ligada a la inhibición de una respuesta prepotente o en marcha (retener, parar o posponer una respuesta motora) e impulsividad proactiva o de elección, que conlleva la toma de decisiones mediada por procesos afectivos y motivacionales (Aron, 2011).

1.3 Paradigmas de toma de riesgos

Como vimos en los capítulos anteriores la impulsividad de elección tiene distintas manifestaciones, una de ellas es medida por medio de los paradigmas de tipo probabilístico, los cuales son considerados como paradigmas de *toma de riesgos*, ya que se basan en la definición operacional de *toma de riesgos* que menciona que es la toma de decisiones desadaptativa en la que el sujeto tiene preferencia por las opciones desventajosas inciertas, ya que implican una mayor probabilidad de consecuencias negativas que positivas, es decir, mayor probabilidad de obtener pérdidas que ganancias (Martínez-Selva, Sánchez-Navarro, 2006). En humanos, la prueba más utilizada para medir la *toma de riesgos* es el *Iowa Gambling Task* (IGT). Otra de las pruebas en humanos que miden la toma de

riesgos con base en la misma definición antes mencionada es el *Balloon Analogue Risk Task* (BART), ya que se muestra un balón que cada vez que se bombea (infla) va aumentando tanto en tamaño como en ganancias monetarias de modo que una vez que el balón está demasiado grande cambia de color, lo cual indica mayor probabilidad de que el balón explote y se pierda la ganancia. A mayor cantidad de balones explotados mayor es la toma de riesgos (Lejuez et al., 2002). Ambas pruebas se basan en elecciones riesgosas, y la mayoría de los paradigmas probabilísticos que se han diseñado para medir la toma de riesgos en animales, de acuerdo a la definición operacional antes mencionada, se han basado en los parámetros que estas dos pruebas utilizan.

1.3.1 Paradigmas no probabilísticos

Por otra parte, también se han diseñado paradigmas no probabilísticos que tratan de crear condiciones de riesgo y medir las diferencias individuales de los animales frente a dichas condiciones. A continuación se explican algunos de ellos:

The Multivariate Concentric Square field test: es un dispositivo que cuenta con 3 segmentos, un puente, una plataforma circular y túneles. La concepción teórica detrás de este paradigma tomada desde la etología explica que los roedores están más expuestos al riesgo de ser atrapados por un depredador durante la permanencia en espacios abiertos y su parámetro de toma de riesgos es el tiempo de permanencia en la plataforma y el puente; de modo que una rata que alta toma de riesgos pasará más tiempo en la plataforma central y el puente (Meyerson, Augustsson, Berg, & Roman, 2006).

Puente de transición (Juárez, Muñoz-Villegas, Guerrero-Álvarez, & Flores-Ocampo, 2013): es un dispositivo que crea una situación de riesgo y mide las diferencias individuales de los animales en el rasgo de toma de riesgos. El dispositivo cuenta con dos plataformas y un puente que las une. La situación de riesgo se da en la reducción del ancho del puente, iniciando la prueba con un ancho de 2 cm y reduciendo su ancho en días sucesivos hasta un ancho de 0.25 cm. El parámetro de toma de riesgos es el tiempo de traslado sobre el puente. A continuación se muestra la Tabla 2., en la cual se hace una recopilación de

algunos estudios donde utilizan paradigmas probabilísticos para medir toma de riesgos en animales.

Tabla 2. Paradigmas de toma de riesgos en animales.

MODELO	PRINCIPIO	PARÁMETROS DE MEDICION
BART (Balloon Analog Risk Task rodent version). (Jentsch, Woods, Groman, & Seu, 2010)	Toma de decisiones entre el continuo incremento de la recompensa y el riesgo de perderla en su totalidad.	Mayor número de veces que se presionó la palanca de añadir bajo la condición de riesgo. Mayor número de ensayos perdidos.
Rodent model of Iowa Gambling Task. (Van den Bos, Lasthuis, den Heijer, van der Harst, & Spruijt, 2006)	Toma de decisiones entre 4 túneles: dos túneles dan pocos pellets dulces y menos pellets de quinina (amargos) VS otra opción que da mayor número de pellets dulces que la primera opción pero duplica la cantidad de pellets amargos con respecto a los pellets dulces.	Mayor número de elecciones desventajosas. Cantidad de pellets dulces. Cantidad de pellets de quinina.
Risky decision making task. (Simon, Gilbert, Mayse, & Bizon, 2010)	Toma de decisiones entre una opción que da una recompensa pequeña pero segura o una opción que da una recompensa mayor pero que conlleva el riesgo potencial de un electro-shock.	Mayor número de veces que se eligió la palanca riesgosa (con castigo).
Risk-discounting Task. (St. Onge & Floresco, 2010)	Toma de decisiones con base al riesgo de obtener una recompensa grande que con el transcurso de los ensayos aumenta la probabilidad de no liberarse, contra una recompensa pequeña que es seguro que se liberará.	Mayor número de elecciones sobre la palanca de la recompensa grande/insegura.
Amount Gambling Task (Ishii, Ohara, Tobler, Tsutsui, & Iijima, 2012)	Toma de decisiones realizada entre: una palanca que dará una gota de agua después de presionarse; u otra palanca con la cual existe la probabilidad de dar entre 4 gotas de agua o no dar ninguna.	Mayor número de elecciones sobre la palanca que conlleva el riesgo de no dar el reforzador.
Delay Gambling Task (Ishii et al., 2012)	Toma de decisiones realizada entre dos opciones: una palanca que dará una gota de agua después de presionarse; u otra palanca que implica la probabilidad de dar 4 gotas de agua después de esperar un tiempo (p.e. 20 seg) o inmediatamente.	Mayor número de elecciones sobre la palanca que conlleva el riesgo de entregar el reforzador después de un tiempo de espera.
Rat Gambling Task (Baarendse, Winstanley, & Vanderschuren, 2013)	Toma de decisiones entre 4 agujeros: 1 y 2 darán más pellets dulces que amargos; mientras que 3 y 4 le darán más pellets amargos que dulces; pero en 3 y 4 hay una cantidad mayor de pellets dulces que en 1 y 2.	Mayor número de elección de los agujeros desventajosos, 3 y 4.

1.4 Impulsividad, toma de riesgos y consumo de sustancias

En humanos, la impulsividad es considerada un rasgo de personalidad asociado a trastornos neuropsicológicos y psiquiátricos como el TDAH, trastorno bipolar, juego patológico, trastorno límite de la personalidad, trastorno de control de impulsos, trastorno antisocial de la personalidad, entre otros (Swann, Bjork, Moeller, & Dougherty, 2002). Del mismo modo, es ampliamente conocido que altos niveles de impulsividad son asociados con trastornos de uso y abuso de sustancias adictivas, así como también a recaídas en el consumo de las sustancias una vez que el sujeto está en tratamiento.

Entender la impulsividad se ha convertido en un objetivo clave para encontrar nuevos tratamientos, así como para mejorar los tratamientos existentes para los trastornos adictivos. Uno de los grandes retos a los que se enfrentan estos estudios es que la impulsividad ha sido definida en muchas ocasiones con base en las pruebas de laboratorio que se han creado para medirla, por lo cual, la impulsividad es definida de diferentes maneras, los circuitos neurales implicados son diferentes, no hay consistencias entre los resultados de estudios farmacológicos y aún no está claro cuál dimensión de la impulsividad juega el rol más importante en el trastorno por abuso de sustancias (Winstanley, Olausson, Taylor, & Jentsch, 2012a).

Zuckerman & Kuhlman (2000) introducen el término toma de riesgos como una manifestación de impulsividad con base en su teoría de la personalidad “modelo de los 5 factores alternativos” en la cual describe el rasgo de personalidad búsqueda de sensaciones, como un rasgo caracterizado por la búsqueda de la variedad, lo novedoso, lo complejo, experiencias intensas y por la toma de riesgos físicos, sociales, financieros y legales, solo por el placer que provoca tal experiencia. Propuso que individuos que presentan rasgos de impulsividad y de búsqueda de sensaciones son sujetos que muestran el rasgo conductual de *toma de riesgos*, caracterizado por la tendencia a participar en numerosas actividades de riesgo, incluyendo: actividades criminales, conducta sexual de riesgo, uso y

abuso de sustancias adictivas, conducir a exceso de velocidad o bajo los efectos del alcohol, practicar deportes extremos y participar en juegos de apuestas.

Sin embargo, algunos autores apoyan que la impulsividad y la toma de riesgos son rasgos neuroconductuales dissociables entre sí (Roussos, Giakoumaki, & Bitsios, 2010), y que tanto la impulsividad como la toma de riesgos son rasgos presentes en condiciones psicopatológicas (Hıdırođlu et al., 2013; Moeller et al., 2001; Miranda R, MacKillop J, Meyerson L, Justus A, & Lovallo W, 2010) particularmente en los trastornos por uso y abuso de sustancias adictivas (Verdejo-Garcia, Perez-Garcia, & Bechara, 2006). Sin embargo, aún no está claro cuál de estas conductas representa mayor vulnerabilidad en este trastorno. En este sentido se han hecho algunos estudios que intentan dilucidar esta relación entre distintos rasgos característicos de la impulsividad y trastornos de uso o abuso de sustancias con potencial adictivo.

Siguiendo esta misma línea de ideas, algunos autores han tratado de estudiar algunos rasgos conductuales que podrían representar mayor vulnerabilidad a los trastornos adictivos. Ryan, MacKillop, & Carpenter, (2013) estudiaron la relación entre impulsividad, medida con la escala de Impulsividad de Barratt-11, y la toma de riesgos, que se midió la prueba BART, sobre la dependencia a la nicotina entre adolescentes y encontraron que la impulsividad (medida con la escala de impulsividad de Barratt) se correlacionó negativamente con la cantidad de cigarrillos fumados pero si se encontró una correlación positiva significativa entre la impulsividad y la dependencia a la nicotina. Por otra parte, se encontró correlación positiva significativa entre la toma de riesgos y menor dependencia a la nicotina, lo cual sugiere que la toma de riesgos no es un rasgo conductual de vulnerabilidad a la dependencia a la nicotina. Pero la impulsividad, si es un rasgo que predispone a la dependencia de nicotina.

Contrario a estos resultados, (Penolazzi, Natale, Leone, & Russo, 2012) en otro estudio midieron varios rasgos de personalidad como impulsividad, búsqueda de sensaciones y toma de riesgos, y los asociaron a la cantidad de cafeína consumida a lo largo del día y en las distintas horas del día (por la mañana, por la

tarde, por la noche y por la madrugada). Encontraron correlación positiva significativa entre la impulsividad y la búsqueda de sensaciones con el consumo de cafeína constante a lo largo de todo el día y por la tarde, pero la toma de riesgos no se correlacionó con el consumo de cafeína. Por otra parte, un estudio en humanos (Andrade & Petry, 2012) llevado a cabo con jugadores patológicos a los cuales clasificaron según historial de abuso de sustancias en dos grupos: con y sin abuso de sustancias, y posteriormente fueron evaluados tanto en una prueba de impulsividad tipo DD y con un cuestionario de toma de riesgos tipo IGT. Encontraron que aquellos jugadores patológicos con antecedentes de abuso de sustancias adictivas tenían mayor devaluación del reforzador a la demora del reforzador (DDT), y no así al reforzador incierto (IGT), es decir mayor impulsividad pero no mayor toma de riesgos, los autores sugieren que la impulsividad de elección tipo DD está asociada al consumo de sustancias adictivas pero no así a la toma de riesgos. Los resultados de los anteriores estudios, parecen sugerir que la impulsividad es un rasgo presente en sujetos que consumen o son dependientes de sustancias con potencial adictivo, sin embargo con otros rasgos como la toma de riesgos y la búsqueda de sensaciones los resultados aún no son claros.

Investigaciones realizadas con humanos donde se estudian distintas manifestaciones de impulsividad en sujetos que usan, abusan o son adictos a sustancias, en su mayoría encuentran que sujetos que usan o abusan de sustancias con potencial adictivo muestran mayores niveles de impulsividad. A continuación se presenta la Tabla 3., donde se pueden observar algunas de estos estudios y sus conclusiones.

Tabla 3. Impulsividad y toma de riesgos en humanos usuarios de sustancias adictivas.

AUTORES	HALLAZGOS
(Christiansen, Rose, Cole, & Field, 2013;	Sujetos abusadores de alcohol evaluados en tareas como DDT presentan una mayor tendencia a elegir la recompensa pequeña inmediata.
(Bjork, 2004)	El inicio temprano de consumo de alcohol durante la adolescencia se relaciona con desempeño deficiente en paradigmas tipo DDT en la edad adulta.
(Crews & Boettiger, 2009)	Los alcohólicos abstinentes muestran reducción de la actividad de la corteza orbito-frontal (COF) en la toma de decisiones, lo cual está relacionado con la tendencia a elegir las opciones desventajosas en el IGT.
(Rose, Jones, Clarke, & Christiansen, 2014)	Sujetos sin trastorno por uso o abuso de alcohol, bajo los efectos agudos del alcohol tuvieron un pobre desempeño en el BART comparado con el grupo placebo.
(Wray, Simons, Dvorak, & Gaher, 2012)	Usuarios de alcohol activos muestran un pobre desempeño en tareas como el Iowa Gambling Task en comparación con los controles no consumidores de alcohol.

Al igual que en estos estudios en humanos presentados en la tabla anterior, en modelos animales también se han llevado a cabo estudios bajo la misma línea de estudio. Estos estudios tratan de determinar los efectos de sustancias adictivas sobre la conducta impulsiva y sus distintas manifestaciones. La mayoría de estos estudios han encontrado un efecto principal de estas sustancias sobre la impulsividad, alterando esta conducta en sujetos que fueron expuestos a sustancias adictivas con respecto a los controles.

A continuación se presenta la Tabla 4., donde se exponen algunos de los estudios que se han hecho para tratar de estudiar el efecto de algunas sustancias adictivas sobre la conducta impulsiva.

Tabla 4. Impulsividad y toma de riesgos en animales expuestos a drogas.

Autor	Droga	Paradigma	Resultado
(Mitchell M, Mendez I, Vokes C, Damborsky J & Winzer-Serhan, 2013)	Nicotina	DDT Risky decision Making Task.	El tratamiento con nicotina neonatal no produjo efectos significativamente diferentes en los niveles de impulsividad
(Navarra et al., 2008)	Metilfenidato	5 CSRTT	Disminución de los niveles de impulsividad.
(Simon, Mendez, & Setlow, 2007)	Cocaína	DDT	Aumento del nivel de impulsividad.
Muñoz-Villegas y Juárez, 2010.	Metilfenidato	Puente de transición	Disminución de los niveles de impulsividad.
(Mitchell, Vokes, Blankenship, Simon, & Setlow, 2011)	Diazepam	Risky decision Making Task.	Aumenta la toma de riesgos

Sin embargo, hasta aquí hemos visto como la mayoría de los estudios donde se investigan los efectos de las sustancias adictivas sobre el sistema nervioso central encuentran que estos efectos exacerban los niveles de impulsividad en sujetos humanos y animales, sin embargo, estos resultados llevan a plantearse las siguientes preguntas, ¿éstos sujetos ya eran impulsivos antes del consumo de las sustancias adictivas?, ¿será la impulsividad un rasgo pre-mórbido que facilite el consumo de sustancias con potencial adictivo?, ¿la impulsividad exagera el consumo de las sustancias adictivas y facilita la dependencia? Aunque son pocas las investigaciones orientadas a esta línea de estudio, la mayoría han encontrado que la impulsividad tiene un rol importante como un factor de vulnerabilidad en la conducta adictiva (Perry & Carroll, 2008; Winstanley, Olausson, Taylor, & Jentsch, 2012). Sin embargo, hasta el momento la mayoría de los estudios que se han llevado a cabo bajo esta línea de investigación han sido realizados con paradigmas de impulsividad de acción o de elección tipo DDT, pero hasta el momento no sabemos de estudios que se enfoquen en la *toma de riesgos*, como un factor de vulnerabilidad de trastornos por uso de sustancias.

A continuación se presenta la Tabla 5., donde se exponen algunos de los estudios que se han hecho para investigar si la impulsividad es un rasgo premórbido al abuso de sustancias adictivas.

Tabla 5. La impulsividad como rasgo premórbido del consumo de sustancias adictivas.

Autor	Prueba	Droga	Resultado
(Belin & Deroche-Gamonet, 2012)	The MultiSymptomatic Model of Addiction	Cocaína	Ratas clasificadas como “alta búsqueda de sensaciones” presentaron mayor uso de cocaína. Mientras que la “alta búsqueda de la novedad” muy parecida a la impulsividad, parece predisponer al consumo compulsivo de cocaína y mayor resistencia a la extinción.
(Broos, Diergaarde, Schoffemeer, Pattij, & De Vries, 2012)	DDT	Cocaína	Alta Impulsividad se correlacionó positivamente con alta resistencia a la extinción y con un incremento en la probabilidad de recaer en el consumo después de la abstinencia.
(Dalley et al., 2007)	5 CSRTT	cocaína	Altos niveles de impulsividad están asociados con mayor consumo de cocaína auto-administrada.
(Molander et al., 2011);	5 CSRTT Campo abierto Laberinto en cruz elevado	Cocaína Diazepam	El rasgo de impulsividad predice consumo y adicción a cocaína, pero no así rasgos como búsqueda de novedad (medido con campo abierto y laberinto en cruz).
(Anker, Perry, Gliddon, & Carroll, 2009)	DDT	Cocaína	Ratas que preferían la opción pequeña inmediata se auto administraron mayores cantidades de cocaína.
(Diergaarde, van Mourik, Pattij, Schoffemeer, & De Vries, 2012)	DDT	Alcohol Nicotina	Ratas clasificadas en el grupo de Alta impulsividad, no consumieron más alcohol que el grupo de baja impulsividad, pero si más nicotina.
(Stein et al., 2015)	DDT	Alcohol	No se encontraron diferencias en el consumo de alcohol entre los grupos de alta y baja impulsividad
(Schippers, Binnekade, Schoffemeer, Pattij, & De Vries, 2012)	DDT	Heroína	No se encontró relación entre altos niveles de impulsividad y la adquisición del consumo de heroína.

Como se puede observar en la tabla anterior, son pocos los estudios que abordan esta línea de investigación y los resultados son contradictorios entre sí. Así mismo, hasta este momento no sabemos de estudios donde se estudie la

relación entre la toma de riesgos como un rasgo premórbido y el consumo de sustancias adictivas.

2. Sustrato neural de la toma de riesgos

El *Iowa Gambling Task* (IGT) es una prueba ampliamente usada en la investigación básica y clínica de la *toma de riesgos*, que aunque fue diseñada para humanos actualmente sus parámetros han sido reproducidos por la mayoría de los paradigmas probabilísticos para medir la toma de riesgos en animales, lo cual ha permitido estudiar los mecanismos neurofisiológicos que participan en la *toma de riesgos*.

Un estudio en el cual se induce la depleción del triptófano (Trp) en ratas, por medio de una dieta disminuida en este aminoácido, redujo la síntesis de 5-HT y se encontró que la toma de riesgos era mayor (Koot et al., 2012). Otros estudios en humanos que no son congruentes con este, asocian mayor disponibilidad de 5-HT con la *toma de riesgos* y mencionan que el transportador de 5-HT (5-HTT) puede tener un rol clave en la *toma de riesgos*, por lo cual se estudió el gen que codifica esta proteína. Se encontró que los sujetos con el polimorfismo rs25531 del *alelo L de baja funcionalidad* muestran reducida expresión del gen 5-HTT, lo cual es asociado con la aumento de la disponibilidad de 5-HT (Miu et al., 2012), y mayor *toma de riesgos* en el IGT. Así mismo, un estudio en humanos donde se induce la delección génica (knockout) del 5HTT en ratas, se muestran conductas de *toma de riesgos* (Brunner & Hen, 1997). Los resultados de estos estudios, a pesar de ser contradictorios, parecen indicar que alteraciones en la neurotransmisión 5-HT puede tener un rol importante en el aumento de la toma de riesgos.

Otro neurotransmisor asociado con la toma de riesgos es la dopamina (DA) por su rol en las conductas reforzantes y motivadas. Un estudio que investigó el rol de los receptores D2/3 en el estriado ventral y dorsal de ratas, para elucidar el rol de ambas estructuras en la *toma de riesgos*, encontró que microinyecciones del fármaco quinpirole, un agonista de los receptores D2/3 en el estriado dorsal no afectó la *toma de riesgos*, sin embargo, en el estriado ventral disminuye la *toma de*

riesgos en el paradigma Risky Decision Making Task (Mitchell et al., 2014a; Simon et al., 2012). En este mismo sentido, otro estudio con humanos en el cual se utilizó la técnica Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para mostrar la densidad de uniones del receptor D2/3 en NAcc en sujetos evaluados en la prueba BART, encontró correlación significativa entre menor densidad de uniones de los receptores D2/D3 en el NAcc y conductas de alta toma de riesgos (Kohno et al., 2013). Estos resultados sugieren que animales con baja densidad o déficits en la activación de los receptores D2/3 en el estriado ventral podrían tener mayor vulnerabilidad a mostrar conductas de *toma de riesgos*.

Así mismo, también se han desarrollado estudios donde se estudia únicamente el rol del NAcc, en los cuales se apoya su participación en la toma de riesgos ya que al inactivar o lesionar el NAcc se produce aversión al riesgo, es decir, ratas que antes preferían las opciones desventajosas, posterior a la inactivación o lesión de dicha estructura cambian su preferencia por las opciones seguras o ventajosas (Cardinal, Pennicott, Sugathapala, Robbins, & Everitt, 2001). Así mismo, otra estructura que es parte del sistema DA de recompensa y que se ha asociado a la *toma de riesgos* es la corteza prefrontal (CPF). Un estudio reciente encuentran que después de administrar el agente neurotóxico ácido iboténico de manera bilateral en la corteza prefrontal medial (CFPm) en ratas de la cepa Sprague Dawley, aumenta gradualmente su elección por las opciones desventajosas en el paradigma Rat Gambling Task, por lo cual se atribuye un rol importante en la toma de riesgos a la CFPm (Paine, Asinof, Diehl, Frackman, & Leffler, 2013).

La mayoría de los estudios que se han llevado a cabo para investigar el sustrato neurofisiológico de la toma de riesgos muestran resultados contradictorios, por lo cual, aun no se sabe con certeza cuales son las estructuras relacionadas a esta conducta. Estas discrepancias podrían deberse a diferencias en la metodología, así como a los fármacos y dosis usados, sujetos, entre otras variables, por lo cual es importante seguir estudiando esta línea de investigación así como diseñar nuevos paradigmas que amplíen las manipulaciones conductuales.

2.1 Disociación entre el sustrato neural de la toma de riesgos con respecto a otras conductas impulsivas

Por otra parte, la mayoría de los estudios que tratan de investigar el sustrato neurofisiológico de la *toma de riesgos* se han centrado en sus diferencias con respecto a los sustratos neurofisiológicos de la *impulsividad de acción* y la *impulsividad de elección* tipo DDT. Esta última línea de investigación se enfoca en disociar el sustrato de dos tipos de impulsividad de elección: devaluación del reforzador por la demora en su entrega (DDT) y devaluación del reforzador por aumento de la probabilidad de no entregarse (PDT). Lo cual resulta interesante, ya que desde la neuropsicología ambos tipos de impulsividad (teóricamente) surgen de fallas en el mismo tipo de inhibición y son consideradas como manifestaciones de *impulsividad de elección*. Sin embargo, los siguientes estudios han encontrado diferencias entre sus sustratos neurofisiológicos, lo cual sugiere que estos rasgos pueden no estar asociados y que la presencia de uno no determina la del otro.

2.1.1 Disociación con respecto a la impulsividad de acción

Un estudio en el cual se estudia el rol del sistema monoaminérgico en la *toma de riesgos*, estudió el efecto del fármaco citalopram, inhibidor específico de la recaptura de 5 HT, atomoxetina inhibidor de NE y el fármaco GBR12909 inhibidor de la recaptura de DA, sobre el desempeño de ratas en el paradigma rat Gambling Task, que mide tanto la impulsividad motora como la *toma de riesgos*. Se encontró que la administración de cada droga individualmente no afectó significativamente la toma de riesgos pero al combinarlas sí se afecta el desempeño en la prueba. Casi todas las combinaciones cambiaron la elección de las opciones ventajosas por las opciones desventajosas, solamente la combinación de citalopram y atomoxetina (que no incluía la inhibición de recaptura de dopamina) disminuyó la impulsividad de acción (respuestas prematuras) pero no alteró la *toma de riesgos*. Por tanto, se sugiere que la impulsividad de acción y la *toma de riesgos* son conductas disociables en el nivel neurofarmacológico, y son mediadas por distintos sistemas de neurotransmisión (Baarendse & Vanderschuren, 2012). Al parecer la DA juega un rol importante tanto en la *toma de riesgos* como en la

impulsividad motora, al contrario de la noradrenalina y la 5-HT que parecen jugar un rol importante en la impulsividad motora pero no así en la *toma de riesgos*.

Otro estudio similar que ha investigado el efecto de tres inhibidores de la recaptura de dopamina: la d-anfetamina, el GBR12909 y el modafinilo sobre la *toma de riesgos* en ratones macho que son entrenados en el rat Gambling Task. Encontraron que durante la línea base todos los sujetos preferían las opciones ventajosas con respecto a las desventajosas. La administración de *d-anfetamina* aumentó la aversión al riesgo y no afectó la impulsividad de acción, esto parece indicar que la anfetamina hace que los sujetos se vuelvan hipersensibles al castigo, llevándolos a elegir en mayor medida la opción más segura, lo cual se puede deber, en parte, a los efectos ansiogénicos de la anfetamina en roedores. En contraste, GBR12909 y el modafinilo incrementaron modestamente la preferencia por las opciones desventajosas, también incrementaron la impulsividad de acción (respuestas prematuras) y la motivación (menor latencia para obtener la recompensa). Ambas drogas tienen un mecanismo de inhibición de DAT similar y producen efectos conductuales similares (Enkhuizen, Geyer, & Young, 2014), por lo cual es congruente con estudios donde se ha encontrado que sujetos con baja densidad de DAT o a los que se les administró antagonistas a DAT, muestran mayor *toma de riesgos*.

2.1.2 Disociación con respecto a la impulsividad de elección medida con DDT

Siguiendo con esta misma línea que destaca un rol importante del DAT en la *toma de riesgos*, se realizó un estudio en ratas macho wistar donde se investigó los efectos conductuales de la sobre-expresión o baja regulación de DAT en el núcleo Accumbens (NAcc) sobre la impulsividad de elección (medida con un paradigma tipo DDT), *la toma de riesgos* (medida con un paradigma probabilístico) y la *búsqueda de sensaciones* (medida con una cámara con dos compartimentos uno más oscuro que otro). A los animales se les indujo la potenciación o silenciación del gen DAT en el NAcc. Se encontró que el grupo control prefirió siempre los lugares novedosos, en contraste con los otros dos grupos, tanto potenciado como silenciado de DAT, mostraron menor *búsqueda de la novedad*, posiblemente por la

disminución de la motivación debido a los procedimientos en NAcc. En la prueba de impulsividad de elección (DDT) los dos grupos experimentales tuvieron mayor preferencia por las recompensas pequeñas inmediatas, lo cual indica mayor impulsividad. Sin embargo, en la prueba de *toma de riesgos*, solamente el grupo con potenciación del gen DAT mostró mayor cantidad de elecciones desventajosas, por lo cual se consideró que era el grupo con mayor *toma de riesgos*. Estos resultados sugieren que sobre-expresión de DAT en el NAcc conduce al fenotipo de propensión a impulsividad y toma de riesgo. Y la reducción de DAT en el NAcc pueden conducir a la vulnerabilidad de presentar rasgos de impulsividad (DD) pero no de *toma de riesgos* (Adriani et al., 2009). Estos resultados son contradictorios a los encontrados en otros estudios donde se ha encontrado que menor densidad de receptores DAT en el NAcc podría favorecer la presencia de *toma de riesgos*, por lo cual el rol de DAT en la toma de riesgos aun no es totalmente comprendido.

Por otra parte, se han llevado a cabo una gran cantidad de estudios en los cuales se investigan las regiones de la corteza que juegan un rol importante en la toma de riesgos y en la impulsividad. Algunos estudios en humanos han encontrado que distintas áreas de la CPF tienen un rol principal en *la toma de riesgos*, como la corteza orbitofrontal (COF) y la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) (A. Bechara et al., 2000; Ishii et al., 2012; Zeeb, Floresco, & Winstanley, 2010). En esta misma línea, un estudio (St. Onge & Floresco, 2010) que evaluó a ratas el desempeño en dos pruebas, una tipo DDT y otras de tipo PDT en asociación a la inactivación de la corteza insular anterior (CIA) y COF. Se encontró que la inactivación de la CIA disminuyó la preferencia de riesgo mientras que la inactivación de COF incrementó la toma de riesgos. En la prueba tipo DDT no se observaron efectos por la inactivación de la CIA y COF. Por otro lado, estos resultados sugieren que la CIA y la COF son importantes para la toma de riesgos, pero no así, cuando la toma de decisiones se basa en la evaluación de la recompensa bajo condiciones que no implican riesgo.

Los resultados de todos los estudios anteriores, sugieren que la toma de riesgos y la impulsividad son rasgos dissociables y que si bien parecen compartir algunas partes de sus sustratos neurales, cada conducta implica la participación de áreas y estructuras neurales diferentes. Con esta evidencia, es necesario realizar más estudios donde se pueda dilucidar que conducta representa una mayor vulnerabilidad del consumo de sustancias adictivas, y a su vez determinar por medio de que circuito neural se da esta diferencia.

3. Preadolescencia y adolescencia

El Trastorno por déficit de atención con Hiperactividad (TDAH) es uno de los principales trastornos psiquiátricos que se caracterizan por la presencia de impulsividad. El TDAH es el trastorno más frecuente durante la infancia y la adolescencia (Martínez-León, 2006) y en los últimos años, han surgido muchas investigaciones que asocian el TDAH con trastornos adictivos y mencionan que en sujetos adictos hay una prevalencia de TDAH del 24% (Pedrero Pérez et al., 2009).

Por lo anterior, el estudio de la impulsividad por medio de modelos animales durante etapas iniciales de la vida, como la prepubertad, podrían ayudar a conocer el sustrato neurofisiológico que subyace a trastornos adictivos y aportar conocimiento que ayude a mejorar los tratamientos existentes. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la mayoría de los paradigmas diseñados para medir impulsividad son muy complejos y a los animales les lleva mucho tiempo de entrenamiento aprender la prueba, por lo cual, las etapas críticas para el estudio de este trastorno es un factor que dificulta su estudio en modelos animales.

3.1 Adolescencia en roedores

La prepubertad o también llamada adolescencia temprana en ratas, inicia desde el día 21 de edad postnatal y abarca hasta el día 34, aun no hay cambios hormonales y se caracteriza por una conducta de juego y de filiación. Esta etapa es homóloga a la edad infantil en humanos en la cual se presentan trastornos como el TDAH. Por lo cual, es importante que la impulsividad sea medida en esta

etapa en modelos animales de intentan estudiar el TDAH o rasgos conductuales que caracterizan a este trastorno (Romer, 2010).

La pubertad o adolescencia media en ratas, inicia el día 34 y acaba aproximadamente el día 46 de edad postnatal, las conductas de juego cambian por conductas más agresivas y competitivas que llevan al establecimiento de jerarquías sociales y a relaciones de dominancia y subordinación. El hipotálamo inicia la síntesis de la hormona liberadora de gonadotropinas (gonadotropinas son la hormona luteinizante y la folículo estimulante), y se ha propuesto que es el neuropéptido Y la sustancias que controla la secreción de gonadotropinas, por su incremento en el hipotálamo durante el periodo previo inmediato al inicio de la pubertad, la mayoría de los eventos neuroendocrinos asociados con la pubertad son precedidos por un incremento en la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (HLG), lo cual da lugar al aumento de la secreción de las gonadotropinas que influyen en el crecimiento y maduración de los testículos y ovarios.

La adolescencia tardía en ratas inicia el día 46 y termina aproximadamente el día 60 de edad postnatal. En las hembras la liberación de la hormona luteinizante, inicia una cascada de eventos que culmina con el surgimiento y acción en la primera ovulación, el crecimiento y maduración de los ovarios, la secreción de estrógenos, progesterona y testosterona, el aumento de receptores a estas hormonas en el sistema límbico (cambios transcripcionales), entre otros. En los machos las gonadotropinas tienen su efecto sobre testículos y la hormona principal es la testosterona (Neil, 1994). Una vez que las hormonas sexuales se han secretado por acción previa de las gonadotropinas activan distintos neurocircuitos límbicos, iniciando el desarrollo de la conducta sexual, motivación sexual y la expresión de conductas copuladoras, entre otras (Paper, 2011).

3.2 Hipótesis de la maduración dual del cerebro adolescente

Se sabe que la CPF es el sustrato neural del control inhibitorio, proceso supervisor de alto orden que permite inhibir respuestas inapropiadas, adaptando la conducta al contexto, sin embargo, la CPF es de las últimas áreas del cerebro en madurar

(aproximadamente a los 24 años termina su maduración, Strang et al., 2013); así mismo, el estriado es una estructura que tiene una maduración temprana por el efecto de las hormonas gonadales y es considerado el sustrato neural de la motivación y procesos que permiten atribuir el valor a los estímulos recompensantes (Strang, Chein, & Steinberg, 2013; Naneix, Marchand, Di Scala, Pape, & Coutureau, 2012), estos procesos de maduración, parecen inducir al aumento de conductas impulsivas y *toma de riesgos* durante la adolescencia.

Algunos estudios han comparado la actividad cerebral entre adolescentes y adultos durante las interacciones sociales y la toma de decisiones, y encuentran menor actividad en la corteza prefrontal de los adolescentes, así como, mayor activación de áreas del sistema límbico, en comparación con los adultos, los autores sugieren que los adolescentes interaccionan y toman decisiones basados en sus emociones, lo cual los hace propensos a participar en situaciones de riesgo, ser impulsivos y buscar situaciones novedosas, (Casey et al., 2008), otros han encontrado que la actividad del NAcc de los adolescentes aumenta cuando tienen oportunidad de conseguir algo que desean (Arain et al., 2013) y que tienen menos materia blanca (mielina) en el lóbulo frontal comparado con los adultos (Galvan, Hare, Voss, Glover, & Casey, 2007). Estos resultados sugiere que debido a estos cambios, los adolescentes muestran mayores niveles de estimulación, así como bajo control sobre su motivación lo cual los conduce a tomar decisiones más arriesgadas e impulsivas (Luciana, Wahlstrom, Porter, & Collins, 2013).

Así mismo, existe evidencia neuroquímica que sugiere que los circuitos de neurotransmisión glutamatérgica se crean durante la vida prenatal y postnatal inmediata, mientras que la neurotransmisión del Ácido Gamma-Amino-Butírico (GABA) de la corteza prefrontal, se encuentra en desarrollo durante la adolescencia. Estos datos sugiere que el desarrollo tardío de la neurotransmisión GABAérgica podría ser determinante en la excitación neuroconductual, incluyendo la euforia y la toma de riesgos que experimentan los adolescentes (Arain et al., 2013).

En la misma línea, estudios han mostrado que poco antes de la pubertad hay un aumento del crecimiento neuronal, similar al que ocurre durante los primeros años postnatales y consiste en el engrosamiento de la materia gris. Seguido de la proliferación neuronal, el cerebro entra en una etapa de “reconexión” o creación de nuevas sinapsis” desde el inicio de la pubertad hasta el final de la adolescencia, especialmente en la corteza prefrontal. Este proceso es completado por la poda sináptica y la mielinización que se da en los años tardíos de la adolescencia; es considerado en general como un proceso funcional ya que se incrementa la rápida conducción de los impulsos a través de los neurocircuitos de regiones específicas del cerebro (Chambers, Taylor, & Potenza, 2003; Selemon, 2013).

Sin embargo, precisamente por este cúmulo de procesos de plasticidad que ocurren en el cerebro del adolescente, empezar a consumir sustancias adictivas en esta etapa representa mayor vulnerabilidad a la sensibilidad de estas sustancias, y aunado a la temprana activación de estructuras límbicas, se favorece la vulnerabilidad a desarrollar trastornos adictivos en edades posteriores, así como a recaídas durante los periodos de abstinencia (Bernheim, Halfon, & Boutrel, 2013; Chambers, Taylor, & Potenza, 2003). Por lo anterior, es importante desarrollar más estudios en modelos animales donde se investigue el efecto, tanto en aspectos conductuales como neurofisiológicos, de consumir sustancias adictivas en edades tempranas sobre la vulnerabilidad de desarrollar conductas adictivas en la edad adulta.

4. Alcohol

El cerebro es uno de los principales órganos diana del alcohol; después de la llegada de éste al estómago, es absorbido en el duodeno por el sistema porta, un sistema especializado en la absorción de nutrientes y otros componentes de la comida y la bebida que envía el alcohol al hígado para ser degradado por medio de dos reacciones principales: En un primer momento es degradado por la enzima alcohol deshidrogenasa y convertido en acetaldehído; y en una segunda reacción mediada por la enzima aldehído deshidrogenasa es convertido en acetato. Sin embargo, la actividad de esta enzima es limitada por su cofactor NAD. Así, la

alcohol deshidrogenasa se satura rápido y la velocidad de metabolismo del etanol se reduce (ya no se metaboliza) pasando directamente al torrente sanguíneo, por lo cual la velocidad a la cual el etanol es consumido es más importante que la cantidad consumida. Una vez en el torrente sanguíneo, el alcohol atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, debido a la naturaleza liposoluble e hidrosoluble de su molécula (Ayesta & Oria, 2002).

El etanol ejerce sus efectos reforzadores sobre el sistema nervioso central por medio de su acción sobre el sistema opioide y las interacciones de éste con el sistema dopaminérgico, ya que se sabe que el alcohol libera beta-endorfinas desde las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo y a su vez estas proyectan a regiones como el ATV y el NAcc, estructuras que forman parte del sistema dopaminérgico mesolímbico cortical y del sistema de recompensa, La acción de las beta-endorfinas es inhibir la actividad de las interneuronas GABAérgicas cuya función es inhibir a las neuronas dopaminérgicas del ATV que son las neuronas responsables de la liberación tónica de DA. Lo cual incrementa su liberación en las terminales que proyectan hacia NAcc y CPF. Por otra parte, la acción directa de las beta-endorfinas sobre los receptores opioides, mu, delta y kappa y sobre estructuras del sistema de recompensa como el Nacc, podría estar favoreciendo sus efectos reforzadores sobre el SNC (Tomasi, 2007).

Los principales efectos del alcohol se pueden dividir según el tipo de consumo: *Efectos agudos*: El etanol potencia la acción del GABA favoreciendo el flujo de cloro en el receptor GABAA inducido por GABA, disminuye el flujo de Ca^{2+} a través de los canales NMDA de glutamato, el cual es un canal catiónico permeable a Na^{+} , K^{+} y Ca^{2+} . Ambos efectos son responsables del efecto depresor del etanol sobre el sistema nervioso central. *Efectos crónicos*: La hipofunción de GABA_A, causada por la sobre regulación de la subunidad alfa-6, posiblemente aumenta la densidad de receptores NMDA, lo cual produce disminución en los efectos del etanol (Ayesta & Oria, 2002). Estos cambios dan lugar a la hiperexcitabilidad que se ve en la abstinencia alcohólica. Actualmente se piensa que este aumento del flujo intracelular de calcio que se produce en la abstinencia, es una de las

principales causas de la pérdida de memoria y de apoptosis causada por el etanol (Noori, Spanagel, & Hansson, 2012). El aumento del flujo de calcio ha sido reportado como el principal factor de toxicidad cerebral como consecuencia del abuso crónico de alcohol y es asociado con cambios que disminuyen la densidad de las neuronas y de la glía, en la CPF, principalmente en corteza orbitofrontal, , por lo cual, el consumo crónico de alcohol está asociado a alteraciones de los procesos inhibitorios, dado que de esta estructura subyace el control inhibitorio. (F T Crews et al., 2000).

Estudios que investigan los efectos neurotóxicos del alcohol, encuentran relación entre el consumo crónico de alcohol y la disminución de la densidad neuronal, en especial en CPF. Así mismo, otros estudios han encontrado que la reducción de la actividad de la corteza orbitofrontal (COF) en alcohólicos abstinentes es asociada con la tendencia a elegir la recompensa inmediata sobre la demorada, impulsividad de elección, indicando que disfunciones en la COF puede contribuir a presentar conductas impulsivas (Crews & Boettiger, 2009). Aun conociendo estos efectos del alcohol, está reportado que una de las primeras sustancias con las que los adolescentes entran en contacto a una menor edad es el alcohol y por ser una droga legal es de fácil acceso. Sin embargo, no hay muchos estudios que asocien el consumo de alcohol a situaciones de riesgo en modelos animales, así como estudios que investiguen los efectos del consumo de alcohol en sujetos adolescentes sobre el consumo de alcohol en la edad adulta, ya que un factor determinante pudiera ser la plasticidad del cerebro adolescente y esto tenga repercusión en el consumo durante edad adulta.

5. Eje Hipotálamo-Hipofisiario-Adrenal (HHA)

Se ha descrito que no solamente rasgos pre-mórbidos como la impulsividad podrían ser factores de vulnerabilidad que exacerben el consumo de sustancias adictivas, sino también se ha encontrado que otros factores como alteraciones en la activación del eje HHA pueden ser factores de vulnerabilidad que conlleven a mayores consumos de sustancias con potencial adictivo. Ya que se ha visto que el estrés sensibiliza el sistema de recompensa, lo cual se asocia con vulnerabilidad a trastornos por uso y abuso de sustancias adictivas (Lijffijt et al 2014). A continuación se presenta la Tabla 6., de algunos estudios donde se muestran alteraciones en la actividad del eje HHA y su relación con el consumo de sustancias adictivas:

Tabla 6. Alteraciones del eje HHA en asociación al consumo de drogas.

AUTOR	HALLAZGOS
(Redolat, Pérez-Martínez, Carrasco, & Mesa, 2009)	Se encontró que ratas con mayores niveles de respuesta conductual y neuroendocrina al estrés (altos respondedores, HR), adquirirían más rápidamente la autoadministración de psicoestimulantes en comparación con los sujetos bajos respondedores (LR).
(Steketee & Goeders, 2002)	Manipulaciones farmacológicas hechos con antagonistas de receptores CRH aumentaron los niveles de corticosterona en ratas, resultaron en elevados consumos de cocaína autoadministrada.
(Covington & Miczek, 2001)	En ratas macho estresadas al exponerla a otra rata macho agresiva, encontraron incremento en la auto-administración de anfetaminas.
(Ramsey & Van Ree, 1993)	Al exponer a ratas a exposiciones repetidas a electroshocks mientras que se exponía a otras como testigo de los electroshock, se encontró que las ratas testigo tuvieron un consumo mayor de cocaína en comparación con aquellas que recibieron el electroshock.
(Hausknecht, Haj-Dahmane, & Shen, 2013)	Se encontró que en ratas que recibieron un tratamiento prenatal de estrés por restricción, tienen una sensibilidad incrementada a la auto-administración de estimulantes en comparación con las ratas que no recibieron estrés prenatal.
(Deroche et al., 1992)	Ratas que tenían la glándula adrenal intacta que fueron expuestas a estrés por restricción del movimiento, presentaron mayor sensibilidad a los efectos motores de las anfetaminas y también tuvieron un mayor consumo de morfina en comparación con el grupo al que le fue removida la glándula adrenal.
(Anker & Carroll, 2011)	Ratas que fueron inyectadas con Yohimbina, un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa 2, mostraron mayor vulnerabilidad al restablecimiento del consumo de cocaína en comparación con los animales que no recibieron Yohimbina.

Los resultados encontrados bajo esta línea de investigación resultan relevantes ya que sugieren que no solo rasgos como la impulsividad, pueden representar factores de vulnerabilidad en el uso de sustancias adictivas, sino también otros marcadores biológicos o interacciones con el ambiente pueden jugar un rol importante en la vulnerabilidad al uso de sustancias adictivas, como por ejemplo alteraciones en el eje HHA. Sin embargo, aún no se conoce si ambos tipos de factores, tanto alteraciones en el HHA y conductas impulsivas, al presentarse juntos pueden tener un efecto sumatorio en el consumo y exacerbarlo aún más; o bien, son dos entidades diferentes que no son sumatorias. Hasta el momento no se han encontrado estudios donde se aborden los efectos sumatorios de la impulsividad y la sobre activación del eje HHA.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se sabe que la impulsividad está asociada a algunos trastornos de conducta como son el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno bipolar, los trastornos de la conducta alimentaria y las conductas adictivas como el juego patológico y el abuso de sustancias, entre otros.

Diversos estudios se enfocan en la relación entre el consumo de sustancias con potencial adictivo y la impulsividad; sin embargo, no hay datos definitivos que indiquen si la impulsividad es un rasgo pre-mórbido que ocasiona que los sujetos sean proclives al consumo de estas sustancias, o si su consumo es el factor que exagera los niveles de impulsividad en los sujetos, dado sus efectos en el sistema nervioso central. En los humanos, es difícil conocer si los sujetos que abusan de sustancias adictivas tuvieron rasgos de impulsividad previos a su consumo, por tanto, se han utilizado diversos modelos animales que permiten estudiar este problema. Sin embargo, los resultados de estos estudios aun no son consistentes.

Así mismo, la mayoría de los trastornos por uso o abuso de sustancias adictivas inician durante la adolescencia, y el abuso de sustancias en edades tempranas es usualmente asociado con dependencia durante la edad adulta. Sin embargo, hasta el momento los paradigmas de modelos animales diseñados para medir impulsividad son muy complejos (para los animales) y sobrepasan la edad crítica para medir la impulsividad.

Se sabe que a mayor impulsividad se muestra menor control inhibitorio para involucrarse en situaciones de riesgo y en muchas ocasiones el inicio en el consumo de sustancias con potencial adictivo entre los adolescentes está asociado a situaciones de riesgo. Desde este punto de vista, tomar la decisión de involucrarse en este tipo de conductas (consumir una sustancia) apoyaría que la impulsividad puede ser un rasgo pre-mórbido que facilite el consumo de sustancias con potencial adictivo.

Con respecto a los estudios que han utilizado modelos animales para estudiar esta relación, son pocos los que han utilizado pruebas específicas que midan la toma de riesgos y que además lo hagan durante la prepubertad, así mismo, no se ha encontrado evidencia del uso de estrategias donde los animales sean expuestos a la droga en asociación a una situación de riesgo, factor que podría ser determinante en la etapa de adquisición del consumo de sustancias recompensantes.

Con esta base, el presente estudio pretende analizar la relación entre el grado de impulsividad medida a través de la toma de riesgos durante la preadolescencia, y el consumo de alcohol durante la adolescencia y la edad adulta, cuya exposición inicial también esté asociada o no a una situación de riesgo.

Así, consideramos que los datos de este estudio ayudarán a entender mejor la relación entre toma de riesgos y consumo de sustancias recompensantes durante la adolescencia y la edad adulta.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar si la impulsividad asociada a la toma de riesgos facilita el consumo de alcohol sobre todo si la exposición inicial a su consumo ha ocurrido bajo una situación de riesgo.

Objetivos específicos

Determinar la variabilidad en el rasgo de toma de riesgos en ratas prepúberes.

Determinar la relación entre la toma de riesgos y el consumo de alcohol.

Determinar si la exposición de alcohol asociada a una situación de riesgo durante la etapa de adquisición facilita su consumo posterior.

HIPÓTESIS

Hipótesis general

La impulsividad asociada a la toma de riesgos facilitará la adquisición del consumo de alcohol y este último será exacerbado cuando las primeras exposiciones al alcohol se presenten en una situación de riesgo.

Hipótesis específicas

Se presentarán diferencias individuales en la toma de riesgos durante la prepubertad.

Las ratas que sean clasificadas por su mayor toma de riesgos presentarán mayor consumo de alcohol.

La exposición inicial al alcohol en presencia o ausencia de una situación de riesgo, tendrá efectos diferentes sobre el consumo de alcohol.

VARIABLES

Variables independientes

Nivel de impulsividad medida a través de la toma de riesgos en las ratas.

Exposición al alcohol más sacarosa en ausencia o presencia a una situación de riesgo durante la fase de adquisición.

Variables dependientes

Consumo de alcohol más sacarosa

Consumo de una solución azucarada.

METODOLOGÍA

1. Pruebas de conductas intervinientes:

Período de habituación (3 días): Después del destete, día 21 (EPN), las ratas serán mantenidas en grupos de 3 a 4 sujetos en jaulas colectivas con alimento y agua a libre demanda.

1.1 Campo abierto (Actividad motora)

La prueba *campo abierto* se llevó a cabo con el fin de medir la actividad motora como variable de control, dado que en algunos trastornos de conducta la hiperactividad está asociada a la impulsividad, por lo tanto, es de nuestro interés saber si en este experimento de toma de riesgos se presenta una situación similar. Se realizarán 2 evaluaciones en días sucesivos iniciando el día 24 EPN. El dispositivo denominado *campo abierto* tiene un perímetro de 60 por 60 cm., es cuadrado y cercado por una pared periférica de 25 cm. de altura. Se colocó a la rata en el centro del campo abierto y se cuantificó su recorrido a través de los cuadrantes centrales y los periféricos, de igual forma se realizó el conteo de las exploraciones en posición bípeda (conductas exploratorias) realizados por la rata a lo largo de la prueba. El registro se realizó durante 10 min, discriminando entre la actividad de los primeros cinco y los segundos cinco minutos.

1.2 Laberinto en cruz elevado (Prueba de ansiedad)

Utilizamos esta prueba ya que el paradigma "*punto de transición*" con el cual medimos la *toma de riesgos* es un dispositivo elevado (60 cm del piso) y la prueba de ansiedad "*laberinto en cruz elevado*" también lo es en dos de sus brazos, por tanto, medir esta conducta como una variable de control nos sirve para poder discriminar si la conducta de los sujetos se debe a variaciones en los niveles de ansiedad o bien a la toma de riesgos. Por lo tanto, fue necesario discernir si las diferencias obtenidas se deben a una alteración en los niveles de ansiedad o cambios en la toma de riesgos. El dispositivo *laberinto en cruz elevado* consta de 4 brazos que forman una cruz a una altura de 60 cm. Cada brazo tiene un largo de

50 cm. y el ancho es de 10 cm. Dos de los brazos opuestos están cerrados con paneles oscuros de acrílico de 50 cm. de largo, por 50 cm. de alto, con un solo acceso por la parte central, es decir por la intersección central de los 4 brazos. Los dos brazos opuestos restantes están totalmente abiertos en toda su superficie. Los 4 brazos se unen en la parte central con un ángulo de 90° en relación al brazo adyacente. La prueba se realizó el día 26 EPN, al día siguiente de la última evaluación de la actividad motriz. Al comenzar la sesión, las ratas fueron colocadas en el centro del laberinto con la cabeza de la rata orientada hacia uno de los brazos abiertos. Se evaluó el tiempo de permanencia en brazos cerrados y en brazos abiertos así como el número de cruces hacia brazos abiertos o cerrados y el número de veces que presentaron la conducta exploratoria (erguirse en los cuartos traseros) durante 5 minutos.

Después de la prueba de ansiedad se privó a los sujetos a partir de las 18:00 hrs. A las 10:00 hrs. del día siguiente (27 EPN), los sujetos fueron abastecidos con 900 mg/sujeto de pellas de 45 mg. (20 pellas/sujeto) con el fin de que se habitúen al sabor. Una vez consumido se les abasteció con alimento estándar 3.5-4.5 g/sujeto de acuerdo al peso del sujeto. Al día siguiente se inició la fase de moldeamiento para la prueba de *toma de riesgos*.

2. Prueba de toma de riesgos

2.1 Moldeamiento

A los 28 días de EPN, se colocó a los animales en la plataforma izquierda del dispositivo denominado *punte de transición* con el puente de 3 cm. Se moldeó a los sujetos por aproximaciones sucesivas hasta que el sujeto aprendió que existe un reforzador (1 pella de 45 mg) en cada plataforma después de cruzar el puente. El criterio para considerar que el sujeto ha aprendido la prueba es de 30 cruces sucesivos en dos días consecutivos con consumo de pellas. Todos los días de moldeamiento los sujetos estuvieron bajo condiciones de privación con un abasto de entre 3.5 y 6 g/sujeto de pellas estándar (con base en su peso corporal), las cuales fueron colocadas entre 1.5 y dos horas posteriores a la finalización de la prueba de cada día. Durante todas las fases de evaluación de la *toma de riesgos*,

las ratas estuvieron bajo la condición de privación antes descrita cuidando de mantener un peso corporal no menor al 85% de acuerdo a su edad. Esta fase tuvo una duración de 3 a 4 días.

2.2 Evaluación de la toma de riesgos

Al día siguiente de haber cumplido el criterio de adquisición (aprox. a los 32 EPN), se colocó a la rata en la plataforma izquierda (seleccionada como plataforma de inicio para todas las ratas) habiendo colocado previamente el puente de 2 cm de ancho en lugar del de 3 cm usado en la fase de moldeamiento. En este puente de 2 cm se le permitieron 33 traslados, lo cual constituye la prueba de toma de riesgos ante un ancho menor y novedoso que representa mayor riesgo en esta primera sesión de prueba. El segundo día de prueba se procedió como en el día anterior, pero esta vez con el puente de 1 cm y también se le permitieron 33 traslados. El tercer día de prueba se inició con el ancho de puente de 0.5 cm., y se le permitió realizar 33 traslados. Finalmente, el cuarto día, se inició con el puente de 0.25 y se le permitió a la rata un máximo de 33 traslados.

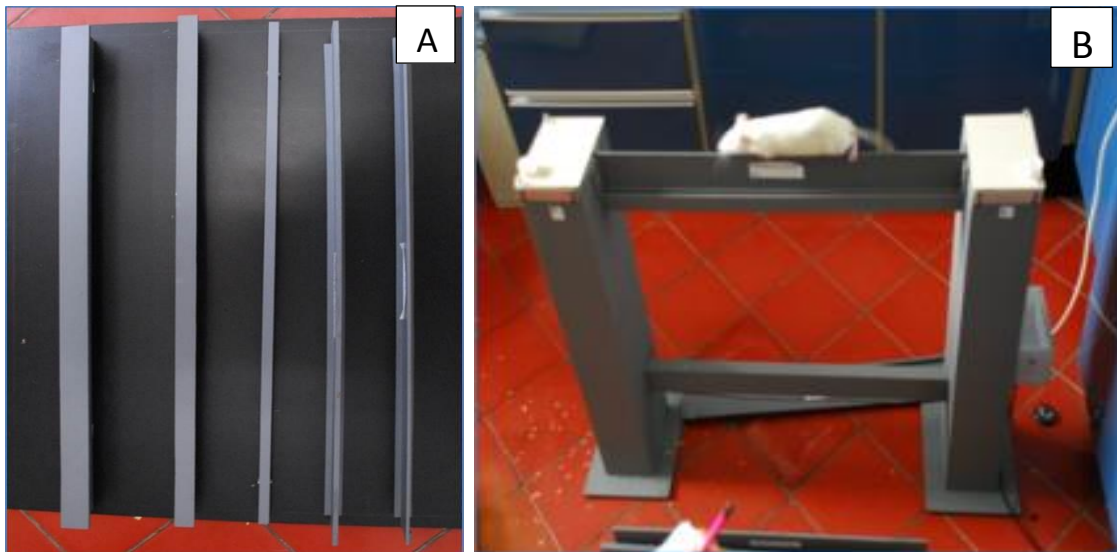


Imagen 2. Fotografías de la prueba de toma de riesgos en el paradigma Puente de transición. La imagen A muestra los puentes intercambiables, el de extrema izquierda es el puente de 3 cm, con el cual se entrenó a los animales; el puente de extrema derecha es el de 0.25 cm de ancho, el cual representa el

mayor riesgo para lo animales. La imagen B, muestra la ejecución de un animal durante el traslado sobre el puente.

Se registró el siguiente parámetro en esta prueba:

- Tiempo promedio de traslado por el puente (2, 1, 0.5 y 0.25 cm). Está definido por el promedio de todos los tiempos de traslado durante la prueba.

La prueba finalizó cuando el sujeto completó 33 traslados en el puente de 0.25 cm.

2.3 Criterio de clasificación

Para cada ancho de puente se tomó la mediana como línea de corte. Las ratas clasificadas debían de ser consistentes en sus tiempos de ejecución al menos en los 2 puentes de mayor riesgo (0.5 y 0.25 cm), es decir, que en ambos puentes hubiesen estado clasificadas dentro del mismo grupo.

3. Exposición de alcohol asociada a una situación de riesgo (protocolo 1)

- a) El día que terminó la prueba de *toma de riesgos* se les dio alimento a libre demanda y se les privó de agua a partir de las 17:00 hrs de ese mismo día.
- b) Al día siguiente a las 11:00 hrs (aprox. A los 37 EPN) se colocó a la rata en el mismo dispositivo. Se colocó el puente de 1 cm de ancho, pero en esta sesión se reforzó cada traslado con 0.15 ml de la solución de sacarosa 5% w/v más etanol al 5% v/v. Después de 33 ensayos (traslados) se suspendió la sesión y se regresó a la rata a su caja habitación y se le abasteció con agua natural 1 hora después de haber completado la prueba de este día; a las 17:00 hrs de este mismo día nuevamente se le quitó el contenedor de agua.
- c) Al siguiente día (aprox. A los 38 DP) se les probó con el protocolo de la Figura 25 (anexos) con el mismo puente de 1 cm hasta completar 33 traslados, o bien antes, con base en los criterios estipulados para suspender la prueba. El reforzador en ésta y las siguientes dos fases no fue continuo totalmente y la dosis del reforzador se incrementó de 0,15 a 0.2 ml de tal manera que al final bebieron 4 ml de la solución. Una hora después de haber suspendido la prueba, se les abasteció de agua a libre demanda y nuevamente se les restringió de líquidos a partir de las 17:00.

- d) Durante los siguientes dos días se evaluaron con el mismo protocolo de la Figura 25, pero ahora iniciando con el ancho de puente de 0.5 cm hasta completar 33 traslados. Una hora después de haber suspendido la prueba, se les abasteció de agua a libre demanda y nuevamente se les restringió de líquidos a partir de las 17:00.
- e) Durante los siguientes 2 días se probó a los animales con el mismo protocolo de la Figura 25, pero con el ancho de puente de 0.25 cm hasta completar 33 traslados. Al final de estos 2 días de prueba, se separó a los animales en jaulas individuales con alimento y agua a libre demanda. Al terminar esta fase los animales tenían aproximadamente 42 días EPN.

4. Exposición de alcohol sin asociación a situación de riesgo (protocolo 2)

- a) El día que terminó la prueba de toma de riesgos, se les dio agua y alimento a libre demanda y se privaron de agua a partir de las 17: 00 hrs.
- b) Al día siguiente, a las 11:00 hrs (aprox. A los 37 DP) las ratas se separaron en cajas individuales temporalmente por 30 min, se les colocó un bebedero con 4.95 ml (cantidad de solución correspondiente a los reforzadores al que tuvieron acceso las ratas que pasaron por el protocolo 1 ese mismo día) de solución de sacarosa 5% w/v y etanol 5% v/v, sin disponibilidad de alimento. Al terminar la media hora de acceso a la solución, las ratas fueron regresadas a las cajas colectivas con acceso al alimento a libre demanda. Una hora y media después del acceso a la solución de alcohol, se colocó un bebedero de agua a libre demanda, el mismo que fue retirado a las 17:00 h.
- c) Durante los 5 días subsiguientes, a las 11:00 hrs. fueron separadas nuevamente en cajas individuales temporalmente (30 min), se colocó un bebedero con 4.0 ml de la misma solución (correspondiente a la cantidad de solución que obtuvieron las ratas del grupo del protocolo con riesgo en sus pruebas sucesivas de 5 días bajo el protocolo de la Figura 25). Al término de cada día, los animales se regresaron a sus cajas en grupo con alimento a libre demanda. Una hora y media después se les colocó un

bebedero con agua, el mismo que fue retirado nuevamente a las 17:00 h. Al término del sexto día, los animales se separaron en jaulas individuales con alimento y agua a libre demanda.

- d) Al terminar esta fase los animales tenían aproximadamente 42 días de EPN.
- e) A partir del término de esta fase los animales de este grupo recibieron un trato idéntico descrito en las fases comunes a ambos grupos que a continuación se describe.

5. Exposición a dos botellas: solución de etoh 5% + sacarosa al 5%; y solución de sacarosa al 5%

- a) La siguiente fase es igual en los dos grupos expuestos al alcohol con y sin riesgo.
- b) A las 72 horas de haber terminado la fase anterior, se colocaron dos bebederos (alrededor del medio día) con soluciones diferentes, uno con agua y sacarosa al 5% w/v y otro con agua, sacarosa al 5% w/v y Etanol 5% v/v; además de alimento a libre demanda (medido). Estas soluciones permanecieron a libre demanda por 24 horas cada tercer día y se midió su consumo de la primera hora y de las 24 totales. Este protocolo se repitió hasta completar 8 días de acceso.
- c) Cada tercer día, durante los días sin acceso a las soluciones (sacarosa y sacarosa+etanol) las ratas tuvieron libre acceso a alimento y agua natural, y sus consumos fueron medidos.
- d) Completada esta fase, los animales se mantuvieron continuamente a libre demanda de alimento y agua natural.
- e) A las 72 horas después de haber terminado esta fase se realizó de nuevo la prueba de ansiedad (Aprox. A los 64 EPN)
- f) Al día siguiente de la prueba de ansiedad, se realizó nuevamente la prueba de campo abierto por 10 min en dos días consecutivos, discriminando la actividad y las conductas exploratorias de los primeros 5 y los segundos 5 min de la prueba.

- g) A los 80 días de edad los sujetos fueron expuestos de nuevo a esta fase. Tuvieron acceso a dos bebederos uno sacarosa al 5% w/v y otro con sacarosa 5% w/v + Etanol 5% v/v. Estas soluciones permanecieron a libre demanda por 24 horas cada tercer día y se midió su consumo de la primera hora y de las 24 totales. Este protocolo se repitió hasta completar 8 días de acceso al protocolo de exposición simultánea a ambas soluciones. Cada tercer día, durante los días sin acceso a las soluciones las ratas tuvieron libre acceso a alimento y agua, y sus consumos fueron medidos.
- h) Completada esta fase, los animales fueron sacrificados.

Tabla 7. Cronograma de actividades.

DÍA DE EPN	PROCEDIMIENTO
21	Destete, se colocaron en grupo de 3-4 sujetos.
22-23	Habitación al bioterio interno del laboratorio
24 y 25	Evaluación de la actividad motora en la preadolescencia
26	Evaluación de la ansiedad en la preadolescencia
27	Familiarización con las pellas de 45 mg.
28-30 aprox.	Moldeamiento en el <i>Puente de transición</i>
31-34 aprox.	Prueba de toma de riesgos
35-42 aprox.	Primera exposición al alcohol con riesgo (lo beben por primera vez en el puente) Primera exposición al alcohol sin riesgo (lo beben por primera vez en la jaula)
43-45 aprox.	Son colocados en jaulas individuales y se permiten 3 días de habitación a la nueva condición
45-59 aprox.	Consumo libre a dos botellas de solución en la edad juvenil: 1. Agua con sacarosa al 5% 2. Agua con sacarosa al 5% y alcohol 5%
60-62 aprox.	72 horas sin manipulación experimental
62 aprox.	Evaluación de la ansiedad
63-64 aprox.	Evaluación de la actividad motora
65-80 aprox.	Periodo sin procedimientos, se espera que cumplan 80 días EPN.
80-96 aprox.	Consumo libre a dos botellas de solución en la edad adulta: 1. Agua con sacarosa al 5% 2. Agua con sacarosa al 5% y alcohol al 5%
	Al terminar, los animales son sacrificados

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis del consumo de soluciones de los dos grupos con base en la clasificación: Baja Toma de Riesgos (BTR) y Alta Toma de Riesgos (ATR) se realizó un ANDEVA de dos factores con diseño mixto (grupos X soluciones), tanto en edad juvenil como en edad adulta, y de la primera y 24 horas de consumo. Para el análisis de actividad motora, se realizó un ANDEVA de dos factores tanto de los cuadrantes recorridos como de las conductas exploratorias (factor A: 2 grupos X factor B: primeros 5 min y segundos 5 min), tanto para el día 1 como para el día 2, y en la preadolescencia (24 y 25 Edad Postnatal, EPN) como en la adolescencia (59 y 60 EPN). Para el análisis de la ansiedad, medida con el paradigma laberinto en cruz elevado, se realizó un ANDEVA de dos factores (factor A grupos y factor B brazo abierto y brazo cerrado), tanto de la edad preadolescente (26 EPN) como de la edad adolescente (61 EPN). Como prueba *a posteriori* se utilizó Tukey 5%. El consumo de agua, alimento y ganancia de peso se realizó con un ANDEVA de 1 factor para grupos independientes, se utilizó Tukey 5% como prueba *a posteriori*.

Para el análisis del consumo de soluciones de los cuatro grupos con base en la clasificación: BTR sin riesgo, BTR con riesgo, ATR sin riesgo y ATR con riesgo se realizó una prueba no paramétrica ya que la diferencia entre las “n” de los grupos era grande. Se realizó una prueba Kruskal Wallis de manera individual para cada solución, tanto para la edad juvenil como edad adulta, así como para la primera y las 24 horas de consumo. Como prueba *a posteriori* se utilizó Dunn. También se utilizó la prueba Kruskal Wallis para analizar el consumo de agua, alimento y ganancia de peso, y se utilizó como prueba *a posteriori* Dunn. El análisis de la actividad motora se llevó a cabo con una prueba Kruskal Wallis tanto para los cuadrantes recorridos como para las conductas exploratorias, para los primeros 5 minutos como para los segundos 5 minutos, para el día 1 y para el día 2, así como, para la preadolescencia como para la adolescencia. El análisis de ansiedad se llevó a cabo también con una prueba Kruskal Wallis, para los brazos abiertos como para los brazos cerrados, y para la preadolescencia como para la adolescencia.

RESULTADOS

1. EVALUACIÓN DE LA TOMA DE RIESGOS EN EL PARADIGMA PUENTE DE TRANSICIÓN

Al observar el desempeño de las 49 ratas en los 4 puentes de diferente ancho, se encontró un aumento del tiempo de traslado dado en centésimas de segundo (cs) a medida que la prueba va implicando un mayor riesgo, es decir, a medida que el ancho de puente es más pequeño (Figura 1). En la ejecución del puente de 2 cm (considerado el de menor riesgo) se puede observar que los tiempos son más parecidos entre sí. Por el contrario, en el puente de 0.25 cm considerado el de mayor riesgo se puede observar que los tiempos de traslado, además de ser mayores, tienen mayor variabilidad. Lo cual sugiere que el puente más delgado representó un mayor riesgo para los sujetos y nos permite observar las diferencias en la conducta ante una situación de riesgo. La mediana se muestra en negro.

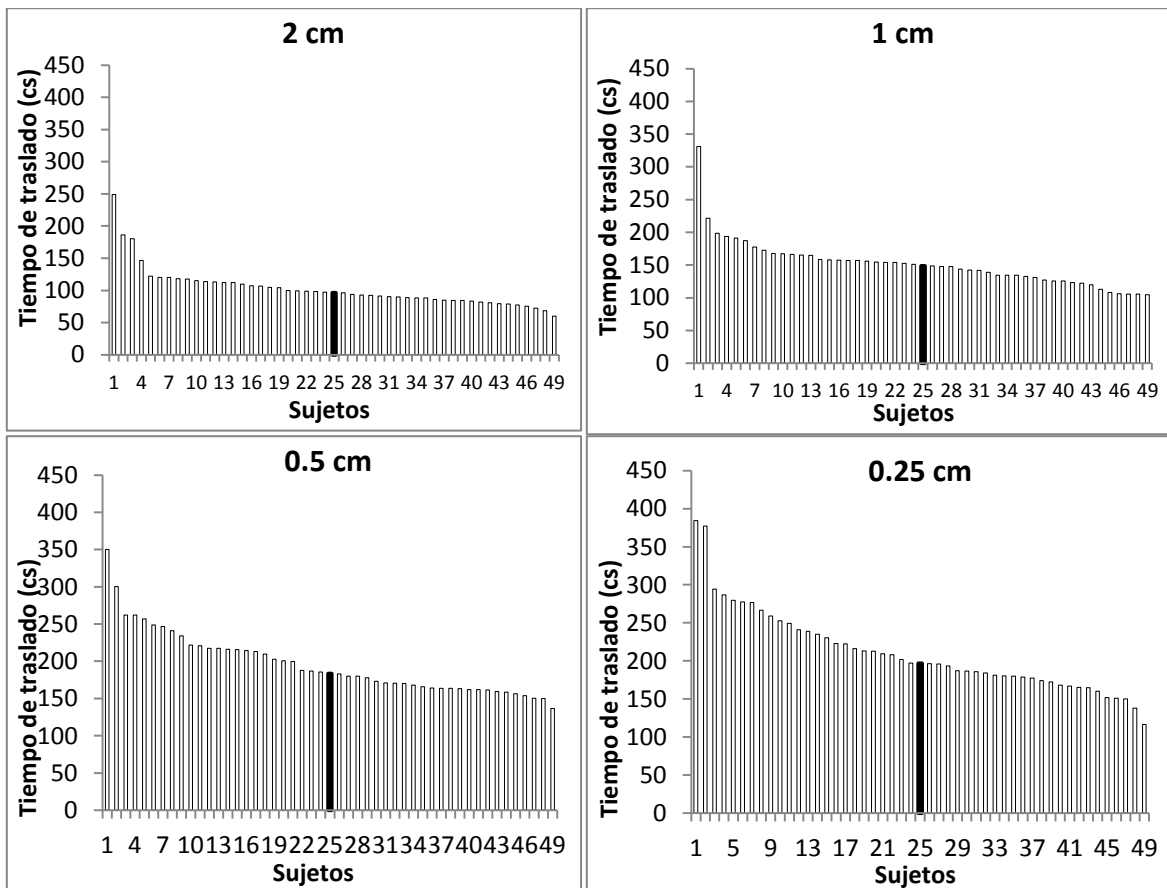


Figura 1. Tiempo promedio de los 33 traslados en centésimas de segundo (cs) para cada grosor de puente. Se observa el desempeño de las 49 ratas en los 4 puentes de diferente ancho.

Posteriormente, se realizó un ANDEVA de un factor para grupos relacionados (n=49) del tiempo promedio de los 33 traslados para cada grosor de puente. El desempeño en cada puente fue significativamente diferente del resto [F (3,144)= 668.81, $p < 0.0001$]. El análisis *a posteriori* (Tukey 5%) mostró que el desempeño en cada uno de los puentes es distinto al resto.

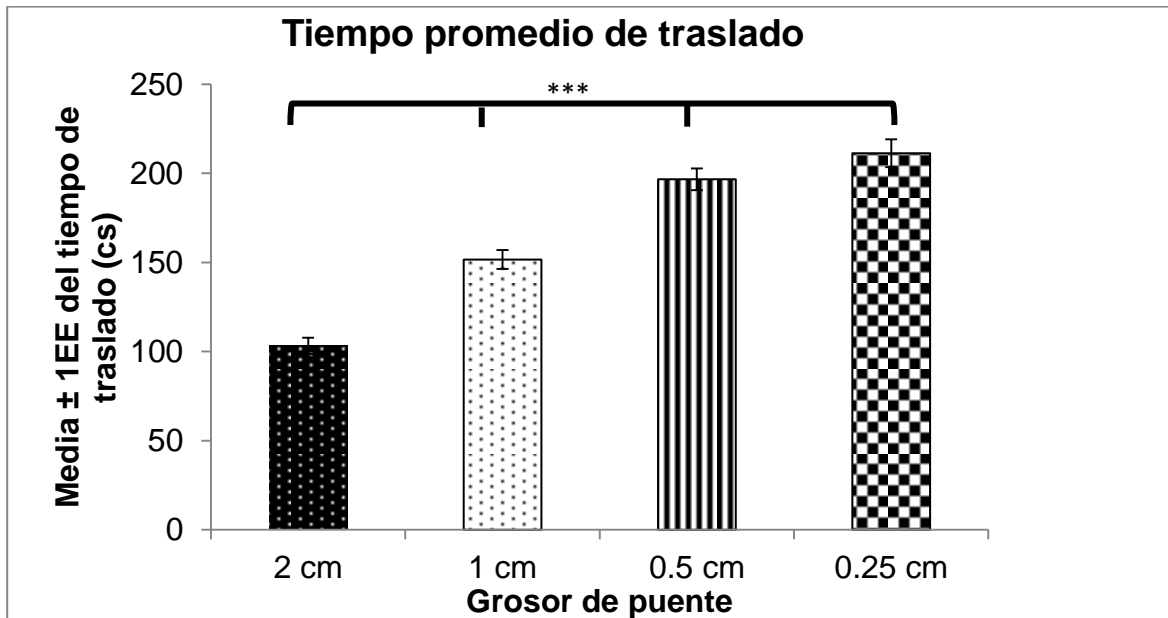


Figura 2. Tiempo promedio del desempeño en cada ancho de puente. En el eje de las Y se muestra el tiempo en centésimas de segundo (cs), y en el eje de las X el promedio de traslado de todos los sujetos (n=49) en los 4 puentes. Se encontró que todos los puentes tienen promedios de tiempo de traslado significativamente diferentes de los otros ($p < 0.00001$). Las barras indican la media \pm 1EEM.

Los puentes que implicaban un mayor riesgo para los sujetos fueron el de 0.5 cm y el de 0.25 cm, lo cual fue congruente con mayores tiempos de traslado en ellos. Fue evidente que el tiempo promedio de traslado aumentó a medida que el puente fue más angosto; sin embargo, en algunas ratas no había congruencia en los tiempos en estos dos puentes más angostos. Por lo cual sólo se asignaron al grupo de baja toma de riesgos, aquellas ratas que tenía mayor tiempo de traslado, por arriba de la mediana, tanto en el puente de 0.25, como en de 0.5, y al grupo de alta toma de riesgos aquellas ratas que tuvieron tiempos cortos, por debajo de la mediana, en ambos puentes.

1. ANÁLISIS DE DOS GRUPOS CON BASE EN LA CLASIFICACIÓN: BAJA TOMA DE RIESGOS (BTR) Y ALTA TOMA DE RIESGOS (ATR)

En total seleccionamos 15 ratas para cada grupo, es decir, 15 ratas que tanto en 0.5 cm como en 0.25 cm estuvieron por debajo de la mediana y 15 ratas que en ambos puentes estuvieron por arriba de la mediana. Una vez establecida la selección de los grupos y con el fin de conocer si pertenecían a grupos diferentes con base en sus tiempos de traslado se realizó una prueba t para analizar las diferencias entre las medias de los dos grupos en la prueba de mayor riesgo (0.25 cm). Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos [$t(14)=9.75$, $p<0.0001$] (Figura 3).

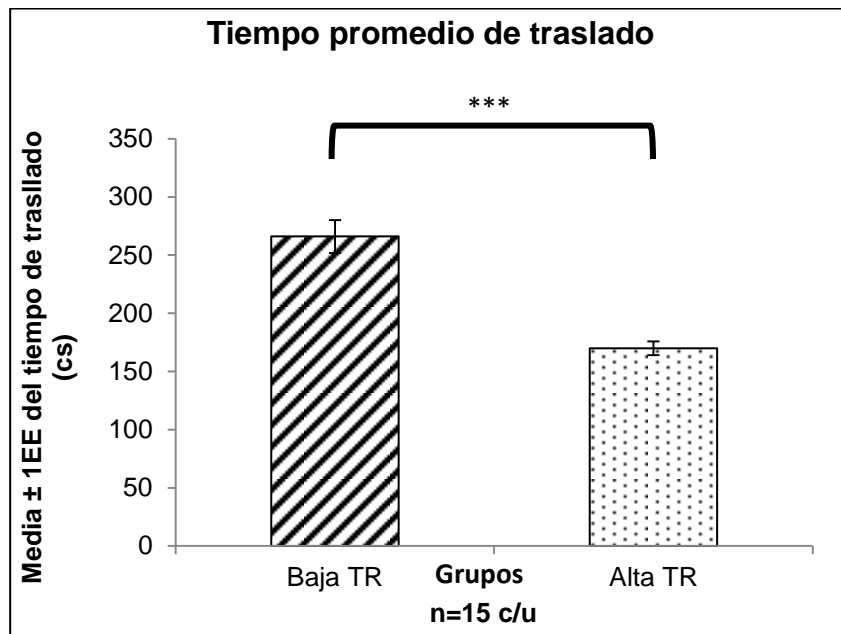


Figura 3. Promedio del traslado por el puente de 0.25 cm entre los grupos de BTR y ATR. En la Figura 3 se muestra en el eje de las X las medias de los dos grupos y en el eje de las Y el tiempo de traslado en centésimas de segundo (cs). Las barras indican la media \pm 1EEM. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos $p<0.0001$.

1.1 CONSUMO DE SACAROSA Y ETOH

Como ya se mencionó en métodos, durante la fase de consumo de libre elección de ambas soluciones (sacarosa 5%; sacarosa 5%+ETOH 5%) se midió la primera hora de consumo, así como el consumo durante 24 horas. Esta prueba se llevó a cabo en dos períodos durante el experimento la primera vez en la edad juvenil (45-60 EPN aprox.) y la segunda en la edad adulta (80-95 EPN). Los datos fueron analizados con un diseño mixto de 2 factores, Factor A: grupos; Factor B: consumo de soluciones.

En el consumo de la primera hora en edad juvenil (Figura 4A) se encontró un efecto significativo del factor A (grupos) [$F(1,28)=4.12$, $p=0.05$, *] lo cual indica que el grupo de BTR consume más líquidos en la primera hora de acceso que el grupo de ATR durante la edad juvenil.

En la edad adulta (Figura 4B) se observó un efecto significativo del factor A [$F(1,28)=17.30$, $p=0.0003$, **] similar a lo observado en la edad juvenil, lo cual indicó que el grupo de BTR consume significativamente más líquidos que el grupo de ATR durante la edad adulta. También se encontró una interacción marginal entre ambos factores [$F(1,28)=3.39$, $p=0.07$], lo cual indica una tendencia del grupo de BTR a consumir más sacarosa.

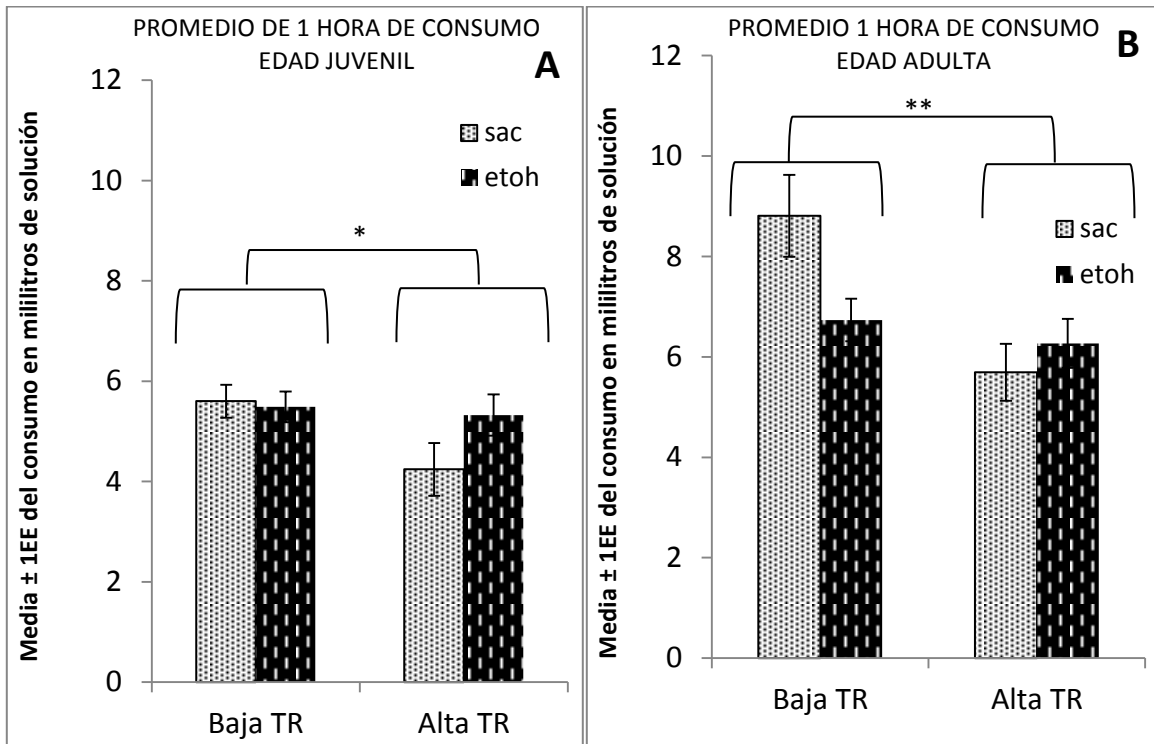


Figura 4. Promedio de la primera hora de consumo de soluciones de los dos grupos. La Figura A muestra el consumo de la edad juvenil y la Figura B lo muestra en la edad adulta. En el eje de las X se muestra el consumo de las dos soluciones de ambos grupos (BTR y ATR) En el eje de las Y se muestra la escala en mililitros. En la edad juvenil (Figura 4A) se encontró un efecto significativo del factor A (grupos) ($p=0.05$,*). En la edad adulta (Figura 4B) se observó un efecto significativo del factor A ($p=0.0003$, **). Las barras indican la media \pm 1EEM.

Así mismo, se realizó un diseño mixto de dos factores para las 24 horas restantes de consumo tanto para edad juvenil como edad adulta. Durante la edad juvenil (Figura 5A) se encontró interacción significativa entre los factores [F (1,28)=4.01, $p=0.05$,*] lo cual indica que el grupo de BTR consumió significativamente más sacarosa que el grupo de ATR. En el mismo análisis también resultaron significativos el Factor A [F (1,28)=4.52, $p=0.04$], lo cual indicó mayor consumo de líquidos en el grupo BTR. Durante la edad adulta (Figura 5B) se encontró un efecto significativo del factor A [F (1,28)=5.88, $p=0.02$,*] que indicó que el grupo de BTR consume más líquidos que el grupo de ATR y también se encontró un efecto del factor B [F (1,28)=32.84, $p<0.0001$, ***] que indicó que ambos grupos consumen más sacarosa que alcohol pero no se encontró interacción.

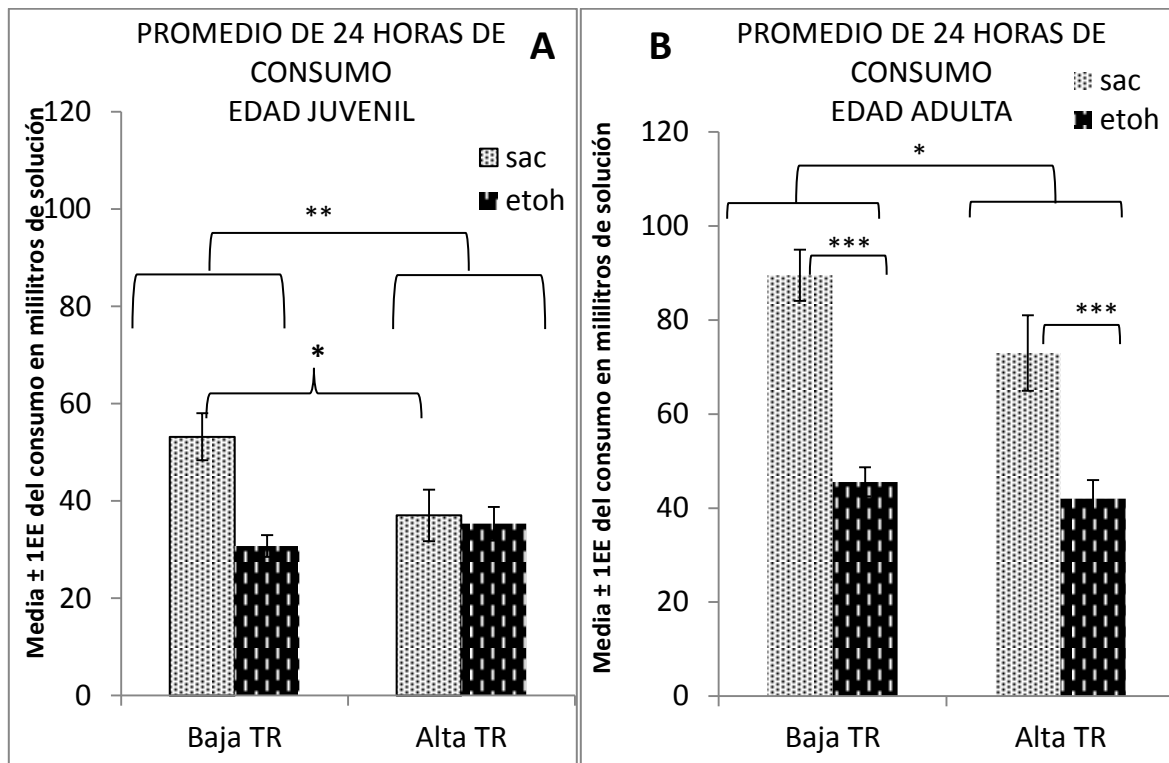


Figura 5. Promedio de 24 horas de consumo de soluciones de los dos grupos. La Figura A muestra las medias del consumo de la edad juvenil y la Figura B lo muestra en la edad adulta. En el eje de las X se muestra el consumo de ambos grupos, mientras que en el eje de las Y se muestra la media del consumo en mililitros de solución. En la edad juvenil el grupo de BTR consume más sacarosa que el grupo de ATR ($p=0.05$,*). También hubo efecto significativo del factor A ($p<0,04$, **). En la edad adulta ambos grupos consumen más sacarosa que ETOH ($p<0.0001$, ***), y también hubo efecto del factor A ($p<0.02$, *) Las barras indican la media \pm EEM.

1.2 DESEMPEÑO EN CAMPO ABIERTO

Se midió la actividad motora como una posible variable interviniente que pudiera indicar diferencias motoras entre los grupos. Se utilizó una prueba de campo abierto dos días consecutivos, tanto en edad preadolescente (24 y 25 de EPN) como en la adolescencia después de terminar la primera prueba de consumo (59-60 EPN).

1.2.1 Preadolescencia

Se realizó un ANDEVA de dos factores, factor A grupos; BTR y ATR y factor B: primeros 5 min y segundos 5 min de los cuadrantes recorridos durante el día 1 (Figura 6A) y día 2 (Figura 6B) en la preadolescencia (24 y 25 EPN). En ambos días el factor B fue significativo, día 1 [F (1,28)= 82.89 p<0.0001,***], día 2 [F (1,28)= 47.16, p<0.0001,***] lo cual indica que en ambos días, los dos grupos recorren menor cantidad de cuadrantes durante la fase de los segundos 5 minutos.

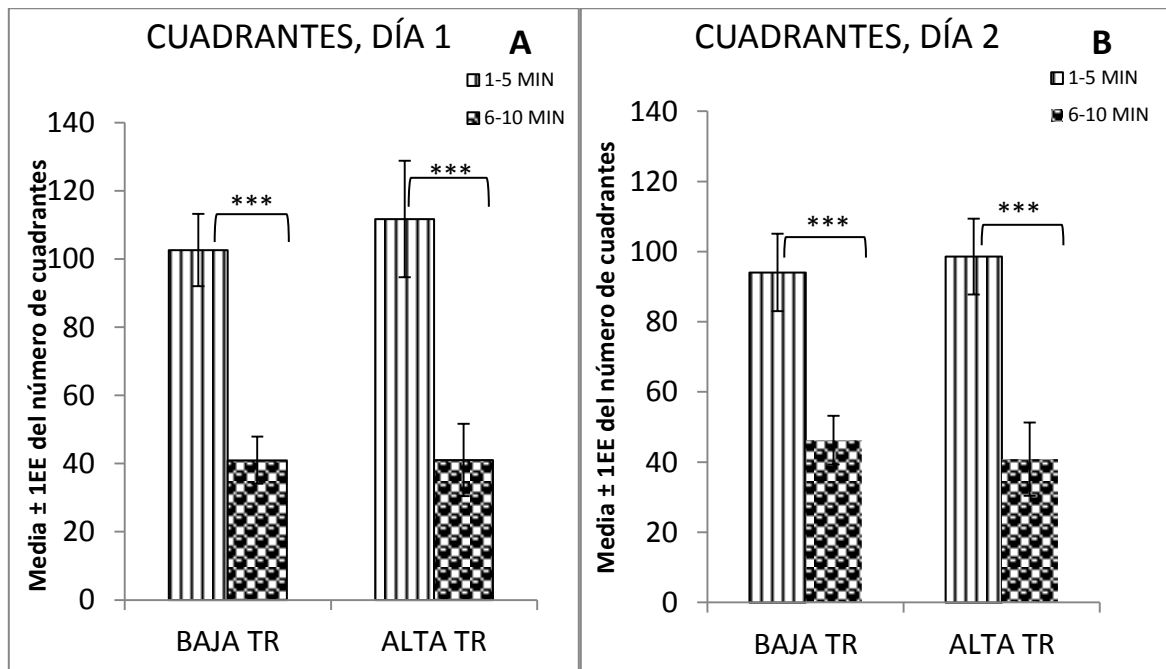


Figura 6. Media de los cuadrantes recorridos durante el día 1 (Figura A) y día 2 (Figura B) de la preadolescencia (24 y 25 EPN). En el eje de las X se muestra el promedio de cuadrantes de los dos grupos. En el eje de las Y se encuentra la escala dada en número de cuadrantes recorridos. Las barras claras muestran los cuadrantes recorridos durante los primeros 5 min y las barras oscuras muestran los cuadrantes recorridos en los segundos 5 min de la prueba. Tanto en el día 1 como en el día 2 los sujetos recorren más cuadrantes los primeros 5 min (p<0.0001, ***). Las barras indican la media ± 1EEM.

Se realizó un ANDEVA de dos factores: factor A grupos: BTR y ATR, y factor B: primeros 5 min y segundos 5 min de la conducta exploratoria (CE) tanto para el día 1 (Figura 7A) y día 2 (Figura 7B) en la preadolescencia (24 y 25 EPN). En ambos días el factor B fue significativo, día 1 [F (1,28)=27.35, $p < 0.0001$, ***], día 2 [F (1,28)= 9.68, $p < 0.0043$, **], lo cual indica que ambos grupos realizaron menor cantidad de conductas exploratorias durante los segundos 5 minutos de la prueba.

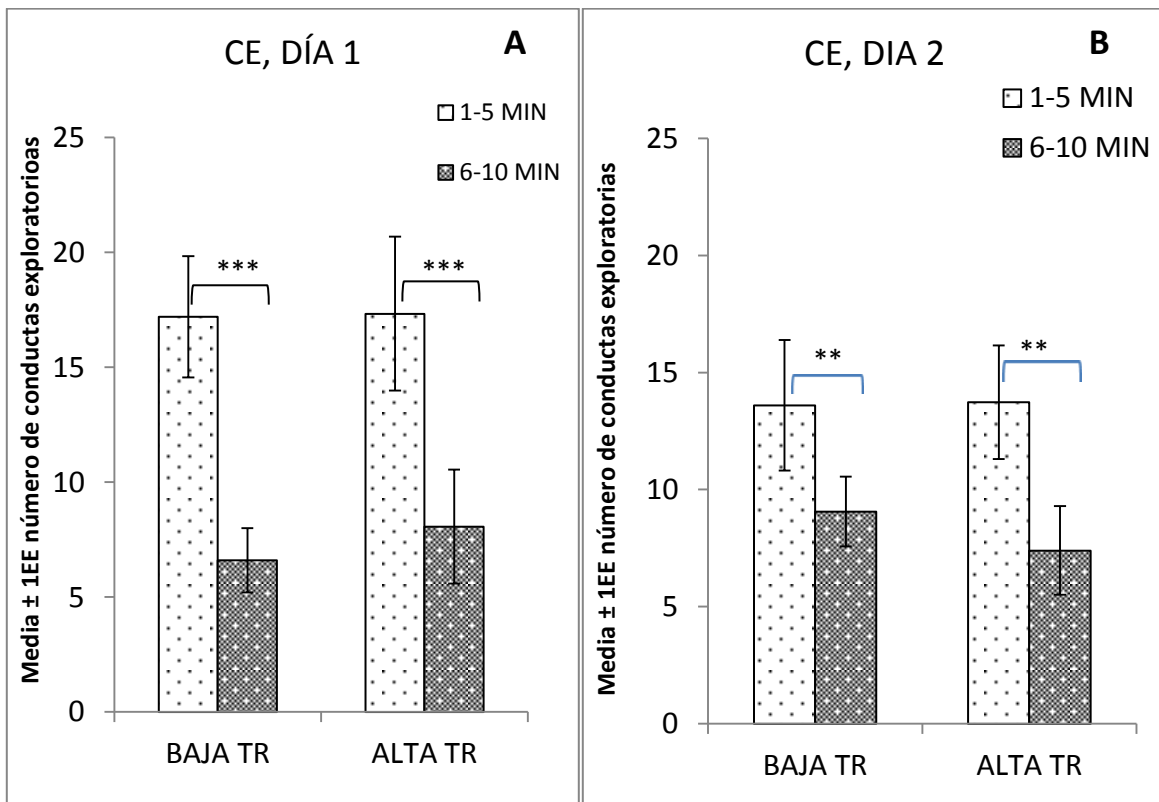


Figura 7. Media de las conductas exploratorias (CE) realizadas durante el día 1 (Figura A) y día 2 (Figura B) de la preadolescencia (24 y 25 EPN). En el eje de las X se encuentra el promedio de conductas exploratorias de los dos grupos. En el eje de las Y se encuentra la escala dada en número de conductas exploratorias realizadas. Las barras claras muestran las conductas exploratorias realizadas durante los primeros 5 min y las barras oscuras muestran las conductas exploratorias realizadas en los segundos 5 min de la prueba. En el día 1, los sujetos realizaron menos cantidad de conductas exploratorias durante los segundos 5 minutos de la prueba ($p < 0.0001$, ***). En el día 2, los sujetos realizaron menos cantidad de conductas exploratorias durante los segundos 5 minutos de la prueba ($p < 0.0043$, **). Las barras indican la media \pm 1EEM.

1.2.2 Adolescencia

Se realizó un ANDEVA de dos factores de los cuadrantes recorridos durante el día 1 (Figura 8A) y día 2 (Figura 8B) durante la prueba de campo abierto realizada en la adolescencia (59 y 60 EPN). El factor A grupos: BTR y ATR, y factor B: primeros 5 min y segundos 5 min. En todos los casos el factor B fue significativo, día 1 [F (1,28)= 73.14 p<0.0001, ***], día 2 [F (1,28)= 407.48, p<0.0001, ***], lo cual indica que ambos grupos recorren menor cantidad de cuadrantes durante la fase de los segundos 5 minutos, tanto en el día 1 como en el día 2.

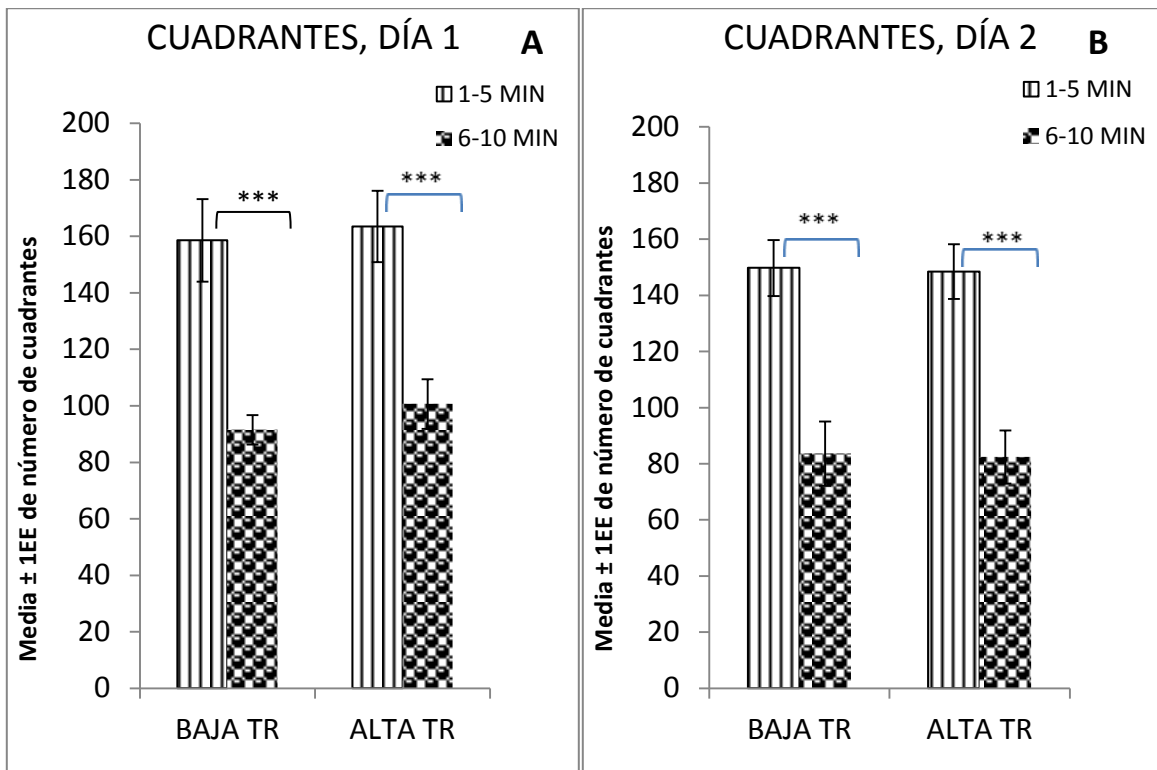


Figura 8. Media de los cuadrantes recorridos durante el día 1 (Figura A) y día 2 (Figura B) durante la adolescencia (50 y 60 EPN). En el eje de las X se encuentra el promedio de cuadrantes de los dos grupos. En el eje de las Y se encuentra la escala dada en número de cuadrantes recorridos. Las barras claras muestran los cuadrantes recorridos durante los primeros 5 min y las barras oscuras muestran los cuadrantes recorridos en los segundos 5 min de la prueba. Tanto en el día 1 como en el día 2 los sujetos recorren más cuadrantes los primeros 5 min (p<0.0001, ***). Las barras indican la media ± 1EEM.

Se realizó un ANDEVA de dos factores de la conducta exploratoria (CE) durante el día 1 (Figura 9A) y día 2 (Figura 9B) durante la prueba de campo abierto realizada en la adolescencia (59 y 60 EPN). El factor A son los grupos: BTR y ATR y el factor B: primeros 5 min y segundos 5 min. En todos los casos el factor B es significativo, día 1 [F (1,28)=91.30, $p < 0.0001$, ***], día 2 [F (1,28)=168.03, $p < 0.0001$, ***], lo cual indica que ambos grupos realizaron menor cantidad de rearings durante la fase de los segundos 5 minutos, tanto el día 1 como el día 2.

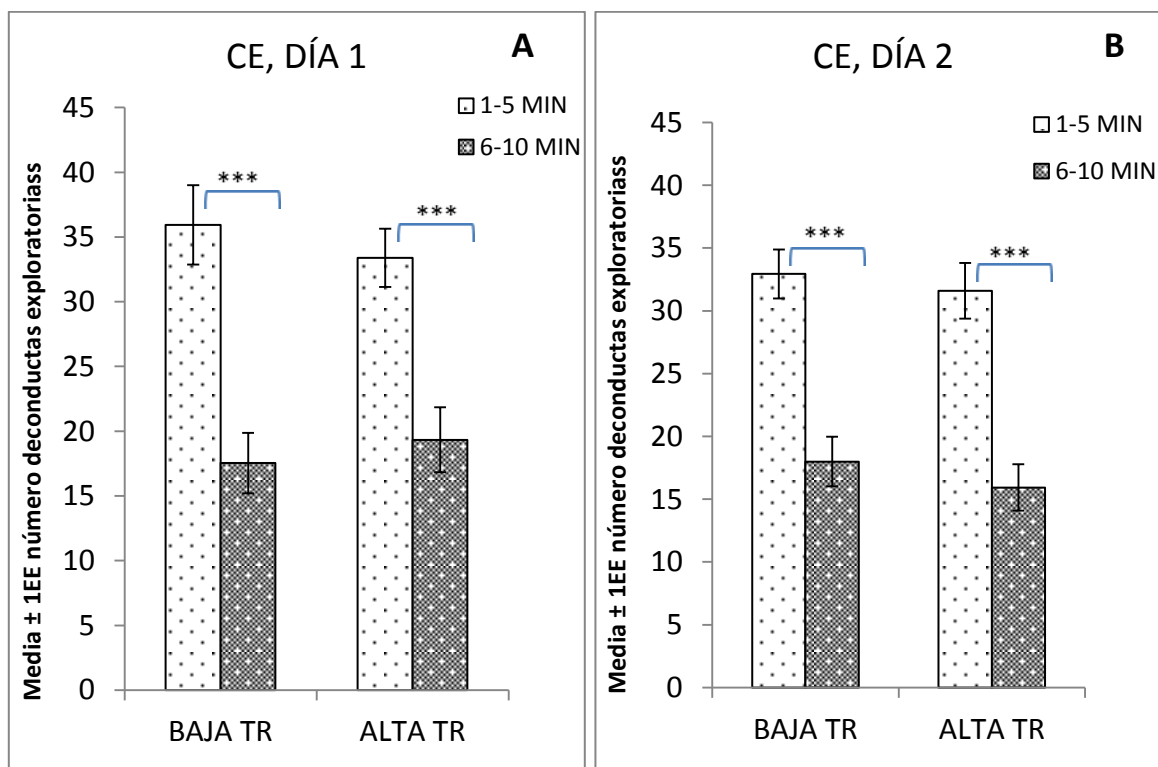


Figura 9. Media de las conductas exploratorias (CE) durante el día 1 (Figura A) y día 2 (Figura B) de la prueba de campo abierto realizada durante la adolescencia (59 y 60 EPN). En el eje de las X se encuentra el promedio conducta exploratoria de los dos grupos. En el eje de las Y se encuentra la escala dada en número de conductas exploratorias realizadas. Las barras claras muestran las conductas exploratorias realizadas durante los primeros 5 min y las barras oscuras muestran conductas exploratorias realizadas en los segundos 5 min de la prueba. En todos los casos, los sujetos realizaron menos cantidad de conductas exploratorias durante los segundos 5 minutos de la prueba ($p < 0.0001$, ***). Las barras indican la media \pm 1EEM.

1.3 LABERINTO EN CRUZ ELEVADO, PRUEBA DE ANSIEDAD

Se realizó la prueba de ansiedad en el laberinto en cruz elevado para descartar que los resultados en el puente de transición hayan sido afectados por la ansiedad generada por la altura de dicho dispositivo. Se realizó un ANDEVA de dos factores: factor A grupos y factor B brazo abierto y brazo cerrado, tanto de la edad preadolescente (26 EPN) como de la edad adolescente (61 EPN). En ambos análisis se encontró un efecto significativo del factor B ($p < 0.0001$, ***) lo cual indica que ambos grupos pasaron significativamente más tiempo en el brazo cerrado que en el abierto. Sin embargo, no hubo diferencia en los niveles de ansiedad entre los dos grupos.

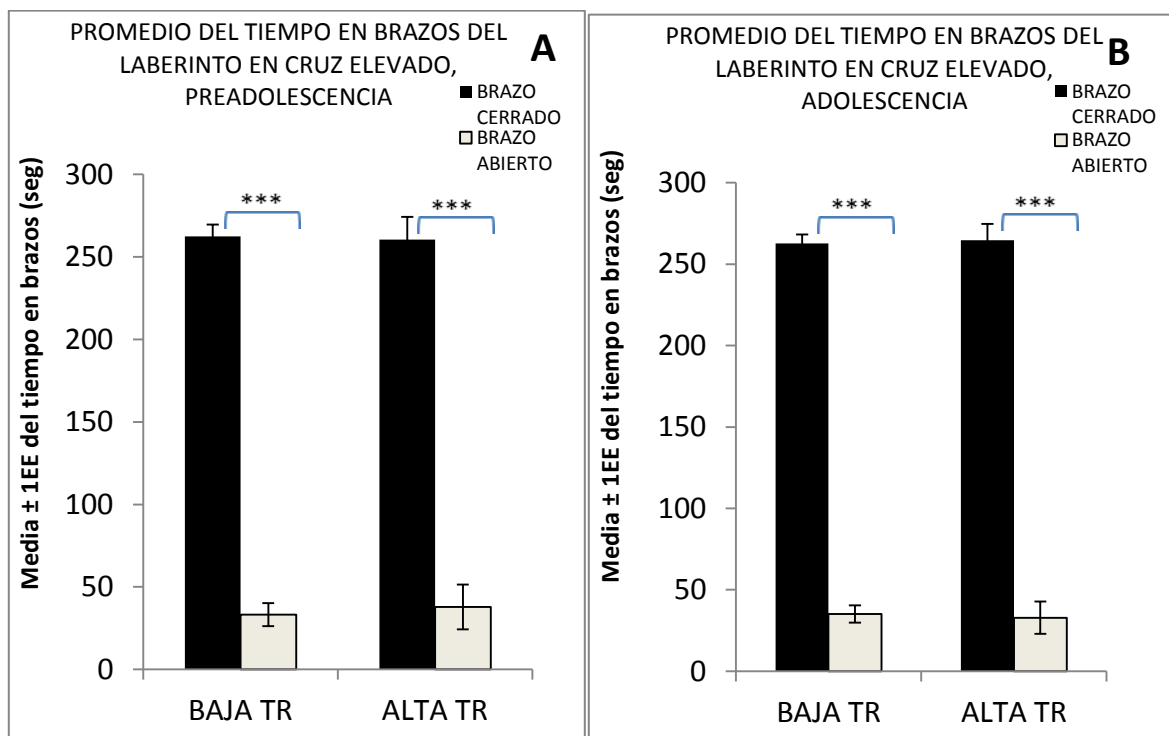


Figura 10. Medias del tiempo en segundos (seg) de los brazos cerrado (negro) y abierto (gris) en la prueba de ansiedad durante la preadolescencia (26 EPN; Figura A) y durante la adolescencia (61 EPN, Figura B) de los dos grupos. En el eje de las X se muestran el desempeño de los dos grupos. El eje de las Y muestra la escala en segundos. La Figura A muestra el desempeño en la preadolescencia (26 EPN) y la Figura B muestra el desempeño en la adolescencia (61 EPN). En todos los casos los sujetos pasaron más tiempo en el brazo cerrado que en el brazo abierto ($p < 0.0001$, ***) Las barras indican la media \pm 1EEM.

1.4 CONSUMO DE AGUA

Durante los días en que los sujetos no tuvieron acceso a las soluciones, tuvieron acceso a agua a libre demanda durante 24 horas la cual fue medida cada tercer día. Se realizó un ANDEVA de 1 factor tanto del consumo en edad juvenil (Figura 11A) como en edad adulta (Figura 11B). Durante la edad juvenil se encontró que el grupo de Alta Toma de Riesgos consume significativamente más agua que el grupo de Baja Toma de riesgos [$F(1,28)=6.24, p=0.01, **$]. No se encontraron diferencias significativas durante la edad adulta.

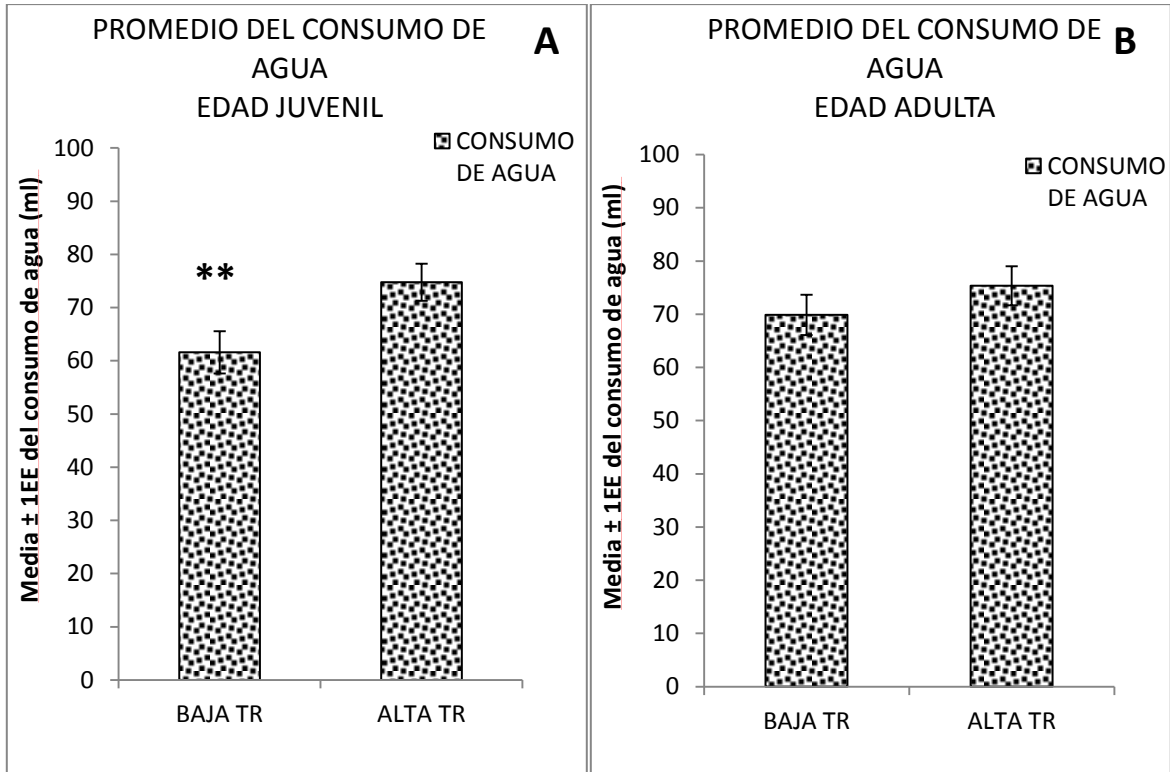


Figura 11. Media del consumo de agua en mililitros (ml) de los dos grupos. Las gráficas muestran en el eje de las X el consumo de agua de los 2 grupos y en el eje de las Y la escala del consumo de agua dada en mililitros, La Figura A muestra el consumo en la edad juvenil, mientras que la Figura B muestra el consumo en edad adulta. Durante la edad juvenil, el grupo de ATR consume más agua que el grupo de BTR ($p<0.01, **$). Las barras indican la media ± 1 EE.

1.5 CONSUMO DE ALIMENTO

Cada tercer día que las soluciones no estaban disponibles se midió el consumo de alimento. Para analizarlo se realizó un ANDEVA de un factor para grupos independientes para cada edad. Durante la edad adulta (Figura 12B) se encontró que el grupo de baja toma de riesgos consumió significativamente más alimento que el grupo de alta toma de riesgos [F (1,28)=5.98, p=0.02,*]. En la edad juvenil no se encontraron diferencias significativas (Figura 12A).

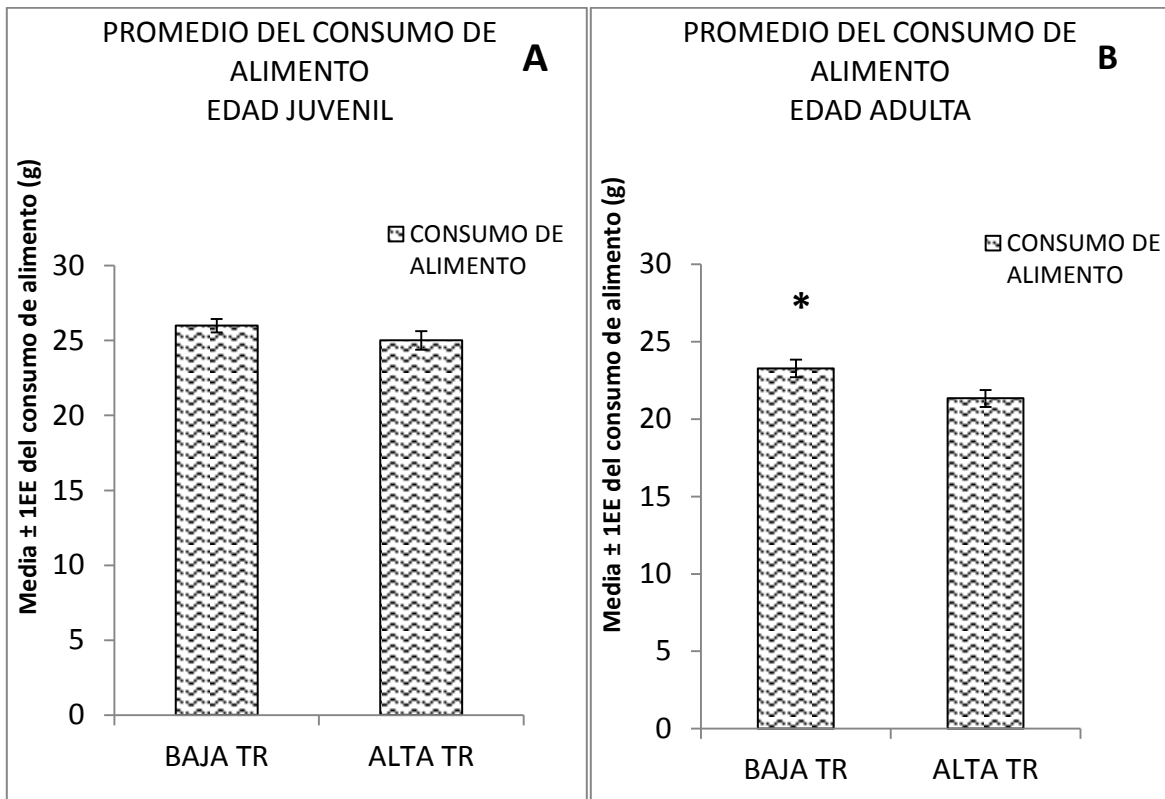


Figura 12. Promedio del consumo de alimento en gramos (g) de los dos grupos. Las gráficas muestran en el eje de las X el consumo de alimento de los 2 grupos y en el eje de las Y la escala dada en gramos. La Figura A muestra el consumo en la edad juvenil, mientras que la Figura B muestra el consumo en edad adulta. Durante la edad adulta, se encontró que el grupo de BTR consume más alimento que el grupo de ATR ($p < 0.02$, *) Las barras indican la media \pm 1EEM.

1.6 GANANCIA DE PESO

Se calculó la ganancia de peso durante el consumo de soluciones, tanto en la edad juvenil como en la edad adulta. Para el análisis se realizó un ANDEVA de 1 factor para grupos independientes. Se encontró que durante la edad juvenil (Figura 13A) el grupo de BTR, significativamente, tuvo mayor ganancia de peso que el grupo de alta toma de riesgos [F (1,28)=8.48, $p < 0.001$]. En la edad adulta no se observaron diferencias significativas entre grupos (Figura 13B).

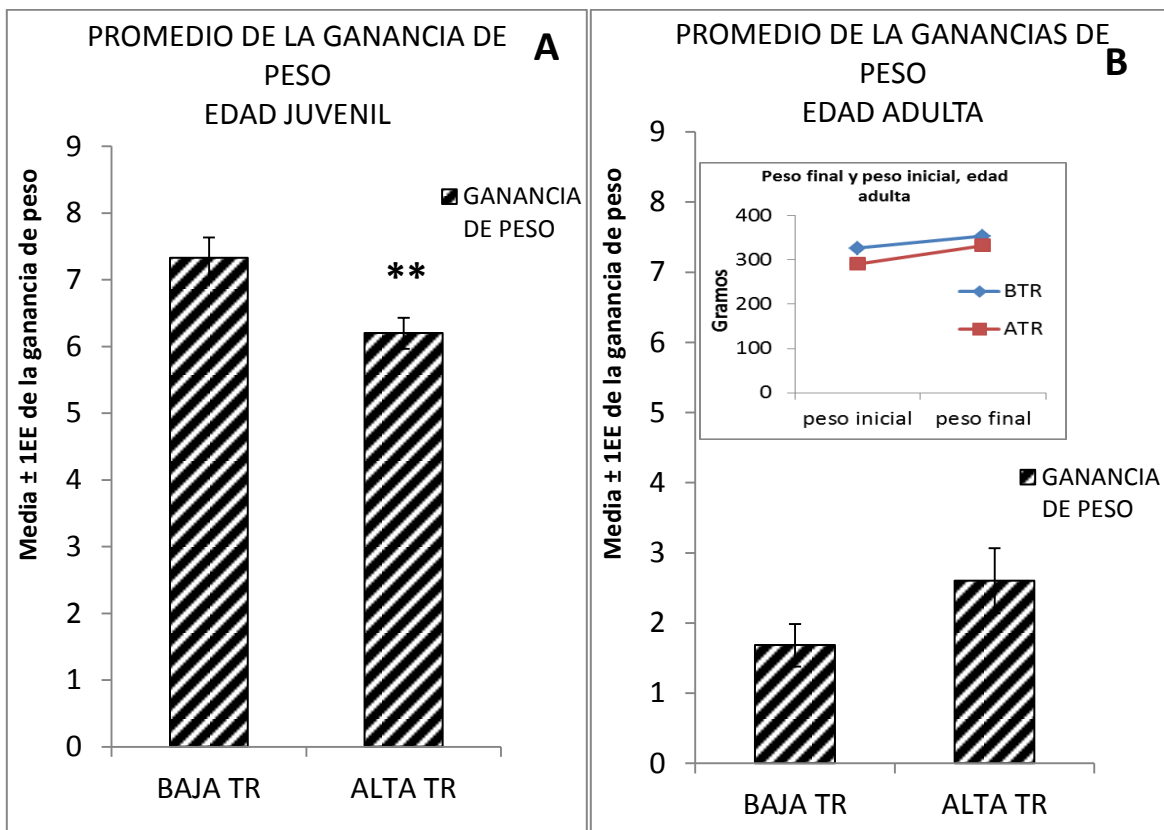


Figura 13. Promedio del Índice de ganancia de peso de los dos grupos. Las gráficas muestran en el eje de las X el promedio de la ganancia de peso de los 2 grupos y en el eje de las Y la escala dada en índice de ganancia de peso. La Figura A muestra la ganancia de peso en edad juvenil, mientras que la Figura B muestra el índice de ganancia de peso en edad adulta. Durante la edad juvenil, el grupo de BTR tiene una mayor ganancia de peso con respecto al grupo de ATR ($p < 0.001$, *). Las barras indican la media \pm 1EEM.

2. ANÁLISIS CORRESPONDIENTE A LA SUBCLASIFICACIÓN DE CUATRO GRUPOS CON BASE EN LA MANERA EN QUE FUERON EXPUESTOS INICIALMENTE AL ALCOHOL O LA SACAROSA: BTR SIN RIESGO, BTR CON RIESGO, ATR SIN RIESGO Y ATR CON RIESGO

Como fue descrito en la sección de métodos, una vez divididos los grupos en alta y baja toma de riesgos, se procedió a realizar una subdivisión de estos, tomando en cuenta la forma en que fueron expuestos al alcohol, con riesgo (disponibilidad al alcohol después de cruzar el puente) o sin riesgo (disponibilidad no condicional de una cantidad equivalente de alcohol en su jaula).

2.1 CONSUMO DE SACAROSA Y ETOH

Al subdividir los grupos de BTR y ATR obtuvimos 4 grupos: BTR sin riesgo (n=5), BTR con riesgo (n=10), ATR sin riesgo (n=8) y ATR con riesgo (n=7). Sin embargo, las “n” de los grupos eran desiguales y la “n” del grupo de BTR sin riesgo era más pequeña en comparación con los otros grupos por lo cual era necesario usar estadística no paramétrica para el análisis de los datos. Aplicamos la prueba Kruskal Wallis para analizar el consumo de ambas soluciones durante la primera hora de consumo, Se analizó cada solución por separado. Se encontraron datos significativos en el consumo de sacarosa durante la edad adulta ($H=12.43$, $p=0.0060$), la prueba *a posteriori* Dunn mostró que el grupo de BTR con riesgo consumió más sacarosa que el grupo de ATR con riesgo (Figura 15B). También se encontró significancia en el consumo de alcohol durante la edad adulta ($H=8.099$, $p=0.04$), sin embargo la prueba *a posteriori* Dunn no mostró comparaciones significativas (Figura 15D).

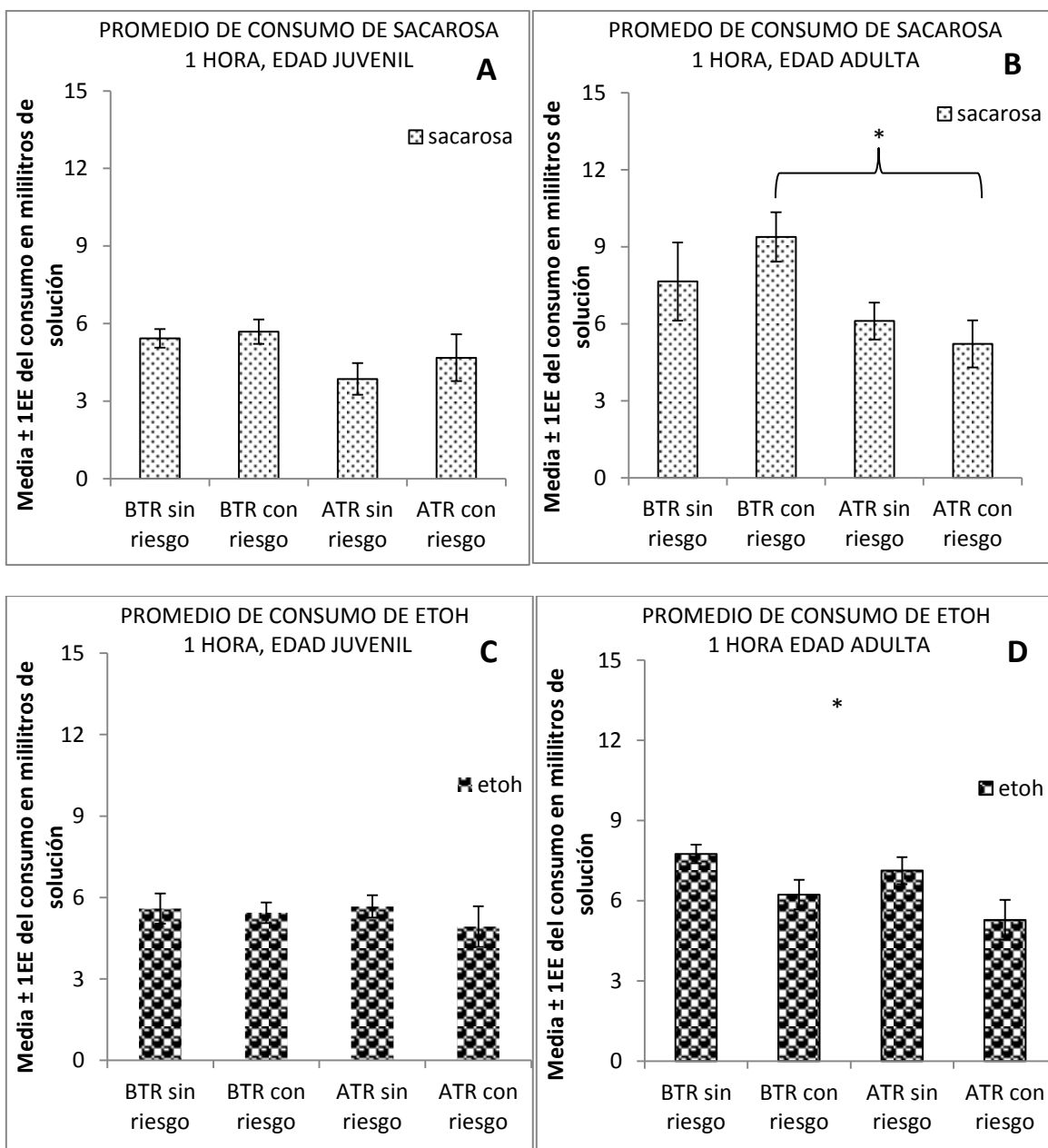


Figura 15. Promedio de la primera hora de consumo de soluciones de los cuatro grupos. En el eje de las X se muestra el consumo de los 4 grupos en el eje de Y se encuentra la escala dada en mililitros de solución. La Figura A muestra el consumo de sacarosa durante la primera hora de exposición en la fase de edad juvenil. Mientras que la Figura B lo muestra durante la edad adulta. La Figura C muestra el consumo de etoh durante la primera hora de exposición durante la edad juvenil. La Figura D lo muestra en edad adulta las de BTR con riesgo consumen más sacarosa que las de ATR con riesgo ($p=0.0060$, *), Las barras indican la media \pm 1EEM.

Se realizó una prueba Kruskal Wallis para analizar el consumo de las soluciones durante las 24 horas restantes de exposición. Se hicieron análisis por separado para sacarosa y para etoh. No se observaron diferencias significativas entre grupos en edad juvenil ni tampoco en edad adulta para ninguna solución.

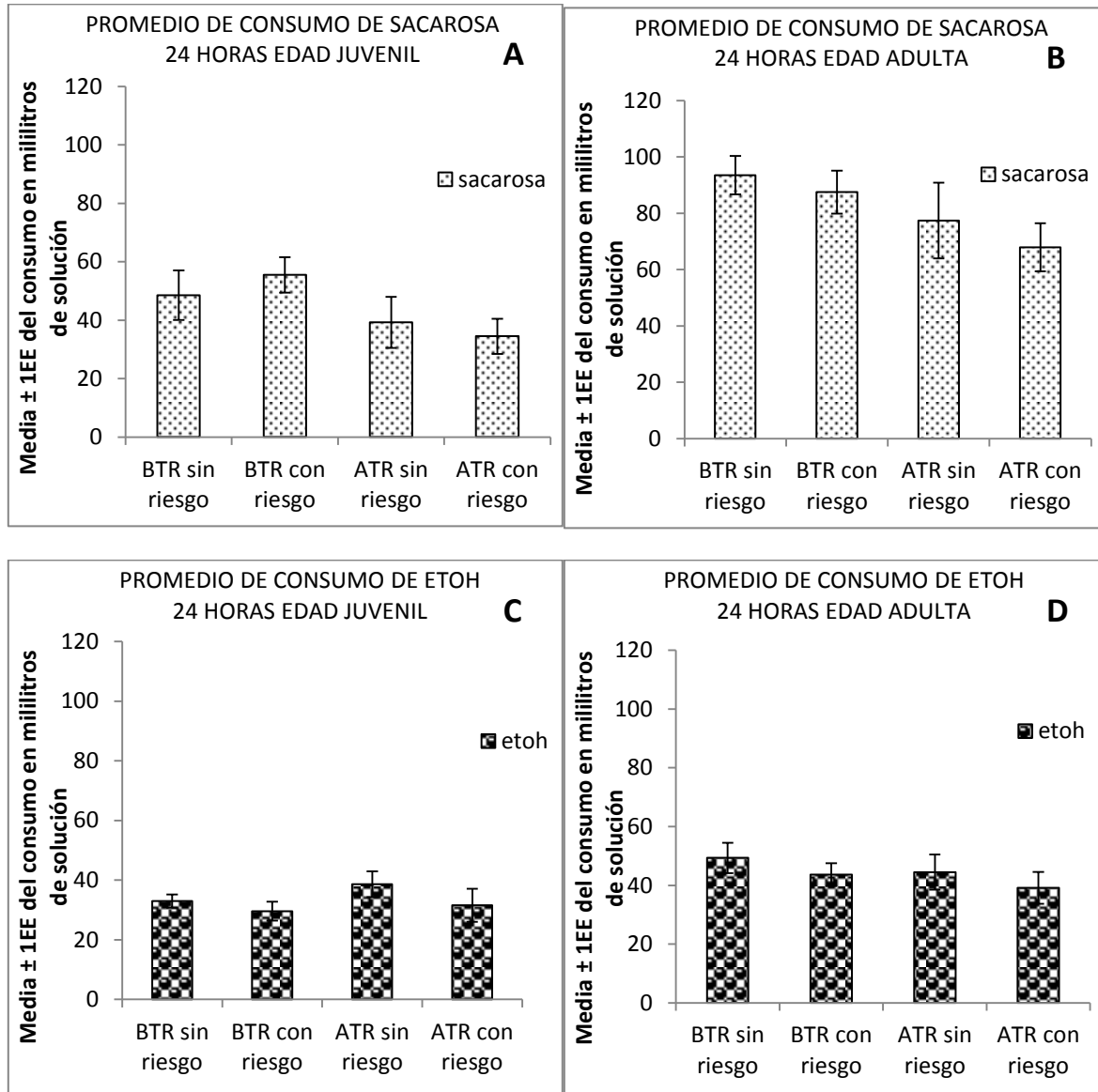


Figura 16. Promedio de las 24 horas de consumo de soluciones de los cuatro grupos. En el eje de las X se encuentran el consumo de los 4 grupos, en el eje de Y se encuentra la escala dada en mililitros. La Figura A muestra el consumo de sacarosa durante las 24 horas de exposición en la fase de edad juvenil. Mientras que la Figura B lo muestra durante la edad adulta. La Figura C muestra el consumo de etoh durante las 24 horas de exposición durante la edad juvenil. La Figura D lo muestra en edad adulta. Las barras indican la media \pm EEM.

2.2 CAMPO ABIERTO

3.2.1 Preadolescencia

Se realizó una prueba Kruskal-Wallis de los cuadrantes recorridos durante el día 1 (Figura 17A) y día 2 (Figura 17B) de la prueba campo abierto durante la preadolescencia (24 y 25 días postnatal), tanto para los primeros 5 minutos (barras claras) como para los segundos 5 minutos (barras oscuras). Es decir, se realizaron 4 análisis Kruskal-Wallis: primeros 5 minutos durante el día 1 y segundos 5 minutos durante el día 1 (Barras claras y oscuras de la Figura 17A, respectivamente); así como, primeros 5 minutos durante el día 2 y segundos 5 minutos durante el día 2 (Barras claras y oscuras de la Figura 17B, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

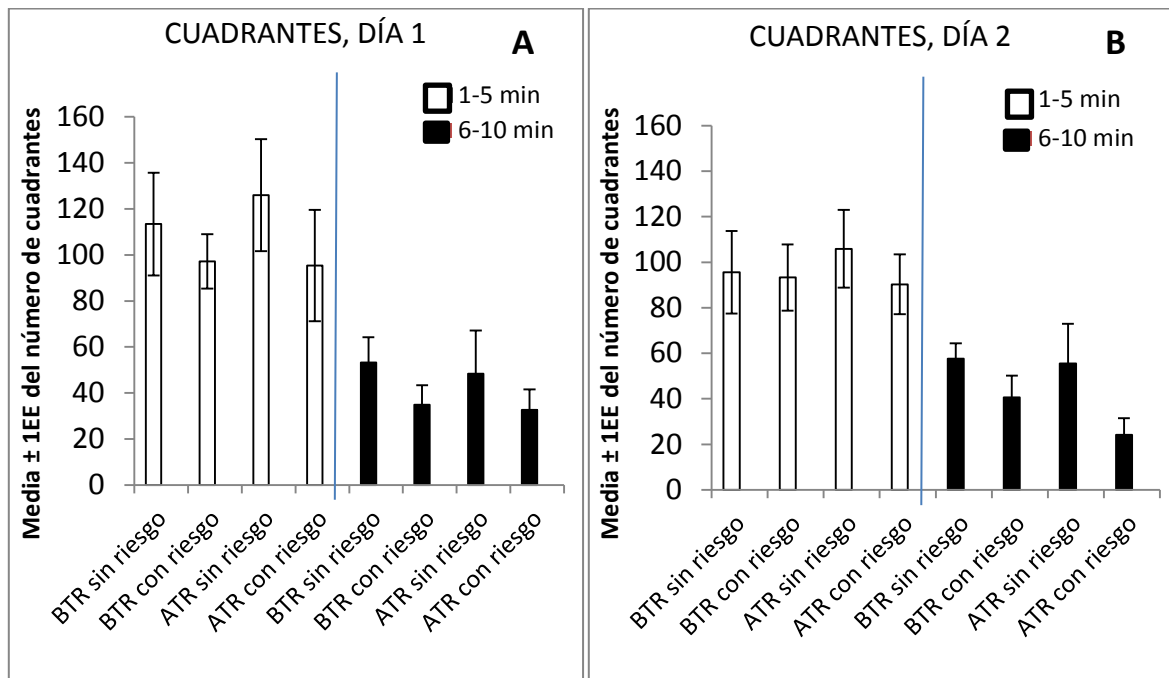


Figura 17. Promedio de cuadrantes recorridos durante el día 1 (Figura A) y día 2 (Figura B) durante la preadolescencia (24 y 25 EPN) de los 4 grupos. En el eje de las X se encuentra el promedio de cuadrantes de los cuatro grupos. En el eje de las Y se encuentra la escala dada en número de cuadrantes recorridos. Las barras claras muestran los cuadrantes recorridos durante los primeros 5 min y las barras oscuras muestran los cuadrantes recorridos en los segundos 5 min de la prueba. Las barras indican la media \pm 1EEM.

Se realizó una prueba Kruskal-Wallis de la conducta exploratoria (CE) realizada durante el día 1 (Figura 18A) y día 2 (Figura 18B) de la prueba campo abierto durante la preadolescencia (24 y 25 EPN), tanto para los primeros 5 minutos (barras claras) como para los segundos 5 minutos (barras oscuras). Es decir, se realizaron 4 análisis Kruskal-Wallis: primeros 5 minutos durante el día 1 y segundos 5 minutos durante el día 1 (Barras claras y oscuras de la Figura 18A, respectivamente); así como, primeros 5 minutos durante el día 2 y segundos 5 minutos durante el día 2 (Barras claras y oscuras de la Figura 18B, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

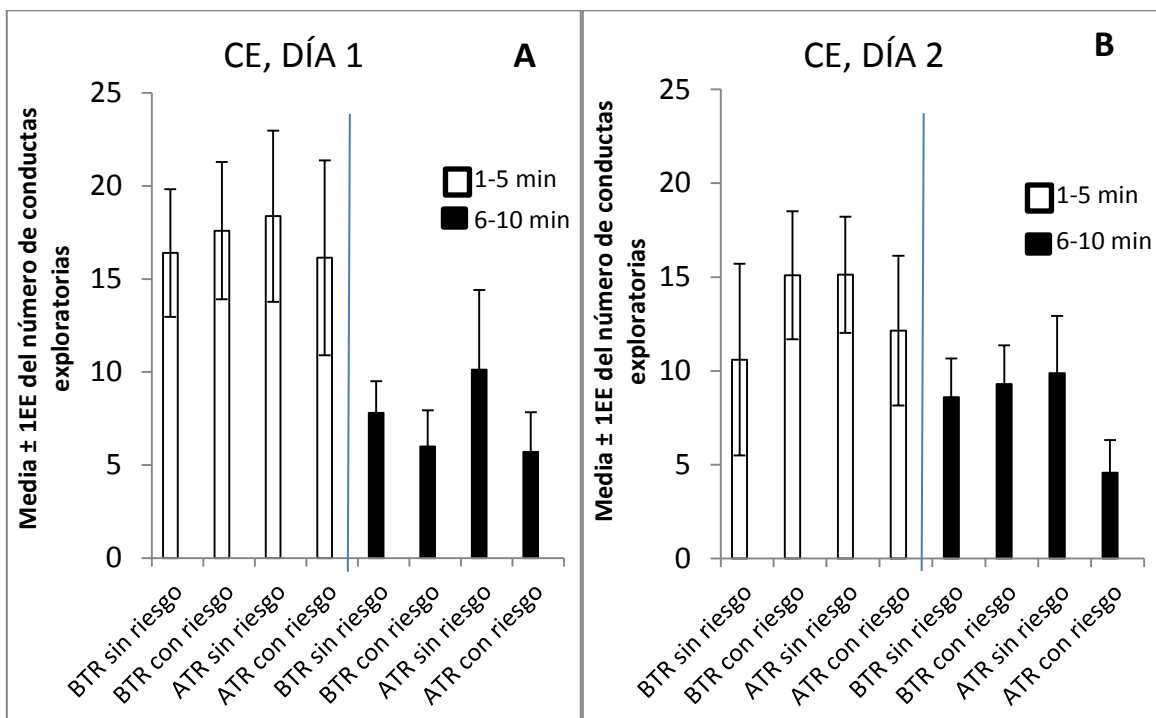


Figura 18. Promedio de conductas exploratorias (CE) durante el día 1 (Figura A) y día 2 (Figura B) durante la preadolescencia (24 y 25 EPN) de los 4 grupos. En el eje de las X se encuentra el promedio la conducta exploratoria de los cuatro grupos. En el eje de las Y se encuentra la escala dada en número de conductas exploratorias realizadas. Las barras claras muestran las conductas exploratorias realizadas durante los primeros 5 min y las barras oscuras muestran las conductas exploratorias realizadas en los segundos 5 min de la prueba. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Las barras indican la media \pm 1EEM.

3.2.2 Adolescencia

Se realizó una prueba Kruskal-Wallis de los cuadrantes recorridos durante el día 1 (Figura 19A) y día 2 (Figura 19B) de la prueba campo abierto durante la adolescencia (59 y 60 EPN), tanto para los primeros 5 minutos (barras claras) como de los segundos 5 minutos (barras oscuras). Es decir, se realizaron 4 análisis Kruskal-Wallis: primeros 5 minutos durante el día 1 y segundos 5 minutos durante el día 1 (Barras claras y oscuras de la Figura 19A, respectivamente); así como, primeros 5 minutos durante el día 2 y segundos 5 minutos durante el día 2 (Barras claras y oscuras de la Figura 19B, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

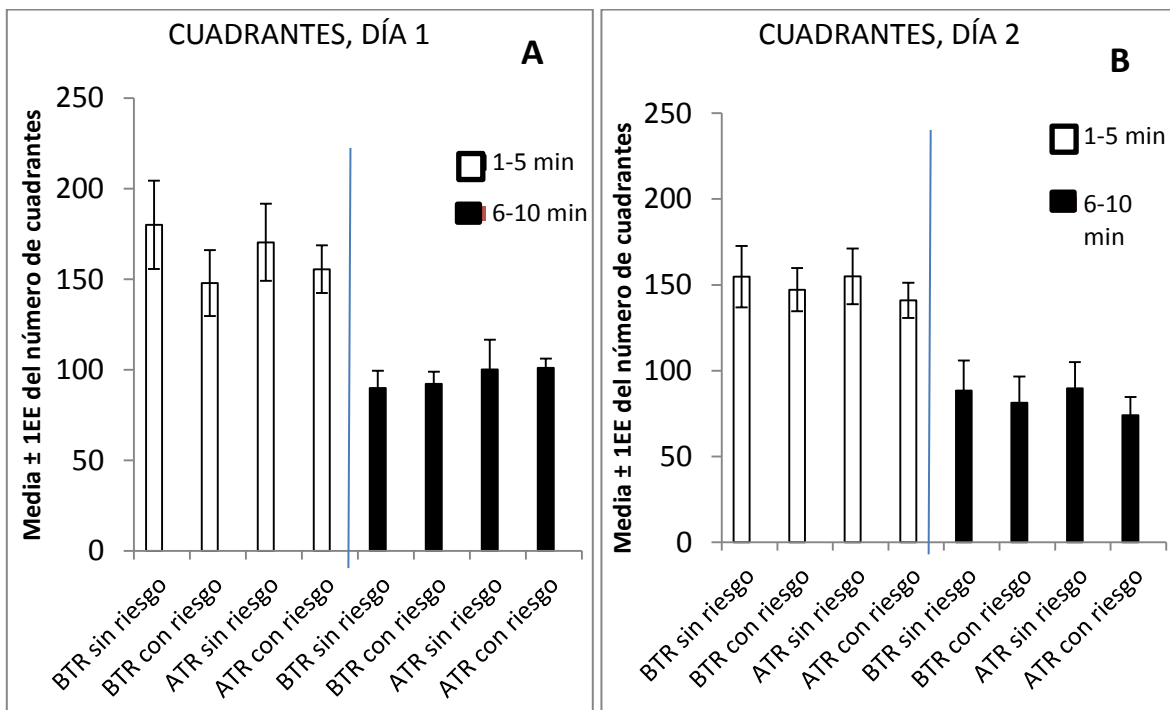


Figura 19. Promedio de cuadrantes recorridos durante el día 1 (Figura A) y día 2 (Figura B) durante la adolescencia (59 y 60 EPN) de los 4 grupos. En el eje de las X se encuentra el promedio de cuadrantes de los cuatro grupos. En el eje de las Y se encuentra la escala dada en número de cuadrantes recorridos. Las barras claras muestran los cuadrantes recorridos durante los primeros 5 min y las barras oscuras muestran los cuadrantes recorridos en los segundos 5 min de la prueba. No se encontraron diferencias significativas. Las barras indican la media \pm 1EEM.

Se realizó una prueba Kruskal-Wallis de las conductas exploratorias (CE) realizadas durante el día 1 (Figura 20A) y día 2 (Figura 20B) de la prueba campo abierto durante la adolescencia (59 y 60 EPN), tanto para los primeros 5 minutos (barras claras) como para los segundos 5 minutos (barras oscuras). Es decir, se realizaron 4 análisis Kruskal-Wallis: primeros 5 minutos durante el día 1 y segundos 5 minutos durante el día 1 (Barras claras y oscuras de la Figura 20A, respectivamente); así como, primeros 5 minutos durante el día 2 y segundos 5 minutos durante el día 2 (Barras claras y oscuras de la Figura 20B, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

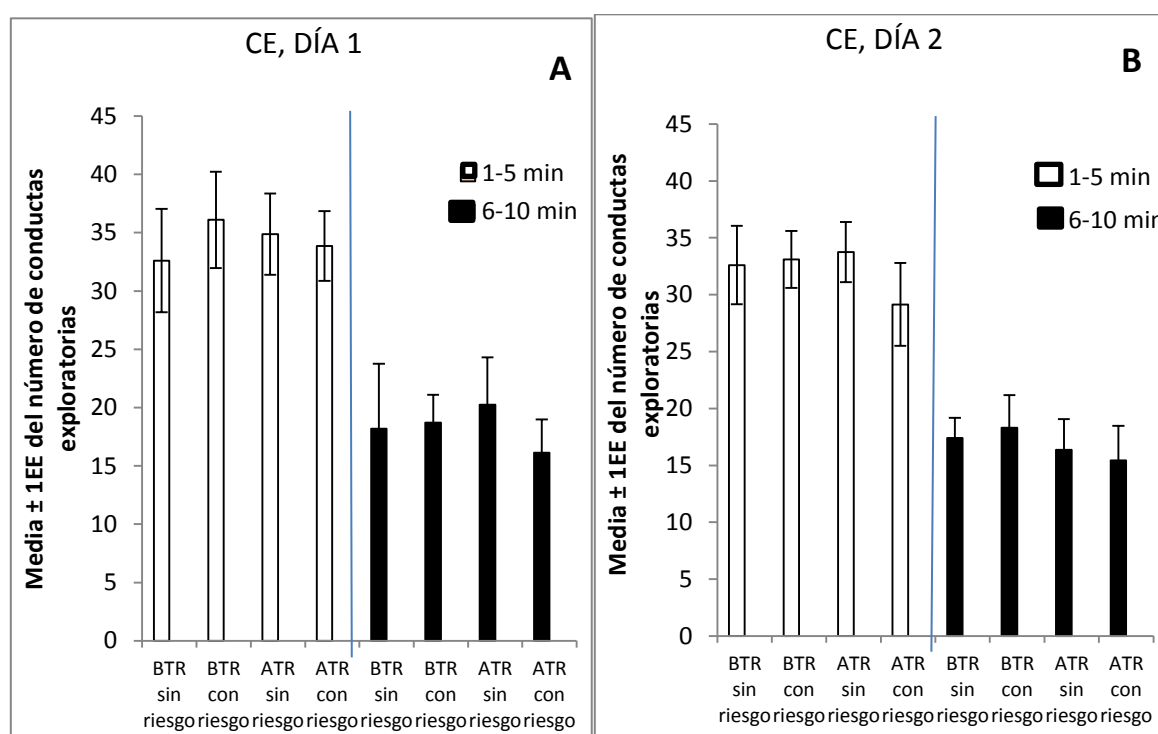


Figura 20. Promedio de conductas exploratorias (CE) realizadas durante el día 1 (Figura A) y día 2 (Figura B) durante la adolescencia (59 y 60 EPN) de los 4 grupos. En el eje de las X se encuentra el promedio de las conductas exploratorias realizadas por los cuatro grupos. En el eje de las Y se encuentra la escala dada en número de las conductas exploratorias realizadas. Las barras claras muestran las conductas exploratorias realizadas durante los primeros 5 min y las barras oscuras muestran las conductas exploratorias realizadas en los segundos 5 min de la prueba. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Las barras indican la media \pm 1EE.

2.3 LABERINTO EN CRUZ ELEVADO, PRUEBA DE ANSIEDAD

Al medir la ansiedad en los 4 subgrupos, se realizaron 4 análisis Kruskal Wallis: tiempo en brazo cerrado durante la preadolescencia, tiempo en brazo cerrado durante la adolescencia, tiempo en brazo abierto durante la preadolescencia, tiempo en brazo abierto durante la adolescencia, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre grupos.

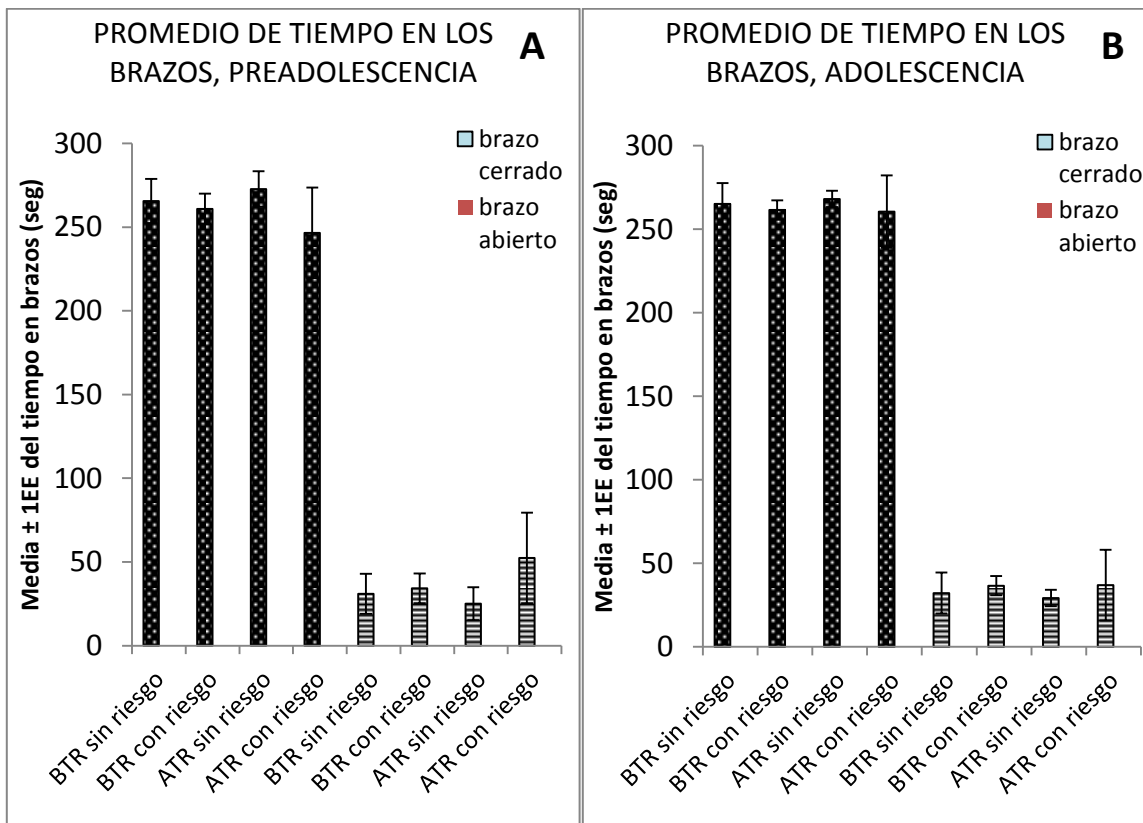


Figura 21. Promedio de tiempo en segundos (seg) los brazos cerrado y abierto en la prueba de ansiedad durante la preadolescencia (26 EPN; Figura A) y durante la adolescencia (61 EPN, Figura B) de los cuatro grupos. En el eje de las X se muestran el desempeño de los cuatro grupos. El eje de las Y muestra la escala en segundos. La figura A muestra el desempeño en la preadolescencia (26 EPN) y la figura B muestra el desempeño en la adolescencia (61 EPN). No se observaron diferencias de ansiedad entre los grupos. Las barras indican la media \pm 1EEM.

2.4 CONSUMO DE AGUA

Se realizó una prueba Kruskal Wallis para analizar el consumo de agua de los 4 grupos y se encontró una significación marginal ($H=6.29$, $p=0.09$), durante la edad juvenil (Figura 22A), al parecer hay una tendencia del grupo de ATR sin riesgo a beber más agua que el grupo de BTR con riesgo. No se encontraron datos significativos durante la edad adulta (Figura 22B).

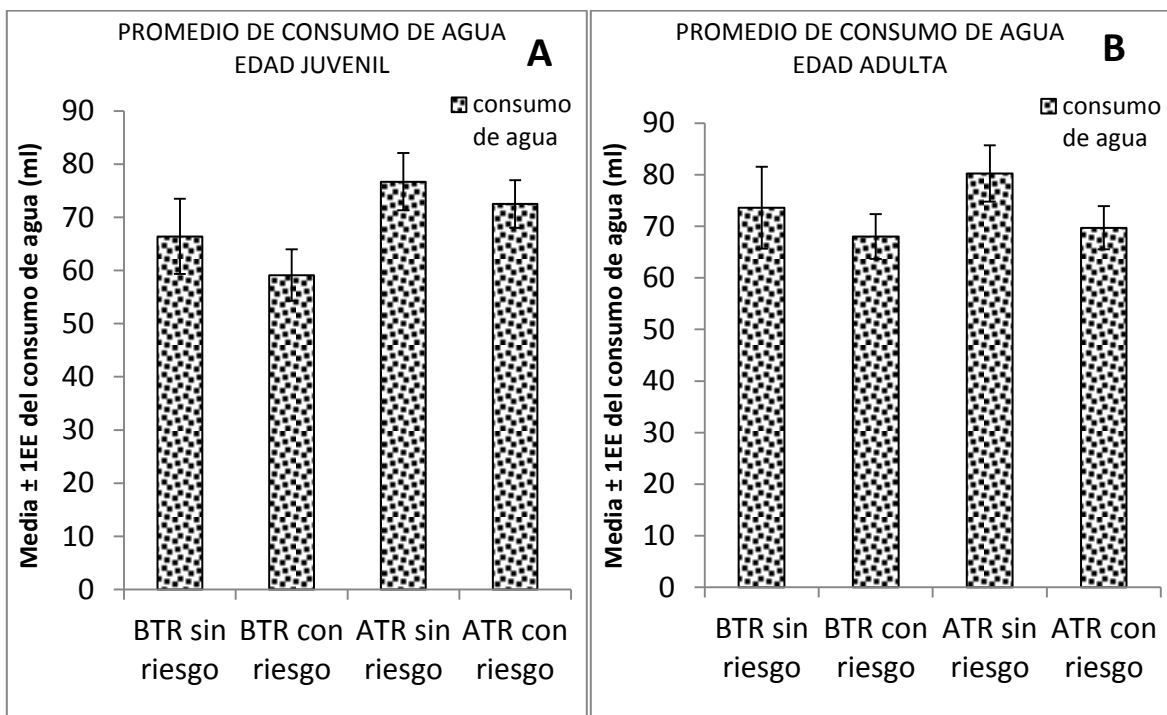


Figura 22. Promedio del consumo de agua en mililitros (ml) de los cuatro grupos. Las gráficas muestran en el eje de las X el consumo de agua de los cuatro grupos y en el eje de las Y la escala del consumo de agua dada en mililitros. La Figura A muestra el consumo en la edad juvenil, mientras que la Figura B muestra el consumo en edad adulta. No se encontraron diferencias significativas. Las barras indican la media \pm 1 EEM.

2.5 CONSUMO DE ALIMENTO

Se realizó una prueba Kruskal Wallis para analizar el consumo de alimento de los 4 grupos tanto para la edad juvenil como para la edad adulta. Se encontró un efecto significativo ($H=8.766$, $p=0.03$) durante la edad adulta (Figura 23B) y la prueba a posteriori Dunn mostró que el grupo de ATR sin riesgo consumió menos alimento con respecto al grupo de BTR con riesgo. En la edad juvenil no se observaron diferencias significativas (Figura 23A).

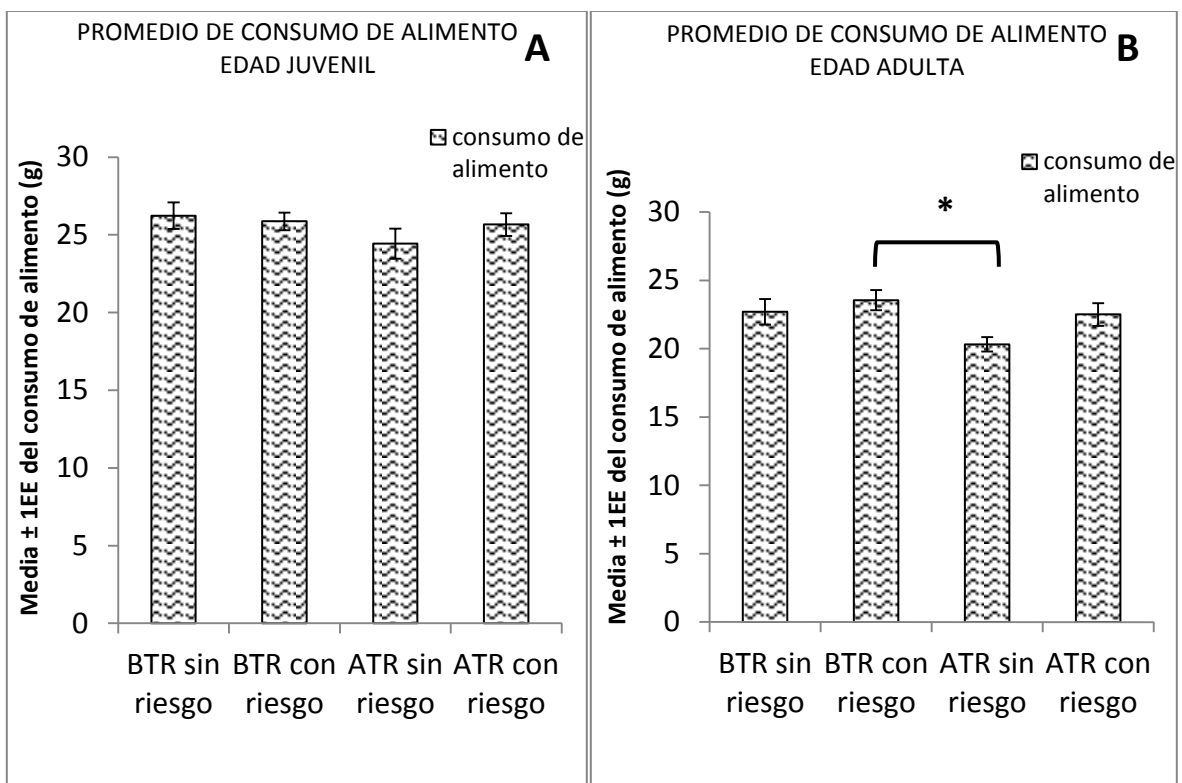


Figura 23. Promedio de consumo de alimento en gramos (g) de los cuatro grupos. Las gráficas muestran en el eje de las X el consumo de alimento de los cuatro grupos y en el eje de las Y la escala dada en gramos. La Figura A muestra el consumo en la edad juvenil, mientras que la Figura B muestra el consumo en edad adulta. Durante la edad adulta, se encontró que el grupo de BTR con riesgo consume más alimento que el grupo de ATR sin riesgo ($p<0.03$, *). Las barras indican la media \pm 1 EEM.

2.6 GANANCIA DE PESO

Para analizar la ganancia de peso de los cuatro grupos durante el consumo de soluciones tanto en edad juvenil como en edad adulta, se realizó una prueba Kruskal-Wallis del índice de ganancia de peso de cada grupo. Se encontró una significación marginal en la edad juvenil ($H=6.56$, $p=0.08$) que podría indicar una tendencia del grupo de BTR con riesgo a tener una mayor ganancia de peso con respecto a los dos grupos de ATR (Figura 24A). No se encontraron diferencias durante la edad adulta (Figura 24B).

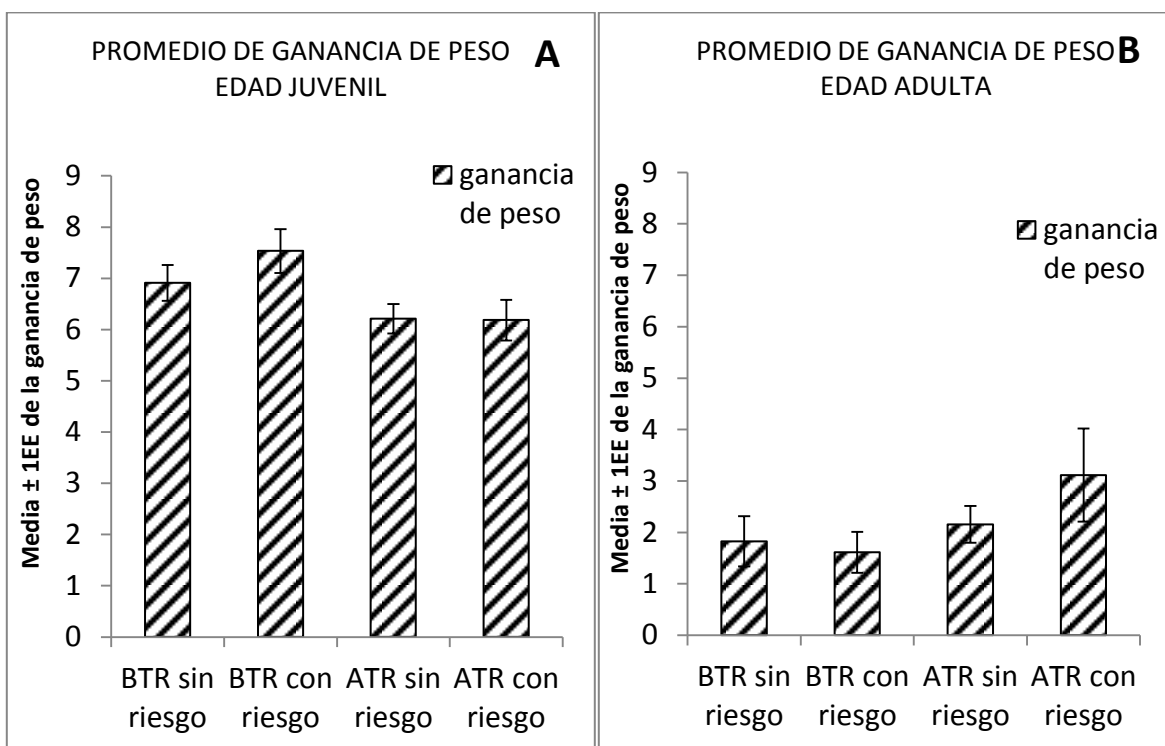


Figura 24. Índice de ganancia de peso promedio de los cuatro grupos. Las gráficas muestran en el eje de las X el promedio de la ganancia de peso de los 4 grupos y en el eje de las Y la escala dada en índice de ganancia de peso. La Figura A muestra la ganancia de peso en edad juvenil, mientras que la Figura B muestra el índice de ganancia de peso en edad adulta. En la edad juvenil, hay una tendencia del grupo de BTR con riesgo a tener mayor ganancia de peso con respecto a los dos grupos de ATR. Las barras indican la media ± 1 EEM.

DISCUSIÓN

Se ha descrito que la impulsividad es un rasgo asociado al consumo de sustancias adictivas, sin embargo, aún no se sabe si la impulsividad es un rasgo premórbido o es consecuencia del uso de sustancias adictivas, por lo cual, se han utilizado modelos animales que permitan estudiar los rasgos conductuales de los sujetos antes de ser expuestos a drogas. Un rasgo de impulsividad poco estudiado en este sentido es la *toma de riesgos*, por lo cual decidimos estudiar el rol de la toma de riesgos sobre el consumo de sustancias con potencial adictivo.

CONFIABILIDAD DEL PARADIGMA

En el presente estudio se utilizó el paradigma *Puente de Transición* para medir la *toma de riesgos*. La tarea consiste en la presentación de un puente cuyo ancho se va reduciendo gradualmente a través de 4 días consecutivos: 2 cm, 1 cm, 0.5 cm y 0.25 cm. Al analizar el desempeño de la n total (n=49) en los 4 puentes, pudimos observar que a medida que el puente es más angosto el tiempo de traslado aumenta, y la media y la mediana del puente de 0.25 cm es del doble de tiempo con respecto al puente de 2 cm. Estos datos indican que el riesgo es mayor conforme el ancho del puente se reduce, de modo que la *toma de riesgos* es definida operacionalmente como el menor tiempo de traslado por el puente de 0.25 cm, ya que pasar más rápido por el puente más angosto implicaría una conducta más riesgosa, es decir, de Alta Toma de Riesgos (ATR), mientras que mayor tiempo en este puente manifiesta una conducta más cautelosa de Baja Toma de Riesgos (BTR).

Los resultados muestran que el paradigma *Puente de Transición* es una tarea sensible a las diferencias individuales de la *toma de riesgos* entre sujetos normales, ya que uno de los objetivos de este trabajo era estudiar las diferencias individuales de la *toma de riesgos* en una muestra de ratas sin ningún tipo de manipulación experimental. Sin embargo, aún bajo condiciones controladas obtuvimos diferencias en sus rasgos conductuales. Estos hallazgos sugieren, sensibilidad del paradigma ante estas diferencias conductuales predeterminadas.

Por otra parte, este paradigma es único en su tipo ya que la mayoría de los paradigmas que miden la Toma de Riesgos son de tipo probabilístico, en los cuales los animales tienen que elegir entre dos opciones, una ventajosa y otra desventajosa, donde la opción ventajosa da una recompensa pequeña pero segura en su entrega, y la opción desventajosa da una recompensa mayor pero incierta en su entrega y con el paso de las sesiones la probabilidad de que el reforzador no se entregue aumenta, de modo que el sujeto obtiene menor cantidad de reforzador, por lo cual esta opción se vuelve desventajosa.

Los paradigmas probabilísticos se basan en la prueba más usada para evaluar *toma de riesgos* en humanos, la tarea *Iowa Gambling Task* (IGT) de Bechara et al., (1994) y probablemente de aquí se deriva la mayor diferencia entre los paradigmas probabilísticos y nuestra prueba, ya que estos son sensibles al descuento del valor del reforzador por la incertidumbre en su entrega y el riesgo implica no obtener el reforzador, en cambio, en nuestro paradigma existe un verdadero riesgo potencial para los animales (caer del puente), ya que son expuestos a situaciones de peligro, por lo tanto, la reacción ante este tipo de riesgos podría ser una medida más confiable de *toma de riesgos* en roedores. Además pudiera ser que los paradigmas probabilísticos estén más relacionados con la medición de rasgos de compulsión, ya que mayor preferencia por la opción desventajosa sugiere un rasgo compulsivo que impide que el sujeto modifique su conducta y cambie su estrategia hacia la opción ventajosa que le dará mayores ganancias, como se ha visto en pacientes con daño neurológico que muestran conductas de perseveración e inflexibilidad cognitiva y al ser evaluados tanto en IGT como en BART, muestran altos niveles de *toma de riesgos* (Al-Khindi, Macdonald, & Schweizer, 2014). Otra diferencia es que los paradigmas probabilísticos, pertenecen al conjunto de *paradigmas de elección* ya que dan al sujeto dos o más opciones para elegir. Mientras que nuestro paradigma podría ser considerado de *acción*, ya que mide la reacción motora de los sujetos ante una situación de riesgo y además los sujetos no tienen opciones (salvo el no cruzar) ya que todos son entrenados para cruzar el puente por un reforzador de un mismo tamaño.

Por otra parte, existe otro paradigma de tipo no probabilístico, el *Multivariate Concentric Square Field test* (MCSFt) (Meyerson et al., 2006) es un modelo de clasificación de *toma de riesgos* basado en la tendencia de los roedores a permanecer en estrecho contacto con las paredes (tigmotaxis) y evitar áreas abiertas y desconocidas que implican un riesgo potencial. Evalúa el tiempo que el animal pasa en áreas naturalmente asociadas con peligro como por ejemplo áreas abiertas, iluminadas y un puente, en contraste con áreas oscuras, pasillos y paredes, las cuales no son asociadas a peligro. La ATR es clasificada por pasar más tiempo en áreas asociadas al peligro, mientras que la BTR es clasificada por pasar más tiempo en áreas que no son asociadas al peligro. La principal diferencia entre este paradigma y el nuestro, es que se basa en la actividad exploratoria del sujeto para medir la toma de riesgos, por lo cual, podrían estar midiendo rasgos de *búsqueda de la novedad* más que una conducta de *toma de riesgos*. Sin embargo, tanto la *toma de riesgos* como la *búsqueda de la novedad*, han sido descritas como rasgos de impulsividad. Ambos paradigmas parecen tener un componente de acción ya que miden la reacción motora del sujeto ante situaciones de riesgo, como respuestas preponderantes. Lo que sí es un hecho es que ambos paradigmas exponen al animal a situaciones de riesgo potencial, y ambos miden la *toma de riesgos* con base en los tiempos de una acción motora, por lo cual aquí los consideramos como paradigmas de acción.

Por otra parte, existen muchos trabajos que intentan dissociar el sustrato neural de la impulsividad de acción y de elección. Algunos estudios han encontrado que no hay correlación entre paradigmas de impulsividad de elección como las pruebas tipo Delay Discounting y los de impulsividad de acción como la prueba 5 Choice Serial reaction Time Task (5CSRTT) (Winstanley et al., 2012). Estas diferencias entre los paradigmas de acción o de elección, podrían deberse a que implican vías neurales diferentes. Por ejemplo, de acuerdo con Aron, (2011) en humanos el control inhibitorio reactivo asociado a la impulsividad de acción implica un circuito neural conformado por la corteza frontal inferior (IFC) derecha, ya que al interrumpir su actividad momentánea por medio de estimulación magnética transcraneal (TMS) se disminuye la velocidad de reacción. Se ha asociado con el

control inhibitorio rápido vía el núcleo subtalámico, globo pálido, el tálamo y la corteza frontal dorsomedial (FDC) que incluye al área motora presuplementaria (preSMA). Se sugiere que *preSMA* genera señales de control mientras que la *IFC derecha* brinda el control inhibitorio de la acción y detiene las conductas preponderantes. Los principales neurotransmisores que intervienen en este circuito corteza frontal-ganglios basales-tálamo son el glutamato y GABA, entre otros. Por otra parte, el control inhibitorio proactivo asociado a la impulsividad de elección involucra un circuito neural que incluye el núcleo accumbens, la corteza cingulada, la ínsula posterior y la corteza orbitofrontal, las cuales son áreas asociadas con la sensibilidad a la magnitud del valor del reforzador y a la demora en la entrega del reforzador. Los principales neurotransmisores asociados a este circuito son la dopamina y la serotonina, entre otros. Sin embargo, los paradigmas de toma de riesgos difieren de los paradigmas de impulsividad, por lo cual, no podemos afirmar que tengan el mismo sustrato neural pero si deben de tener similitudes ya que el sustrato neural de la toma de decisiones en teoría se activaría en los paradigmas probabilísticos debido a que exigen al sujeto tomar una decisión, mientras que aquellas estructuras que están involucradas con el control motor rápido deben de ser activadas durante la ejecución de nuestro paradigma, ya que la tarea demanda movimientos rápidos.

Por lo anterior, nosotros apoyamos que la *toma de riesgos* (al igual que la impulsividad) tiene dos componentes, uno de *elección* que es medido con paradigmas de tipo probabilístico donde el sujeto muestra preferencia por las opciones desventajosas, y otro componente de *acción*, donde el sujeto es expuesto a situaciones de riesgo ante las cuales reacciona de forma preponderante. Nuestro paradigma podría ser catalogado como un paradigma de acción, sin embargo, hace falta realizar más estudios como por ejemplo evaluar a animales de cepas seleccionadas por preferencia de alcohol, que se sabe que son animales con fallas en el control inhibitorio y ampliar el conocimiento de la base neural y conductual implicada en la tarea.

ANÁLISIS PARA DOS GRUPOS (BTR Y ATR)

Como ya se mencionó, hasta el momento hay pocos estudios que traten de determinar si la toma de riesgos es un rasgo de impulsividad que predice el consumo de sustancias con potencial adictivo, por tanto, el presente estudio tuvo como objetivo estudiar esta relación. Al clasificar a los animales por su alta o baja toma de riesgos y posteriormente exponerlos al consumo libre de dos líquidos, uno con *sacarosa 5%* y otro con *sacarosa 5%+ ETOH 5%* encontramos que el grupo de *BTR* mostró un consumo significativamente mayor de sacarosa que el grupo de *ATR* durante las 24 horas de consumo en la edad juvenil.

Aunque ambos grupos tuvieron altos consumos de alcohol para su edad y peso, no se encontraron diferencias. Por otra parte, la solución que solamente contenía sacarosa resultó ser un mayor incentivo para los animales, probablemente porque no se trata de ratas adictas ni cepas seleccionadas por su alto consumo de alcohol, sino de animales sin ninguna manipulación previa para los cuales la sacarosa representa un supraestímulo con un valor gratificante mayor que el alcohol, por lo cual la solución de sacarosa 5% mostró significativamente mayores consumos en comparación con la solución de alcohol.

Así mismo, estudios recientes han mostrado que las bebidas azucaradas tiene efectos potencialmente adictivos, ya que se han descrito conductas propias del síndrome de abstinencia en ratas que son expuestas de manera intermitente a soluciones y comidas azucaradas (Carroll, Morgan, Anker, Perry, & Dess, 2002; Perry, Nelson, Anderson, Morgan, & Carroll, 2007; Colantuoni et al., 2002; Avena, Rada, & Hoebel, 2008) e incluso se ha mostrado que las soluciones dulces pueden superar las propiedades recompensantes de la cocaína (Lenoir, Serre, Cantin, & Ahmed, 2007) y con base en esto podríamos sugerir que en nuestro estudio la solución de sacarosa 5% resultó ser la sustancia con mayor potencial de reforzador, lo cual apoyaría que la *BTR* es un rasgo de vulnerabilidad a mayor consumo de sustancias con características altamente recompensantes. De acuerdo con lo anterior, es probable que los sujetos con *BTR* que muestran

vulnerabilidad al consumo exacerbado de sustancias altamente recompensantes tengan marcadores biológicos innatos que los predisponen a tal vulnerabilidad.

Por otra parte, se sabe que ratas que tienen mayor tendencia a tomar riesgos muestran alteraciones en el sistema de dopaminérgico, por ejemplo, se ha encontrado que animales con alta toma de riesgos tienden a tener sobre expresión de DAT en el núcleo accumbens (Adriani et al., 2009), y la administración de agonistas selectivos a D2 disminuyen la toma de riesgos, (Mitchell et al., 2014; Simon et al., 2012) y lo mismo se ha observado cuando se lesiona el núcleo accumbens (Cardinal et al., 2001); además en humanos se ha observado que sujetos con ATR tienen menor número de uniones de los receptores D2/D3 en el estriado (Kohn et al., 2013). Lo cual sugiere que sujetos con ATR presentan diferencias en el procesamiento del valor del tipo de incentivo, por lo cual la motivación por el consumo de sustancias con alto valor reforzante podría ser derivada a otro tipo de satisfactores, como puede ser, la toma de riesgos. Lo anterior apoya los resultados de estudios en humanos, donde han encontrado que sujetos consumidores de sustancias adictivas no muestran rasgos de ATR pero sí de impulsividad de elección (Andrade & Petry, 2012).

Por otra parte, un factor importante a considerar son los paradigmas y sustancias que se utilizaron, ya que en otro estudio donde se evalúa la toma de riesgos, medida con el paradigma no probabilístico MSCFt (se explicó anteriormente) en asociación al consumo de alcohol, evaluaron en un primer momento la toma de riesgos y posteriormente exponen a los animales a consumir alcohol (10%) para posteriormente clasificarlos por su alto (HD) o bajo (LD) consumo de alcohol. Encontraron que los sujetos clasificados por su alto consumo de alcohol (HD) mostraron conductas de BTR (Momeni & Roman, 2014). Estos resultados, al igual que los nuestros, apoyarían que la BTR es un factor de vulnerabilidad que predispone a un mayor consumo de sustancias altamente recompensantes, como puede ser la sacarosa, las drogas o actividades hedónicas (como la toma de riesgos para algunos sujetos), sin embargo también es importante destacar que

esta similitud puede deberse a que ambos paradigmas usados miden un componente motor de la toma de riesgos, y no de elección.

Por otra parte, resultados contrastantes fueron encontrados por otro estudio donde miden la *toma de riesgos* con un paradigma probabilístico y lo asocian al consumo de cocaína (Mitchell et al., 2014b). En este caso, encontraron que el grupo de ATR consume significativamente más cocaína que el grupo de BTR. Estos resultados pudieran deberse a la sensibilidad del bloqueo de receptores de dopamina observada en los animales con ATR (Palm, Momeni, Lundberg, Nylander, & Roman, 2014), que probablemente induce una mayor sensibilidad a los efectos de la cocaína en este grupo. Sin embargo, hasta el momento es el único estudio que ha tratado de estudiar esta relación usando cocaína, por lo cual sería interesante estudiar si se mantiene este resultado con sustancias depresoras como el alcohol o la heroína, y descartar que la ATR es un factor de vulnerabilidad solo al abuso de estimulantes, ya que estudios recientes encuentran que no hay asociación entre ATR medida con paradigmas de *impulsividad de elección* (DDT) y el consumo de sustancias adictivas depresoras como el alcohol (Wilhelm & Mitchell, 2012; Pe, Giuliano, Economidou, & Goodlett, 2015; Oberlin, 2010; Stein et al., 2015; Diergaarde et al., 2012) y la heroína (Schippers et al., 2012; McNamara, Dalley, Robbins, Everitt, & Belin, 2010).

Con todo esto sugerimos que la discrepancia entre los resultados del estudio de Mitchell (2014) y nuestros resultados pudieran deberse a las diferencias entre el tipo de paradigma y las sustancias adictivas utilizadas. Por lo cual, es necesario seguir investigando el sustrato neural de los paradigmas de *toma de riesgos* no probabilísticos y sus efectos sobre la conducta.

ANÁLISIS PARA CUATRO GRUPOS (BTR SIN RIESGO, BTR CON RIESGO, ATR SIN RIESGO Y ATR CON RIESGO)

Otro objetivo de este estudio fue determinar si la exposición inicial de alcohol asociada a una situación de riesgo facilita su consumo posterior. Los principales resultados encontrados en esta línea muestran que solamente durante la primera

hora de consumo en la edad adulta, el grupo de *BTR con riesgo* consume significativamente más sacarosa que el grupo de *ATR con riesgo*.

Como se señaló anteriormente, diversas manipulaciones farmacológicas del eje HHA (p.e. administrar corticosterona a las ratas) inducen conductas como estrés, ansiedad, evitación, entre otras (Jolla, 1992; Otsuka et al., 2015; Herman et al., 2016; Geisel, Panneck, Hellweg, Wiedemann, & Müller, 2014), así como la facilitación en la adquisición del consumo de sustancias recompensantes, p.e. sustancias adictivas, sacarosa, etc., (Sinha, 2001; Lijffijt, Hu, & Swann, 2014; Lea et al., 2015; Sarnyai, Shaham, & Heinrichs, 2001; Brenes Sáenz, Villagra, & Fornaguera Trías, 2006; Pothion, Bizot, Trovero, & Belzung, 2004). Tomando en cuenta estos resultados, se podría sugerir que sujetos que presentan BTR son más susceptibles a presentar mayor activación del eje HHA de manera disruptiva cuando son expuestos a una condición riesgosa y posiblemente tienen tendencia a presentar mayor predisposición al consumo exacerbado de incentivos o sustancias altamente recompensantes. Por tanto, beber alcohol por primera vez bajo una situación de riesgo, tiene un efecto sumatorio que activa aún más el eje HHA del grupo de BTR en comparación al de ATR e induce mayor consumo de sustancias altamente recompensantes.

Estos resultados son apoyados por los encontrados por Ryu et al., (2008), donde se muestra que ratas que estuvieron bajo un protocolo de estrés en la infancia (separación materna los primeros días posnatales) presentaron mayores niveles de corticosterona en plasma e hiperfagia durante edades posteriores en comparación con ratas que no fueron estresadas, lo cual sugiere que experiencias de estrés en la infancia podrían estar relacionadas con trastornos por atracón u obesidad en edades posteriores. Con estos resultados y los nuestros, podríamos sugerir que los sujetos con rasgos de BTR, por sus características individuales innatas, son más susceptibles de generar estrés ante situaciones que de alguna manera representan un reto o un riesgo en comparación con los sujetos de ATR, lo cual, aparentemente, los predispone a presentar conductas de abuso o consumo exacerbado de incentivos o sustancias altamente recompensantes, y por

ende, vulnerabilidad a desarrollar trastornos por atracón o abuso de sustancias con características gratificantes.

CONCLUSIONES

El paradigma *Puente de transición* es una prueba sensible a las diferencias individuales de *toma de riesgos* ya que se puede observar cómo a medida que el puente es más angosto las diferencias en los tiempos de traslado por el puente aumentan. Así mismo, se propone que este nuevo paradigma mide un componente motor de la toma de riesgos, ya que el parámetro de toma de riesgos se basa en el tiempo de traslado por el puente y no en una elección (como es el caso de los paradigmas probabilísticos).

Diferencias en los sustratos neurales de la impulsividad de acción y de elección, permiten formular la hipótesis de que existen diferencias en el sustrato neural entre la *toma de riesgos* medida a través de paradigmas de acción y la toma de riesgos de elección. Lo cual podría explicar los resultados diferentes encontrados cuando la toma de riesgos se mide con paradigmas de acción o de elección y su relación con el consumo de sustancias adictivas. Sin embargo es necesario seguir estudiando ambos tipos de paradigmas, así como el sustrato neural implicado en cada uno y poder profundizar en la relación entre *toma de riesgos* y abuso de incentivos.

Por otra parte, encontramos que el grupo de BTR consumió significativamente más sacarosa en la adolescencia, así mismo, al dividir a los sujetos en 4 grupos, el grupo de BTR con riesgo consumió más sacarosa durante la edad adulta que el grupo de ATR. Además, estos resultados sugieren que la BTR es un rasgo de vulnerabilidad del consumo de sustancias altamente recompensantes durante la adolescencia, y por otra parte, que sujetos que presentan este rasgo tienen mayor vulnerabilidad a ser afectados por situaciones estresantes en comparación con sujetos de ATR, lo cual podría predisponerlos a conductas de atracón y el abuso de sustancias recompensantes durante la edad adulta.

Estos resultados podrían tener importancia en términos de la identificación de rasgos y condiciones medioambientales que favorecen la búsqueda de estímulos gratificantes, desde aquellos con alta palatabilidad hasta sustancias con potencial adictivo.

REFERENCIAS

- Adriani, W., Boyer, F., Gioiosa, L., Macrì, S., Dreyer, J.-L., & Laviola, G. (2009). Increased impulsive behavior and risk proneness following lentivirus-mediated dopamine transporter over-expression in rats' nucleus accumbens. *Neuroscience*, *159*(1), 47–58. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.11.042>
- Al-Khindi, T., Macdonald, R. L., & Schweizer, T. a. (2014). Decision-making deficits persist after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuropsychology*, *28*(1), 68–74. <http://doi.org/10.1037/neu0000003>
- Andrade, L. F., & Petry, N. M. (2012). Delay and probability discounting in pathological gamblers with and without a history of substance use problems. *Psychopharmacology*, *219*(2), 491–9. <http://doi.org/10.1007/s00213-011-2508-9>
- Anker, J. J., & Carroll, M. E. (2011). stress in adolescent and adult rats, *208*(2), 211–222. <http://doi.org/10.1007/s00213-009-1721-2.Reinstatement>
- Anker, J. J., Perry, J. L., Gliddon, L. A., & Carroll, M. E. (2009). Impulsivity predicts the escalation of cocaine self-administration in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *93*(3), 343–8. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.05.013>
- Arain, M., Haque, M., Johal, L., Mathur, P., Nel, W., Rais, A., ... Sharma, S. (2013). Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *9*, 449–61. <http://doi.org/10.2147/NDT.S39776>
- Aron, A. R. (2011). From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biological Psychiatry*, *69*(12), 55–68. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.024.From>
- Avena, N. M., Rada, P., & Hoebel, B. G. (2008). Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*(1), 20–39. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.04.019>
- Ayesta, J., & Oria, H. (2002). Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al alcohol, 63–78.
- Baarendse, P. J. J., & Vanderschuren, L. J. M. J. (2012). Dissociable effects of monoamine reuptake inhibitors on distinct forms of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology*, *219*(2), 313–26. <http://doi.org/10.1007/s00213-011-2576-x>
- Baarendse, P. J. J., Winstanley, C. a, & Vanderschuren, L. J. M. J. (2013). Simultaneous blockade of dopamine and noradrenaline reuptake promotes disadvantageous decision making in a rat gambling task. *Psychopharmacology*, *225*(3), 719–31. <http://doi.org/10.1007/s00213-012->

- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, *108*, 44–79. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>
- Bechara, A., Damasio, R., Damasio, H., & Anderson, S. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*, 7–15. [http://doi.org/10.1016/0010-0277\(94\)90018-3](http://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3)
- Bechara, A., Tranel, D., & Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, *123* (Pt 1, 2189–202. <http://doi.org/10.1093/brain/123.11.2189>
- Belin, D., & Deroche-Gamonet, V. (2012). Responses to novelty and vulnerability to cocaine addiction: contribution of a multi-symptomatic animal model. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(11), a011940–. <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a011940>
- Bernheim, A., Halfon, O., & Boutrel, B. (2013). Controversies about the enhanced vulnerability of the adolescent brain to develop addiction. *Frontiers in Pharmacology*, *4*(November), 118. <http://doi.org/10.3389/fphar.2013.00118>
- Bjork, J. M. (2004). Incentive-Elicited Brain Activation in Adolescents: Similarities and Differences from Young Adults. *Journal of Neuroscience*, *24*(8), 1793–1802. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4862-03.2004>
- Brenes Sáenz, J. C., Villagra, O. R., & Fornaguera Trías, J. (2006). Factor analysis of Forced Swimming test, Sucrose Preference test and Open Field test on enriched, social and isolated reared rats. *Behavioural Brain Research*, *169*(1), 57–65. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.12.001>
- Broos, N., Diergaarde, L., Schoffelmeer, A. N., Pattij, T., & De Vries, T. J. (2012). Trait impulsive choice predicts resistance to extinction and propensity to relapse to cocaine seeking: a bidirectional investigation. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *37*(6), 1377–86. <http://doi.org/10.1038/npp.2011.323>
- Brunner, D., & Hen, R. (1997). Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *836*(212), 81–105. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9616795>
- Cador, M., Ahmed, S. H., Koob, G. F., Le Moal, M., & Stinus, L. (1992). Corticotropin-releasing factor induces a place aversion independent of its neuroendocrine role. *Brain Research*, *597*(2), 304–309. [http://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91487-Y](http://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91487-Y)
- Cardinal, R. N., Pennicott, D. R., Sugathapala, C. L., Robbins, T. W., & Everitt, B.

- J. (2001). Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science (New York, N.Y.)*, 292(5526), 2499–501. <http://doi.org/10.1126/science.1060818>
- Carroll, M. E., Morgan, A. D., Anker, J. J., Perry, J. L., & Dess, N. K. (2008). Selective breeding for differential saccharin intake as an animal model of drug abuse. *Behavioural Pharmacology*, 19(5-6), 435–460. <http://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32830c3632>
- Casey, B. J., Getz, S., & Galvan, A. (2008). The adolescent brain. *Developmental Review*, 28(1), 62–77. <http://doi.org/10.1016/j.dr.2007.08.003>
- Chambers, R. A., Taylor, J. R., & Potenza, M. N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *The American Journal of Psychiatry*, 160(6), 1041–52. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.6.1041>
- Christiansen, P., Rose, A. K., Cole, J. C., & Field, M. (2013). A comparison of the anticipated and pharmacological effects of alcohol on cognitive bias, executive function, craving and ad-lib drinking. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 27(1), 84–92. <http://doi.org/10.1177/0269881112450787>
- Colantuoni, C., Rada, P., McCarthy, J., Patten, C., Avena, N. M., Chadeayne, A., & Hoebel, B. G. (2002). Evidence that intermittent, excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence. *Obesity Research*, 10(6), 478–88. <http://doi.org/10.1038/oby.2002.66>
- Costello, E. J., Sung, M., Worthman, C., & Angold, A. (2007). Pubertal maturation and the development of alcohol use and abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, 88, S50–S59. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.12.009>
- Covington, H. E., & Miczek, K. a. (2001). Repeated social-defeat stress, cocaine or morphine: Effects on behavioral sensitization and intravenous cocaine self-administration “binges.” *Psychopharmacology*, 158(4), 388–398. <http://doi.org/10.1007/s002130100858>
- Crews, F. T., & Boettiger, C. A. (2009a). Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 93(3), 237–247. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.04.018>
- Crews, F. T., & Boettiger, C. A. (2009b). Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 93(3), 237–47. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.04.018>
- Crews, F. T., Braun, C. J., Hoplight, B., Switzer, R. C., & Knapp, D. J. (2000). Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24(11), 1712–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104119>

- Dalley, J. W., Fryer, T. D., Brichard, L., Robinson, E. S. J., Theobald, D. E. H., Lääne, K., ... Robbins, T. W. (2007). Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science (New York, N.Y.)*, 315(5816), 1267–70. <http://doi.org/10.1126/science.1137073>
- Deroche, V., Piazza, P. V., Casolini, P., Maccari, S., Le Moal, M., & Simon, H. (1992). Stress-induced sensitization to amphetamine and morphine psychomotor effects depend on stress-induced corticosterone secretion. *Brain Research*, 598(1-2), 343–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1486498>
- Diergaarde, L., van Mourik, Y., Pattij, T., Schoffelmeer, A. N. M., & De Vries, T. J. (2012). Poor impulse control predicts inelastic demand for nicotine but not alcohol in rats. *Addiction Biology*, 17(3), 576–87. <http://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00376.x>
- Eagle, D. M., Bari, A., & Robbins, T. W. (2008). The neuropsychopharmacology of action inhibition : cross-species translation of the stop-signal and go / no-go tasks, 439–456. <http://doi.org/10.1007/s00213-008-1127-6>
- Enkhuizen, J. van, Geyer, M. A., & Young, J. W. (2014). Differential effects of dopamine transporter inhibitors in the rodent Iowa Gambling Task : Relevance to mania. *Psychopharmacology*, 225(3), 661–674. <http://doi.org/10.1007/s00213-012-2854-2>.Differential
- Galvan, A., Hare, T., Voss, H., Glover, G., & Casey, B. J. (2007). Risk-taking and the adolescent brain: who is at risk? *Developmental Science*, 10(2), F8–F14. <http://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2006.00579.x>
- Geisel, O., Panneck, P., Hellweg, R., Wiedemann, K., & Müller, C. A. (2014). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with pathological gambling and internet use disorder. *Psychiatry Research*, 226(1), 97–102. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.078>
- Grant, J. E., & Chamberlain, S. R. (2014). Impulsive action and impulsive choice across substance and behavioral addictions: Cause or consequence? *Addictive Behaviors*, 39(11), 1632–1639. <http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.04.022>
- Hausknecht, K., Haj-Dahmane, S., & Shen, R.-Y. (2013). Prenatal stress exposure increases the excitation of dopamine neurons in the ventral tegmental area and alters their responses to psychostimulants. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(2), 293–301. <http://doi.org/10.1038/npp.2012.168>
- Herman, M. A., Varodayan, F. P., Oleata, C. S., Luu, G., Kirson, D., Heilig, M., ... Roberto, M. (2015). Glutamatergic transmission in the central nucleus of the amygdala is selectively altered in Marchigian Sardinian alcohol-preferring rats: alcohol and CRF effects. *Neuropharmacology*, 102(1873-7064 (Electronic)),

21–31. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.027>

- Hıdıroğlu, C., Demirci Esen, Ö., Tunca, Z., Neslihan Gürz Yalçın, S., Lombardo, L., Glahn, D. C., & Özerdem, A. (2013). Can risk-taking be an endophenotype for bipolar disorder? A study on patients with bipolar disorder type I and their first-degree relatives. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *19*(4), 474–82. <http://doi.org/10.1017/S1355617713000015>
- Ishii, H., Ohara, S., Tobler, P. N., Tsutsui, K.-I., & Iijima, T. (2012). Inactivating Anterior Insular Cortex Reduces Risk Taking. *Journal of Neuroscience*, *32*(45), 16031–16039. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2278-12.2012>
- Jentsch, J. D., Woods, J. a, Groman, S. M., & Seu, E. (2010). Behavioral characteristics and neural mechanisms mediating performance in a rodent version of the Balloon Analog Risk Task. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *35*(8), 1797–806. <http://doi.org/10.1038/npp.2010.47>
- Juárez, J., Muñoz-Villegas, P., Guerrero-Álvarez, A., & Flores-Ocampo, P. (2013). Assessing impulsivity in prepubertal male rats: a novel device and method to assess motor and cognitive impulsivity. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *21*(4), 315–22. <http://doi.org/10.1037/a0032611>
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, *17*(3), 213–33. <http://doi.org/10.1007/s11065-007-9040-z>
- Kohno, M., Ghahremani, D. G., Morales, A. M., Robertson, C. L., Ishibashi, K., Morgan, A. T., ... London, E. D. (2013). Risk-Taking Behavior: Dopamine D2/D3 Receptors, Feedback, and Frontolimbic Activity. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 1–10. <http://doi.org/10.1093/cercor/bht218>
- Koot, S., Zoratto, F., Cassano, T., Colangeli, R., Laviola, G., van den Bos, R., & Adriani, W. (2012). Compromised decision-making and increased gambling proneness following dietary serotonin depletion in rats. *Neuropharmacology*, *62*(4), 1640–50. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.11.002>
- Kurniawan, I. T., Guitart-Masip, M., & Dolan, R. J. (2011). Dopamine and effort-based decision making. *Frontiers in Neuroscience*, *5*(June), 81. <http://doi.org/10.3389/fnins.2011.00081>
- Leao, R. M., Cruz, F. C., Vendruscolo, L. F., de Guglielmo, G., Logrip, M. L., Planeta, C. S., ... George, O. (2015). Chronic Nicotine Activates Stress/Reward-Related Brain Regions and Facilitates the Transition to Compulsive Alcohol Drinking. *Journal of Neuroscience*, *35*(15), 6241–6253. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3302-14.2015>
- Lejuez, C. W., Read, J. P., Kahler, C. W., Richards, J. B., Ramsey, S. E., Stuart, G. L., ... Brown, R. A. (2002). Evaluation of a behavioral measure of risk

- taking: The Balloon Analogue Risk Task (BART). *Journal of Experimental Psychology: Applied*, 8(2), 75–84. <http://doi.org/10.1037//1076-898X.8.2.75>
- Lenoir, M., Serre, F., Cantin, L., & Ahmed, S. H. (2007). Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PloS One*, 2(8), e698. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0000698>
- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(6), 718–29. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.001>
- Lezak, M. D. Howieson, D., Loring, D (2004). Executive functions and motor performance. *Neuropsychological assessment. Fourth edition*, 611-646. Oxford, university press.
- Lijffijt, M., Hu, K., & Swann, A. C. (2014). Stress modulates illness-course of substance use disorders: a translational review. *Frontiers in Psychiatry*, 5(July), 83. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00083>
- Luciana, M., Wahlstrom, D., Porter, J. N., & Collins, P. F. (2013). Regulation, 48(3), 844–861. <http://doi.org/10.1037/a0027432>. Dopaminergic
- Macleod, C. M. (2007). The concept of inhibition in cognition. *Inhibition in Cognition*, (July), 3–23. <http://doi.org/10.1037/11587-000>
- Marci R Mitchell¹, Ian A. Mendez², Colin M. Vokes³, Joanne C. Damborsky⁴, U. H., & Winzer-Serhan⁴, and B. S. (2013). Effects of developmental nicotine exposure in rats on decision making in adulthood, 23(1), 34–42. <http://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32834eb04a.Effects>
- Martínez-León, N. C. (2006). Psicopatología del trastorno por déficit atencional e hiperactividad 1, 6, 379–399.
- Martínez-Selva J, Sánchez-Navarro J, B. A. & R. F. (2006). Mecanismos cerebrales de la toma de decisiones. *Revisión de Neurociencia*, 42(7), 411–418. <http://doi.org/10.1016/j.biopsy.2010.07.024>
- McNamara, R., Dalley, J. W., Robbins, T. W., Everitt, B. J., & Belin, D. (2010). Trait-like impulsivity does not predict escalation of heroin self-administration in the rat. *Psychopharmacology*, 212(4), 453–464. <http://doi.org/10.1007/s00213-010-1974-9>
- Meyerson, B. J., Augustsson, H., Berg, M., & Roman, E. (2006). The Concentric Square Field: a multivariate test arena for analysis of explorative strategies. *Behavioural Brain Research*, 168(1), 100–13. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.10.020>
- Mitchell, M. R., Vokes, C. M., Blankenship, A. L., Simon, N. W., & Setlow, B. (2011). Effects of acute administration of nicotine, amphetamine, diazepam,

morphine, and ethanol on risky decision-making in rats. *Psychopharmacology*, 218(4), 703–12. <http://doi.org/10.1007/s00213-011-2363-8>

- Mitchell, M. R., Weiss, V. G., Beas, B. S., Morgan, D., Bizon, J. L., & Setlow, B. (2014a). Adolescent risk taking, cocaine self-administration, and striatal dopamine signaling. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 39(4), 955–62. <http://doi.org/10.1038/npp.2013.295>
- Mitchell, M. R., Weiss, V. G., Beas, B. S., Morgan, D., Bizon, J. L., & Setlow, B. (2014b). Adolescent risk taking, cocaine self-administration, and striatal dopamine signaling. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 39(4), 955–62. <http://doi.org/10.1038/npp.2013.295>
- Miu, a C., Crişan, L. G., Chiş, a, Ungureanu, L., Drugă, B., & Vulturar, R. (2012). Somatic markers mediate the effect of serotonin transporter gene polymorphisms on Iowa Gambling Task. *Genes, Brain, and Behavior*, 11(4), 398–403. <http://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2012.00774.x>
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Ph, D., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric Aspects of Impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, 158(November), 1783–1793. <http://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00899.x>
- Molander, A. C., Mar, A., Norbury, A., Steventon, S., Moreno, M., Caprioli, D., ... Dalley, J. W. (2011). High impulsivity predicting vulnerability to cocaine addiction in rats: some relationship with novelty preference but not novelty reactivity, anxiety or stress. *Psychopharmacology*, 215(4), 721–31. <http://doi.org/10.1007/s00213-011-2167-x>
- Momeni, S., & Roman, E. (2014). Subgroup-dependent effects of voluntary alcohol intake on behavioral profiles in outbred Wistar rats. *Behavioural Brain Research*, 275, 288–296. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.058>
- Naneix, F., Marchand, A. R., Di Scala, G., Pape, J.-R., & Coutureau, E. (2012). Parallel Maturation of Goal-Directed Behavior and Dopaminergic Systems during Adolescence. *Journal of Neuroscience*, 32(46), 16223–16232. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3080-12.2012>
- Navarra, R., Graf, R., Huang, Y., Logue, S., Comery, T., Hughes, Z., & Day, M. (2008). Effects of atomoxetine and methylphenidate on attention and impulsivity in the 5-choice serial reaction time test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32(1), 34–41. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.06.017>
- Neil, E., Neill, J., The Pituitary and the Hypothalamus. The physiology of reproduction. Second Edition. 1509-1683. Raven Press. New York.
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology:

Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126(2), 220–246.
<http://doi.org/10.1037//0033-2909.126.2.220>

Noori, H. R., Spanagel, R., & Hansson, A. C. (2012). Neurocircuitry for modeling drug effects. *Addiction Biology*, 17(5), 827–64. <http://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00485.x>

Oberlin, B. G., Bristow, R. E., Heighton, M. E., & Grahame, N. J. (2010). Pharmacologic dissociation between impulsivity and alcohol drinking in high alcohol preferring mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 34(8), 1363–75. <http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01220.x>

Otsuka, T., Nishii, A., Amemiya, S., Kubota, N., Nishijima, T., & Kita, I. (2016). Effects of acute treadmill running at different intensities on activities of serotonin and corticotropin-releasing factor neurons, and anxiety- and depressive-like behaviors in rats. *Behavioural Brain Research*, 298, 44–51. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.055>

Paine, T. a, Asinof, S. K., Diehl, G. W., Frackman, A., & Leffler, J. (2013). Medial prefrontal cortex lesions impair decision-making on a rodent gambling task: reversal by D1 receptor antagonist administration. *Behavioural Brain Research*, 243, 247–54. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.01.018>

Palm, S., Momeni, S., Lundberg, S., Nylander, I., & Roman, E. (2014). Risk-assessment and risk-taking behavior predict potassium- and amphetamine-induced dopamine response in the dorsal striatum of rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8(July), 236. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00236>

Pedrero Pérez, E. J., Puerta García, C., Rojo Mota, G., Ruiz Sánchez de León, J. M., Llanero Luque, M., & Olivar Arroyo, a. (2009). Déficit de atención e hiperactividad en adultos con adicción a sustancias: ¿TDAH o síndrome secundario al abuso de sustancias? *Revista Española de Drogodependencias*, 34(1), 32–45.

Penolazzi, B., Natale, V., Leone, L., & Russo, P. M. (2012). Individual differences affecting caffeine intake. Analysis of consumption behaviours for different times of day and caffeine sources. *Appetite*, 58(3), 971–977. <http://doi.org/10.1016/j.appet.2012.02.001>

Peña-Oliver, Y., Giuliano, C., Economidou, D., Goodlett, C. R., Robbins, T. W., Dalley, J. W., & Everitt, B. J. (2015). Alcohol-Preferring Rats Show Goal Oriented Behaviour to Food Incentives but Are Neither Sign-Trackers Nor Impulsive. *Plos One*, 10(6), e0131016. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0131016>

Perry, J. L., Anderson, M. M., Nelson, S. E., & Carroll, M. E. (2007). Acquisition of i.v. cocaine self-administration in adolescent and adult male rats selectively

- bred for high and low saccharin intake. *Physiology and Behavior*, 91, 126–133. <http://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.02.001>
- Perry, J. L., & Carroll, M. E. (2008). The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology*, 200(1), 1–26. <http://doi.org/10.1007/s00213-008-1173-0>
- Pothion, S., Bizot, J. C., Trovero, F., & Belzung, C. (2004). Strain differences in sucrose preference and in the consequences of unpredictable chronic mild stress. *Behavioural Brain Research*, 155(1), 135–146. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.04.008>
- R. Andrew Chambers, M.D. Jane R. Taylor, Ph.D. Marc N. Potenza, M.D., P. D., & Objective: (2003). Developmental Neurocircuitry of Motivation in Adolescence : A Critical Period of Addiction Vulnerability, 1041–1052.
- Ramsey, N. F., & Van Ree, J. M. (1993). Emotional but not physical stress enhances intravenous cocaine self-administration in drug-naive rats. *Brain Research*, 608(2), 216–222. [http://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)91461-Z](http://doi.org/10.1016/0006-8993(93)91461-Z)
- Redolat, R., Pérez-Martínez, A., Carrasco, M. C., & Mesa, P. (2009). Individual differences in novelty-seeking and behavioral responses to nicotine: a review of animal studies. *Current Drug Abuse Reviews*, 2(3), 230–42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20443770>
- Robbins, T. W. (2002). The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology*, 163(3-4), 362–80. <http://doi.org/10.1007/s00213-002-1154-7>
- Robert Miranda Jr., Ph.D.1, James MacKillop, Ph.D.1, Lori A. Meyerson, Ph.D.2, Alicia Justus, Ph.D.1, and William R. Lavallo, P. . (2010). Influence of Antisocial and Psychopathic Traits on Decision- Making Biases in Alcoholics, 33(5), 817–825. <http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.00901.x>.Influence
- Romer, D. (2010). Adolescent risk taking, impulsivity, and brain development: implications for prevention. *Developmental Psychobiology*, 52(3), 263–76. <http://doi.org/10.1002/dev.20442>
- Rose, A. K., Jones, A., Clarke, N., & Christiansen, P. (2014). Alcohol-induced risk taking on the BART mediates alcohol priming. *Psychopharmacology*, 231(11), 2273–2280. <http://doi.org/10.1007/s00213-013-3377-1>
- Roussos, P., Giakoumaki, S. G., & Bitsios, P. (2010). Cognitive and emotional processing associated with the Season of Birth and dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychologia*, 48(13), 3926–33. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.09.021>
- Ryan, K. K., MacKillop, J., & Carpenter, M. J. (2013). The relationship between impulsivity, risk-taking propensity and nicotine dependence among older adolescent smokers. *Addictive Behaviors*, 38(1), 1431–1434. <http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.08.013>

- Ryu, V., Lee, J.-H., Yoo, S. B., Gu, X. F., Moon, Y. W., & Jahng, J. W. (2008). Sustained hyperphagia in adolescent rats that experienced neonatal maternal separation. *International Journal of Obesity* (2005), 32(9), 1355–62. <http://doi.org/10.1038/ijo.2008.108>
- Sambasivarao, S. V. (2013). NIH Public Access, 18(9), 1199–1216. <http://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.07.011>.Innate
- Sarnyai, Z. A. N., Shaham, Y., & Heinrichs, S. C. (2001). The Role of Corticotropin-Releasing Factor in Drug, 53(2), 209–243.
- Schippers, M. C., Binnekade, R., Schoffemeer, A. N. M., Pattij, T., & De Vries, T. J. (2012). Unidirectional relationship between heroin self-administration and impulsive decision-making in rats. *Psychopharmacology*, 219(2), 443–52. <http://doi.org/10.1007/s00213-011-2444-8>
- Selemon, L. D. (2013). A role for synaptic plasticity in the adolescent development of executive function. *Translational Psychiatry*, 3(3), e238. <http://doi.org/10.1038/tp.2013.7>
- Simon, N. W., Gilbert, R. J., Mayse, J. D., & Bizon, J. L. (2010). NIH Public Access, 34(10), 2208–2217. <http://doi.org/10.1038/npp.2009.48>.Balancing
- Simon, N. W., Mendez, I. a, & Setlow, B. (2007). Cocaine exposure causes long-term increases in impulsive choice. *Behavioral Neuroscience*, 121(3), 543–9. <http://doi.org/10.1037/0735-7044.121.3.543>
- Simon, N. W., Montgomery, K. S., Beas, B. S., Mitchell, M. R., Lasarge, L., Mendez, I. A., ... Setlow, B. (2012). Dopaminergic Modulation of Risky Decision-Making, 31(48), 17460–17470. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3772-11.2011>.Dopaminergic
- Sinha, R. (2001). How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology*, 158, 343–359. <http://doi.org/10.1007/s002130100917>
- Solanto, M. V, Abikoff, H., Sonuga-Barke, E., Schachar, R., Logan, G. D., Wigal, T., ... Turkel, E. (2001). The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29(3), 215–28. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11411784>
- St Onge, J. R., & Floresco, S. B. (2010). Prefrontal cortical contribution to risk-based decision making. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 20(8), 1816–28. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhp250>
- St. Onge, J. R., & Floresco, S. B. (2010). Prefrontal Cortical Contribution to Risk-Based Decision Making. *Cerebral Cortex*, 20(8), 1816–1828. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhp250>
- Stein, J. S., Renda, C. R., Barker, S. M., Liston, K. J., Shahan, T. A., & Madden, G.

- J. (2015). Impulsive Choice Predicts Anxiety-Like Behavior, but not Alcohol or Sucrose Consumption, in Male Long-Evans Rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(5), 932–40. <http://doi.org/10.1111/acer.12713>
- Steketee, J. D., & Goeders, N. E. (2002). Pretreatment with corticosterone attenuates the nucleus accumbens dopamine response but not the stimulant response to cocaine in rats. *Behavioural Pharmacology*, 13(7), 593–601. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409997>
- Strang, N. M., Chein, J. M., & Steinberg, L. (2013). The value of the dual systems model of adolescent risk-taking. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(May), 1–4. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00223>
- Swann, A. C., Bjork, J. M., Moeller, F. G., & Dougherty, D. M. (2002). Two models of impulsivity: relationship to personality traits and psychopathology. *Biological Psychiatry*, 51(12), 988–94. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062883>
- Tirapu-Ustárroz, J., García-Molina, A., Luna Lario, P., Verdejo García, A., & Ríos Lago, M. (2012). Funciones ejecutivas y regulación de la conducta. *Neuropsicología de La Corteza Prefrontal Y Las Funciones Ejecutivas*, 89–120. Retrieved from <http://autismodiario.org/wp-content/uploads/2013/12/Neuropsicolog?a-de-la-corteza-prefrontal-y-las-funciones-ejecutivas-y-Conducta.pdf>
- Tomasi, E. B. De. (2007). Antagonistas opioides y consumo de alcohol, 45(3), 155–162.
- van den Bos, R., Lasthuis, W., den Heijer, E., van der Harst, J., & Spruijt, B. (2006). Toward a rodent model of the Iowa gambling task. *Behavior Research Methods*, 38(3), 470–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17186757>
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2010). Models of Response Inhibition in the Stop-Signal and Stop- Change Paradigms, 33(5), 647–661. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.014.Models>
- Verdejo-Garcia, A., Perez-Garcia, M., & Bechara, A. (2006). Emotion, decision-making and substance dependence: a somatic-marker model of addiction. *Curr Neuropsychopharmacol*, 4(1), 17–31. <http://doi.org/10.2174/157015906775203057>
- Wilhelm, C. J., & Mitchell, S. H. (2012). Acute ethanol does not always affect delay discounting in rats selected to prefer or avoid ethanol. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 47(5), 518–24. <http://doi.org/10.1093/alcalc/ags059>
- Winstanley, C. a, Olausson, P., Taylor, J. R., & Jentsch, J. D. (2012a). Insight into the relationship between impulsivity, 34(8), 1306–1318. <http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01215.x.Insight>

- Winstanley, C. a, Olausson, P., Taylor, J. R., & Jentsch, J. D. (2012b). Insight into the relationship between impulsivity and substance abuse from studies using animal models. *Alcohol Research & Health : The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 34(8), 1306–1318. <http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01215.x>.Insight
- Wray, T. B., Simons, J. S., Dvorak, R. D., & Gaher, R. M. (2012). Trait-based affective processes in alcohol-involved “risk behaviors”. *Addictive Behaviors*, 37(11), 1230–9. <http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.06.004>
- Zeeb, F. D., Floresco, S. B., & Winstanley, C. a. (2010). Contributions of the orbitofrontal cortex to impulsive choice: interactions with basal levels of impulsivity, dopamine signalling, and reward-related cues. *Psychopharmacology*, 211(1), 87–98. <http://doi.org/10.1007/s00213-010-1871-2>
- Zuckerman, M., & Kuhlman, D. M. (2000). Personality and risk-taking: common biosocial factors. *Journal of Personality*, 68(6), 999–1029. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11130742>

ANEXOS



Figura 25. Protocolo de reforzador intermitente sobre la fase de exposición por primera vez al alcohol bajo la condición de riesgo.

CRONOGRAMA

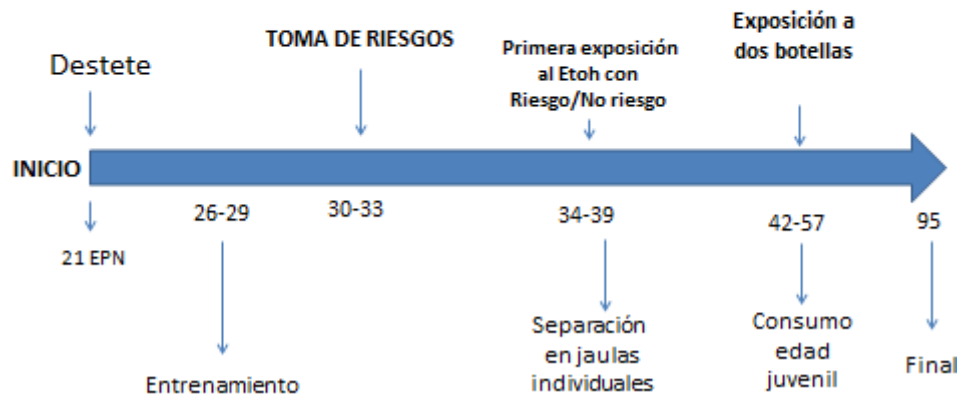


Figura 26. Línea de tiempo. Se muestra la fase experimental en orden cronológico.