



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**SENSIBILIDAD A LA MAGNITUD DEL REFORZADOR EN UN MODELO
ANIMAL DE DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A:

MARIANA GAYTÁN CAMARILLO

DIRECTOR: DR. OSCAR VLADIMIR ORDUÑA TRUJILLO

REVISOR: DR. GERMÁN PALAFOX PALAFOX

SINODALES:

DR. ARTURO BOUZAS RIAÑO

DR. JULIO ESPINOSA RODRÍGUEZ

DR. OSCAR ZAMORA ARÉVALO

Tesis apoyada por los proyectos CONACYT (167016) y PAPIIT (IN 305012)

México D.F.

Agosto, 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad	2
1.2 Modelos Animales de TDAH	8
1.3 Modelos de Elección	14
1.4 Planteamiento de Problema	19
2. METODOLOGIA	20
3. EXPERIMENTO 1 Procedimiento Múltiple Concurrente Encadenado	21
3.1 MÉTODO	21
3.2 RESULTADOS	26
4. EXPERIMENTO 2 Impulsividad motriz. Reforzamiento Diferencial de Tasas Bajas (DRL).	37
4.1 MÉTODO	37
4.2 RESULTADOS	39
5. DISCUSIÓN	43
6. REFERENCIAS	49

1. INTRODUCCIÓN

La impulsividad es un aspecto conductual de la vida cotidiana; todos hemos presentado en algún punto de nuestra vida conductas de impulsividad, por ejemplo, tomar una copa más o gastar de más en el supermercado por las rebajas de temporada; sin embargo, es importante diferenciar entre las conductas impulsivas que son socialmente aceptables de las que no lo son. Dickman (1990) clasifica la impulsividad en dos diferentes tipos: la impulsividad disfuncional, definida como una tendencia a actuar con menos premeditación que la mayoría de las personas (no invertir tiempo en meditar cualquier tipo de situación antes de actuar); y la impulsividad funcional, definida como la tendencia a actuar de manera temeraria cuando una situación es óptima para el sujeto (tomar ventaja de oportunidades inesperadas que requieren de una respuesta inmediata).

Existen muchos ejemplos de impulsividad disfuncional; uno de ellos es el Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) cuyas características y sintomatología se abordan en la sección 1.1. El TDAH es un trastorno psiquiátrico complejo que ha sido estudiado tanto en seres humanos y también en modelos animales para tener un mejor diagnóstico del trastorno, la sección 1.2 retoma algunos hallazgos importantes e investigaciones que se han realizado con modelos animales de TDAH, mismos que han aportado al entendimiento del TDAH.

Debido a que el presente trabajo pretende evaluar la conducta de elección de un modelo animal de TDAH, en la sección 1.3 se da una breve explicación sobre modelos de elección, en los que se basó el trabajo presentado en esta tesis. Finalmente en la sección 1.4 se habla de la relevancia que adquiere este trabajo y de las aportaciones que da a la literatura para un mejor entendimiento del trastorno de TDAH.

1.1 Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad

Uno de los factores más importantes que afecta actualmente al desempeño en la vida escolar y social de la población infantil es el Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), considerado como uno de los trastornos más diagnosticados, con un 7% de prevalencia en niños; el TDAH se manifiesta aproximadamente a partir de los 7 años de edad con un déficit en la capacidad para prestar atención con síntomas de hiperactividad e impulsividad. El Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales; (American Psychiatric Association. y American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force., 2013) establece criterios clínicos basados en 9 síntomas de hiperactividad-impulsividad y 9 síntomas de inatención. Según los criterios del DSM-V el paciente debe presentar un mínimo de 6 síntomas, en dos o más escenarios sociales (escuela, familia, etc.), y durante un periodo mínimo de seis meses (APA, 2013).

Los criterios del DSM-V con relación a inatención se refieren principalmente a la incapacidad de atender a todos los aspectos de una situación particular, la imposibilidad de mantener la atención por periodos largos de tiempo, no prestar atención suficiente a los detalles, cometer errores por descuido en tareas escolares o laborales, distracción ante estímulos irrelevantes, entre otras.

La hiperactividad es descrita como la incapacidad del individuo a controlarse en situaciones donde el exceso de actividad es inapropiado; estudios recientes han encontrado que los niños que presentan este trastorno son más activos, aún mientras duermen, que los niños que no presentan TDAH, indicando una hiperactividad locomotora como síntoma primario.

La impulsividad se manifiesta por conductas de impaciencia, como dificultad para esperar turno, dificultad con las respuestas demoradas o por un déficit en la inhibición de

respuestas; los sujetos con este trastorno a menudo hacen comentarios fuera de lugar, no atienden a normas sociales, etc. (American Psychiatric Association. & American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force., 2013).

Debido a la complejidad del TDAH y su variabilidad sintomática, existen diversos subtipos señalados por el DSM V en tres categorías las cuales se explican a continuación:

- Predominio de Inatención: el individuo presenta seis o más síntomas de inatención y menos de seis síntomas de hiperactividad e impulsividad durante un periodo de seis meses en dos o más escenarios sociales (escuela, núcleo familiar, etc.). Los niños con predominio de inatención no son hiperactivos; sus problemas de atención están especificados o relacionados con una deficiencia en los procesos sensoriales y una deficiencia en la atención sostenida. Este subtipo se encuentra de manera frecuente en niñas.

- Predominio de Hiperactividad e Impulsividad: el individuo presenta seis o más síntomas de hiperactividad e impulsividad y alguno o ninguno de inatención en un periodo de 6 meses en 2 o más escenarios sociales. Este se caracteriza principalmente por una falta de autocontrol, manejo escaso de procesos de anticipación y tendencias a responder de manera precipitada (American Psychiatric Association. y American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force., 2013).

- Combinado: presentación de conductas de inatención e hiperactividad-impulsividad: si el individuo presenta seis o más síntomas de ambos criterios en un periodo de 6 meses, presentados en dos o más escenarios sociales. La inatención de estos individuos incluye la dificultad de mantener la atención en una situación y/o estímulos específicos, falta de persistencia, desorganización y se observa más frecuentemente en niños. Su hiperactividad e impulsividad incluye una actividad motriz

excesiva y una emisión de respuestas precipitadas (American Psychiatric Association. y American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force., 2013)

Debido a la controversia que ha existido sobre la validez del TDAH, y a la prevalencia del trastorno, se ha intentado formular teorías que expliquen este trastorno y ayuden al desarrollo de un diagnóstico objetivo para el mismo. Esta construcción de teorías se basa en constructos psicológicos tales como la inhibición de respuesta y aversión a la demora, los cuales han ayudado al mejor entendimiento en el estudio de las características conductuales del TDAH (Castellanos, 2002).

A pesar de la categorización conductual del trastorno, aún no se ha podido definir un indicador biológico que haga una distinción entre pacientes con y sin TDAH, debido a las dificultades para identificar de manera objetiva las causas del TDAH. Sin embargo, se han encontrado importantes bases genéticas para el trastorno, además de disfunciones en el sistema dopaminérgico de las estructuras corticales del cerebro como la corteza pre-frontal, el núcleo accumbens y el estriado (Ernst et al., 1999; van der Kooij y Glennon, 2007).

La literatura acerca del trastorno sugiere otros factores, además de los genéticos, como contribuyentes a la deficiencia neurológica en el TDAH, como daño cerebral adquirido en el período de gestación, exposición a sustancias tóxicas y enfermedades infecciosas (van der Kooij y Glennon, 2007). Todos estos factores conllevan a la disfunción de sistemas dopaminérgicos, la cual ha estudiada a lo largo de los años para el entendimiento de la etiología del TDAH.

Sagvolden y colaboradores (2002; 2005) sugieren que, dado que la dopamina juega un papel importante en los procesos de reforzamiento y extinción, una disfunción en la vía dopaminérgica meso-límbico-cortical implicaría una alteración en la sensibilidad a

las señales de reforzamiento y extinción de conductas, que son síntomas que presentan los pacientes con este trastorno.

Por otro lado, Barkley propone evaluar aspectos conductuales del TDAH mediante la inhibición de respuesta, ya que integra regulaciones de conductas y funciones ejecutivas, las cuales representan un déficit primario en el TDAH (Barkley, 1997). Se ha encontrado evidencia la cual sugiere que, al menos para pacientes con TDAH de tipo Combinado, existe un déficit en tareas de inhibición de respuesta como, go/ no-go y tareas de stop-signal (Nigg, 2001).

La tarea go/ no-go consiste en la presentación aleatoria de 2 estímulos, un estímulo A y un estímulo B; en esta tarea el individuo debe responder cuando se le presenta el estímulo A y no debe responder cuando sea presentado el estímulo B. En este ejemplo en específico, las respuestas emitidas cuando el estímulo B está presente se cuentan como errores; tener muchos errores en esta tarea se puede interpretar como una falla en la capacidad de inhibición de las respuestas del sujeto. Los sujetos con TDAH generalmente tienen un número considerable de errores consecuentes a su incapacidad de control inhibitorio.

En las tareas de stop-signal los participantes deben responder tan rápido como puedan a una señal de “go”, inhibiendo sus respuestas cuando se presenta la señal de “stop”; los intervalos entre los que se prende cada señal varían. En estos estudios se evalúan los tiempos de reacción que presentan los sujetos a las señales y en el caso de los pacientes con TDAH los tiempos de reacción son muy altos.

Otro de los síntomas característicos de los pacientes con TDAH es la aversión a la demora. La aversión a la demora se refiere a la incapacidad de esperar, manifestándose como una tendencia a preferir recompensas inmediatas sobre grandes demoradas. Sonuga-Barke (2002) argumenta que la aversión a la demora es una

característica que se da fundamentalmente por una disfuncionalidad en el circuito de recompensa y por un déficit en la regulación de los sistemas catecolaminérgicos.

Cuando una recompensa es entregada, el nivel de dopamina aumenta en el organismo dependiendo de lo reforzante y sorpresivo que le resulte al sujeto; el mismo efecto se presenta si la situación permite que el sujeto pueda predecir la entrega de la recompensa, ya que también los estímulos que predicen o preceden al reforzador pueden elevar de manera significativa los niveles de dopamina (Castellanos, 2002; Sonuga-Barke, 2002).

La afectación que presentan los individuos con TDAH en los procesos de reforzamiento da como consecuencia que el individuo sea incapaz de evaluar el valor real de las recompensas, ocasionando una preferencia por reforzadores pequeños e inmediatos sobre los grandes y demorados, además de provocar una menor sensibilidad a los cambios en contingencias de reforzamiento (Castellanos, 2002; Johansen et al., 2005).

Imaginemos cualquier programa de reforzamiento. El reforzador es entregado a consecuencia de una respuesta específica dada en un determinado tiempo o cierto número de veces, lo cual incrementa la probabilidad de que una respuesta de esa clase ocurra de nuevo. El gradiente de demora se refiere a la capacidad de detección de nuevas contingencias como estímulo-respuesta-reforzador o respuesta-reforzador, donde, no sólo la respuesta se ve fortalecida por la entrega de reforzadores, sino también el intervalo de tiempo entre respuestas. El gradiente de demora del reforzador describe el fenómeno que se da cuando el reforzador, no solo incrementa la probabilidad de que una respuesta similar se repita en el futuro, sino también ayuda a una disminución del número de respuestas no reforzadas. En pacientes con TDAH, este gradiente de demora es menor debido a la reducción en la actividad dopaminérgica. Un gradiente menor de demora al reforzador implica que sólo las respuestas temporalmente más próximas al

reforzador serán fortalecidas, siendo esta una de las causas por las cuales los que padecen este trastorno prefieren reforzadores inmediatos (Sagvolden y Sergeant, 1998).

Estas alteraciones en el gradiente de demora del reforzador y en el procesamiento de reforzamiento han sido los endofenotipos más aceptados del TDAH, ya que explican síntomas del trastorno, como: el déficit de atención sostenida, la hiperactividad, la variabilidad conductual y la impulsividad motora (Johansen et al., 2002). Además se ha encontrado que otras funciones cognitivas se ven deterioradas en pacientes con este trastorno como la memoria de trabajo y el procesamiento temporal (Castellanos, 2002).

Scheres et al., (2006) investigó si la edad o los síntomas de TDAH influían en la preferencia de niños y adolescentes que elegían entre recompensas pequeñas inmediatas y recompensas grandes demoradas, encontrando que no había diferencias en la conducta impulsiva con relación a la edad ni al grupo (con o sin TDAH); estos resultados fueron atribuidos al tamaño de su muestra y al tipo de procedimiento que se utilizó en este experimento, el cual variaba demoras y cantidades que, aparentemente, pudieron no percibirse de manera adecuada por los sujetos. En otro experimento, Scheres estudió la asociación entre síntomas del TDAH y algunas tareas de aversión a la demora (i.e., tareas de descuento temporal de la recompensa con recompensas reales y tareas de recompensas hipotéticas), teniendo como sujetos a estudiantes de la Universidad de Arizona que presentaban este trastorno y estudiantes sin trastorno como grupo control. El resultado fue que los sujetos con TDAH con predominio de hiperactividad e impulsividad presentaron una incapacidad para esperar por las recompensas grandes demoradas y una mayor aversión a las demoras en tareas con recompensas reales; lo anterior sugiere una relación entre el descuento temporal de la recompensa y los subtipos de TDAH con dominio de síntomas de hiperactividad e impulsividad, debido a un déficit en el procesamiento de recompensa en pacientes que presentan TDAH con predominio de

estos síntomas. Esta relación no se encontró en el subtipo de inatención (Scheres, Lee, y Sumiya, 2008).

A pesar de los esfuerzos realizados por enmarcar y diagnosticar el TDAH en base a criterios objetivos, se ha encontrado literatura que reporta ciertos campos en blanco que existen en cuanto al estudio y diagnóstico del TDAH (Castellanos, & Tannock, 2002). Paule y colaboradores(2000)argumentan que actualmente no existe una prueba objetiva que diagnostique de manera incuestionable el TDAH. Este problema se puede adjudicar a la variabilidad conductual que presenta el trastorno, lo cual dificulta la implementación de criterios que engloben de manera adecuada esta enfermedad.

El diagnóstico oportuno de este trastorno en la edad infantil, puede prevenir que se desencadenen conductas indeseables que se han reportado en la edad adulta, consecuentes a este trastorno, tales como: depresión, ansiedad, trastornos afectivos y/o de agresión; en la última versión del DSM-V se ha reportado que, con base en los síntomas del TDAH establecidos por el manual, también es posible diagnosticar en la edad adulta este trastorno.

1.2 Modelos Animales de TDAH

Existen varios factores que dificultan el estudio del TDAH en organismos humanos como el contexto social, enfermedades alternas al trastorno, etc. Por esta razón, se hace uso de modelos animales que presenten una deficiencia conductual y/o cognitiva similar a la reportada en organismos humanos diagnosticados con TDAH. Estos modelos deben de ajustarse al desorden clínico, presentar la sintomatología del trastorno y responder a tratamientos de intervención y/o prevención del trastorno para poder aportar información relevante acerca del padecimiento y ayudar así, al diagnóstico e intervención

clínica relacionados con esta enfermedad (Scheres et al., 2006; Scheres et al., 2008; van der Kooij y Glennon, 2007)

Dado que el diagnóstico del TDAH está basado principalmente en criterios conductuales, la validez de modelos animales de TDAH se basa en asemejar los síntomas conductuales del trastorno. Para la evaluación de los modelos animales se han propuesto tres criterios de validez: debe imitar las características clínicas fundamentales del trastorno (validez aparente); conformar fundamentos teóricos del trastorno (validez de constructo) y, por último, debe de tener la capacidad de predecir aspectos conductuales, genéticos y/o neurobiológicos que no hayan sido explicados o explorados anteriormente (validez predictiva)(Sagvolden, 2000b).

Existen muchas maneras de inducir síntomas de hiperactividad e impulsividad en ratas para la evaluación de este trastorno; esto es importante debido a que, como se mencionó anteriormente, el TDAH también se puede presentar por diversos factores ya sea de manera congénita, daño cerebral en periodo de gestación, exposición a sustancias tóxicas, etc.(van der Kooij y Glennon, 2007). Algunos de los modelos animales más utilizados para el estudio del TDAH son el modelo TDAH por lesión en sistemas dopaminérgicos en neonatos, el modelo de inducción de hipoxia al neonato, irradiación en hipocampo y modelos genéticos de ratas con TDAH también conocidas como, Ratas Espontáneamente Hipertensas (REH). Este último, es el modelo animal más utilizado en la investigación de este trastorno debido a que muestra hiperactividad, impulsividad, escasa estabilidad en su desempeño e inatención en comparación con otras cepas (van der Kooij y Glennon, 2007).

Las Ratas Espontáneamente Hipertensas (REH) es una cepa creada en la Universidad de Kyoto por los doctores Okamoto y Aoki; su control normotenso comúnmente utilizado es la cepa WKY (Wistar- Kyoto). A partir de la tercera semana de edad, las REH presentan de manera espontánea un aumento en la presión arterial

sistólica asociado a un engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos. A partir de las diez semanas su presión arterial se encuentra por encima de los 150 mm Hg, alcanzando valores superiores a los 180 mm Hg, mientras que la presión arterial en una rata normal oscila alrededor de los 110mm Hg aproximadamente. Las lesiones observadas en la hipertensión humana (hipertrofia cardíaca, vasos sanguíneos, hemorragias, infartos cerebrales, nefroesclerosis) también se dan en las REH. Debido a estas complicaciones el promedio de vida de las REH es de 1 - 2 años en condiciones convencionales (Larimer, 2005).

Las REH, a diferencia de su grupo control, Wistar-Kyoto (WKY), presentan síntomas de hiperactividad, impulsividad y un déficit en la atención sostenida (Sagvolden, 2000a). Estos síntomas se han visto atenuados con la administración en dosis pequeñas de psico-estimulantes tales como el metilfenidato, fármaco altamente recomendado para pacientes con TDAH. Las alteraciones funcionales de la dopamina en las REH se adecúan a la racionalidad teórica del TDAH dando así, una *validez de constructo* a este modelo animal (Sagvolden, 2000a; Sagvolden, Johansen, Aase, y Russell, 2005).

Para valorar la validez aparente del modelo animal se han realizado múltiples estudios con tareas similares a las utilizadas en organismos humanos para diagnosticar el trastorno del TDAH. Una de ellas es la tarea múltiple IF/EXT (Intervalo fijo/ extinción). Los procedimientos con componentes de intervalos fijos miden la reactividad debida a reforzadores, actividad impulsiva e impulsividad motriz; el componente de extinción nos ayuda a medir la sensibilidad a los cambios de un estímulo y la atención sostenida. En esta tarea las REH presentaron una impulsividad motora significativa; también se encontró una sobre-actividad en el desempeño de las REH, similar a la sobre-actividad reportada en este mismo procedimiento con niños con TDAH (Sagvolden 2000).

Este modelo también ha sido evaluado, en tareas que evalúan la alteración en el gradiente de demora como una explicación a la Impulsividad (Johansen et al., 2005).En

estudios previos realizados en el laboratorio, se analizó una posible relación entre la impulsividad de REH y una mayor sensibilidad a la demora de reforzamiento, encontrando que no había una mayor sensibilidad a la demora del reforzador por parte de las REH, lo que permite considerar que la impulsividad de las REH pueda deberse, a una MENOR sensibilidad a la magnitud de reforzamiento, siendo esta, la principal hipótesis del presente estudio.

Otros procedimientos que también evalúan la impulsividad de este modelo son la tarea de tiempo de reacción con cinco alternativas conocido por sus siglas en inglés (5CSRTT). Para este procedimiento la caja operante cuenta con una pared con 5 orificios, los cuales cuentan con un estímulo de luz; los animales son recompensados por responder en el orificio donde haya sido asignado el estímulo de luz. El promedio de respuestas correctas sirve como una medida de atención; ya que el sujeto experimental debe de enfocarse en atender a los cinco orificios para poder responder en el que el estímulo este presente. Esta tarea, además de evaluar la atención sostenida también evalúa impulsividad, ya que el sujeto puede responder de manera prematura, es decir, el sujeto puede responder a cualquiera de los orificios antes de la presentación del estímulo (van den Bergh et al., 2006). En la tarea de 5CSRTT la habilidad de responder en el orificio correcto indica la capacidad de atención del sujeto a la tarea; al evaluar la capacidad de retener respuestas hasta que el estímulo se presente, estaríamos hablando también de una capacidad de autocontrol. Van den Bergh y colaboradores (2006) emplearon a ratas REH y 2 grupos controles (WIS y WKY) en una tarea de 5CSRTT con la intención de evaluar la validez de las REH como un modelo animal de TDAH mediante el uso de tareas que miden la actividad, atención y control impulsivo de los sujetos. Respecto a la capacidad de atención, van den Bergh reportó que las REH no presentaron diferencias significativas en el desempeño en la tarea en comparación con sus grupos control, cuestionando así la presencia de un déficit de atención en el modelo animal de

TDAH las REH. Además de evaluar la atención del grupo REH, se evaluó también su impulsividad, reportándose que en esta tarea en particular las REH presentaron menos conductas impulsivas que el grupo de ratas Wistar.

También encontramos estudios sobre el desempeño de las REH en tareas de descuento temporal (Fox, Hand, y Reilly, 2008) y de reforzamiento diferencial de tasas bajas, mejor conocido por sus siglas en inglés DRL (Differential Reinforcement of low rates) (Orduña, 2009; Sanabria y Killeen, 2008; van den Bergh et al., 2006). En la tarea de DRL el sujeto es recompensado por presionar una palanca si, y solo si, el tiempo entre el palanqueo anterior, el inicio de la sesión o la entrega del reforzador es mayor o igual a un criterio previamente establecido; por ejemplo, en un programa de Tiempos Entre Respuesta de 5 segundos (TER 5s.) el intervalo que debe de haber entre el inicio de sesión o entre respuestas emitidas debe ser mayor o igual a 5 segundos. Las REH presentan una impulsividad motora, esto quiere decir que presentan TER más cortos, por lo que procedimientos con TER muy largos (TER 72 s) presentan un reto para este modelo de TDAH. La tarea de DRL ha sido muy importante para el estudio del TDAH ya que con ella se puede evaluar algunos de los síntomas ya mencionados, como la aversión a la demora, la inhibición de respuesta y el procesamiento temporal, lo cual la convierte en un procedimiento óptimo para el estudio de la impulsividad.

Las REH también han ayudado a la evaluación de los fármacos, como el metilfenidato, que se administran a pacientes con TDAH. Con el estudio de los efectos de este fármaco en este modelo animal se ha podido evaluar los cambios conductuales y desempeño cognitivo de los organismos que padecen este trastorno. La fiabilidad de este fármaco se ha fortalecido con los estudios que se han hecho en estas REH.

Dado que la liberación de dopamina en esta cepa se da en niveles muy bajos en corteza prefrontal y el núcleo accumbens, la administración de metilfenidato en dosis moderadas

ayuda a que se de un incremento en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens de estos roedores, atenuando las anomalías cognitivas y conductuales que presentan regularmente (Carboni, Silvagni, Valentini, y Di Chiara, 2003).

Con todos los estudios previamente revisados se puede concluir que las REH cubren todos los criterios de validez de un modelo animal; sin embargo, existen estudios que ponen en controversia esta aseveración. En uno de ellos, Van den Bergh evaluó el desempeño de las REH en comparación con las WKY (su grupo control) en tareas de estimación y atención, encontrando que las REH son más activas que las WKY solamente en edades específicas, además de que su actividad no se vio normalizada por la administración de metilfenidato (van den Bergh et al., 2006). En otros estudios realizados por García y Kirkpatrick (2013), se evaluó el desempeño de las REH en tareas de descuento temporal con recompensas grandes demoradas y pequeñas inmediatas, bajo la hipótesis que las REH presentarían una mayor preferencia a las alternativas pequeñas inmediatas, como ya se había encontrado en estudios anteriores (Fox et al., 2008). Sin embargo, comparando a las REH con dos grupos controles, Wistar-Kyoto (WKY) y Wistar (WIS), se reportó que no hubo diferencias significativas entre las REH y los grupos controles, además de diferencias entre los individuos de la misma cepa REH, sugiriendo que las REH no son un modelo animal adecuado para el estudio de la conducta impulsiva.

A pesar del debate existente sobre la validez de este modelo, las REH han aportado información relevante para conocer el TDAH por lo que es de gran importancia seguir evaluando este y otros modelos animales para terminar de comprender y enmarcar de manera adecuada este trastorno tan complejo.

Partiendo del supuesto de que un buen modelo animal de TDAH debería presentar conductas de impulsividad, en la presente tesis se propone evaluar el desempeño de estas REH en tareas de elección que permiten estudiar uno de los aspectos que puede

facilitar potencialmente la conducta impulsiva: la sensibilidad de los sujetos a diferentes magnitudes de reforzamiento.

1.3 Modelos de Elección

La teoría de elección racional es una teoría descriptiva que sostiene que las personas o animales distribuyen sus preferencias, eligiendo siempre la alternativa que le proporcione la mayor utilidad con el fin de maximizar la utilidad total, donde la utilidad puede considerarse análoga al concepto de reforzamiento en el Análisis Experimental de la Conducta. La teoría de elección racional nos dice cómo es que debemos de tomar decisiones, en función de los reforzadores o la utilidad a obtener, de manera óptima y encaminada a la maximización.(Herrnstein, 1990). De acuerdo con la teoría de maximización, un organismo es capaz de elegir entre una serie de programas de reforzamiento que se encuentren simultáneamente disponibles de tal manera que se consiga la mayor tasa de reforzamiento posible. Esta elección se hace, tomando en cuenta las diferentes características que posee cada una de las alternativas. La elección corresponde a la decisión que se hace en un punto específico de tiempo o el compendio de pequeñas decisiones distribuidas en un periodo de tiempo (Herrnstein, 1990).

Los procedimientos utilizados para la evaluación de la elección de cualquier organismo consisten, a grandes rasgos, en la presentación de dos o más posibilidades de respuesta que tienen como consecuencia una recompensa, la cual puede variar sistemáticamente en cantidad, duración, calidad, frecuencia de entrega, etc.; estas respuestas son empleadas para elaborar un registro de la preferencia del sujeto, misma que se verá modificada en función de los cambios en las características de las recompensas a obtener en cualquiera de las alternativas que le sea presentada.

Entre las diferentes manipulaciones de las características del reforzador destacan la magnitud (cantidad) y la demora (tiempo de entrega) del reforzador. Realizando

cambios en la magnitud y la demora del reforzador, esta tesis pretende hacer una evaluación de los cambios en la conducta de modelos animales desde la perspectiva de la Ley de Igualación y otros modelos derivados de ella, con la intención de contribuir al estudio de la conducta impulsiva de las REH.

La ley de Igualación es un modelo básico para entender el complejo campo de la elección, el cual es derivado de un experimento realizado por Herrnstein (1961). Con tres palomas, Herrnstein realizó un experimento donde las palomas eran introducidas en cajas operantes con dos teclas de respuesta, cada una con un programa IV diferente, en los que la entrega del reforzador depende tanto de la respuesta del individuo como del paso del tiempo; las palomas podían distribuir sus respuestas entre ambas palancas sin restricciones. En este experimento realizado por Herrnstein, se presentó en la tecla derecha un IV 20s y en la tecla izquierda un IV 30s, obteniendo los sujetos 60 % de los reforzadores totales en la tecla derecha y 40% de reforzadores totales en la tecla izquierda; las respuestas de los sujetos generalmente fueron proporcionales al número de reforzadores disponibles en cada alternativa, es decir, en este ejemplo los sujetos distribuirían un 60% de sus respuestas para la alternativa derecha y el 40% restante a la alternativa izquierda. Herrnstein realizó variaciones en los porcentajes de reforzamiento de las alternativas, encontrando que el porcentaje de respuestas dadas a cada alternativa igualaba o era proporcional al porcentaje de reforzamiento.

Con este ejemplo se explica la idea central de Herrnstein al proponer la Ley de Igualación en su forma más simple, sugiriendo que la relación entre la tasa absoluta de respuesta y la tasa absoluta de reforzador representan una función lineal que pasa por el origen; esta relación es representada con la ecuación 1.1:

$$\frac{B_1}{B_1 + B_2} = \frac{R_1}{R_1 + R_2} \quad (1.1)$$

donde B_1 representa tasa de respuestas en una alternativa, B_2 tasa de respuestas en otra alternativa, R_1 la tasa de reforzamiento en la primera alternativa y R_2 la tasa de reforzamiento en la otra alternativa.

En estudios posteriores, Catania (1963) evaluó la tasa de picoteo de palomas en programas de reforzamiento concurrentes IV-IV manteniendo constantes las frecuencias de reforzamiento en ambas alternativas, pero manipulando la magnitud del reforzador. Lo que encontró Catania fue similar a los hallazgos de Herrnstein en 1961: una relación lineal entre la tasa relativa de respuestas y la duración relativa del reforzador. Estos resultados adquirieron gran relevancia ya que avalan los programas concurrentes como una herramienta útil para el estudio de variables que parecen irrelevantes cuando se presenta una sola alternativa pero que pueden tener un gran efecto sobre la preferencia cuando las alternativas se presentan de manera concurrente.

Chung y Herrnstein (1967) evaluaron la distribución de respuestas de las palomas a dos alternativas con reforzadores presentados con diferentes demoras, encontrando que la frecuencia relativa de respuesta a cada tecla igualó a la inmediatez relativa del reforzador de la misma, entendiendo por inmediatez al recíproco de la demora al reforzador.

Baum y Rachlin (1969b), propusieron que la tasa, la magnitud y la demora se combinan de manera multiplicativa para determinar el valor de cada alternativa, el cual a su vez determina la preferencia. Esto se puede expresar con la ecuación 1.2.

$$\frac{B_1}{B_2} = \left(\frac{R_1}{R_2} \right) \left(\frac{1/D_1}{1/D_2} \right) \left(\frac{M_1}{M_2} \right) = \frac{V_1}{V_2} \quad (1.2)$$

Donde R representa la tasa, M a la magnitud y $1/D$ la inmediatez de reforzamiento; V es el valor percibido por el organismo de cada alternativa disponible, este valor es el

resultado de la integración de las propiedades del reforzador ya mencionadas. Sin embargo, a pesar de que la Ley de Igualación predice en gran medida la distribución de respuestas de los organismos en diversas situaciones de elección, también existen casos que no se ajustan a este modelo; los tres fenómenos que ejemplifican este problema son definidos como subigualación, sobreigualación y sesgo respectivamente (Baum, 1974)(Fig1.1).

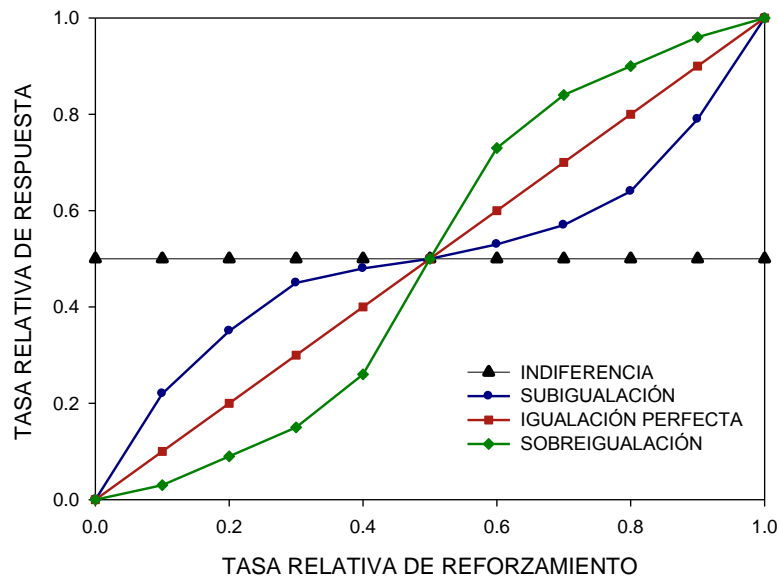


Figura 1.1. La línea roja con cuadrados representa a la predicción de la ley de igualación, los triángulos negros representan la indiferencia, la subigualación se ve representada por los círculos azules y la sobreigualación se representa con los diamantes verdes

La subigualación se refiere a la tasa relativa de respuestas más cercana a indiferencia que la predicha por la Ley de Igualación; la sobreigualación se describe como una preferencia extrema, mayor a la predicha por la Ley de Igualación, hacia una alternativa; por último, el sesgo se refiere a una preferencia hacia una de las alternativas cuando la Ley de Igualación predice indiferencia. (Baum, 1974)

Para poder explicar dichas irregularidades en la conducta Baum (1974) propuso una expresión de la ley de igualación en términos de la igualación de la razón entre tasas de respuesta y la razón entre tasas de reforzamiento, incluyendo a su vez dos parámetros

importantes que son: sesgo (k) y sensibilidad (a). Agregando estos parámetros a la ecuación 1, (obtenemos ecuación 1.3):

$$\frac{B_1}{B_2} = k \left(\frac{R_1}{R_2} \right)^a \quad (1.3)$$

En términos de la ecuación 1.3, si el parámetro de sesgo (k) presenta valores mayores a 1, esto quiere decir que el organismo estaría mostrando un sesgo hacia la alternativa R_1 , por el contrario si el parámetro k presenta valores menores a 1, entonces se estaría hablando de un sesgo hacia la alternativa R_2 . Si el parámetro sensibilidad (a) es mayor a 1 esto querría decir que la sensibilidad del organismo es muy alta, y estaríamos hablando de sobreigualación; si por el contrario (a) presentará valores menores a 1, esto significaría que el organismo es muy poco sensible a cambios en la variable de estudio, por lo que se estaría hablando de subigualación (Baum y Rachlin, 1969a).

Cuando hacemos la transformación logarítmicamente de la ecuación 1.3, se tiene como resultado una línea recta, con pendiente (a) e intercepto $\log(k)$. De esta manera, mediante una regresión lineal es sencillo determinar los parámetros de pendiente (a) e intercepto (k):

$$\log \left(\frac{B_1}{B_2} \right) = a \log \left(\frac{R_1}{R_2} \right) + \log k \quad (1.4)$$

Dado que el presente proyecto evaluó los posibles cambios conductuales debidos a la manipulación de la magnitud del reforzador, y manteniendo la frecuencia y la demora iguales entre las alternativas, se empleó la integración de los modelos de Baum y Rachlin, representada en la ecuación 1.5 (Davison, 1988; Kyonka, 2008), la cual implica que el efecto de cada variable es independiente de los demás y que el valor relativo de cada alternativa es la variable de interés.

$$\log\left(\frac{B_1}{B_2}\right) = a_r \log\left(\frac{R_1}{R_2}\right) + a_d \log\left(\frac{1/D_1}{1/D_2}\right) + a_m \log\left(\frac{M_1}{M_2}\right) + \log k \quad (1.5)$$

Donde $\log(B_1/B_2)$ representa la razón de reforzamiento, a_r representa el parámetro de sensibilidad a la tasa de reforzamiento, $\log(R_1/R_2)$ representa la razón de respuesta, $\log(1/D_1/1/D_2)$ representa la inmediatez del reforzador, a_d representa el parámetro de sensibilidad a la demora de reforzamiento, $\log(M_1/M_2)$ representa la razón de la magnitud de reforzamiento, a_m representa el parámetro de sensibilidad a la magnitud del reforzador y k representa el parámetro de medida del sesgo de respuesta.

El modelo de Baum y Rachlin ha sido ampliamente utilizado para el estudio de elección entre recompensas demoradas tanto en humanos como en otros animales; una de las formas en la que se emplea este modelo es en programas que nos permiten medir el efecto que tiene la manipulación de las características de reforzador sobre la sensibilidad del organismo a una o más características del reforzador, estos programas son llamados Programas Concurrentes Encadenados. Este es importante porque nos ayuda a evaluar los supuestos de los modelos revisados (Grace, 1999; Ong y White, 2004).

1.4 Planteamiento de Problema

Esta tesis pretende aportar a la literatura que analiza la validez del modelo animal REH (Adriani, 2003; Garcia y Kirkpatrick, 2013; Orduna, Garcia, y Hong, 2010; Pardey, Homewood, Taylor, y Cornish, 2009), desde la perspectiva de modelos de elección y mediante la manipulación de atributos específicos del reforzador (demora y magnitud), basándonos en las dificultades para el procesamiento de recompensas que presentan los

organismos con este trastorno psiquiátrico (Catania, 2005; Johansen et al., 2009). El análisis experimental del factor magnitud, es de gran importancia para determinar si la dificultad en el procesamiento de recompensa es debida, únicamente, a la alteración del gradiente de demora en el TDAH, o si existe un factor adicional que ayude a comprender la preferencia por reforzadores pequeños inmediatos sobre grandes demorados en pacientes con TDAH. De esta manera se podría contribuir a una explicación más detallada del Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad, con la esperanza de que a largo plazo se contribuya también a una mejora en las estrategias de tratamiento y programas de intervención para este trastorno.

Basándonos en los supuestos de la ecuación 1.5 y mediante el uso de programas concurrentes encadenados esta tesis pretende evaluar la sensibilidad a la magnitud del reforzador en un modelo animal de TDAH. Sabemos que la manipulación de la magnitud y la demora del reforzador propicia conductas impulsivas en pacientes con TDAH (preferencia de una opción pequeña inmediata sobre una grande demorada), una de las propuestas acerca del por qué se da este fenómeno es una mayor sensibilidad a la demora del reforzador. Sin embargo, estudios previos realizados en el laboratorio han reportado que las REH no son más sensibles a cambios en la demora del reforzador en comparación a los sujetos control. En función de estos hallazgos, el presente proyecto trata de evaluar si la impulsividad en las REH es debida a una menor sensibilidad a la magnitud del reforzador.

2. METODOLOGIA

Sujetos

Se emplearon 24 ratas macho de aproximadamente 90 días de edad, de tres diferentes cepas (8 ratas REH, 8 ratas Wistar-Kyoto y 8 ratas Wistar) adquiridas en el

bioterio del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM. Los veinticuatro sujetos fueron colocados en cajas habitación individuales, localizadas en un cuarto con temperatura controlada ($21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) y un ciclo luz-oscuridad de 12:12 horas. Una vez habituados a las condiciones del bioterio, se tomó el peso de cada sujeto con alimento libre durante 5 días para obtener una línea base; posteriormente se les restringió el alimento para mantener a cada sujeto al 85% de su peso base. A lo largo de los experimentos los sujetos tuvieron acceso libre a agua en las cajas habitación.

Aparatos

Se utilizaron 8 cámaras de condicionamiento operante (Med-008-B1) de 21.5 x 24.5x 24.5 cm; con palancas de respuesta retráctiles en la pared frontal a cada lado de un receptor de pellets, el cual contaba con una luz independiente que se encendía con la entrega de reforzador. En la parte superior de cada palanca se ubicaba un triple estímulo visual (rojo, blanco y azul) a base de LEDs ultrabrillantes los cuales podían ser encendidos de manera independiente, por lo que dos de ellos, el azul y el rojo sirvieron como estímulos discriminativos para el experimento 1. Cada caja operante contó también con una luz general que iluminaba toda la caja operante, ubicada en la parte trasera de la caja. Estas cámaras experimentales fueron operadas mediante una computadora personal conectada a una interface MED-PC (MedAssociates, St. Albans, VT).

3. EXPERIMENTO 1 Procedimiento Múltiple Concurrente Encadenado

3.1 MÉTODO

Procedimiento

Se dividieron a los sujetos de las tres cepas en 3 diferentes grupos, procurando que cada grupo contara con el mismo número de sujetos de cada cepa.

- **Habitación (Sesión 1 – 2):** Para cada sujeto de los 3 grupos se colocaron 20 pellets de 45 mg en el comedero de la caja operante; todos los estímulos, palancas y luces permanecieron apagados exceptuando la luz del comedero y el ventilador. Los sujetos fueron introducidos a las cajas operantes, en las cuales permanecieron por 15 minutos; para poder pasar a la siguiente etapa del experimento se estableció como criterio que cada sujeto consumiera los 20 pellets que fueron depositados en el comedero.

- **Moldeamiento: Sesión 2 - n** Durante esta fase del experimento, se encontraban ambas palancas disponibles (izquierda /derecha) y se encendían la luz general y la luz blanca de los estímulos visuales localizados arriba de cada palanca. En esta parte del experimento se utilizó un programa IF1-IF1, donde las palancas presentaban un intervalo fijo 1 segundo, es decir, los sujetos debían de dar una respuesta a la palanca para obtener un reforzador. Para pasar a la siguiente fase del experimento, el criterio era que el sujeto logrará conseguir un total de 80 reforzadores por sesión en dos sesiones consecutivas.

- **Pre- entrenamiento:** el principio de esta fase consistía en un procedimiento de intervalo variable (IV) 15 segundos con una palanca disponible (la primer respuesta a la palanca, después de que el tiempo requerido transcurriese, se daba lugar a la entrega de un reforzador).Cada día se alternaba de palanca izquierda o derecha. Después de conseguir un total de 50 reforzadores en dos sesiones para cada palanca, se pasaba a un programa de IV 30 segundos donde, al igual que en el programa de IV 15, después de alcanzar el criterio de 50 reforzadores en dos sesiones para cada palanca, los sujetos concluían con la fase de pre-entrenamiento.

- **Programa Múltiple Concurrente Encadenado**

Se empleó un programa múltiple concurrente encadenado con dos componentes: el componente azul, señalado por la luz azul/derecha del estímulo visual de cada palanca y el componente rojo, señalado por la luz roja/ izquierda del estímulo visual de cada palanca. El componente de inicio de cada sesión era alternado por día, un día se iniciaba con el Componente Rojo y al día siguiente se iniciaba con el Componente Azul. (Dado que las ratas no son capaces de diferenciar entre colores la discriminación entre componentes se dio por la localización de las luces: luz azul/ derecha, luz roja/ izquierda; la diferenciación entre colores fue únicamente para efectos de la descripción del procedimiento.)

Cada Componente contaba con dos eslabones: eslabón inicial (Ei) y eslabón terminal (ET). El Ei estaba constituido por un programa dependiente de IV 15 s, cuyos valores fueron derivados de la progresión de Flesher y Hoffman (1962), y una demora de cambio de 2 segundos. Cuando el Ei estaba activado se encendían la luz general y los estímulos visuales de acuerdo al componente que estuviese activado: Componente Azul (luces azules) Componente Rojo (luces rojas); las dos palancas se encontraban disponibles para los sujetos. En cada ensayo, el programa asignaba el reforzador de manera semi-aleatoria a una de las dos palancas o alternativas, teniendo como restricción que no más de tres reforzadores consecutivos fueran asignados a una palanca. Una vez que el tiempo requerido había transcurrido, la primera respuesta registrada en la palanca a la cual se le había asignado el reforzador, activaba el eslabón terminal asociado a esa palanca. Al activarse el ET, la palanca a la que no se le había asignado el reforzador y su estímulo visual eran apagados, mientras que la palanca reforzada permanecía disponible y su estímulo visual era encendido de forma intermitente (.25 s apagado, .25 s encendido).

El ET presentaba un mismo programa de IF para ambas alternativas. Una vez transcurrido el tiempo criterio del IF, la respuesta a la palanca disponible daba como consecuencia la entrega del reforzador. La magnitud del reforzador entregado variaba entre las alternativas a lo largo de cinco diferentes condiciones (Véase tabla 3.1.1).

Tabla 3.1.1. Esquema del programa múltiple concurrente encadenado.

	Componente Rojo 2 s		Componente Azul 20 s	
	Ei IV 15 segundos			
	Izquierda	Derecha	Izquierda	Derecha
Condición	ET		ET	
1	1 pellet	5 pellets	5 pellets	1 pellet
2	2 pellets	4 pellets	4 pellets	2 pellets
3	3 pellets	3 pellets	3 pellets	3 pellets
4	4 pellets	2 pellets	2 pellets	4 pellets
5	5 pellets	1 pellet	1 pellet	5 pellets

Las diferencias entre los componentes rojo y azul eran:

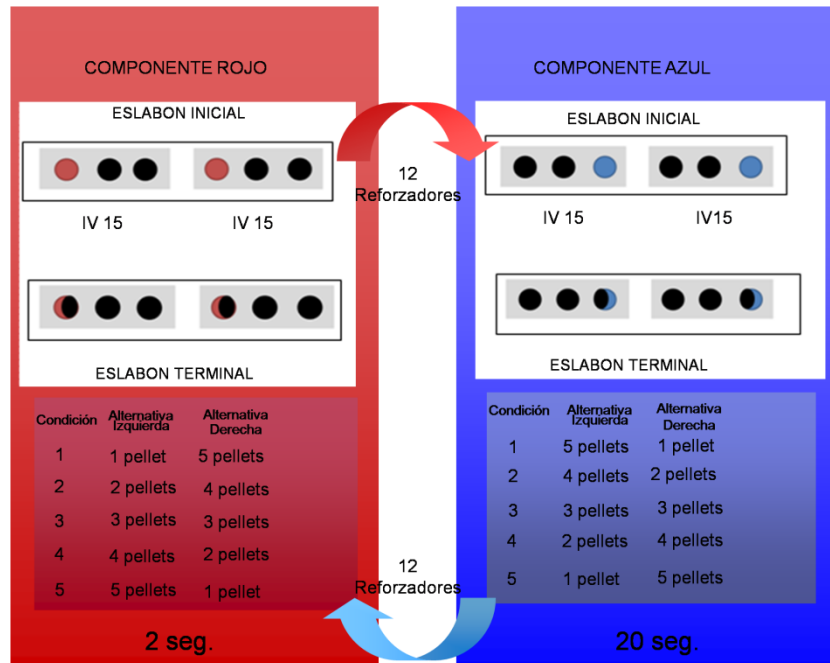
a) El tiempo del IF en ET el cual era idéntico entre las alternativas izquierda-derecha, difería entre los componentes, en el componente rojo se manejó un IF de 2 segundos, mientras que en el componente azul el IF era de 20 segundos.

b) La magnitud de reforzamiento asignada en cada palanca izquierda- derecha; el número de pellets asignados a cada alternativa para el componente rojo era, en las diferentes condiciones 1-5, 2-4, 3-3, 4-2, 5-1, mientras que en el componente azul eran 5-1, 4-2, 3-3, 2-4, 1-5 (Véase Fig. 3.1.1).

El programa iniciaba cada día con un componente diferente, un día con componente azul y al día siguiente con componente rojo, así sucesivamente. Por ejemplo, se iniciaba con el componente rojo en la condición 1 y los Ei eran señalados con la luz roja y los ET con la luz roja presentada de manera intermitente; una vez que se llegara a ET, después de que el IF asignado al componente rojo transcurriera, la primer respuesta dada a la palanca disponible, digamos palanca izquierda, activaba el fin del ensayo con la

entrega del reforzador (en este ejemplo, 1 pellet); una vez finalizado el ensayo se dejaban pasar un tiempo de 3 segundos para presentar el siguiente ensayo.

Fig. 3.1.1 Esquema de programa múltiple concurrente encadenado



El cambio de un componente a otro en una misma sesión se daba cuando el sujeto completaba 12 reforzadores en un componente rojo o azul, iniciando un intervalo entre componentes de 2 minutos; una vez transcurrido este tiempo se daba inicio al otro componente hasta que los sujetos obtuvieran 12 reforzadores para regresar nuevamente al otro componente. Este ciclo se realizó 2 veces por sesión, cada una de las cuales concluía al acumularse una duración de 50 minutos o un total de 48 reforzadores, lo que ocurriese primero.

Cada una de las 5 condiciones duró un total de 20 días, para una extensión total del experimento de 100 sesiones o días. Para mayor control experimental se realizó un contrabalanceo de las condiciones entre los sujetos, es decir, un grupo de sujetos corría en la condición 1 y otro grupo en la condición 5, asegurando también que hubiera el mismo número de sujetos por cepa en cada condición. Además, se contrabalanceó la

distribución de los sujetos en las cajas operantes y en el horario de trabajo para evitar que intervinieran variables extrañas en la obtención de los resultados.

3.2 RESULTADOS

Programa Múltiple Concurrente Encadenado.

Con la finalidad de saber si los sujetos lograron discriminar entre Componentes, Condiciones y Alternativas, se realizó, en primer lugar, un análisis de la tasa absoluta de respuestas en Ei; para ello se tomó el número de respuestas totales para cada una de las dos alternativas, en ambos componentes, durante cada una de las últimas cinco sesiones de cada condición, para cada sujeto; se realizó un ANOVA de medidas repetidas donde se evaluaron 3 factores: Componente (Componente Rojo y Componente Azul), Alternativa (Izquierda y Derecha) y Condición (1, 2, 3, 4, 5). Este análisis tuvo la finalidad de comprobar si los sujetos habían discriminado de manera adecuada entre las diferentes variables que se manipularon en este experimento. Figura 3.2.1.

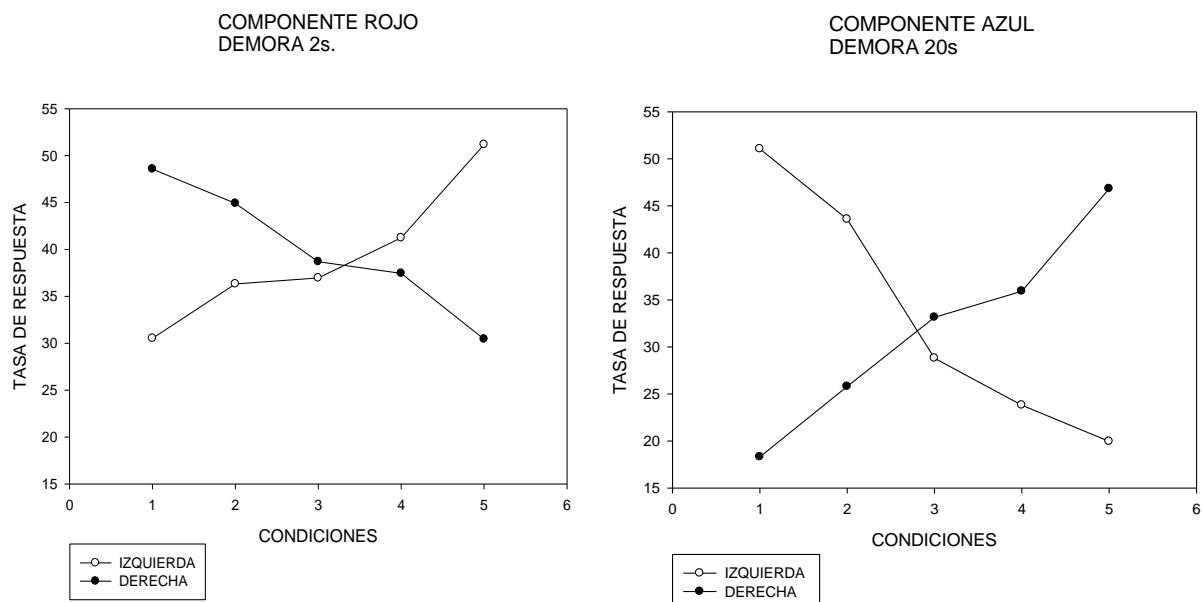


Figura 3.2.1. Promedio de tasa de respuesta absoluta en Ei en los diferentes componentes. En el panel izquierdo se muestra el promedio para cada una de las condiciones en el Componente con la demora corta (Componente Rojo), en contraste, en el panel derecho se muestra el promedio para cada una de las condiciones del componente con demora larga (Componente Azul).

La figura 3.2.1 muestra, en el panel izquierdo, el promedio de la tasa de respuesta de todos los sujetos para las cinco diferentes condiciones (1-5, 2-4, 3-3, 4-2, 5-1) en el componente rojo o de demora 2 segundos; mientras que, en el panel derecho se muestra el promedio de la tasa absoluta de respuesta para cada una de las cinco condiciones (5-1, 4-2, 3-3, 2-4, 1-5) en el componente azul o de demora 20 segundos.

Los sujetos pudieron discriminar en que componente se encontraban, si observamos la figura 3.2.1 también podemos apreciar que la tasa de respuesta si se vio influida por la alternancia entre el componente con demora corta (2 s) o Componente Rojo y el componente con demora larga (20 s) o Componente Azul.

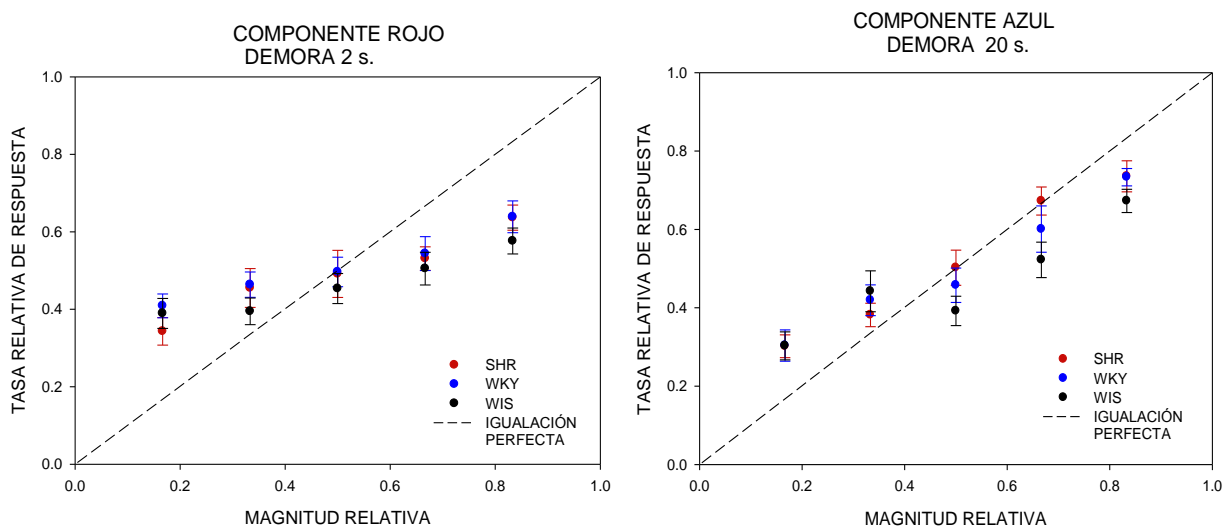
Por ejemplo, recordando las magnitudes de reforzamiento de las alternativas, por cada componente, en la condición 1 (componente rojo: 1 pellet– 5 pellets, componente azul: 5 pellets -1 pellet); podemos observar que en el panel 1 de la figura 3.2.1, en el componente rojo, la tasa de respuesta es menor para alternativa izquierda, la cual daba acceso a 1 pellet, sin embargo, durante el componente azul, la tasa de respuesta fue mayor para la alternativa izquierda, la cual daba acceso a una mayor cantidad de alimento, 5 pellets. Esta misma alternancia se puede ver a lo largo de las condiciones 1 2 4 y 5, a excepción de la condición 3 que fue la condición de indiferencia entre alternativas para ambos componentes.

En cuanto a la diferenciación entre condiciones, en la figura 3.2.1 podemos observar que los sujetos sí pudieron discriminar entre las cinco diferentes condiciones, cabe destacar que dicha discriminación es mucho más notoria en el componente azul de demora larga (20 s) que en el componente rojo de demora corta (2 s).

Posteriormente, tomando como base los supuestos de la Ley de Igualación se evaluó la tasa relativa de respuesta en cada componente en función de la magnitud relativa de reforzamiento. La tasa relativa de respuesta se refiere a la tasa de respuestas

dadas a una alternativa, sobre el total de respuestas del sujeto ($R_I/(R_I+R_D)$) donde R_I representa la tasa de respuestas dadas a la alternativa izquierda y R_D representa la tasa de respuestas dadas a la alternativa derecha; mientras que la magnitud relativa de reforzamiento se refiere a la magnitud del reforzador en una alternativa determinada, en este caso la izquierda, sobre el total de reforzadores dados en ambas alternativas ($M_I/(M_I+M_D)$), donde M_I representa la magnitud de reforzador en la alternativa izquierda y M_D representa la magnitud de reforzador en la alternativa derecha.

Se obtuvieron los promedios de la tasa de respuesta para cada alternativa, izquierda y derecha, para las últimas cinco sesiones de cada condición; con estos promedios, se calculó la tasa relativa de respuesta para ambos componentes, en las cinco condiciones, para los tres grupos; posteriormente, se realizó un ANOVA de medidas repetidas evaluando 3 factores: Componente (Componente Rojo y Componente Azul), Alternativa (Izquierda y Derecha) y Condición (1, 2, 3, 4, 5) para buscar posibles diferencias entre grupos. Finalmente se graficó la tasa relativa de respuestas ($R_I/(R_I+R_D)$) en función de la magnitud relativa de reforzamiento ($M_I/(M_I+M_D)$) y se evaluó si la elección de los sujetos se ajustaba a la predicción de la Ley de Igualación (Fig. 3.2.2).



Figura

3.2.2. En esta figura se presentan, para ambas gráficas, la tasa relativa de respuesta ($R_I/(R_I+R_D)$) en función de la magnitud relativa de reforzamiento ($M_I/(M_I+M_D)$) para cada grupo, representando al grupo REH con círculos rojos, al grupo WKY con círculos azules y al grupo WIS con círculos negros y la predicción de la Ley de Igualación. En el panel izquierdo se graficó el Componente Rojo o de demora corta y en el derecho el Componente Azul o de demora larga. Cada punto se representa con su respectivo error estándar de la media (E.E.M.)

En las gráficas de la figura 3.2.2 se observa que la tasa relativa de respuestas de cada cepa es similar tanto en el componente rojo como en el componente azul, lo cual se pudo confirmar mediante un análisis de la tasa relativa de reforzamiento que no reportó diferencias significativas entre grupos ($F(2, 21) = .86519, p > .05$).

Así mismo, en la gráfica 3.2.2 observamos que la tasa relativa de respuesta de los tres grupos (REH, WKY, WIS) se aleja de la línea punteada, la cual muestra la igualación perfecta, acercándose más a la subigualación, es decir, las respuestas de los tres grupos estuvieron más cercanas a la indiferencia que a la predicción de la Ley de Igualación que establece que la tasa relativa de respuesta es proporcional a la tasa relativa de reforzamiento ($R_I/(R_I+R_D) = (M_I/(M_I+M_D))$). Por otro lado encontramos que la tasa relativa de las tres cepas es diferente entre los dos componentes, observando una menor pendiente en la distribución de los datos en el componente rojo o de demora 2 segundos en comparación con la distribución de los datos en el componente azul que tienen una mayor pendiente, sin embargo, en términos de la tasa relativa de respuesta, el análisis demostró que en el factor componentes no hubo diferencias significativas $F(1, 21) = .26434, p > 0.05$.

En un tercer análisis se evaluaron las variables relacionadas con la lógica de la Ley de Igualación Generalizada. Para ello, se tomó como variable dependiente la razón de la tasa absoluta de respuesta (R_I/R_D) a nivel individual, la cual fue obtenida mediante la división de la tasa de respuestas en E_i a una alternativa (R_I) (alternativa izquierda), sobre la tasa de respuesta en E_i a la otra alternativa (R_D); La variable independiente fue la razón de magnitud de reforzamiento (M_I/M_D). De manera individual, se obtuvo para cada componente, el promedio de las razones de respuesta (R_I/R_D) de las últimas cinco sesiones de cada condición, se les aplicó una transformación logarítmica base 10 graficándose en función del logaritmo de la razón de magnitud ($\log(M_I/M_D)$) (Fig. 3.2.3, 3.2.4, 3.2.5). De manera grupal, se obtuvieron los promedios generales, por cepa, de las

razones de respuesta por condición; para los dos componentes. En este análisis, tanto en el caso de datos individuales como en los promedios por grupo, se obtuvo la regresión lineal para los Componentes Azul y Rojo ($y = k + ax$) donde y representa la razón de respuesta en su forma logarítmica $\log(R_i/R_D)$ en el E_i de cada componente, x representa la razón de magnitud en su forma logarítmica en ese componente, $\log(M_i/M_D)$, teniendo como parámetros libres: k representando el intercepto (sesgo de respuesta) y a representando la pendiente (sensibilidad a la magnitud)(Ec. 3.2.0); calculando también la reducción de la varianza o R^2 de cada regresión.

$$\log (R_i/R_D)= k+a(\log(M_i/M_D)) \quad (3.2.0)$$

Dado que nuestra variable de interés es la sensibilidad de los sujetos a los cambios en la magnitud, se registraron los valores de pendiente para cada sujeto en los dos componentes, de igual manera se obtuvieron los parámetros de sesgo y reducción de varianza o R^2 . En la tabla 3.2.1 se muestra un resumen de los valores obtenidos de regresión lineal de cada sujeto.

Tabla 3.2.1 Tabla de parámetros Experimento 1.

Sujeto	COMPONENTE ROJO			COMPONENTE AZUL		
	Pendiente	Intercepto	Varianza explicada	Pendiente	Intercepto	Varianza explicada
79SHR	0.144	0.025	0.276	0.762	-0.003	0.965
80SHR	0.203	-0.067	0.653	0.547	0.169	0.932
81SHR	0.502	-0.039	0.83	0.502	-0.027	0.747
94SHR	0.153	-0.014	0.625	0.968	-0.225	0.973
96SHR	0.19	0.274	0.387	0.702	-0.312	0.963
97SHR	0.346	-0.064	0.806	0.671	-0.204	0.979
98SHR	0.398	-0.205	0.976	0.685	-0.026	0.829
99SHR	0.342	0.043	0.823	0.799	-0.153	0.893
Promedio	0.2847	-0.0058	0.672	0.7045	-0.0976	0.9101
51WIS	0.3062	0.0669	0.8691	0.5879	0.0579	0.9682
52WIS	0.178	-0.1447	0.7466	0.3503	0.0389	0.1802
53WIS	0.0351	-0.0849	0.1927	1.0212	0.0532	0.9373
54WIS	0.2854	-0.0029	0.3197	0.8741	0.0297	0.7527
55WIS	0.2502	0.1124	0.8395	0.3165	-0.1337	0.7485
56WIS	0.4305	0.1099	0.8143	0.1528	-0.121	0.1106
57WIS	0.3061	-0.2163	0.5662	0.565	0.06	0.9588
58WIS	0.4231	-0.0753	0.9566	0.823	-0.1676	0.9762
Promedio	0.2768	-0.0293	0.6630	0.5863	-0.0228	0.7040
61WKY	0.475	0.062	0.85	0.706	0.029	0.8
62WKY	0.156	-0.124	0.17	0.714	0.234	0.582
63WKY	0.235	-0.074	0.79	0.696	0.014	0.976
83WKY	0.467	-0.059	0.78	0.77	0.001	0.924
85WKY	0.312	0.037	0.756	0.743	-0.057	0.953
86WKY	0.279	0.205	0.894	0.644	-0.182	0.858
87WKY	0.387	0.145	0.593	0.779	-0.264	0.842
88WKY	0.303	-0.086	0.51	0.653	-0.166	0.671
Promedio	0.3267	0.0132	0.6678	0.7131	-0.0488	0.8257

Regresiones Grupo REH

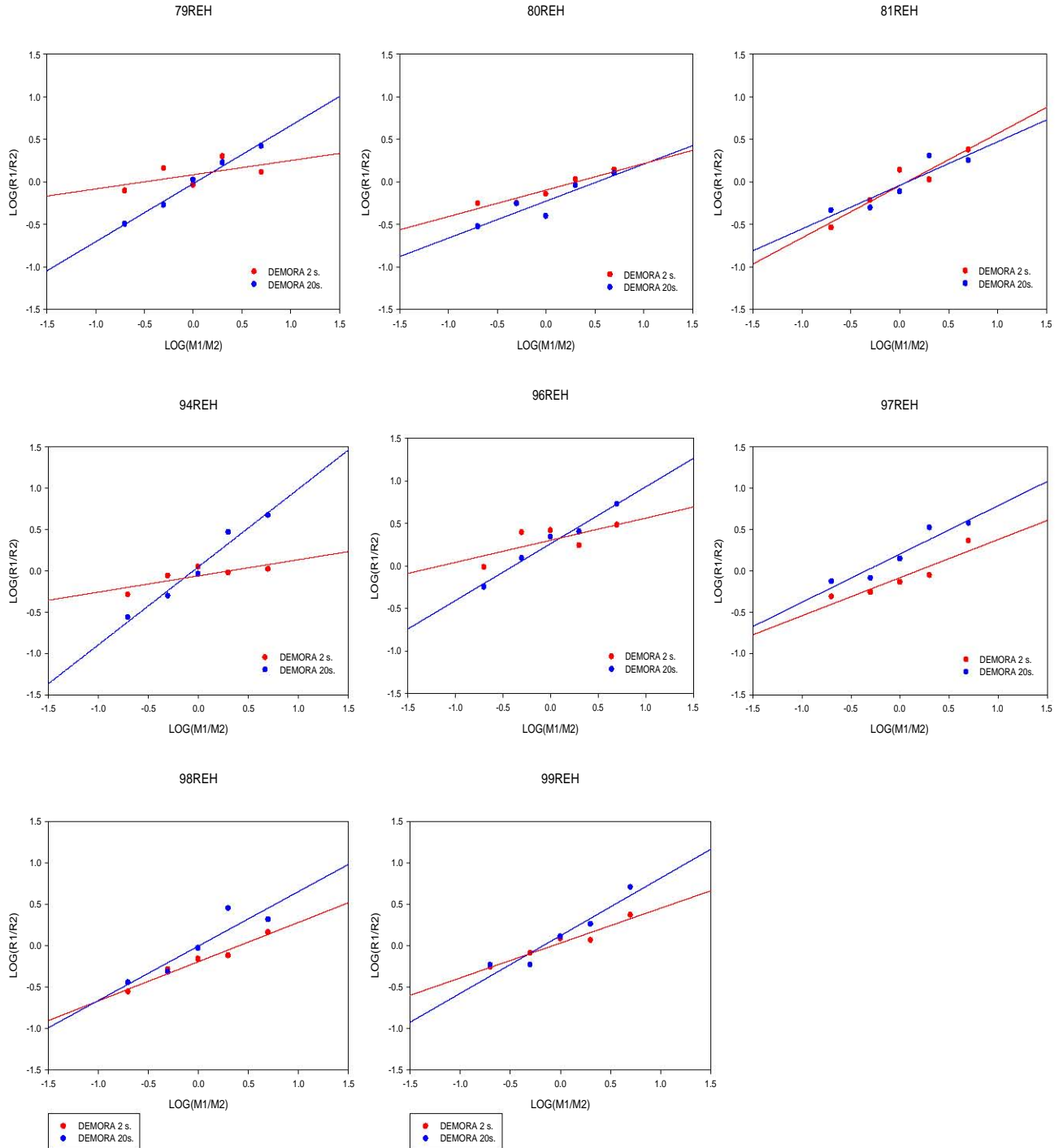


Figura 3.2.3 Datos individuales del grupo de Ratas Espontáneamente Hipertensas ; se graficó para los ocho sujetos el logaritmo de razón de la tasa de respuesta en El $\text{LOG}(R1/R2)$, donde R1 es la alternativa izquierda y R2 representa la alternativa derecha ,en función del logaritmo de razón de la magnitud de reforzamiento $\text{LOG}(M1/M2)$, donde M1 es la magnitud de reforzador obtenida en la alternativa izquierda y M2 es la magnitud de reforzador obtenida en la alternativa derecha. Representando con cada punto rojo las 5 condiciones del Componente con la demora corta o Componente Rojo; y con puntos azules se representan las 5 condiciones del Componente con la demora larga o Componente Azul.

Regresiones Grupo WIS

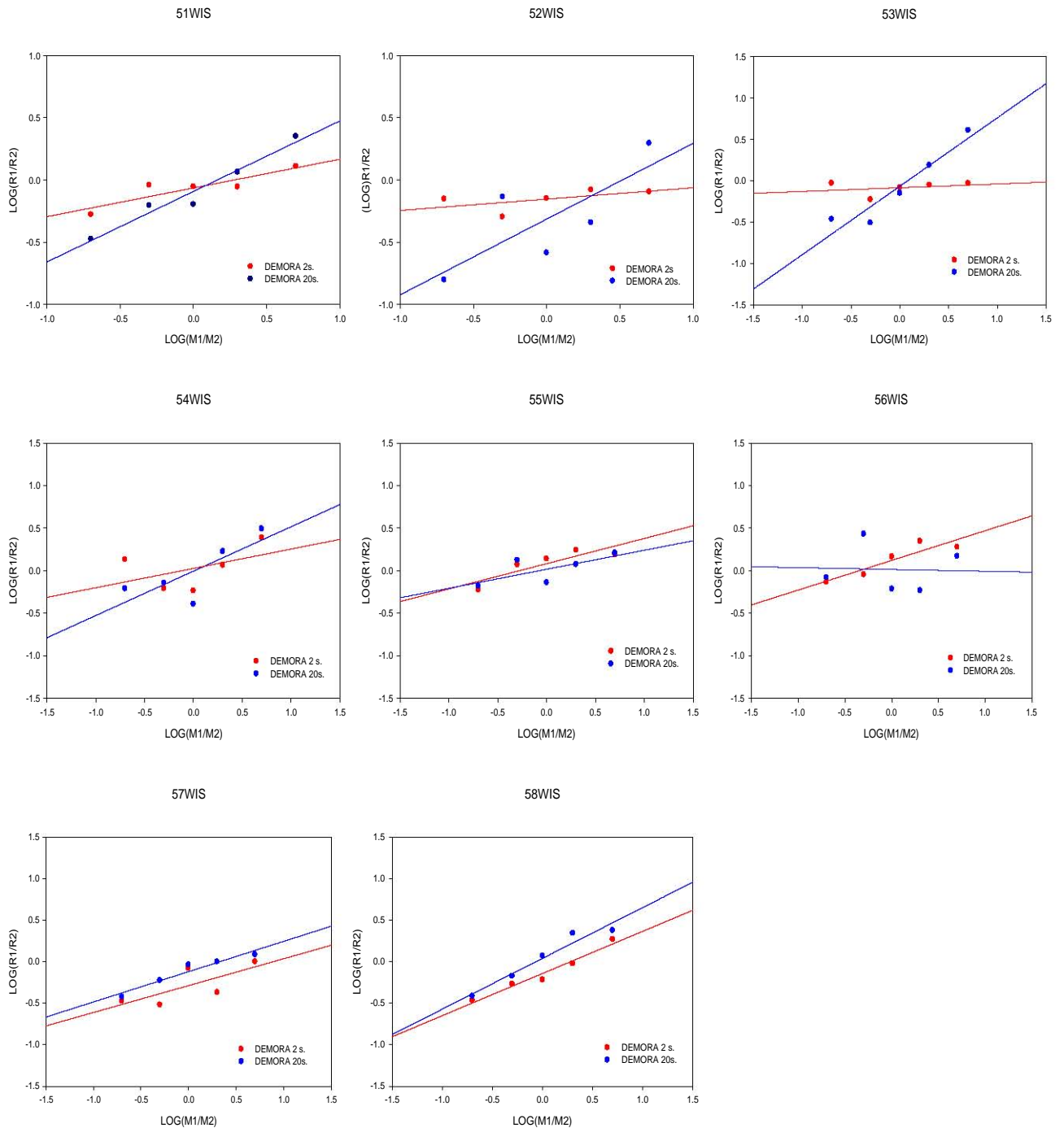


Figura 3.2.4 Datos individuales del grupo Wistar; en esta figura se graficó el logaritmo de razón de la tasa de respuesta en E_i $\text{LOG}(R1/R2)$, donde R1 es la alternativa izquierda y R2 representa la alternativa derecha, en función del logaritmo de razón de la magnitud de reforzamiento $\text{LOG}(M1/M2)$, donde M1 es la magnitud de reforzador obtenida en la alternativa izquierda y M2 es la magnitud de reforzador obtenida en la alternativa derecha. Representando con cada punto rojo las 5 condiciones del Componente con la demora corta o Componente Rojo; y con puntos azules se representan las 5 condiciones del Componente con la demora larga o Componente Azul.

Regresiones Grupo WKY

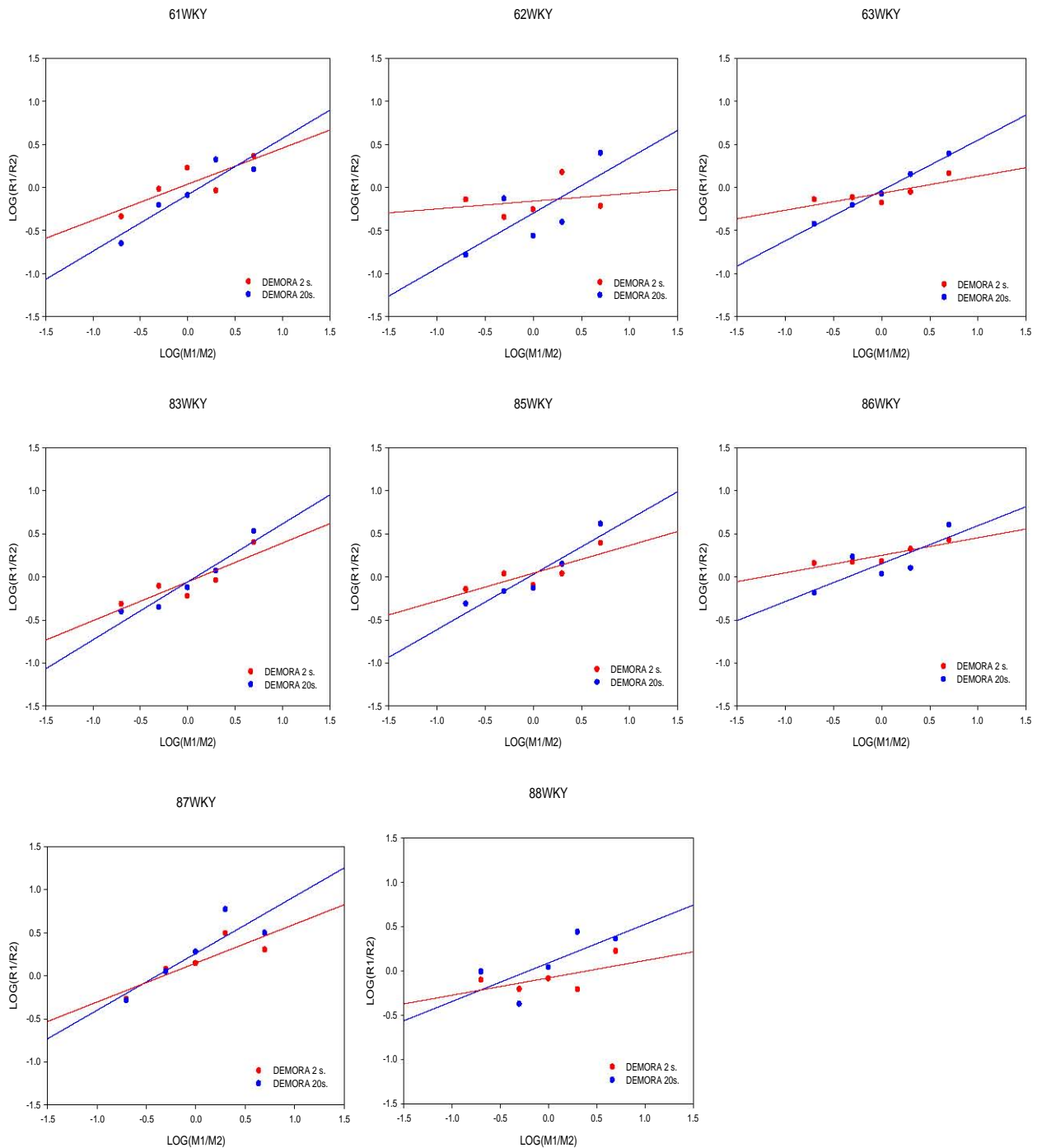


Figura 3.2.5 Datos individuales del grupo Wistar-Kyoto; en esta figura se graficó el logaritmo de razón de la tasa de respuesta en E_i $\text{LOG}(R1/R2)$, donde R1 es la alternativa izquierda y R2 representa la alternativa derecha, en función del logaritmo de razón de la magnitud de reforzamiento $\text{LOG}(M1/M2)$, donde M1 es la magnitud de reforzador obtenida en la alternativa izquierda y M2 es la magnitud de reforzador obtenida en la alternativa derecha. Representando con cada punto rojo las 5 condiciones del Componente con la demora corta o Componente Rojo; y con puntos azules se representan las 5 condiciones del Componente con la demora larga o Componente Azul.

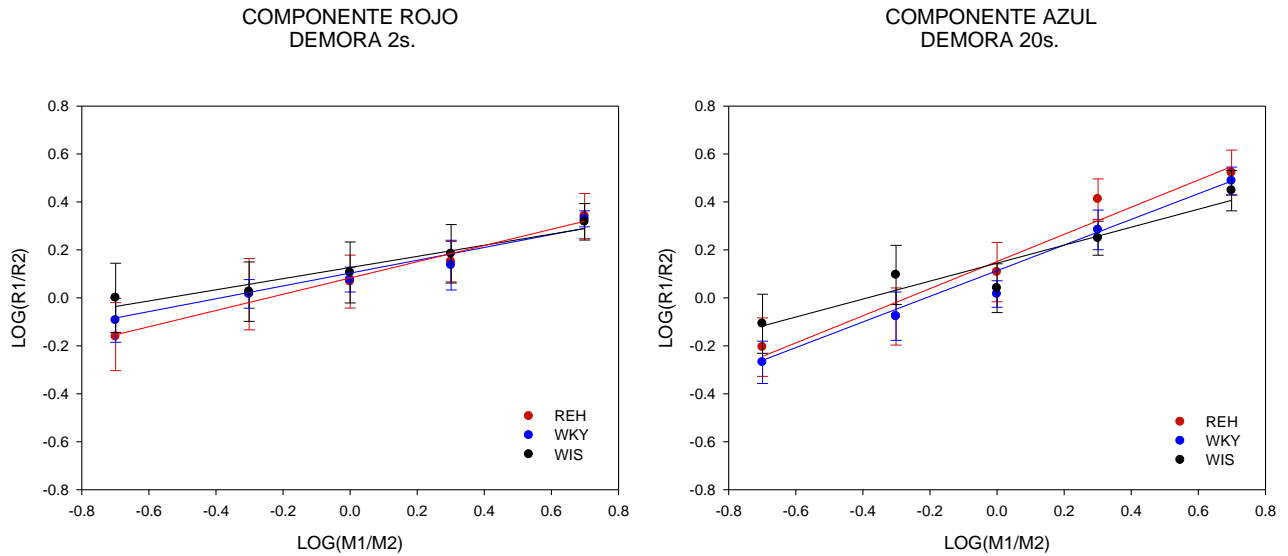


Fig. 3.2.6 Promedio por grupo del logaritmo de razón de respuesta (R_1/R_D) en función de la razón de magnitud de reforzamiento (M_1/M_D). Del lado izquierdo se presenta la razón de respuesta del Componente Rojo y de lado derecho la del Componente Azul. Los grupos se representan con círculos de diferente color; con rojos el grupo de REH, con azules WKY y con negros WIS con su respectiva línea de regresión y E.E.M.

En la figura 3.2.6 se muestran las razones de respuesta a nivel grupal para ambos componentes. En el caso de diferencias entre grupos podemos observar que, aunque la distribución de las razones de respuesta son muy similares entre los diferentes grupos, las razones de respuesta de la cepa WIS presentan una distribución diferente a la de las cepas WKY y REH, esta diferencia se puede observar en la gráfica del componente azul en la figura 3.2.6, donde el desempeño de las WIS destaca debido a que la distribución de sus razones de respuesta presentan una inclinación o pendiente diferente a la de las distribuciones de las razones de respuesta de los otros 2 grupos (REH y WKY); sin embargo, en un análisis de varianza no encontramos diferencias significativas en las razones de respuesta entre los diferentes grupos WIS, REH, WKY ($F(2, 21)=.06180$, $p=.940$), ni entre los componentes azul y rojo $F(1, 21)=1.1540$, $p<0.05$.

Posteriormente, con el objetivo de evaluar el índice de sensibilidad a la magnitud se obtuvo el valor de la pendiente para cada sujeto y se realizó un ANOVA de medidas repetidas con factor intra-sujetos (componente) y factor entre-sujetos (grupo); realizando comparaciones entre grupos y pruebas post-hoc (Fig. 3.2.7).

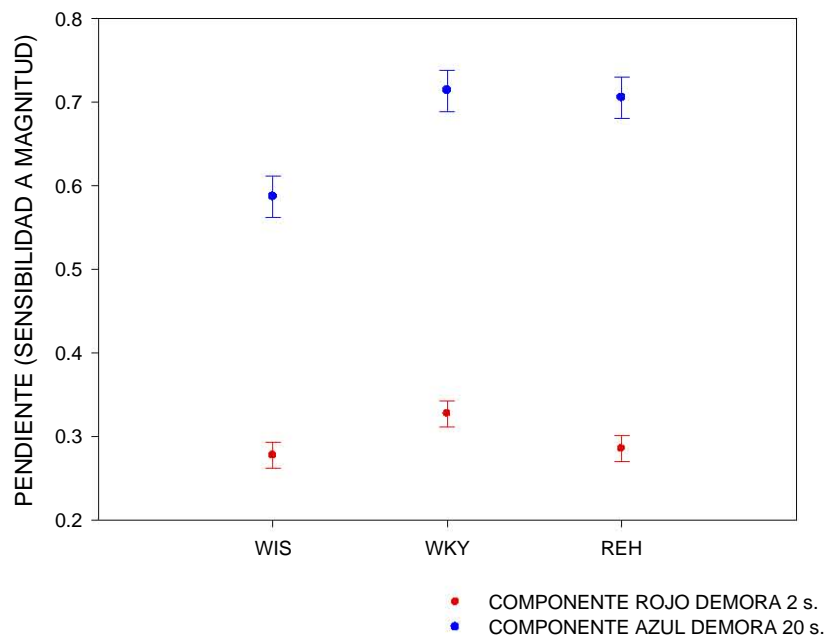


Fig. 3.2.7 Promedio del parámetro de pendiente (parámetro de sensibilidad) para cada uno de los grupos (WIS, WKY, REH). Representando con círculos Rojos al Componente Rojo y con círculos azules al Componente Azul. Las barras representan el E.E.M.

En la gráfica 3.2.7 se observa que la sensibilidad a la magnitud fue mayor en el componente azul o de demora larga en comparación con la sensibilidad de los sujetos en el componente rojo o de demora corta $F(1, 21)=47.942$, $p < 0.05$, por otro lado, en el caso de diferencias entre grupos, observamos que en el componente azul o de demora larga la sensibilidad del grupo WIS fue menor que la de los grupos WKY y REH, sin embargo, al realizar el análisis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos WIS, WKY Y REH $F(2, 21)=.36918$, $p > 0.05$.

Estos resultados descartan que la impulsividad de las REH pueda ser explicada por una menor sensibilidad a la magnitud de reforzamiento por cambios en la demora. Para completar la evaluación del desempeño y la calidad de nuestro grupo experimental, las REH, se realizó un segundo experimento donde se evaluó el otro componente del constructo multifacético del TDAH según Evenden (1999): la impulsividad motriz.

4. EXPERIMENTO 2 Impulsividad motriz. Reforzamiento Diferencial de Tasas Bajas (DRL).

Se evaluó la impulsividad motora de los sujetos mediante una tarea de inhibición de respuesta, la cual también ha sido ampliamente utilizada para estudiar el déficit que presentan los pacientes con TDAH en el procesamiento temporal (Bull, Reavill, Hagan, Overend, y Jones, 2000; Sanabria y Killeen, 2008; van den Bergh et al., 2006).

La tarea de Reforzamiento Diferencial de Tasas Bajas, mejor conocida por sus siglas en inglés DRL (Differential reinforcement of low rates), es utilizada para el estudio de conductas de estimación de tiempo, donde el sujeto debe de esperar un tiempo previamente determinado antes de emitir una respuesta para poder obtener una recompensa. Pero además de ser considerada como una tarea de estimación, la tarea de DRL ha sido catalogada también como una tarea de inhibición de respuesta mediante la cual se puede evaluar la impulsividad.

El propósito del presente experimento fue evaluar el desempeño de nuestros tres grupos de sujetos en esta tarea de DRL, la cual ha sido ampliamente utilizada para evaluar la impulsividad de las REH, reportando que dichas ratas muestran dificultades en el proceso de inhibición de respuesta (Orduña, 2009; Sanabria y Killeen, 2008; van den Bergh et al., 2006)

4.1 MÉTODO

Sujetos

Se emplearon solo 22 sujetos, mismos del experimento 1;(REH 8, WIS 8, WKY 6); 2 sujetos del grupo de WKY no pudieron continuar con el experimento 3 ya que fallecieron una vez concluido el experimento 1. La distribución de los sujetos en las cajas operantes fue contrabalanceada al igual que en el Experimento 1.

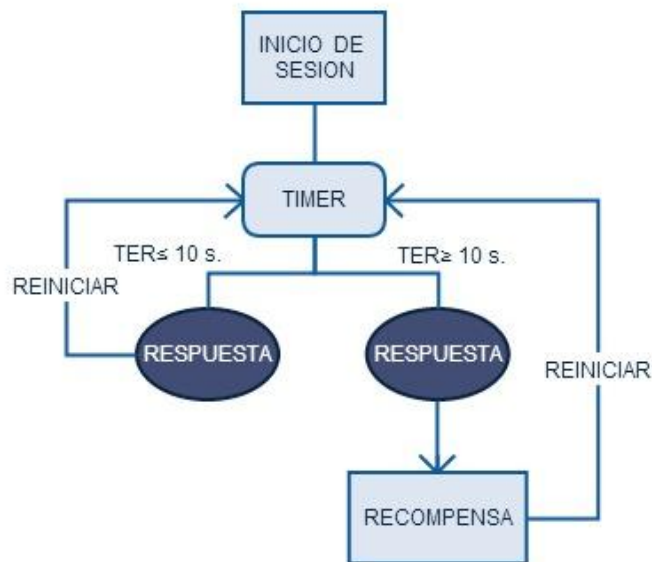
Aparatos

Se emplearon 8 cajas operantes (Med-008-B1), descritas en el Experimento 1.

Procedimiento

Durante la sesión experimental la luz general y luz blanca de palanca izquierda de la caja estaban encendidas y la palanca izquierda disponible. La tarea DRL 10s consistía en un programa de IF 10s, en el cual, la respuesta a la palanca era reforzada, si y solo si, transcurrían 10 segundos desde: la última respuesta previamente registrada, el inicio de la sesión o la entrega del reforzador anterior. Si el sujeto emitía alguna respuesta antes de que pasara el criterio de 10 segundos entonces el contador de Tiempo Entre Respuesta (TER) era reiniciado y el sujeto tenía que esperar nuevamente 10 segundos para volver a recibir reforzador por una respuesta a la palanca(Fig. 4.1.1). La sesión duraba 55 minutos o 100 reforzadores, lo que ocurriese primero.

Fig.4.1.1.Esquema de procedimiento DRL 10



s.

La duración del presente experimento fue de 20 sesiones, mismas que se fueron monitoreando día a día para evaluar el desempeño gradual de los sujetos.

4.2 RESULTADOS

En primera instancia, después de cada sesión experimental, se extrajeron los datos requeridos para cada sujeto: total de respuestas por sesión, número de reforzadores distribución de respuestas en tiempo real (TER), mediana de TER y promedio de TER. Las 20 sesiones se dividieron en 4 bloques de 5 sesiones. Después de obtener los datos de las 20 sesiones, se sacaron los promedios de cada índice, por cepa, para el análisis global. Además de analizar los datos arriba mencionados, también se evaluó la eficiencia de los sujetos, la cual se obtuvo dividiendo el número de reforzadores por sesión entre el número de respuestas en cada sesión.

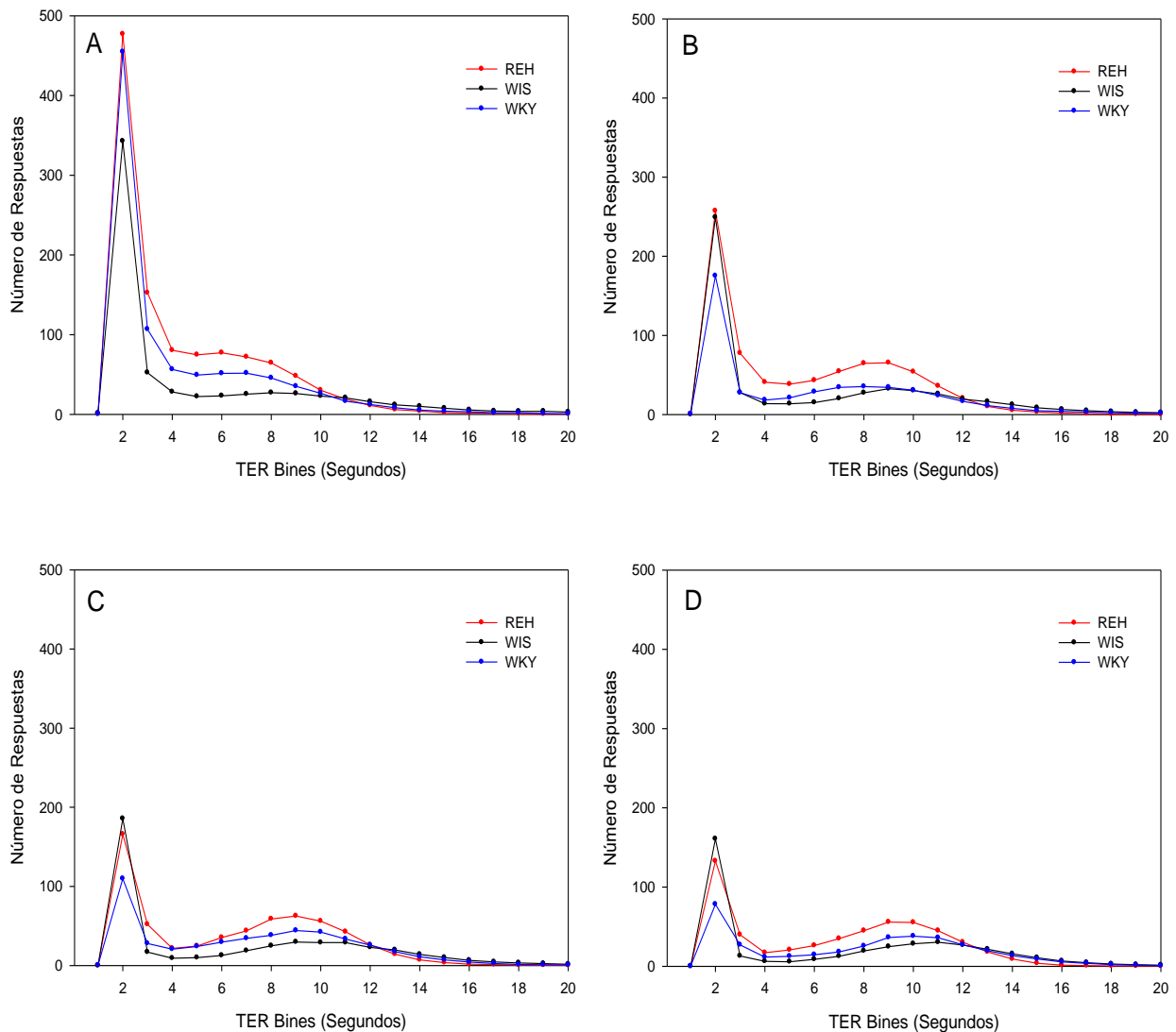


Figura 4.2.1 Distribución de TER para cada bloque; bloque 1 (A), bloque 2 (B), bloque 3 (C), bloque 4 (D). Cada punto representa el promedio de respuestas dadas en función del promedio de TER agrupado en bins de 1 segundo. REH (círculos rojos), WIS (círculos negros) WKY (círculos azules)

La figura 4.2.1 muestra la Distribución de TER de cada grupo en los cuatro bloques; bloque 1 (A), bloque 2 (B), bloque 3 (C), bloque 4 (D); en esta figura podemos observar que, a lo largo de los bloques de cinco sesiones, las respuestas se van acercando al bin 10 (10 s), y las respuestas que suceden antes de TER 10 van disminuyendo entre los bloques; por ejemplo, del panel A al panel B el número de respuestas disminuye de manera abrupta en los primeros bines.

En la Tabla 4.2.1 se observan las variables obtenidas de los datos de cada sujeto: total de respuestas, número de reforzadores ganados y por último, mediana y promedio de TER; dichas variables fueron sometidas a un ANOVA encontrando diferencias significativas entre cepas en el Total de Respuestas $F(2, 19) = 7.3402$, $p < 0.05$ observando que las REH presentaban mayor número de respuestas, en comparación con sus grupos control WKY y WIS, tanto en el período de adquisición como en los últimos bloques del experimento; el número de reforzadores ganados, también presentó diferencias significativas $F(2, 19) = 10.19$, $p < 0.05$, con un número mayor de reforzadores en el caso del grupo WIS y mucho menor para el grupo REH. En el caso de la mediana y el promedio de TER, en los primeros bloques de sesiones encontramos que las REH presentaron valores bajos en ambas variables, lo cual explica porque en las primeras sesiones las REH no fueron capaces de conseguir un gran número de reforzadores como los grupos WKY y WIS. Por otro lado, en el caso de las WKY encontramos valores muy altos en la mediana y promedio de TER en los primeros bloques de sesiones del experimento; sin embargo, los respectivos análisis de estas variables no mostraron diferencias significativas entre grupos. Se realizaron análisis Post-hoc de las variables: total de respuestas y número de reforzadores encontrando, en ambos casos, diferencias significativas entre el grupo REH y WIS; el grupo WKY no presentó diferencias significativas con las REH ni con el grupo WIS.

Tabla 4.2.1 Variables extraídas de los histogramas de frecuencia para los bloques de sesiones bloque 1 (A), bloque 2 (B), bloque 3 (C) y bloque 4 (D)

	A	B	C	D
Total de Respuestas				
REH	1125.82 ± 122.8	776.92 ± 71.44	619.85 ± 63.14	547.55 ± 69.29
WIS	673.77 ± 112.4	543.05 ± 113.10	457.45 ± 84.19	406.8 ± 75.47
WKY	938.33 ± 228.61	489.6 ± 140.92	479.53 ± 89.13	380.3 ± 69.20
Reforzadores				
REH	29.92 ± 3.51	45.05 ± 7.39	56.4 ± 9.87	66.3 ± 11.95
WIS	82.77 ± 7.78	86.95 ± 7.63	91.35 ± 4.97	96.47 ± 2.78
WKY	44.16 ± 11.10	59.80 ± 13.77	74.96 ± 11.62	85.5 ± 8.98
Mediana TER				
REH	2.19 ± 0.51	3.69 ± 0.76	4.91 ± 0.87	5.15 ± 1.14
WIS	1.69 ± 0.44	4.3 ± 1	5.5 ± 1.21	5.96 ± 1.23
WKY	2.28 ± .77	5 ± 1.44	6.52 ± 0.75	7.49 ± 0.56
Promedio TER				
REH	3.27 ± 0.64	4.34 ± 0.46	5.55 ± 0.49	6.1 ± 0.60
WIS	6.99 ± 2.47	9.04 ± 3.86	6.2 ± 0.79	6.34 ± 0.61
WKY	8.36 ± 5.05	12.86 ± 6.68	7.44 ± 1.70	7.57 ± 1.08

Finalmente, se analizó el porcentaje de eficiencia para cada grupo el cual se obtenía mediante la división del número reforzadores ganados por sesión entre el total de respuestas dadas por sesión, multiplicado por 100. Este índice de eficiencia se obtuvo para las tres cepas y se sometió a un ANOVA de medidas repetidas teniendo como factor intra- sujetos la variable sesiones y factor entre-sujetos cepa (Figura4.2.2.).

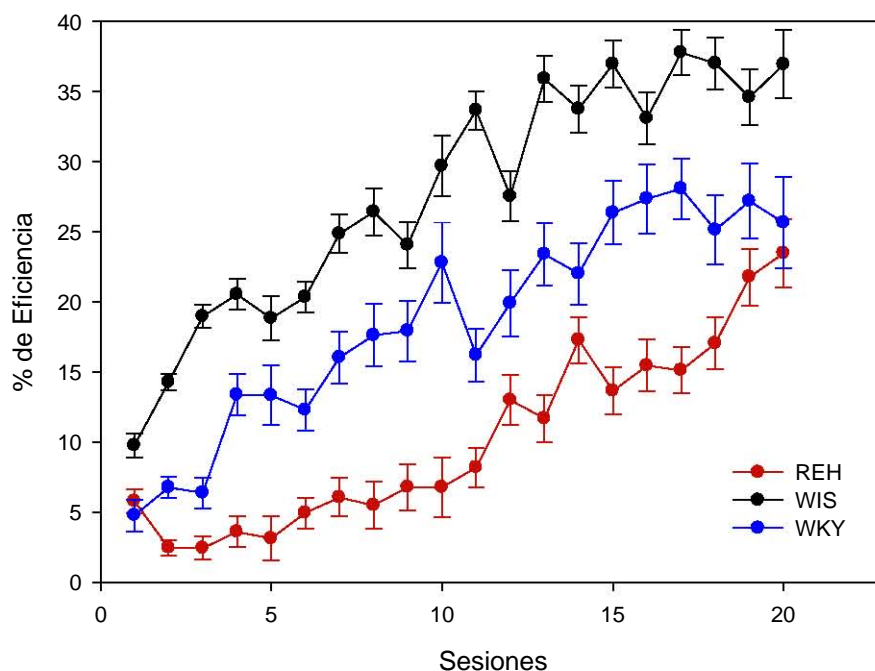


Figura 4.2.2 Promedio de la eficiencia por grupo para las 20 sesiones del experimento con su respectivo E.E.M representado con las líneas verticales localizadas a los extremos de cada punto.

Se encontraron diferencias significativas entre la eficiencia de los tres diferentes grupos $F(2, 19)=9.3311, p=.00150$, la grafica 4.2.2 revela que, el grupo de las WIS tuvo un mayor desempeño en la tarea en comparación con los otros 2 grupos, el grupo que obtuvo un menor desempeño en la tarea fue el grupo experimental o REH, que a pesar de que a lo largo de las sesiones su eficiencia aumentó, ésta fue significativamente menor que la del grupo WIS. Adicionalmente, se realizó un análisis post hoc para evaluar entre que grupos habían diferencias, encontrando que las diferencias se daban entre los tres grupos (WIS vs REH, WIS vs WKY y WKY vs REH).

Se observó que a lo largo del experimento los sujetos adquirieron entrenamiento en la tarea lo cual hizo que su desempeño en la tarea fuera mejorando de manera progresiva, sin embargo, las diferencias entre grupos permanecieron, a lo largo de las 20 sesiones, en el total de respuestas, el número de reforzadores obtenidos y la eficiencia.

5. DISCUSIÓN

Debido a la prevalencia que tiene actualmente en la población el TDAH es importante comprender de manera clara este trastorno; independientemente de la aproximación que se utilice, sea mediante modelos animales que asemejen la sintomatología del TDAH o directamente con sujetos humanos con TDAH; el procedimiento a utilizar, tareas de descuento temporal, inhibición de respuesta o el procedimiento múltiple concurrente encadenado, es necesario comprender los mecanismos del trastorno y las conductas impulsivas que son un factor determinante de esta enfermedad psiquiátrica que afecta a la población desde una edad temprana hasta la etapa de la adultez.

El propósito de esta tesis fue, mediante el uso de un procedimiento diferente a los procedimientos de elección inter-temporal típicos para el análisis del grado de descuento temporal de las ratas REH; evaluar si la sensibilidad a la magnitud del reforzamiento, podría ser un criterio de la impulsividad del modelo animal de TDAH, además de aportar al controvertido debate sobre la validez de los modelos animales del TDAH(Adriani, Caprioli, Granstrem, Carli, y Laviola, 2003; Fox et al., 2008; Garcia y Kirkpatrick, 2013); para ello, mediante el uso de un programa múltiple concurrente encadenado y manipulando atributos específicos del reforzador, en específico magnitud y demora, obtuvimos índices que nos ayudaron a evaluar el nivel de sensibilidad a la magnitud de reforzamiento en diferentes demoras en REH.

En primera instancia, en aspectos más relacionados con la validez del procedimiento empleado, encontramos que los sujetos fueron capaces de discriminar adecuadamente entre componentes y entre condiciones (fig. 3.2.1); como se mencionó en los resultados, al analizar la tasa de respuesta en eslabones iniciales para evaluar la preferencia de los sujetos, se encontraron diferencias significativas en el factor componente; los sujetos presentaron un patrón de conducta diferente en cada

componente, la tasa de respuesta en el componente rojo no difirió mucho entre condiciones, sin embargo, en el componente azul si encontramos diferencias en la tasa de respuesta para cada condición; esto habla de un efecto de la demora de reforzador sobre la preferencia de los sujetos lo cual ya ha sido reportado en estudios previos (Aguilar, 2012).

Posteriormente, mediante un análisis basado en la ley de Igualación Generalizada, en el cual se ajustó la ecuación 1.5 a los datos de cada sujeto, encontrando que el parámetro de pendiente, índice de la sensibilidad a la magnitud, no mostró diferencias significativas entre los grupos REH, WIS y WKY (Fig. 3.2.7). Este resultado es consistente con los hallazgos de estudios previos en tareas de descuento con variaciones de magnitud y demora (Garcia y Kirkpatrick, 2013) donde no se encontraron diferencias entre los mismos grupos (WIS, WKY Y REH); además de encontrar variabilidad conductual entre los sujetos SHR. En este estudio, García y Kirkpatrick sugieren que, posiblemente, la cepa de Ratas Espontáneamente Hipertensas no es un modelo animal adecuado para el estudio del TDAH; o que quizá, dado que el TDAH presenta una heterogeneidad sintomática, es decir, está dividido en varios subtipos conformados por varios déficits, se requiere más de un modelo animal para estudiar las diferentes características de este desorden psiquiátrico. En este estudio también se desacredita al grupo WKY como el grupo control adecuado para las REH, debido a la inactividad que caracteriza a esta cepa, que ha sido utilizada como un modelo animal de depresión (Alsop, 2007; Sagvolden, Pettersen, y Larsen, 1993; van den Bergh et al., 2006); basándose en este argumento, García y Kirkpatrick proponen que la impulsividad reportada en las REH en otros estudios pudiera ser explicada no por una sobre-actividad de las REH sino porque el grupo control utilizado en estos experimentos, las WKY, no es el adecuado para evaluar la impulsividad de las REH.

Antes de aceptar el resultado recientemente discutido, la no diferencia en sensibilidad a la magnitud en ratas REH respecto a su grupo control, es indispensable tener certidumbre acerca de la pertenencia de los sujetos utilizados a la cepa REH. Una manera de acercarnos a esta certidumbre es la demostración de un déficit conductual característico de la cepa. Dado que existen numerosos reportes acerca de un déficit de las REH en tareas de DRL, decidimos evaluar a nuestros sujetos en dicha tarea; de esta manera se descartaba que no hubiera un efecto de cepa en la sensibilidad a la magnitud del reforzador haya sido debido a que el grupo experimental no contara con las características de hiperactividad e impulsividad que normalmente se reportan en los sujetos REH.

Uno de los posibles factores causantes del TDAH propuestos por Sagvolden es un déficit en el control motor. Este segundo experimento se realizó empleando un procedimiento de DRL 10 segundos mediante el cual se pueden evaluar el factor que Sagvolden propone. Se evaluó el desempeño de las REH, el modelo animal más utilizado para el estudio del TDAH, y sus dos grupos control WIS y WKY. En estudios previos donde se evaluaron REH en procedimientos de DRL se reporta que estos sujetos no se desempeñan de igual manera que sus grupos controles debido a su hiperactividad; de tal manera que, si los sujetos experimentales utilizados en este proyecto no presentaban los patrones de conducta que se han reportado en estos experimentos previos, podríamos dudar de los datos obtenidos en el experimento por la validez de nuestro grupo experimental que no estaría cumpliendo con las características de un modelo animal para TDAH.

Los resultados del experimento 2 revelaron diferencias significativas entre grupos. Si observamos la tabla 4.4.1 se aprecia que a lo largo de la tarea el grupo REH obtuvo un número menor de reforzadores, emitió un número considerablemente mayor de respuestas, lo cual dio como resultado una menor eficiencia (Fig. 4.3.2.). En el caso del

análisis de eficiencia se observaron valores más altos en el grupo WIS (fig. 4.3.2), es decir, el grupo con un mejor desempeño en la tarea fue el grupo WIS, el grupo WKY presentó TER más largos lo que pudo impedir que no obtuviera la misma cantidad de reforzamiento que los otros grupos; este hallazgo es consistente con lo reportado en el estudio de García y Kirkpatrick (2013) acerca de esta cepa, Wistar- Kyoto, la cual ha sido empleada como un modelo animal para el estudio de depresión. En el caso de las REH, en términos de eficiencia su desempeño fue muy pobre en esta tarea, obteniendo un número bajo de reforzadores a lo largo de los 4 bloques de sesiones (tabla 4.3.1).

El desempeño de los tres grupos en la tarea del experimento 2 fue mejorando a lo largo de las sesiones como se puede apreciar en la figura 4.4.1, sin embargo, las diferencias entre los grupos fueron evidentes incluso al final del entrenamiento. En este último experimento el grupo REH demostró tener un déficit de inhibición de respuesta, replicando lo ya reportado por otros estudios que hablan de una impulsividad por parte de este modelo animal (Orduña, 2009; Sanabria y Killeen, 2008).

En el contexto de esta tesis, estos resultados son muy importantes, pues validan la pertenencia de los sujetos a la cepa pretendida y realzan la importancia de los resultados del experimento 1.

Un objetivo secundario del experimento 1, adicional a la pregunta acerca de la relación entre sensibilidad a la magnitud y la impulsividad en modelos animales del TDAH, se relaciona con la evaluación de uno de los supuestos básicos de la Ley de Igualación Generalizada, el cual sugiere que los reforzadores se combinan de manera independiente y que es el valor relativo del reforzador, y no el absoluto, el que determina la elección.

Para analizar este punto, en el experimento 1 se comparó la tasa absoluta de respuesta, las razones de respuesta y los parámetros de pendiente entre los dos componentes. Los resultados del presente experimento muestran que la demora al reforzador influyó en: a) la tasa absoluta de respuesta, la cual fue significativamente

mayor en el componente de demora larga, b) las razones de respuesta, significativamente mayores en el componente con demora larga y, c) en la sensibilidad a la magnitud, la cual fue mayor para el componente azul o de demora larga en comparación con el componente de demora corta o componente rojo. Estos hallazgos son consistentes con los resultados de estudios previos, realizados en el laboratorio (Aguilar, 2012; Orduna, Valencia-Torres, Cruz, y Bouzas, 2013), en los cuales se utilizó un procedimiento idéntico al del Experimento 1 con variaciones en la magnitud y demora de reforzamiento, reportando que la magnitud del reforzador y la demora de reforzamiento son características dependientes, contrario a lo que propone la Ley de Igualación Generalizada (Baum y Rachlin, 1969b).

En esta tesis se concluyó que:

- La impulsividad de las REH no es debida a una menor sensibilidad a la magnitud del reforzador.
- Los sujetos empleados mostraron las características típicas de la cepa a la que pertenecen.
- la sensibilidad a la magnitud es mayor cuando la demora al reforzamiento es mayor, demostrando que estas características de los reforzadores interactúan entre sí y no son independientes como la ecuación de la Igualación Generalizada predice.

Ya que todo trabajo es perfectible, se recomienda, a modo de seguimiento del presente proyecto: emplear un procedimiento similar al que se empleó en este estudio, con pacientes con TDAH, con la finalidad de evaluar si los resultados del presente estudio pueden ser replicados con organismos humanos que padecen este trastorno; el no encontrar una menor sensibilidad a la magnitud de reforzamiento en pacientes con TDAH nos ayudaría a descartar esta opción y buscar otra explicación a la impulsividad reportada en el TDAH; de si encontrar una menor sensibilidad a la

magnitud de reforzamiento en pacientes con TDAH, podría sugerir que, los resultados obtenidos en esta tesis pueden deberse a que la cepa REH no presenta características específicas del TDAH, lo cual apoyaría a la postura acerca de que las REH no son un buen modelo para el estudio del TDAH.

6. REFERENCIAS

- Adriani, W. (2003). The spontaneously hypertensive-rat as an animal model of ADHD: evidence for impulsive and non-impulsive subpopulations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 639-651.
- Adriani, W., Caprioli, A., Granstrem, O., Carli, M., y Laviola, G. (2003). The spontaneously hypertensive-rat as an animal model of ADHD: evidence for impulsive and non-impulsive subpopulations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(7), 639-651.
- Aguilar, V. (2012). *Elección, preferencias y la ley de igualdad: una investigación sobre la interacción entre la demora al reforzador y la sensibilidad a la magnitud de reforzamiento*. Licenciatura Universidad Nacional Autónoma de México.
- Alsop, B. (2007). Problems with spontaneously hypertensive rats (SHR) as a model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Neurosci Methods*, 162(1-2), 42-48.
- American Psychiatric Association., y American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5* (5th ed.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 121(1), 65-94.
- Baum, W. M. (1974). On two types of deviation from the matching law: bias and undermatching. *J Exp Anal Behav*, 22(1), 231-242.
- Baum, W. M., y Rachlin, H. C. (1969a). Choice as Time Allocation. *J Exp Anal Behav*, 12(6), 861-&.
- Baum, W. M., y Rachlin, H. C. (1969b). Choice as time allocation. *J Exp Anal Behav*, 12(6), 861-874.
- Bull, E., Reavill, C., Hagan, J. J., Overend, P., y Jones, D. N. (2000). Evaluation of the spontaneously hypertensive rat as a model of attention deficit hyperactivity disorder: acquisition and performance of the DRL-60s test. [Comparative Study]. *Behavioural Brain Research*, 109(1), 27-35.
- Carboni, E., Silvagni, A., Valentini, V., y Di Chiara, G. (2003). Effect of amphetamine, cocaine and depolarization by high potassium on extracellular dopamine in the nucleus accumbens shell of SHR rats. An in vivo microdialysis study. *Neurosci Biobehav Rev*, 27(7), 653-659.
- Castellanos, F. X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit hyperactivity disorder: The search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 617-628. .
- Catania, A. C. (1963). Concurrent performances: a baseline for the study of reinforcement magnitude. *J Exp Anal Behav*, 6, 299-300.
- Catania, A. C. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Delay-of-reinforcement gradients and other behavioral mechanisms. *Behavioral and Brain Sciences*, 28(3), 419-+.
- Chung, S. H., y Herrnstein, R. J. (1967). Choice and delay of reinforcement. *J Exp Anal Behav*, 10(1), 67-74.
- Davison, M. (1988). Concurrent schedules: Interaction of reinforcer frequency and reinforcer duration. *J Exp Anal Behav*, 49(3), 339-349.
- Dickman, S. J. (1990). Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *J Pers Soc Psychol*, 58(1), 95-102.
- Ernst, M., Zametkin, A. J., Matochik, J. A., Pascualvaca, D., Jons, P. H., y Cohen, R. M. (1999). High midbrain [18F]DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 156(8), 1209-1215.
- Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, 146(4), 348-361.

- Fox, A. T., Hand, D. J., y Reilly, M. P. (2008). Impulsive choice in a rodent model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*, 187(1), 146-152.
- Garcia, A., y Kirkpatrick, K. (2013). Impulsive choice behavior in four strains of rats: evaluation of possible models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res*, 238, 10-22.
- Grace, R. C. (1999). The Matching Law and amount-dependent exponential discounting as accounts of self-control choice. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 71(1), 27-44.
- Herrnstein, R. J. (1961). Relative and absolute strength of response as a function of frequency of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 4, 267-272.
- Herrnstein, R. J. (1990). Rational Choice Theory; Necessary but Not Sufficient. *American Psychologist*, 45(3), 356-367.
- Johansen, E. B., Aase, H., Meyer, A., y Sagvolden, T. (2002). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) behaviour explained by dysfunctioning reinforcement and extinction processes. *Behav Brain Res*, 130(1-2), 37-45.
- Johansen, E. B., Killeen, P. R., Russell, V. A., Tripp, G., Wickens, J. R., Tannock, R., . . . Sagvolden, T. (2009). Origins of altered reinforcement effects in ADHD. *Behav Brain Funct*, 5, 7.
- Johansen, E. B., Sagvolden, T., y Kvande, G. (2005). Effects of delayed reinforcers on the behavior of an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Behav Brain Res*, 162(1), 47-61.
- Kyonka, E. G. (2008). The matching law and effects of reinforcer rate and magnitude on choice in transition. *Behav Processes*, 78(2), 210-216.
- Larimer, M. (2005). Attention Deficit Hyperactivity Disorder ADHD 1st. Ed . Nova Science P *Research Developments*, Nova Science Publishers, 1st Ed 191.
- Nigg, J. T. (2001). Is ADHD a Disinhibitory Disorder? *Psychological Bulletin*, 127(5), 571-598.
- Ong, E. L., y White, K. G. (2004). Amount-dependent temporal discounting? *Behav Processes*, 66(3), 201-212.
- Orduna, V., Garcia, A., y Hong, E. (2010). Choice behavior in spontaneously hypertensive rats: variable vs. fixed schedules of reinforcement. *Behav Processes*, 84(1), 465-469.
- Orduna, V., Valencia-Torres, L., Cruz, G., y Bouzas, A. (2013). Sensitivity to delay is affected by magnitude of reinforcement in rats. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Behav Processes*, 98, 18-24.
- Orduña, V., Valencia L. & Bouzas A. (2009). DRL performance of spontaneously hypertensive rats: Dissociation of timing and inhibition of responses. *Behavioural Brain Research*, 201, 158-165.
- Pardey, M. C., Homewood, J., Taylor, A., y Cornish, J. L. (2009). Re-evaluation of an animal model for ADHD using a free-operant choice task. *Journal of Neuroscience Methods*, 176(2), 166-171.
- Paule, M. G., Rowland, A. S., Ferguson, S. A., Chelonis, J. J., Tannock, R., Swanson, J. M., y Castellanos, F. X. (2000). Attention deficit/hyperactivity disorder: characteristics, interventions and models. *Neurotoxicol Teratol*, 22(5), 631-651.
- Sagvolden, T. (2000a). Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24(1), 31-39.
- Sagvolden, T. (2000b). Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). [Review]. *Neurosci Biobehav Rev*, 24(1), 31-39.
- Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H., y Russell, V. A. (2005). A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behavioral and Brain Sciences*, 28(3), 397-419,454-468.

- Sagvolden, T., Pettersen, M. B., y Larsen, M. C. (1993). Spontaneously hypertensive rats (SHR) as a putative animal model of childhood hyperkinesis: SHR behavior compared to four other rat strains. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Physiol Behav*, 54(6), 1047-1055.
- Sagvolden, T., y Sergeant, J. A. (1998). Attention deficit/hyperactivity disorder--from brain dysfunctions to behaviour. [Editorial Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Behav Brain Res*, 94(1), 1-10.
- Sanabria, F., y Killeen, P. R. (2008). Evidence for impulsivity in the Spontaneously Hypertensive Rat drawn from complementary response-withholding tasks. *Behav Brain Funct*, 4, 7.
- Scheres, A., Dijkstra, M., Ainslie, E., Balkan, J., Reynolds, B., Sonuga-Barke, E., y Castellanos, F. X. (2006). Temporal and probabilistic discounting of rewards in children and adolescents: effects of age and ADHD symptoms. [Clinical Trial Research Support, N.I.H., Extramural]. *Neuropsychologia*, 44(11), 2092-2103.
- Scheres, A., Lee, A., y Sumiya, M. (2008). Temporal reward discounting and ADHD: task and symptom specific effects. *J Neural Transm*, 115(2), 221-226.
- Sonuga-Barke, E. J. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res*, 130(1-2), 29-36.
- van den Bergh, F. S., Bloemarts, E., Chan, J. S. W., Groenink, L., Olivier, B., y Oosting, R. S. (2006). Spontaneously hypertensive rats do not predict symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 83(3), 380-390.
- van der Kooij, M. A., y Glennon, J. C. (2007). Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31(4), 597-618.