



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

“EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL ORDEN DE
PRESENTACIÓN DE LAS DEMORAS EN UNA TAREA DE
DESCUENTO TEMPORAL”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A:

MÓNICA IVETT RODRÍGUEZ GRANADOS

DIRECTOR : DR. ÓSCAR VLADIMIR ORDUÑA TRUJILLO

REVISOR : DR. ÓSCAR ZAMORA ARÉVALO

SINODALES : DR. ARTURO BOUZAS RIANO

DRA. SILVIA MORALES CHAINE

DR. ÓSCAR RICARDO GALICIA CASTILLO



México, 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradecimientos

La presente tesis se la dedico a mis padres, por su amor, apoyo incondicional, sacrificios y comprensión en todos estos años.

Quiero agradecerle a mi director de tesis, el doctor Vladimir Orduña, por su confianza, dedicación y motivación que me ha brindado en la realización de este trabajo.

A mis amigos que con su ánimo y cariño han colaborado.

A todos ustedes, muchas gracias.

ÍNDICE

Resumen

I. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Procedimientos para el estudio de descuento temporal	7
1.1.1 Ajuste de Cantidad	8
1.1.2 Procedimiento de Evenden y Ryan	8
1.2 Farmacología conductual en descuento temporal	10
1.3 Características de las anfetaminas	11
1.4 Estructuras cerebrales relacionadas a la elección impulsiva	13
1.5 Estudios con anfetaminas en Descuento Temporal	14
II. MÉTODO	21
2.1 Sujetos	21
2.2 Aparatos	21
2.3 Procedimiento	22
2.3.1 Moldeamiento: Sesiones 1-7	22
2.3.2 Versión simplificada de la tarea conductual: Sesiones 8-9	23
2.3.3 Procedimiento Conductual: Sesiones 10 - 85	23
2.3.4 Manipulaciones farmacológicas y de comportamiento: Sesiones 86-111	25
2.4 Análisis de Datos	26
2.4.1 Entrenamiento conductual	26
2.4.2 Análisis de adquisición	27
2.4.3 Análisis en estado estable	27
2.4.4 Análisis del efecto de d-Anfetamina	27
III. RESULTADOS	29
3.1 Adquisición	29
A. Proporción de elección por el reforzador grande	29
B. AUC	31
C. LATENCIAS	32
C.1 Latencias de iniciación	32
C.2 Latencias de elección	33
3.2 Efectos de la d-anfetamina	35
A. Proporción de elección por el reforzador grande	35

B. AUC.....	37
Dosis.....	37
C. Latencias.....	39
C.1. Latencias de Iniciación.....	39
C.2. Latencias de Elección.....	40
IV. DISCUSION Y CONCLUSIÓN.....	41
REFERENCIAS.....	48

Resumen

El procedimiento dentro de sesiones (Evenden y Ryan 1996) para el estudio de descuento temporal permite obtener funciones de descuento temporal en una sola sesión, ofreciendo ventajas al realizar estudios farmacológicos. Sin embargo, los efectos de los fármacos en este procedimiento pueden reflejar cambios en diversos mecanismos conductuales, entre ellos la sensibilidad a la demora de reforzamiento o perseverancia. El presente trabajo evaluó si el orden de presentación de las demoras en este procedimiento influye en los efectos de d-anfetamina en descuento temporal. Las ratas elegían entre una palanca que entregaba 1 pellet inmediatamente y otra que entregaba 4 pellets inmediatamente o después de una demora (0, 10, 20, 40 ó 60 segundos). Las demoras variaron dentro de la sesión y el orden de presentación de las demoras (ascendente y aleatorio) varió entre grupos. Las dosis evaluadas fueron vehículo, 0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg. En el entrenamiento conductual se encontraron diferentes patrones de elección entre el grupo aleatorio y ascendente. Sin embargo, en ambos grupos, bajo el efecto de la d-anfetamina, se observó una mayor preferencia por el reforzador grande en la dosis 2.0 mg/kg. Estos hallazgos sugieren que la d-anfetamina incrementa el autocontrol y no influye en la perseverancia.

I. INTRODUCCIÓN

El descuento temporal es el fenómeno donde eventos futuros son subjetivamente devaluados por un organismo como una función de la demora para su obtención (Mazur, 1987). Cuando se presentan dos alternativas de elección, una ganancia pequeña entregada inmediatamente y otra de mayor magnitud pero entregada después de una demora, preferir la ganancia pequeña inmediata se considera una elección impulsiva cuando el organismo no maximiza las ganancias. De forma similar, al elegir entre una pérdida inmediata y una pérdida demorada, preferir la pérdida demorada también se considera una elección impulsiva cuando el organismo no minimiza las pérdidas.

La función de descuento temporal cuantifica el efecto de la demora sobre la preferencia. Mientras que un modelo de descuento temporal exponencial asume que la preferencia por el reforzador grande demorado disminuye porque hay una probabilidad constante de perder el reforzador por unidad de tiempo de espera, un modelo hiperbólico asume que son las primeras unidades de tiempo de espera del reforzador donde se da la mayor tasa de descuento del mismo. El modelo de descuento temporal hiperbólico explica fenómenos observados en animales humanos y no humanos, como la reversión de preferencias (Rachlin y Green, 1972).

1.1. Procedimientos para el estudio de descuento temporal en animales

Se han utilizado diversos procedimientos para estudiar descuento temporal en humanos y otras especies (Madden y Bickel, 2010). A continuación se describen los métodos experimentales desarrollados para el estudio en animales.

1.1.1 Ajuste de Cantidad

En este procedimiento desarrollado por Richards, Mitchell, de Wit, y Seiden (1997) el sujeto elige entre dos alternativas, una alternativa fija y una alternativa ajustable. La alternativa fija siempre ofrece un reforzador grande después de una demora, en cambio la alternativa ajustable ofrece un reforzador pequeño entregado inmediatamente. Si el sujeto elige la alternativa fija en dos ensayos consecutivos, a continuación se incrementará la cantidad del reforzador pequeño. En cambio si elige la alternativa ajustable en dos ensayos consecutivos, en el siguiente ensayo se reducirá la cantidad de este reforzador. Esto se continúa hasta que se alcanza un punto en el que el sujeto es indiferente entre las alternativas, es decir, la cantidad del reforzador pequeño inmediato es equivalente en valor al reforzador más grande demorado. De esta manera se evalúa el efecto de una demora sobre la preferencia entre un reforzador pequeño inmediato y otro grande demorado. Para obtener una función de descuento temporal se debe encontrar el punto de indiferencia para cada una de las demoras. Este procedimiento tiene la desventaja de evaluar los puntos de indiferencia de una sola demora a través de varias sesiones experimentales.

1.1.2 Procedimiento de Evenden y Ryan

En el procedimiento desarrollado por Evenden y Ryan (1996) los sujetos eligen entre un reforzador pequeño inmediato (un pellet) y un reforzador grande (cuatro pellets) entregado inmediatamente o después de una demora a través de varios bloques de ensayos. En la versión típica de este procedimiento las demoras para la entrega del reforzador grande se presentan de forma ordenada. Las demoras se presentan de forma ascendente (de la demora menor a la mayor) o descendente (de la demora mayor a la menor). En cada bloque

se evalúa el efecto de una sola demora sobre la preferencia. Las demoras utilizadas en cada bloque generalmente son 0, 10, 20, 40 y 60 segundos. Los bloques comienzan con una serie de ensayos de elección forzada en los que el animal puede responder sólo en una alternativa por ensayo, seguidos por los ensayos de libre elección durante los cuales el animal elige la alternativa preferida. Se da un intervalo entre ensayos que asegura que cada ensayo dura 100 segundos independientemente de la elección del animal. La variable dependiente primaria, el número de veces que el sujeto elige el reforzador grande, generalmente disminuye como una función del incremento de la demora para recibir el reforzador grande.

Las funciones de descuento obtenidas con la presentación ascendente de las demoras típicamente refleja un cambio en la preferencia, respondiendo predominantemente en la opción que entrega el reforzador grande al inicio de la sesión (cuando el reforzador grande es inmediato) y posteriormente a responder predominantemente en la opción que entrega el reforzador pequeño (cuando la demora para la obtención del reforzador grande incrementa).

Utilizando este procedimiento se puede obtener una función de descuento dentro de una sola sesión mediante la medición del cambio de la distribución de las respuestas a través de los bloques sucesivos. Después de suficiente exposición a las contingencias, emergen patrones estables de elección que reflejan el descuento temporal: conforme la demora para el reforzador grande incrementa, la respuesta cambia de la alternativa asociada con el reforzador grande a la alternativa asociada con el reforzador pequeño.

La habilidad de este procedimiento para medir con rapidez el descuento temporal después de relativamente pocas sesiones de entrenamiento ofrece ventajas al realizar

estudios en farmacología conductual (Evenden y Ryan, 1996). Este método permite determinar el descuento en puntos específicos de tiempo (por ejemplo efectos de la administración aguda de drogas) así como evaluar cambios en descuento a través del tiempo (por ejemplo durante la administración crónica de drogas o después de la interrupción de la administración de drogas).

1.2 Farmacología conductual en descuento temporal

El descuento temporal ha sido el foco de atención de muchas investigaciones, en parte, por su relevancia obvia en problemas conductuales socialmente importantes (Bickel, Jarmolowicz, Mueller, Koffarnus, y Gatchalian, 2012). Estudios con humanos muestran una correlación entre tasas de descuento temporal y la probabilidad de exhibir patrones de comportamiento problemáticos que incluyen el abuso de sustancias, juegos patológicos y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ver Madden y Bickel, 2010).

Los parámetros de reforzamiento en experimentos de descuento temporal pueden ser variados a lo largo de múltiples dimensiones (demora y magnitud). Así los efectos de las drogas pueden ser mediados por cambios en la sensibilidad de estas dimensiones.

Por razones éticas, los experimentos que evalúan los efectos de drogas de abuso sobre los niveles de impulsividad no pueden llevarse a cabo en humanos. Por ello, los modelos animales de comportamiento impulsivo nos ayudan a abordar este problema. Haciendo uso de los procedimientos en animales anteriormente descritos, se han evaluado los efectos de algunos fármacos en el descuento temporal. Debido a los usos terapéuticos y los efectos nocivos de su abuso, uno de los fármacos de interés es la anfetamina. La administración de dosis moderadas de d-anfetamina ha mostrado disminuir la impulsividad

en niños con trastorno de déficit de atención e hiperactividad ADHD (Solanto, 1998). En contraste dosis crónicas de metanfetamina en consumidores han sido asociadas con incrementos en impulsividad y deficiencias en aprendizaje y atención (McKetin y Mattick, 1998).

1.3 Características de las anfetaminas

Las anfetaminas producen estimulación del sistema nervioso simpático provocando incremento del diámetro pupilar (midriasis), sequedad de boca, sudoración, temblor, tensión mandibular (trismo), movimientos masticatorios o rechinar de dientes (bruxismo) y un ligero incremento de la temperatura corporal. Aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Son sustancias liposolubles que atraviesan las membranas celulares y atraviesan la barrera hematoencefálica. A nivel del sistema nervioso central producen sensación de alerta, mejoría del rendimiento intelectual y de la ejecución de tareas manuales, sensación de un aumento de energía, disminución del cansancio, del sueño y del hambre (Robledo, 2008).

Las anfetaminas forman un grupo de fármacos simpaticomiméticos de acción indirecta que causan liberación de dopamina (DA), noradrenalina (NA) y en menor medida serotonina (5-HT) (Robledo, 2008). Su acción consiste principalmente en aumentar los niveles sinápticos de monoaminas por varios mecanismos, incluyendo el intercambio por difusión a través de los transportadores de membrana, la perturbación del transportador vesicular de monoaminas, inhibición de la monoamino oxidasa (MAO) y promoción de la síntesis de neurotransmisor. El consumo repetido de anfetaminas se asocia a la aparición de fenómenos de tolerancia, sensibilización y dependencia.

Se cree que los efectos de los psicoestimulantes son el resultado de incrementos de concentraciones de dopamina extracelular en regiones límbicas del cerebro (Koob y Bloom, 1988; Self y Nestler, 1995; Wise, 1996). La anfetamina ejerce sus efectos gratificantes y de refuerzo mediante la elevación de la dopamina extracelular (DA) y la prolongación de la señalización del receptor de DA en el cuerpo estriado. La anfetamina se ha caracterizado como un liberador de DA que eleva la concentración extracelular de este neurotransmisor por tres mecanismos principales. El primero, es un sustrato para el transportador de DA (DAT), que inhibe de manera competitiva la recaptación de la DA; segundo, la anfetamina facilita el movimiento de DA fuera de las vesículas pre-sinápticas y dentro del citoplasma y tercero, la anfetamina promueve mediado por DAT el transporte inverso de la DA dentro de la hendidura sináptica independientemente del potencial de acción (Fleckenstein, Volz, Riddle, Gibb, y Hanson, 2007).

Con la finalidad de identificar los mecanismos neuro-farmacológicos del efecto de la anfetamina sobre la elección impulsiva, van Gaalen, van Koten, Schoffelmeer, y Vanderschuren (2006) probaron el efecto de algunos agonistas y antagonistas de dopamina y noradrenalina sobre la elección impulsiva utilizando el procedimiento de Evenden y Ryan (1996). La d-anfetamina aumentó la preferencia por el reforzador grande. La administración de GBR 12909, un inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina, tuvo efectos similares a los de la anfetamina: un aumento en la preferencia por el reforzador grande. Sin embargo la administración de desipramina, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, no tuvo este efecto. El fármaco SCH- 23390, un antagonista selectivo a los receptores de dopamina D1, disminuyó la preferencia por el reforzador grande. El fármaco eticlopride, un antagonista selectivo a los receptores de dopamina D2, no tuvo efectos sobre

la elección. Los efectos de la anfetamina sobre la elección impulsiva fueron atenuados por el pretratamiento con eticlopride, en cambio el efecto de la anfetamina se mantuvo en presencia de SCH 23390. Por otra parte, la administración de clonidina, un agonista selectivo de los receptores α -2 adrenérgicos incrementó la elección impulsiva; pero la fenilefrina, un agonista selectivo de los receptores α -1 adrenérgicos no afectó la elección impulsiva. Los resultados reportados por van Gaalen et al. (2006) sugieren un importante papel de la neurotransmisión dopaminérgica en la elección impulsiva, por lo cual la sensibilidad a la demora de reforzamiento depende de la activación de receptores D1 de dopamina. La activación de receptores D2 de dopamina parece mediar los efectos de la anfetamina sobre la elección impulsiva. Además, estos datos sugieren que la neurotransmisión noradrenérgica puede jugar un papel menor en la elección impulsiva y que los efectos de la anfetamina sobre la elección impulsiva se deben a cambios en la neurotransmisión dopaminérgica.

1.4 Estructuras cerebrales relacionadas a la elección impulsiva

Con relación a las estructuras cerebrales involucradas en la elección impulsiva, un estudio reciente reportó que la corteza prefrontal medial podría ser el único punto de relación entre la expresión de ARNm a receptores de dopamina y descuento temporal (Loos et al., 2010). De manera similar, Simon et al. (2013) encontró que una mayor expresión a receptores de dopamina D2 en la corteza prefrontal prelámbica predijo una mayor preferencia por el reforzador grande demorado en una tarea de descuento temporal; sin embargo la expresión de receptores a dopamina en la corteza orbitofrontal y el núcleo accumbens no mostró una relación con la elección impulsiva. Por otra parte en un estudio realizado por Cardinal, Pennicott, Sugathapala, Robbins, y Everitt (2001) la lesión de la

corteza prefrontal prelámbica deterioró en las ratas la capacidad de cambiar su preferencia de una opción a otra en una tarea de descuento temporal. Consistente con estos hallazgos St Onge, Abhari, y Floresco (2011) encontraron que la activación de receptores D2 en la corteza prefrontal prelámbica se asoció a una marcada preferencia en una sola opción en una tarea de descuento probabilístico, las ratas modificaron poco su preferencia aun cuando el reforzador grande era muy costoso.

1.5 Estudios con anfetaminas en Descuento Temporal

Se ha encontrado que la anfetamina puede tener efectos opuestos en diferentes tareas diseñadas para medir la impulsividad en animales (Evenden, 1999). El descuento temporal ha sido una de las tareas evaluadas utilizando este fármaco, encontrando que la anfetamina tiene efectos contradictorios en la preferencia por el reforzador grande. Dichos resultados pueden deberse a los detalles metodológicos y/o a los protocolos de administración de fármacos.

Uno de los primeros estudios farmacológicos que evaluó el efecto de la metanfetamina en el descuento temporal, fue el realizado por Richards, Sabol, y de Wit (1999) utilizando el método de ajuste de cantidad. Estos autores evaluaron los efectos de dosis agudas (0.5, 1.0, 2.0 y 4.0 mg/kg) y dosis crónicas (4.0 mg/kg). Después de administrar dosis de 0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg, las ratas valoraron más el reforzador grande demorado en comparación con la salina, indicando que la metanfetamina disminuye la elección impulsiva. En cambio las ratas tratadas con dosis crónicas (4.0 mg/kg) valoraron el reforzador grande demorado menos en comparación con la salina, indicando un incremento

en la elección impulsiva. Sin embargo, sólo se utilizó una demora (4 segundos) para obtener los resultados de la administración de fármacos.

Por otra parte Isles, Humby, y Wilkinson (2003), utilizando el procedimiento desarrollado por Evenden y Ryan (1996) en una tarea diseñada para ratones, reportaron que dosis bajas de anfetamina (0.4 y 0.6 mg/kg) incrementaron la preferencia por el reforzador grande demorado en ratones; en cambio dosis más altas (0.8 y 1.0 mg/kg) disminuyeron la preferencia por el reforzador grande demorado.

Sin embargo, algunos estudios que han utilizado las mismas dosis han hallado resultados contradictorios. En los dos estudios más tempranos, Evenden y Ryan (1996) informaron que administración aguda de la d-anfetamina (1.0 mg/kg) disminuyó la preferencia por el reforzador grande demorado, mientras que Wade, de Wit, y Richards (2000) informaron que la administración aguda de la d-anfetamina (1.0 mg/kg) aumentó la preferencia por el reforzador grande demorado. Una diferencia entre el procedimiento utilizado por Evenden y Ryan (1996) y el procedimiento de ajuste de cantidad utilizado por Wade et al. (2000) fue la presencia de un estímulo durante el intervalo de demora. En el estudio de Wade et al. (2000), inmediatamente después de la elección por el reforzador grande demorado se presentó un tono hasta que se obtuvo el reforzador.

La presentación repetida de un estímulo momentos antes de la entrega de un reforzador hará que dicho estímulo se convierta en un reforzador condicionado. Por otro lado, se cree que la anfetamina mejora la eficacia de los reforzadores condicionados. Por esta razón se esperaría que dicho fármaco aumentara el valor del reforzador grande demorado cuando se combina con un reforzador condicionado. Cardinal, Robbins, y Everitt

(2000), utilizando el método de Evenden y Ryan (1996) evaluaron esta hipótesis; al respecto, encontraron que los efectos de la d-anfetamina en la preferencia de un reforzador grande demorado sobre uno pequeño inmediato dependieron de la presencia o ausencia de señales durante la demora para la obtención del reforzador grande. En el grupo carente de señales durante la demora, la d-anfetamina redujo la preferencia por el reforzador grande en la dosis 1.0 mg/kg. En cambio, en el grupo donde se presentó una luz durante la demora, la d-anfetamina incrementó la preferencia por el reforzador grande en la dosis 0.3 mg/kg. La explicación a estos hallazgos fue que las anfetaminas potencian el efecto de los reforzadores condicionados sobre la preferencia del reforzador grande demorado, promoviendo autocontrol. Sin embargo, estos efectos sólo se encontraron en dosis específicas.

Datos adicionales sugieren que la simple presencia o ausencia de una señal durante la demora no podría ser responsable de los diferentes efectos de la anfetamina. Por ejemplo en un estudio, mediante el uso de cepas endogámicas de ratones, la d-anfetamina disminuyó la preferencia por el reforzador grande demorado a pesar de la presencia de una señal durante la demora (Helms, Reeves, y Mitchell, 2006).

Que una droga estimulante como la anfetamina incremente o disminuya la preferencia por un reforzador grande demorado sobre uno pequeño inmediato utilizando procedimientos de descuento temporal puede depender de muchos factores, incluyendo del orden de presentación de las demoras.

Tanno, Maguire, Henson, y France (2014) examinaron el impacto del orden de presentación de las demoras en los efectos farmacológicos de la d-anfetamina y el

metilfenidato utilizando el procedimiento de Evenden y Ryan (1996). Las demoras para la obtención del reforzador grande (0, 4, 8, 16 y 32 segundos) fueron variadas dentro de la sesión y el orden de presentación de las demoras varió entre grupos. Para un grupo el orden de presentación de las demoras fue ascendente (0, 4, 8, 16 y 32 segundos) y para otro grupo el orden fue descendente (32, 16, 8, 4 y 0 segundos). La d-anfetamina (0.1 - 1.78 ml/kg) y el metilfenidato (1.0 - 1.78 mg/kg) desplazaron las funciones de descuento hacia arriba en el grupo donde la presentación de las demoras fue ascendente (incrementado la preferencia por el reforzador grande) y desplazando las funciones de descuento hacia abajo en el grupo donde la presentación de las demoras fue descendente (disminuyendo la preferencia por el reforzador grande). La d-anfetamina y el metilfenidato alteraron la respuesta de una manera consistente con el incremento de la conducta de perseverancia. En un estudio similar, Slezak y Anderson (2009), utilizando el procedimiento de Evenden y Ryan (1996), examinaron los efectos de la d-anfetamina en ratas entrenadas y probadas en ambas formas de presentación de las demoras (ascendente y descendente). La d-anfetamina disminuyó la preferencia por el reforzador grande demorado en ambas formas de presentación de las demoras; sin embargo, los efectos de la d-anfetamina fueron más pronunciados en el orden descendente.

Maguire D. R. (2014), utilizando el método de Evenden y Ryan (1996), examinaron si el orden de presentación de las demoras impacta en los efectos de drogas en descuento temporal en ratas entrenadas y probadas en dos órdenes de presentación de las demoras un orden ascendente y otro descendente. En un primer experimento la demora para obtener el reforzador grande varió dentro de la sesión y el orden de presentación de las demoras varió a través de condiciones. En un segundo experimento el mismo valor de la demora se

presentó en todos los bloques de la sesión y la demora varió a través de las condiciones. En el orden ascendente, la d-anfetamina (0.32 - 1.78 mg/kg) incrementó la elección por el reforzador grande en unas ratas y disminuyó la elección en otras ratas. En las mismas ratas, en el orden descendente y orden fijo, la d-anfetamina disminuyó marcadamente la preferencia por el reforzador grande incluso cuando se asoció con la demora cero. En algunos sujetos, el efecto de la d-anfetamina difirió dependiendo de la manera en la que se presentaron las demoras, indicando que los cambios inducidos por las drogas en el desempeño se debieron, en parte, a mecanismos distintos de la alteración de la sensibilidad a la demora de reforzamiento, como por ejemplo el conocimiento de las contingencias futuras o conducta de perseverancia.

Los resultados de algunas investigaciones farmacológicas (Maguire D. R., 2014; Slezak y Anderson, 2009; Tanno et al., 2014) y neurobiológicas (Cardinal et al., 2001; St Onge et al., 2011) podrían explicarse por una incapacidad de los animales para actualizar la expectativa del reforzador en la sesión experimental y como consecuencia no poder ajustar su comportamiento a las contingencias de reforzamiento actuales.

Varios procedimientos de descuento temporal han sido desarrollados y han probado ser muy útiles para estudiar aspectos conductuales, farmacológicos y neurobiológicos en la toma de decisiones impulsivas. Sin embargo, es necesario un mejor entendimiento de los factores que influyen en el desempeño de línea base y de los que modulan los efectos de drogas para interpretar adecuadamente los efectos de drogas y otras manipulaciones conductuales.

Los hallazgos farmacológicos poco concluyentes del papel que juega la anfetamina en el descuento temporal, utilizando el método de Evenden, (Cardinal et al., 2000; Slezak y Anderson, 2009; Tanno et al., 2014) demandan la necesidad de perfeccionar este método, ya que diversos hallazgos son consistentes con incremento en la conducta de perseverancia. De esta manera la capacidad de la anfetamina de promover respuestas perseverantes (Todorov, Gorayeb, Correa, y Graeff, 1972) puede invalidar las conclusiones acerca de los efectos de esta droga en la sensibilidad a la demora y/o magnitud de reforzamiento. Por tanto las respuestas en los últimos bloques de la sesión pueden ser más controladas por las respuestas previas en la sesión que por la demora.

Con la finalidad de aclarar estos hallazgos y para tener un método confiable para el estudio del descuento temporal en ratas, en el presente trabajo se utilizó el método originalmente creado por Evenden y Ryan (1996) y posteriormente modificado por Cardinal et al. (2000); el objetivo fue conocer si el orden de presentación de las demoras en este procedimiento de descuento temporal influye en la elección del organismo. A diferencia de otras investigaciones en donde las contingencias de reforzamiento se vuelven predecibles para el organismo, en este trabajo se presentaron las demoras de forma aleatoria para el grupo experimental y de forma ascendente para el grupo control. Si la elección del grupo ascendente es diferente del grupo aleatorio, otros mecanismos conductuales además de la sensibilidad a la demora y/o magnitud intervienen en la elección.

Si la anfetamina potencia la conducta de perseverancia, aumentará la preferencia por la alternativa que el organismo eligió al inicio de la sesión experimental. Por tanto, se observarán resultados diferentes en la preferencia por el reforzador grande entre el grupo ascendente y aleatorio. En el grupo ascendente aumentará la preferencia por el reforzador

grande. En cambio, en el grupo aleatorio los aumentos y disminuciones en la preferencia por el reforzador grande se cancelarán.

Si independientemente del orden de presentación de las demoras, la elección del organismo es igual en ambos grupos bajo el efecto de las anfetaminas, la droga no influye en la conducta de perseverancia. Por tanto, el orden de presentación de las demoras no es un artefacto metodológico al que debamos prestar atención.

II. MÉTODO

2.1 Sujetos

Los sujetos fueron 12 ratas macho Wistar, de 2 meses de edad al inicio del experimento (peso promedio 235.5 g). Se alojaron 3 ratas por caja, con acceso libre de agua. Después de cada sesión experimental se les dio acceso al alimento durante 30 minutos cada día.

2.2 Aparatos

Se utilizaron doce cámaras de condicionamiento operante idénticas (Med-008-B1), contenidas en cajas sonoamortiguadoras. Las cajas operantes miden 21.5 * 24.5 * 24.5 y tienen una palanca de respuesta retráctil (4cm. * 1.5 cm.) en la pared frontal, a cada lado del receptor de pellets. Una luz se encuentra en la parte trasera de la caja para proveer iluminación general, y un triple estimulador visual a base de LEDs ultrabrillantes se encuentra arriba de cada palanca. Cada uno de los tres LEDS puede ser encendido de manera independiente, por lo que funcionaron como estímulos discriminativos. Cada caja contaba con un extractor de aire que a la vez funcionaba como ruido blanco, para enmascarar los sonidos provenientes del exterior.

Las cámaras experimentales estuvieron localizadas en un cuarto contiguo al equipo de control y registro. El control de los estímulos y el registro de las respuestas se llevaron a cabo con computadoras personales conectadas a una interfase MED-PC (Med Associates, St. Albans, VT).

2.3 Procedimiento

2.3.1 Moldeamiento: Sesiones 1-7

Habitación

Las ratas fueron colocadas en las cajas durante 20 minutos por sesión, con la luz general apagada y 25 pellets (cada pellet de 45 mg) colocados en el comedero con la luz del comedero encendida. Una vez que los animales se comieron todos los pellets dentro de una sesión, el entrenamiento procedió a la siguiente fase.

Razón Fija 1, Tiempo Fijo 45 segundos

Los animales fueron colocados en las cajas con la cámara operante en oscuridad y ambas palancas extendidas. Dentro de la misma sesión los animales fueron expuestos a un programa razón fija 1 (para cada palanca) y un tiempo fijo 45 segundos, con la finalidad de que los animales asociaran el sonido de la caída de un pellet con el reforzador. Cada sesión terminó cuando la rata obtuvo 60 pellets (sumando pellets obtenidos por palanqueo y por tiempo fijo) o cuando transcurrieron 40 minutos. Después de 1 sesión, se retiró el programa tiempo fijo 45 segundos y los animales sólo podían ganar pellets si presionaban la palanca. Se entrenó a los sujetos bajo un programa razón fija 1 a un criterio de 80 presiones en 30 minutos, primero repartido entre ambas palancas, posteriormente sólo para la palanca izquierda y luego para la palanca derecha. A continuación se entrenó a los animales en una versión simplificada de la tarea conductual.

2.3.2 Versión simplificada de la tarea conductual: Sesiones 8-9

La sesión comenzó con las palancas retraídas y la cámara operante en oscuridad. Cada 40 segundos, comenzó un ensayo con la luz general y la luz del comedero encendidas. El sujeto debía ejecutar una respuesta de entrar al comedero dentro de 10 segundos o el ensayo actual se abortaba y la cámara regresaba a la oscuridad. Si el sujeto daba la respuesta de entrar al comedero dentro de este tiempo límite, la luz del comedero se apagaba y se presentaba una sola palanca. Si la rata no palanqueaba dentro de 10 segundos, la palanca se retraía y la cámara operante se oscurecía, pero si la rata palanqueaba, un solo pellet se entregaba inmediatamente y la luz del comedero se encendía hasta que la rata cogía el pellet (o a los 10 segundos transcurridos como tiempo límite de colección, cuando la cámara operante se oscurecía). La luz general se apagaba en el momento que se presionaba la palanca.

En cada par de ensayos, la palanca izquierda se presentaba una vez y la palanca derecha una vez, aunque el orden de presentación del par de ensayos fue aleatorio. Las ratas fueron entrenadas a un criterio de 60 ensayos exitosos en 1 hora (el máximo posible con un periodo de 40 segundos es de 90).

2.3.3 Procedimiento Conductual: Sesiones 10 - 85

Cada sesión comenzó en oscuridad con las palancas retraídas; esto fue designado el intervalo entre ensayos. Los ensayos comenzaron en intervalos de 100 segundos. Cada ensayo comenzó con la luz general y luz del comedero encendidas. La rata estaba obligada a dar la respuesta de meter la nariz al comedero, asegurando que está ubicada a la misma distancia de las palancas en el inicio del ensayo (la latencia para meter la nariz se denominó

la latencia de iniciación). Si la rata no respondía en 10 segundos desde el inicio del ensayo, la cámara operante se restablecía al estado intervalo entre ensayos hasta que el próximo ensayo comenzara y el ensayo se registraba como una omisión. Si la rata metía la nariz al comedero durante los primeros 10 segundos desde el inicio del ensayo, la luz del comedero se apagaba y una o dos palancas se extendían. Una palanca fue designada la “palanca demorada”, la otra la “palanca inmediata” (contrabalanceando izquierda/derecha a través de los sujetos). Se registró la latencia para elegir una palanca. Si la rata no respondía en 10 segundos desde la presentación de la o las palancas, la cámara operante se restablecía al estado intervalo entre ensayos hasta que comenzara el siguiente ensayo (el ensayo actual se registraba como una omisión). Cuando la rata elegía una palanca, ambas palancas eran retraídas. La elección de la palanca inmediata causaba la entrega inmediata de un pellet; la elección de la palanca demorada causaba la entrega de 4 pellets después de una demora (0, 10, 20, 40 y 60 segundos). Cada una de las cinco demoras fue asociada a un estímulo discriminativo visual que se presentó por encima de las palancas.

La luz general se apagaba al momento de la elección y el estímulo discriminativo se presentaba intermitentemente (0.25 segundos apagada, 0.25 segundos encendida) por encima de la palanca elegida durante la demora. Cuando la demora había transcurrido, el estímulo se apagaba, se encendía la luz del comedero y se entregaba el reforzador. Si la rata no colectaba la comida dentro de 10 segundos desde su entrega, la cámara operante entraría al estado intervalo entre ensayos. La cámara estaría entonces en el estado intervalo entre ensayos y se mantendría así hasta el siguiente ensayo.

Las demoras se presentaron de forma ascendente a través de la sesión para el grupo control. Para el grupo experimental las demoras se presentaron de forma aleatoria a través

de la sesión. Cada sesión incluía 5 bloques, cada bloque constituido de 2 ensayos forzados en los que se presentó sólo una palanca (un ensayo para cada palanca, en orden aleatorio), seguidos de 10 ensayos de libre elección. Las demoras para cada bloque fueron 0, 10, 20, 40, 60 segundos, respectivamente. Como los ensayos comenzaron cada 100 segundos, la duración total de cada sesión fue de 100 minutos; los sujetos recibieron una sesión por día.

2.3.4 Manipulaciones farmacológicas y de comportamiento: Sesiones 86-111

Fármaco

Se disolvió Sulfato d-anfetamina (Sigma/RBI, Saint Louis, MO, USA) en una solución salina estéril al 0.9% para dar un volumen final de 1 ml/kg e inyectarse por vía intraperitoneal 15 minutos antes del inicio de la sesión. Las dosis administradas fueron vehículo, 0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg.

Previo a la administración del fármaco, se llevaron a cabo sesiones de habituación a las inyecciones. Se administraron 4 inyecciones del vehículo (solución salina al 0.9%) alternadas con días de no inyección (SXSXSXSX).

Posteriormente cada dosis fue evaluada dos veces, permitiendo obtener 20 ensayos de elección en cada combinación demora/dosis. La administración de cada dosis de d-anfetamina fue seguida por un día de no inyección y por un día de inyección del vehículo. Es decir que al menos dos días transcurrieron entre cada dosis de d-anfetamina administrada. El orden de la administración de dosis fue 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 0.5mg/kg, 1.0 mg/kg para todas las ratas. Debido a los resultados obtenidos, posteriormente se decidió incluir una dosis de 2.0 mg/kg en el estudio farmacológico, utilizando el mismo orden de administración (fármaco, no inyección, vehículo).

2.4 Análisis de Datos

2.4.1 Entrenamiento conductual

Los datos fueron sometidos a análisis de varianza utilizando un modelo general lineal. Todas las pruebas de significancia se realizaron con un nivel $\alpha = 0.05$. Para las pruebas post-hoc se utilizó el estadístico Scheffé.

Para cada sesión se calculó la proporción de elección por el reforzador grande (respuestas en la palanca que entregaba el reforzador grande / respuestas totales) en cada demora para cada rata.

También se calculó el área bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés), obtenida de las proporciones de elección (Myerson, Green, y Warusawitharana, 2001). Para calcular el AUC, primero se normalizaron las demoras y los valores subjetivos de cada dato. Estos valores normalizados fueron utilizados como el eje X y eje Y respectivamente para construir una gráfica de descuento. Líneas verticales fueron dibujadas desde cada dato graficado hasta el eje X; subdividiendo el gráfico en una serie de trapezoides. El área de cada trapezoide se calculó como $(x_2 - x_1) * \{(y_1 + y_2)/2\}$, donde x_1 y x_2 fueron demoras sucesivas, y_1 y y_2 fueron valores subjetivos asociados a estas demoras. El AUC fue igual a la suma de las áreas de los trapezoides. Áreas más cercanas a cero indican mayor descuento temporal y áreas más cercanas a 1.0 indican menor descuento temporal.

También las latencias de iniciación y de elección fueron sometidas a análisis de varianza. Para el análisis de las latencias de iniciación las sesiones y las demoras se tomaron como factores intra-sujetos y la variable orden de presentación de las demoras se utilizó como factor entre sujetos. En el análisis de las latencias de elección, la alternativa

elegida (reforzador pequeño inmediato, reforzador grande demorado), las sesiones y las demoras se tomaron como factores intra-sujetos y la variable orden de presentación de las demoras se utilizó como factor entre-sujetos.

Al menos la mitad de los ensayos libres de un bloque (mínimo 5 ensayos) tuvieron que ser completados para ser incluidos en la función de descuento. Para el cálculo de AUC se requirió tener datos de los 5 bloques.

2.4.2 Análisis de adquisición

Para identificar si hubo diferencias en la adquisición de la tarea entre el grupo ascendente y el grupo aleatorio, se analizaron las proporciones de elección por el reforzador grande de cada tres sesiones consecutivas hasta identificar que el efecto de la demora fue significativo y el de sesión no fue significativo (criterio de estabilidad).

2.4.3 Análisis en estado estable

La proporción de elección por el reforzador grande de las últimas 9 sesiones para cada sujeto fueron sometidas a análisis de varianza (ANOVA) con las sesiones y con la demora como factores intra-sujetos y la variable orden de presentación de las demoras se utilizó como factor entre-sujetos. De forma similar, el AUC de las proporciones de elección de las últimas 9 sesiones para cada sujeto, fueron sometidas a análisis de varianza con las sesiones como factor intra-sujetos y orden de presentación como factor entre-sujetos.

2.4.4 Análisis del efecto de d-Anfetamina

Se promediaron las proporciones de elección del reforzador grande de las dos administraciones de cada dosis, los promedios y el AUC de los promedios se llevaron a

análisis de varianza de medidas repetidas. Se utilizó la dosis (vehículo, 0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg) como factor intra-sujetos para el AUC; y la dosis (vehículo, 0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg) y las demoras (0, 10, 20, 40, 60) como factores intra-sujetos para las proporciones de elección por el reforzador grande. El orden de presentación de las demoras se utilizó como factor entre-sujetos, tanto en el análisis del AUC como en el de las proporciones de elección.

El análisis de varianza de las latencias de iniciación se llevó a cabo tomando en cuenta la dosis y las demoras como factores intra-sujetos. Para el análisis de las latencias de elección, la alternativa elegida (reforzador pequeño inmediato, reforzador grande demorado), la dosis y las demoras se tomaron como factores intra-sujetos. El orden de presentación de las demoras se tomó como factor entre-sujetos para el cálculo de ambos tipos de latencias. En ambas administraciones (primera y segunda de cada dosis) de manera aleatoria se tomó una sesión de vehículo para ser comparada con las 3 dosis de fármaco.

III. RESULTADOS

3.1 Adquisición

El grupo aleatorio cumplió el criterio de estabilidad desde la sesión 16 [factor sesión $F(2,10)=1.892$, $p= 0.200$; factor demora $F(4,20)=3.565$, $p<0.05$] y el grupo ascendente desde la sesión 8 [factor sesión $F(2,10)=1.034$, $p= 0.390$; factor demora $F(4,20)=3.477$, $p<0.05$]. Sin embargo, los animales tuvieron 75 sesiones de entrenamiento conductual previas a la administración de d-anfetamina.

A. Proporción de elección por el reforzador grande

Para cada resultado obtenido se reporta la media (M) y el error estándar de la media (SEM). La figura 1 muestra el promedio durante las últimas 9 sesiones, de la proporción de elección del reforzador grande para cada demora en cada uno de los grupos; se observa una mayor proporción de elección por el reforzador grande en el grupo aleatorio a lo largo de las 5 demoras en comparación al grupo ascendente. El efecto principal del orden de presentación de las demoras fue significativo [$F(1,10)= 5.862$, $p<0.05$] observando diferentes patrones de elección entre el grupo aleatorio ($M= 0.471$, $SEM= 0.073$) y el grupo ascendente ($M=0.219$, $SEM= 0.073$). La proporción de elección por el reforzador grande del grupo aleatorio fue mayor en comparación al grupo ascendente. También se encontraron diferencias significativas del factor demora ($F(4, 40) = 79.668$, $p < 0.05$). Se halló que la demora cero ($M=0.855$, $SEM= 0.121$) fue diferente de las demoras diez ($M=0.286$, $SEM= 0.224$) $p < 0.05$, veinte ($M=0.224$, $SEM= 0.188$) $p < 0.05$, cuarenta ($M=0.199$, $SEM= 0.180$) $p < 0.05$ y sesenta ($M=0.161$, $SEM= 0.163$) $p < 0.05$. No se encontraron otras diferencias.

La interacción orden - demoras fue significativa ($F(4, 40)=6.479, p<0.05$); la proporción de elección por el reforzador grande del grupo aleatorio en la demora cero ($M=0.837, SEM 0.172$) fue significativamente diferente de la proporción de elección en las demoras diez ($M=0.461, SEM 0.316$) $p<0.05$, veinte ($M=0.399, SEM 0.266$) $p<0.05$ y cuarenta ($M=0.364, SEM 0.255$) $p<0.05$ del grupo aleatorio; sin embargo la proporción de elección del grupo ascendente en la demora cero ($M= 0.873, SEM 0.172$) no fue diferente de las demoras diez $p=0.295$, veinte $p=0.154$, ni cuarenta $p=0.102$ del grupo aleatorio.

Los análisis post hoc indicaron que la proporción de elección por el reforzador grande en cada una de las cinco demoras no fue estadísticamente diferente entre el grupo aleatorio y ascendente: Demora cero [aleatorio ($M=0.837, SEM= 0.172$), ascendente ($M=0.873, SEM= 0.172$)] $p= 1.000$; demora diez [aleatorio ($M=0.461, SEM= 0.316$), ascendente ($M=0.112, SEM= 0.316$)] $p= 0.510$; demora veinte [aleatorio ($M=0.399, SEM= 0.266$), ascendente ($M=0.050, SEM= 0.266$)] $p= 0.506$; demora cuarenta [aleatorio ($M=0.364, SEM= 0.255$), ascendente ($M=0.035, SEM= 0.255$)] $p=0.586$; demora sesenta [aleatorio ($M=0.296, SEM= 0.231$), ascendente ($M= 0.025, SEM= 0.231$)] $p= 0.798$

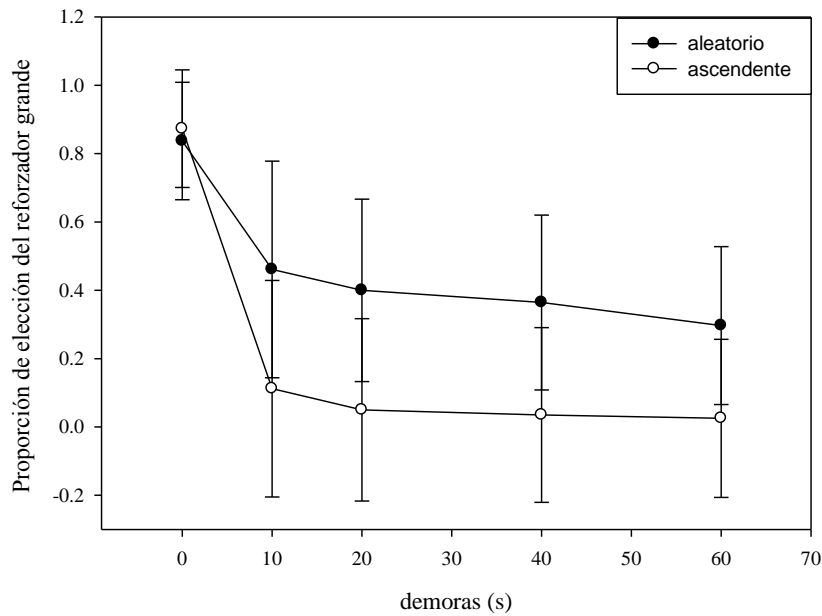


Figura 1. Media \pm SEM de las últimas 9 sesiones de entrenamiento de la variable proporción de elección por el reforzador grande del grupo aleatorio (círculos rellenos) y ascendente (círculos vacíos) como una función de la demora para su obtención.

No se encontraron diferencias significativas del factor sesión entre las últimas 9 sesiones de entrenamiento previo [$F(8,80) = 0.468, p = 0.875$]. Tampoco se encontraron efectos significativos de interacción sesiones-orden de presentación de las demoras [$F(8,80) = 1.667, p = 0.119$]; de interacción sesiones-demoras [$F(32,320) = 1.188, p = 0.228$]; ni de interacción sesiones-demoras-orden [$F(32,320) = 0.733, p = 0.855$].

B. AUC

La figura 2 describe el promedio de las últimas 9 sesiones, del área bajo la curva en cada grupo. Se encontraron efectos significativos del factor orden de presentación de las demoras en la elección [$F(1,10) = 6.698, p < 0.05$]; observando un mayor valor del AUC en

el grupo aleatorio ($M=0.417$, $SEM\ 0.081$) en comparación al grupo ascendente ($M=0.119$, $SEM\ 0.081$), consecuentemente mayor descuento en el grupo ascendente.

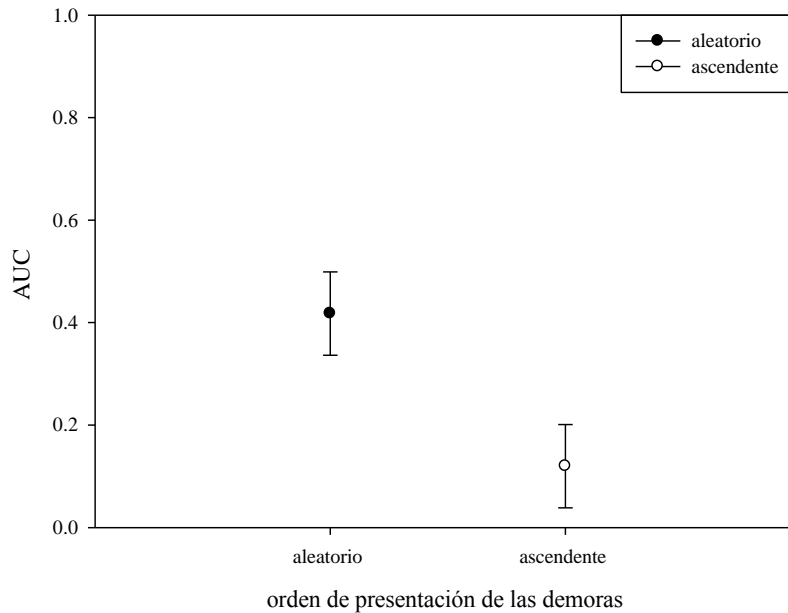


Figura 2. Área bajo la curva de las sesiones de entrenamiento. Media \pm SEM de las últimas 9 sesiones de entrenamiento de la variable AUC como una función del orden de presentación de las demoras (aleatorio y ascendente).

No hubo efectos significativos del factor sesiones [$F(8,80) = 0.502$, $p=0.850$]. Tampoco se encontraron efectos significativos de interacción sesiones-orden de presentación de las demoras [$F(8,80) = 1.273$, $p=0.269$].

C. LATENCIAS

C.1 Latencias de iniciación

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las latencias de iniciación entre el orden de presentación de las demoras [$F(1,10) = 1.054$, $p=0.328$]; entre

las sesiones [$F(8,80) = 0.770, p=0.629$]; ni entre las diferentes demoras evaluadas [$F(4,40) = 1.236, p= 0.310$].

Tabla 1

Media \pm SEM de latencias de iniciación (en segundos) en los cinco bloques de demoras.

bloque 0 (s)	bloque 10 (s)	bloque 20 (s)	bloque 40 (s)	bloque 60 (s)
1.04 \pm 0.29	1.23 \pm 0.	1.22 \pm 0.41	1.24 \pm 0.29	1.45 \pm 0.70

La latencia de elección se define como el tiempo transcurrido desde que inicia el ensayo hasta que la rata da una respuesta al comedero.

C.2 Latencias de elección

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas del factor orden de presentación de las demoras [$F(1,10)= 7.481, p<0.05$]; la latencia de elección fue mayor para el grupo aleatorio ($M= 1.018, SEM 0.096$) en comparación al grupo ascendente ($M= 0.643, SEM 0.096$).

También se encontraron diferencias significativas entre la latencia de elección por el reforzador pequeño y la latencia de elección por el reforzador grande [$F(1,10)=8.065, p<0.05$]; la latencia fue mayor cuando se eligió el reforzador pequeño ($M= 0.872, SEM 0.475$) en comparación a la latencia de elección cuando se eligió el reforzador grande ($M= 0.789, SEM 0.463$).

Se obtuvieron diferencias significativas de interacción alternativa elegida-orden de presentación de las demoras [$F(1,10) =73.819, p<0.05$]. Las diferencias se encontraron entre la latencia del reforzador pequeño del grupo aleatorio ($M= 0.935, SEM 0.672$) y la

latencia del reforzador grande del grupo aleatorio (M= 1.101, SEM 0.655) $p<0.05$; la latencia fue mayor cuando eligieron el reforzador grande. Similarmente se encontraron diferencias entre la latencia del reforzador pequeño del grupo ascendente (M= 0.809, SEM 0.672) y la latencia del reforzador grande del grupo ascendente (M= 0.478, SEM 0.655) $p<0.05$; la latencia fue mayor cuando se eligió el reforzador pequeño. Se encontraron diferencias entre la latencia del reforzador grande del grupo aleatorio y la latencia del reforzador grande del grupo ascendente, $p<0.05$; la latencia fue mayor en el grupo aleatorio.

Tabla 2

Media \pm SEM de latencias de elección (en segundos) en los cinco bloques de demoras.

		0 (s)	10 (s)	20 (s)	40 (s)	60 (s)
	Inmediata	0.48 \pm 0.43	0.97 \pm 0.28	1.05 \pm 0.43	1.05 \pm 0.51	1.10 \pm 0.37
Aleatorio	Demorada	1.18 \pm 0.43	1.03 \pm 0.22	1.11 \pm 0.32	1.19 \pm 0.25	0.99 \pm 0.52
	Inmediata	0.59 \pm 0.43	0.93 \pm 0.28	0.93 \pm 0.43	0.66 \pm 0.51	0.91 \pm 0.37
Ascendente	Demorada	0.35 \pm 0.43	0.89 \pm 0.22	0.16 \pm 0.32	0.86 \pm 0.25	0.10 \pm 0.52

La latencia de elección se define como el tiempo transcurrido (s) desde que se presentan ambas palancas y la rata presiona cualquiera de las dos.

En las latencias de las diferentes demoras se encontraron diferencias estadísticamente significativas [F (4,40)=10.245, $p<0.05$]. Las diferencias se encontraron entre las latencias de la demora cero (M= 0.654, SEM 0.372) y la demora diez (M= 0.959, SEM 0.203) $p<0.05$; observando una mayor latencia en la demora diez. Además se

encontraron diferencias entre las latencias de la demora cero y la demora cuarenta ($M=0.942$, $SEM\ 0.331$) $p<0.05$; observando mayor latencia en la demora cuarenta.

3.2 Efectos de la d-anfetamina

Se excluyeron del análisis los datos de 4 ratas, 2 del grupo aleatorio y 2 del grupo ascendente, debido a que omitieron la mayor parte de los ensayos cuando se les administró la dosis 2.0 mg/kg (de 33 a 58 omisiones).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la primera ($M=0.377$, $SEM=0.355$) y la segunda ($M=0.391$, $SEM=0.324$) administración de cada dosis [$F(1,6) = 0.551$, $p=0.485$]. Una vez observado lo anterior, se promediaron los datos de las dos administraciones de fármacos por cada dosis.

A. Proporción de elección por el reforzador grande

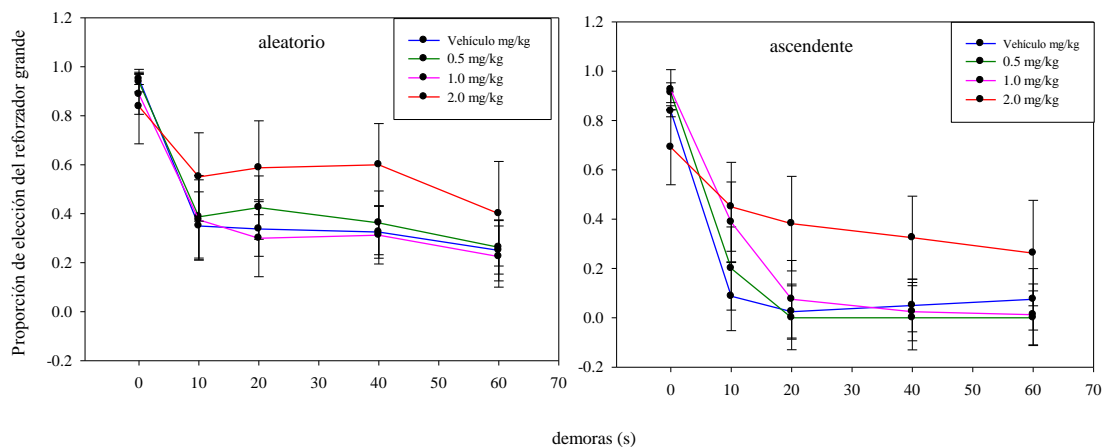


Figura 3. Media \pm SEM del efecto de cada dosis de d-anfetamina (vehículo, 0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg) sobre la proporción de elección del reforzador grande como una función de la demora (en segundos) para su obtención del grupo aleatorio (gráfica izquierda) y del grupo ascendente (gráfica derecha).

Demoras

Se encontraron diferencias significativas del factor demora [F (4,24)=44.059, $p<0.05$]. La demora cero (M=0.872, SEM= 0.079) fue diferente de las demoras diez (M=0.348, SEM= 0.208) $p<0.05$, veinte (M=0.266, SEM= 0.182) $p<0.05$, cuarenta (M=0.250, SEM= 0.162) $p<0.05$ y sesenta (M=0.185, SEM= 0.179) $p<0.05$. No se encontraron otras diferencias.

Orden

A diferencia de los resultados obtenidos en el entrenamiento previo a la administración de fármacos; no se encontraron efectos significativos del factor orden de presentación de las demoras en la elección [F (1,6) = 1.702, $p= 0.239$] entre el grupo aleatorio (M= 0.483, SEM= 0.106) y el grupo ascendente (M= 0.286, SEM= 0.106).

Dosis

No se encontraron diferencias significativas del factor dosis [F (3,18) =2.968, $p= 0.059$], las proporciones de elección del reforzador grande en las demoras en conjunto, fueron las siguientes [vehículo (M= 0.328, SEM= 0.066), dosis 0.5 mg/kg (M= 0.348, SEM= 0.076), dosis 1.0 mg/kg (M=0.352, SEM= 0.081), dosis 2.0 mg/kg (M= 0.508, SEM= 0.113)]. Ver figura 3.

Dosis-Orden

No se encontró un efecto significativo de la interacción dosis - orden de presentación de las demoras. [F (3,18)= 0.300, $p= 0.824$]. En el grupo aleatorio, en comparación a su vehículo (M=0.442, SEM= 0.095), se observó un aumento de la

proporción de elección por el reforzador grande en la dosis 2.0 mg/kg ($M=0.595$, $SEM=0.160$); sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa $p=0.916$. Similarmente en el grupo ascendente, en comparación a su vehículo ($M=0.215$, $SEM=0.094$), se observó un aumento de la proporción de elección por la recompensa grande en la dosis 2.0 mg/kg ($M=0.422$, $SEM=0.160$), esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa $p=0.705$.

Dosis - Demoras

Se encontraron diferencias significativas de interacción dosis-demoras [$F(12,72) = 6.384$, $p < 0.05$]. La dosis 2.0 mg/kg en la demora cero ($M=0.764$, $SEM=0.107$) fue diferente del vehículo y las dosis 0.5 y 1.0 mg/kg en las demoras diez [vehículo ($M=0.218$, $SEM=0.098$) $p < 0.05$, 0.5 mg/kg ($M=0.293$, $SEM=0.119$) $p < 0.05$ y 1.0 mg/kg ($M=0.381$, $SEM=0.115$) $p < 0.05$]; veinte [vehículo ($M=0.181$, $SEM=0.078$) $p < 0.05$, 0.5 mg/kg ($M=0.212$, $SEM=0.091$) $p < 0.05$ y 1.0 mg/kg ($M=0.187$, $SEM=0.111$) $p < 0.05$] y cuarenta [vehículo ($M=0.187$, $SEM=0.075$) $p < 0.05$, 0.5 mg/kg ($M=0.181$, $SEM=0.092$) $p < 0.05$ y 1.0 mg/kg ($M=0.168$, $SEM=0.083$) $p < 0.05$]; sin embargo la dosis 2.0 mg/kg en la demora cero no fue diferente de la dosis 2.0 mg/kg en las demoras diez ($M=0.500$, $SEM=0.127$) $p=0.217$, veinte ($M=0.484$, $SEM=0.135$) $p=0.134$ ni cuarenta ($M=0.462$, $SEM=0.118$) $p=0.059$.

B. AUC

Dosis

Se encontraron diferencias significativas del factor dosis [$F(3, 18) = 4.962$, $p < 0.05$]. Los valores observados fueron los siguientes: vehículo ($M=0.245$, $SEM=0.074$), dosis 0.5 mg/kg ($M=0.261$, $SEM=0.084$), dosis 1.0 mg/kg ($M=0.261$, $SEM=0.088$) y dosis 2.0

mg/kg (M= 0.477, SEM= 0.118). Sólo la dosis 2.0 mg/kg fue significativamente mayor al vehículo (p<0.05). Ver figura 4.

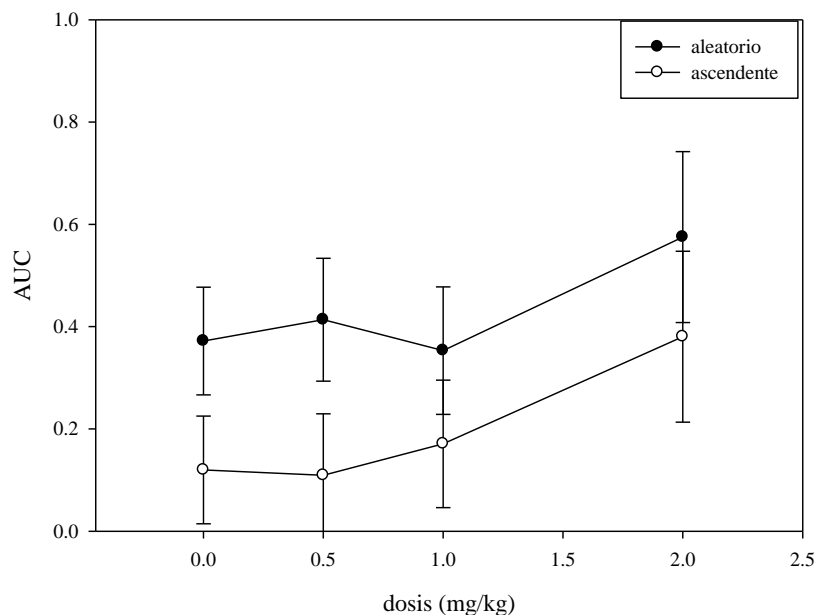


Figura 4. Media \pm SEM del área bajo la curva de cada grupo (aleatorio, ascendente) como una función de la dosis (vehículo, 0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg).

Orden

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas del orden de presentación de las demoras [F (1,6) =2.013, p=0.205] entre el grupo aleatorio (M= 0.428, SEM= 0.116) y el grupo ascendente (M= 0.195, SEM= 0.116).

Dosis-Orden

No se encontraron diferencias significativas de interacción dosis-orden [F (3,18)= 0.318, p= 0.811].

C. Latencias

C.1. Latencias de Iniciación.

Se encontraron diferencias significativas en el factor dosis [$F(3, 18) = 4.750$, $p < 0.05$]. La latencia de iniciación en la dosis 2.0 mg/kg ($M = 2.390$, $SEM = 1.300$) fue mayor en comparación a la latencia de iniciación en la dosis 0.5 mg/kg ($M = 1.073$, $SEM = 0.184$) $p < 0.05$. No se encontraron otras diferencias. Ver figura 5.

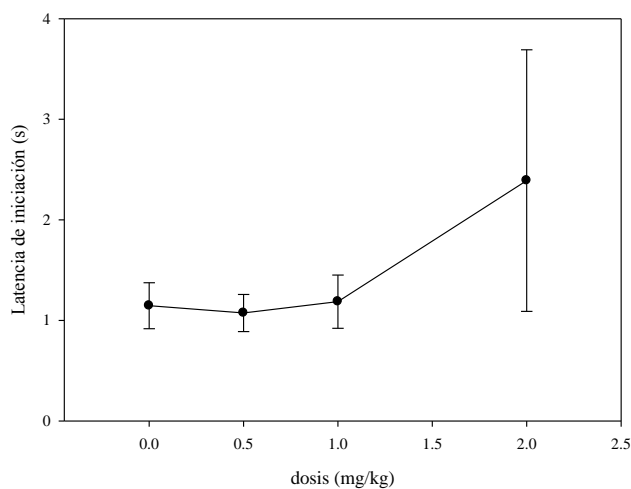


Figura 5. Media \pm SEM de las latencias de iniciación (en segundos) como una función de la dosis (vehículo, 0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg).

Tabla 3

Media \pm SEM de latencias de iniciación (en segundos) de cada dosis.

Vehículo	0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg
1.14 \pm 0.22	1.07 \pm 0.18	1.18 \pm 0.26	2.39 \pm 1.30

C.2. Latencias de Elección

Respecto a las latencias de elección, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el factor dosis [$F(3,18) = 2.355, p = 0.105$]; de interacción dosis-orden de presentación de las demoras [$F(3,18) = 2.176, p = 0.126$]; ni de alternativa-dosis [$F(3,18) = 3.059, p = 0.054$].

IV. DISCUSION Y CONCLUSIÓN

El presente trabajo evaluó el impacto del orden de presentación de las demoras en la elección en un procedimiento de descuento temporal en ratas (Evenden y Ryan, 1996) bajo los efectos de la d-anfetamina, con la finalidad de identificar si los cambios producidos por el fármaco se deben a un aumento en la conducta de perseverancia. Se entrenó a un grupo en orden ascendente y otro en orden aleatorio.

En el entrenamiento conductual, durante el bloque en el cual ambos reforzadores estuvieron disponibles de forma inmediata, las ratas respondieron predominantemente en la palanca que entregaba el reforzador grande, lo cual demuestra la sensibilidad a la magnitud del reforzador. Por otra parte, la proporción de elección por el reforzador grande disminuyó conforme aumentó la demora en ambos grupos, indicando que la demora influyó en la respuesta de elección. El procedimiento utilizado aseguró que los animales del grupo aleatorio sólo pudieran guiar su elección por los estímulos discriminativos y el grupo ascendente tenía la posibilidad de guiar su elección por la información de que las demoras iban en ascendencia y/o por los estímulos discriminativos. El número de días de entrenamiento para adquirir el criterio de estabilidad fue menor para los animales del grupo ascendente, adicionalmente la latencia de elección del grupo aleatorio fue mayor en comparación a la del grupo ascendente; posiblemente debido a que las diferentes fuentes de información para elegir estuvieron asociadas a diferentes niveles de complejidad.

Las 75 sesiones empleadas como fase de adquisición permiten suponer que los animales de ambos grupos habían llegado a aprender todo lo posible de la situación experimental; sin embargo, los grupos mostraron diferentes valores de descuento temporal. El grupo ascendente mostró mayores valores de descuento en comparación al grupo

aleatorio. El efecto de las demoras sobre la preferencia por el reforzador grande dependió del orden en el que las demoras se presentaron. Esto demuestra que este procedimiento no sólo refleja cambios en la sensibilidad a la demora y que debe considerarse el impacto de otros factores cuando se analiza la ejecución en este procedimiento.

La relevancia del orden de presentación de las demoras ha sido reconocida en la literatura que emplea este procedimiento, encontrando resultados consistentes con los aquí presentes. Al analizar orden ascendente vs descendente Fox, Hand, y Reilly (2008) encontraron que el orden descendente produjo una función más pronunciada de descuento comparado con el orden ascendente, (ver Robles, Vargas, y Bejarano, 2009 para evidencia de efectos del orden en humanos). Esto demuestra que a pesar de que el organismo tenga información confiable acerca de lo que sucederá, el orden en que se presentan las demoras influye en la elección. Los hallazgos reportados por Fox et al. (2008) y los resultados obtenidos en la presente investigación sugieren que en este procedimiento de descuento temporal no sólo se evalúa la sensibilidad a la demora del reforzador.

En el procedimiento desarrollado por Evenden y Ryan (1996) el orden ascendente comienza con el mejor resultado posible al elegir el reforzador grande (la máxima cantidad de alimento disponible inmediatamente); sin embargo, las elecciones subsecuentes ofrecen sucesivamente peores resultados al elegir el reforzador grande. Los animales evaluados en el orden ascendente tienen información de que conforme avanza la sesión el reforzador grande se vuelve más costoso en términos de espera. Posiblemente, debido a esto, el organismo decida con rapidez cambiar su preferencia hacia la alternativa que al final de la sesión será la menos costosa. En cambio, los animales evaluados en el orden descendente inician con el peor resultado posible (la mayor demora para obtener el reforzador grande) y

conforme avanza la sesión el reforzador grande se vuelve menos costoso en términos de espera. Posiblemente el organismo haga uso de esta información y con rapidez cambie su preferencia hacia la alternativa que al final de la sesión será la mejor opción.

Por otra parte, existen dos diferencias entre los procedimientos que evalúan las demoras de manera ordenada y el presente que las evalúa de manera aleatoria. La primera diferencia es la información que el organismo tiene acerca de las contingencias futuras. Si las demoras se presentan en orden ascendente o descendente el organismo tiene información de lo que ocurrirá; en cambio cuando las demoras se presentan de forma aleatoria las contingencias de reforzamiento no son predecibles para el organismo.

La segunda diferencia es el contraste entre las demoras evaluadas, de manera tal que el efecto de una demora sobre la elección puede estar influido por el efecto de las demoras precedentes. Si las demoras se presentan de manera ascendente la demora evaluada es precedida por una demora de menor costo en términos de espera; contrariamente si las demoras se presentan de manera descendente la demora evaluada es precedida por una demora de mayor costo. De esta manera la demora 20 es una demora más costosa si es precedida por la demora 10 y es menos costosa si es precedida por la demora. El efecto de las demoras antecedentes sobre la demora evaluada en curso se cancela si las demoras se presentan de manera aleatoria. Se necesita información adicional para conocer cómo el orden de presentación de las demoras influye en la elección en tareas que miden descuento temporal y su relevancia en la interpretación de los resultados.

Una aportación del presente trabajo a la literatura sobre el orden de presentación de las demoras en el procedimiento de Evenden y Ryan (1996) es la presentación aleatoria. La revisión de la literatura indica que esta manipulación, en este procedimiento, no ha sido reportada y en el contexto de la presente discusión es importante porque al presentar las

demoras de manera aleatoria el organismo no tiene conocimiento de las contingencias futuras. Este procedimiento tiene un enfoque más ecológico. Cuando un organismo se encuentra en una situación real en la cual debe elegir entre un reforzador pequeño inmediato y otro grande pero demorado, generalmente las demoras no se presentan en orden. La ventaja de presentar las demoras de manera aleatoria es simular mejor una situación real de elección.

Respecto al análisis del efecto de la anfetamina sobre la elección impulsiva, en el presente estudio la dosis 2.0 mg/kg de d-anfetamina incrementó la preferencia por el reforzador grande independientemente del orden de presentación de las demoras. Estos hallazgos fueron consistentes con estudios previos que han evaluado los efectos agudos de la d-anfetamina utilizando el procedimiento de Evenden y Ryan (1996) cuando las demoras para la obtención del reforzador grande se presentan de forma ascendente (Cardinal et al., 2000; Tanno et al., 2014). Estudios recientes (Maguire D. R., 2014; Slezak y Anderson, 2009; Tanno et al., 2014) han sugerido que los cambios inducidos por la anfetamina en la preferencia por la recompensa grande demorada son, en parte, resultado de un aumento de la conducta de perseverancia. Por ejemplo, Tanno et al. (2014) evaluó los efectos de la anfetamina y metilfenidato en la preferencia por la recompensa grande modificando el orden de presentación de las demoras (ascendente y descendente) entre grupos. La anfetamina en el grupo ascendente no alteró la elección en la primera demora evaluada (demora cero) e incrementó la elección por la recompensa grande en las demoras sucesivas. La anfetamina en el grupo descendente no alteró la elección en la primera demora evaluada (la demora más grande) y redujo la elección por la recompensa grande en las demoras más pequeñas incluso cuando ambos reforzadores estuvieron disponibles inmediatamente. Similarmente en el estudio llevado a cabo por Maguire D. R. (2014) la anfetamina (0.32-

1.78 mg/kg) tuvo efectos opuestos dependiendo del orden de presentación de las demoras. En este estudio el orden de las demoras (ascendente y descendente) varió a través de condiciones. La anfetamina incrementó la preferencia por el reforzador grande en unas ratas y decremento tal preferencia en otras cuando las demoras se presentaron en orden ascendente. En las mismas ratas, la anfetamina disminuyó la preferencia por el reforzador grande cuando las demoras se presentaron en orden descendente, incluso cuando el reforzador grande estuvo disponible inmediatamente. Además de un posible aumento en la conducta de perseverancia bajo el efecto de la d-anfetamina, los hallazgos de Maguire D. R. (2014) sugieren que la historia de respuesta en diferentes órdenes de presentación de las demoras pueden modular los efectos de la d-anfetamina sobre la elección.

En otras tareas diseñadas para medir elección impulsiva se ha encontrado que la anfetamina tiene efectos diferentes sobre la elección dependiendo de efectos de orden. Por ejemplo (St Onge, Chiu, y Floresco, 2010) en una tarea de descuento probabilístico encontró que la anfetamina incrementó la preferencia por la recompensa grande incierta cuando las probabilidades fueron disminuyendo a lo largo de la sesión; pero redujo la preferencia cuando las probabilidades se presentaron de manera ascendente. En conjunto estos datos dejan claro la importancia de los efectos del orden sobre los efectos de la d-anfetamina en la elección impulsiva.

Por otra parte, se ha reportado que los efectos de la anfetamina sobre la elección impulsiva se deben a cambios en la neurotransmisión dopaminérgica (van Gaalen et al., 2006). Las investigaciones recientes sugieren que el efecto de la anfetamina sobre la elección impulsiva puede ser explicado por un aumento en la conducta de perseverancia (Maguire D. R., 2014; Slezak y Anderson, 2009; Tanno et al., 2014). Aunado a los

hallazgos farmacológicos, la literatura sugiere que la neurotransmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal prelámbica es la responsable del aumento en la preferencia por el reforzador grande en descuento temporal (Loos et al., 2010; Simon et al., 2013) y que la lesión de esta estructura modifica la preferencia por el reforzador grande demorado de una manera consistente con la conducta de perseverancia (Cardinal et al., 2001).

De acuerdo al diseño experimental empleado en el presente trabajo, un efecto de perseverancia incrementaría el autocontrol en el grupo ascendente, pero en promedio sería cancelado en el grupo aleatorio, debido a que los diferentes sujetos tuvieron una diferente demora al inicio de la sesión. Contrario a esta posibilidad, los resultados del presente estudio sugieren que el aumento de la preferencia por el reforzador grande bajo el efecto agudo de la anfetamina no se debe a incrementos en la conducta de perseverancia, sino que es un efecto genuino sobre la conducta de autocontrol.

Los resultados aquí presentes dejan claro que la anfetamina disminuye la sensibilidad a la demora de reforzamiento. La revisión de la literatura sugiere que la anfetamina podría modificar la sensibilidad a la demora de reforzamiento al cambiar la neurotransmisión dopaminérgica de la corteza prefrontal prelámbica. Investigación adicional es necesaria para identificar la relación entre la sensibilidad a la demora de reforzamiento y ésta estructura cerebral.

Un cambio en la estimación del tiempo puede ser una explicación alternativa al aumento en la preferencia por la recompensa grande cuando se administra d-anfetamina. Recientemente Marshall, Smith, y Kirkpatrick (2014) reportaron que ratas con menores tasas de descuento temporal muestran una desviación estándar menor en un procedimiento

de bisección y mayor tolerancia en una tarea de intervalos progresivos en comparación a las ratas con mayores tasas de descuento temporal. Se ha reportado un aumento en la desviación estándar en un procedimiento de pico cuando se administra d-anfetamina (Eckerman, Segbefia, Manning, y Breese, 1987; Kraemer, Randall, Dose, y Brown, 1997; Orduna, Garcia, y Bouzas, 2012). Estos hallazgos sugieren que el aumento en la preferencia por el reforzador grande bajo el efecto de las anfetaminas podría deberse a poca precisión al estimar el tiempo.

Los resultados de la presente investigación dejan claro que a pesar de que la magnitud y la demora de reforzamiento tienen una gran relevancia en la elección del organismo en tareas de descuento temporal, otros factores, tales como el contraste entre las demoras o la experiencia con las demoras precedentes pueden influir en la elección por lo que es imprescindible realizar investigación sobre ellos.

Por otra parte el aumento en la preferencia por el reforzador grande demorado cuando se administró d-anfetamina no puede explicarse por un aumento en la perseverancia dado que las demoras se presentaron de forma aleatoria.

REFERENCIAS

- Bickel, W. K., Jarmolowicz, D. P., Mueller, E. T., Koffarnus, M. N., y Gatchalian, K. M. (2012). Excessive discounting of delayed reinforcers as a trans-disease process contributing to addiction and other disease-related vulnerabilities: emerging evidence. *Pharmacology & Therapeutics*, 134(3), 287-297.
- Cardinal, R. N., Pennicott, D. R., Sugathapala, C. L., Robbins, T. W., y Everitt, B. J. (2001). Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science*, 292(5526), 2499-2501.
- Cardinal, R. N., Robbins, T. W., y Everitt, B. J. (2000). The effects of d-amphetamine, chlordiazepoxide, alpha-flupenthixol and behavioural manipulations on choice of signalled and unsignalled delayed reinforcement in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 152(4), 362-375.
- Eckerman, D. A., Segbefia, D., Manning, S., y Breese, G. S. (1987). Effects of methylphenidate and d-amphetamine on timing in the rat. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 27(3), 513-515.
- Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)*, 146(4), 348-361.
- Evenden, J. L., y Ryan, C. N. (1996). The pharmacology of impulsive behaviour in rats: the effects of drugs on response choice with varying delays of reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)*, 128(2), 161-170.
- Fleckenstein, A. E., Volz, T. J., Riddle, E. L., Gibb, J. W., y Hanson, G. R. (2007). New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 681-698.
- Fox, A. T., Hand, D. J., y Reilly, M. P. (2008). Impulsive choice in a rodent model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research*, 187(1), 146-152.

- Helms, C. M., Reeves, J. M., y Mitchell, S. H. (2006). Impact of strain and D-amphetamine on impulsivity (delay discounting) in inbred mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 188(2), 144-151.
- Isles, A. R., Humby, T., y Wilkinson, L. S. (2003). Measuring impulsivity in mice using a novel operant delayed reinforcement task: effects of behavioural manipulations and d-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)*, 170(4), 376-382.
- Koob, G. F., y Bloom, F. E. (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 242(4879), 715-723.
- Kraemer, P. J., Randall, C. K., Dose, J. M., y Brown, R. W. (1997). Impact of d-amphetamine on temporal estimation in pigeons tested with a production procedure. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 58(2), 323-327.
- Loos, M., Pattij, T., Janssen, M. C., Counotte, D. S., Schoffelmeer, A. N., Smit, A. B., . . . van Gaalen, M. M. (2010). Dopamine receptor D1/D5 gene expression in the medial prefrontal cortex predicts impulsive choice in rats. *Cerebral Cortex*, 20(5), 1064-1070.
- Madden, Gregory J., y Bickel, Warren K. (2010). *Impulsivity : the behavioral and neurological science of discounting* (1st ed.). Washington, DC: American Psychological Association.
- Maguire D. R., C. Henson , C. P. France. (2014). Effects of amphetamine on delay discounting in rats depend upon the manner in which delay is varied. *Neuropharmacology* 87, 1-7.
- Marshall, A. T., Smith, A. P., y Kirkpatrick, K. (2014). Mechanisms of impulsive choice: I. Individual differences in interval timing and reward processing. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 102(1), 86-101.
- Mazur, James E. (1987). *Quantitative Analyses of Behavior: The effect of Delay and of Intervening Events on Reinforcement Value, An adjusting Procedure for Studying Delayed Reinforcement*. (Vol. 5). New Jersey: Psychology Press.
- McKetin, R., y Mattick, R. P. (1998). Attention and memory in illicit amphetamine users: comparison with non-drug-using controls. *Drug and Alcohol Dependence*, 50(2), 181-184.

- Myerson, J., Green, L., y Warusawitharana, M. (2001). Area under the curve as a measure of discounting. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 76(2), 235-243.
- Orduna, V., Garcia, A., y Bouzas, A. (2012). Evaluation of rate-dependency and internal clock effects of D-amphetamine. *Behavioural Processes*, 90(3), 428-432.
- Rachlin, H., y Green, L. (1972). Commitment, choice and self-control. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 17(1), 15-22.
- Richards, J. B., Mitchell, S. H., de Wit, H., y Seiden, L. S. (1997). Determination of discount functions in rats with an adjusting-amount procedure. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 67(3), 353-366.
- Richards, J. B., Sabol, K. E., y de Wit, H. (1999). Effects of methamphetamine on the adjusting amount procedure, a model of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 146(4), 432-439.
- Robledo, P. (2008). Las anfetaminas. [Revisión]. *Trastornos Adictivos*, 10(3), 166-174.
- Robles, E., Vargas, P. A., y Bejarano, R. (2009). Within-subject differences in degree of delay discounting as a function of order of presentation of hypothetical cash rewards. *Behavioural Processes*, 81(2), 260-263.
- Self, D. W., y Nestler, E. J. (1995). Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annual Review of Neuroscience*, 18, 463-495.
- Simon, N. W., Beas, B. S., Montgomery, K. S., Haberman, R. P., Bizon, J. L., y Setlow, B. (2013). Prefrontal cortical-striatal dopamine receptor mRNA expression predicts distinct forms of impulsivity. *European Journal of Neuroscience*, 37(11), 1779-1788.
- Slezak, J. M., y Anderson, K. G. (2009). Effects of variable training, signaled and unsignaled delays, and d-amphetamine on delay-discounting functions. *Behavioural Pharmacology*, 20(5-6), 424-436.

- Solanto, M. V. (1998). Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behavioural Brain Research*, 94(1), 127-152.
- St Onge, J. R., Abhari, H., y Floresco, S. B. (2011). Dissociable contributions by prefrontal D1 and D2 receptors to risk-based decision making. *The Journal of Neuroscience* 31(23), 8625-8633.
- St Onge, J. R., Chiu, Y. C., y Floresco, S. B. (2010). Differential effects of dopaminergic manipulations on risky choice. *Psychopharmacology (Berl)*, 211(2), 209-221.
- Tanno, T., Maguire, D. R., Henson, C., y France, C. P. (2014). Effects of amphetamine and methylphenidate on delay discounting in rats: interactions with order of delay presentation. *Psychopharmacology (Berl)*, 231(1), 85-95.
- Todorov, J. C., Gorayeb, S. R., Correa, D. L., y Graeff, F. G. (1972). Effects of amphetamine on choice behavior of pigeons. *Psychopharmacologia*, 26(4), 395-400.
- van Gaalen, M. M., van Koten, R., Schoffelmeer, A. N., y Vanderschuren, L. J. (2006). Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision making. *Biological Psychiatry*, 60(1), 66-73.
- Wade, T. R., de Wit, H., y Richards, J. B. (2000). Effects of dopaminergic drugs on delayed reward as a measure of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 150(1), 90-101.
- Wise, R. A. (1996). Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annual Review of Neuroscience*, 19, 319-340.