



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**SENSIBILIDAD A LA VARIACIÓN DE LA FRECUENCIA DEL  
REFORZAMIENTO EN LA BÚSQUDA DE UN MODELO ANIMAL  
DE TDAH.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**

**P R E S E N T A:**

**SILVIA PAOLA MUCIÑO CAMARILLO.**

**DIRECTOR: DR. OSCAR VLADIMIR ORDUÑA TRUJILLO.**

**REVISOR: DR. FLORENTE LÓPEZ RODRÍGUEZ**

**SINODALES:**

**DR. JULIO ESPINOSA RODRÍGUEZ**

**DR. OSCAR ZAMORA ARÉVALO**

**DR. ROGELIO ESCOBAR HERNÁNDEZ**

Ciudad Universitaria, México D.F. 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...*

*A lo largo de mi vida he tenido la suerte de encontrarme con personas increíbles, que me han acompañado en este camino y a las que quisiera agradecer.*

*Mamá gracias por todo, sin ti no podría haber hecho esto, siempre has sido más que una madre para mí. Quiero que sepas que eres la persona que más admiro y eres un gran ejemplo para mí. ¡Te amo mami! A mis hermanas, porque aunque no siempre nos llevamos bien, en el fondo sé que podemos contar unas con las otras.*

*A Vero, primis sabes que te quiero muchísimo, que padre poder decir que hemos sido amigas toda la vida, gracias por siempre apoyarme y por compartir tantos momentos agradables y también los no tan bueno, vamos por muchos años mas de ser familia y amigas. July a pesar de las buenas y las malas en esta amistad que empezó en primero de primaria (ya estamos viejitas), creo que somos de esas personas que podemos dejar de frecuentarnos mucho tiempo y cuando nos volvemos a ver es como si no hubiera pasado nada de tiempo, me encanta todas las cosas que tenemos en común, música, películas, series, ideas y más. Te quiero muchísimo eres mi mejor amiga, muchas gracias por todos esos momentos y esas aventuras. Sé que siempre puedo contar contigo, eres una gran persona y una excelente amiga!*

*También le quiero agradecer a todos mis amigos de la prepa, en especial a, Anaíd por tantas momentos de simpleza, de alegrías, de estrés y demás, te quiero mucho sorete. A Chiu por ser tan buen amigo, por tantas cosas vividas y porque a pesar de la distancia siempre podre contar con tu amistad, te quiero, a Armando, ñoñis te quiero mucho, gracias por tu amistad, por esos ratos de risas involuntarias y por ser mi confidente, a Daniela por brindarme tu amistad incondicional, a Eder por ser ese amigo inesperado que llego para quedarse para siempre en nuestras vidas, por ser siempre un apoyo y claro por todos los buenos ratos, te quiero mucho amigo, a Cesar, Sarai, Adrian, Yoselin, Ricardo, Arturo, Jean, Violeta y Estefa, créanme nada hubiera sido igual si no hubiera tenido la dicha de conocerlos.*

*A mis amigos de la facultad, porque son de los mejores regalos que me ha dado la vida, no todas las personas pueden presumir que encontraron un grupo de amigos tan especial como el de nosotros, que aunque no todos coincidimos en ideas y gustos, siempre estuvimos juntos hasta cuando las diferentes áreas de la psicología nos separaron. Luz eres una amiga y persona como ya no existen, agradezco mucho haberme dado la oportunidad de conocerte y poder llamarte amiga, te quiero muchísimo, Caro desde ese mágico “te gusta Jay Sean?” supe que teníamos que ser amigas, gracias por todos los momentos vividos y por estar siempre ahí, te quiero, Edgar, gracias por todas esas platicas interminables y todos esos momentos vividos, te quiero mucho, Maricruz, por ese mágico segundo semestre donde éramos inseparables y en el que pasamos momentos inolvidables de risas, chismes y hasta de llanto inesperado, te quiero mucho, a Vero, Manu, Nancy, Eve y Rodrigo, gracias por todo, definitivamente mi paso por la facultad no hubiera sido tan feliz si no hubiera contado con su amistad, los quiero. A los amigos del laboratorio en especial a Nataly y Alejandro, a pesar del bullying siempre paso momentos felices a su lado, gracias por esas comidas en la facultad que llenaban de felicidad los días, a Víctor por enseñarme a hacer mi primer macro y por hacer mi entrada al laboratorio más fácil, a Mariana y a Maricruz por introducirme al mundo de las ratas, a Adriana, Alma y a Enrique por ser los mejores aprendices y ayudarme a correr los experimentos de mi tesis, muchas gracias.*

*Al Dr. Vladimir Orduña por ser más que un maestro y tutor, por permitirme trabajar en su laboratorio, por las enseñanzas compartidas, por la paciencia infinita y por ser el mejor ejemplo de humildad. Gracias por todo Vladi.*

*A mis sinodales y revisor, los doctores, Florente López, Oscar Zamora, Julio Espinosa y Rogelio Escobar, por sus revisiones y comentarios en este trabajo, gracias.*

*Por último pero no menos importante le quiero dar gracias a la UNAM, los mejores años de mi vida los pasé en sus aulas e instalaciones, solo las personas que formamos parte de esta Universidad sabemos lo que representa y el orgullo que nos brinda poder decir, “yo estudie en la UNAM”, gracias.*

## **Resumen**

El TDAH es un trastorno complejo multifactorial que afecta principalmente a la población infantil, aunque se ha demostrado que puede prevalecer durante la adultez. Debido a su complejidad, a la mala regulación neurobiológica y a los problemas sociales que presentan los pacientes que padecen TDAH, es importante la investigación sobre este. Los tres síntomas principales del trastorno son: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad. También se ha descrito que los niños con el trastorno tienen una menor sensibilidad al reforzamiento y a las consecuencias de su conducta. En esta investigación se evaluó a las ratas en 3 experimentos que miden, atención, hiperactividad e impulsividad y la sensibilidad al cambio en la frecuencia del reforzamiento, que como se mencionó anteriormente son aspectos característicos del TDAH; estos nos arrojaron información sobre la conducta de las Ratas Espontáneamente Hipertensas o SHR por sus siglas en inglés (modelo animal más utilizado para el estudio del TDAH) y las diferencias con los dos grupos control, las ratas Wistar Kyoto (WKY) y Wistar (WIS). El objetivo del primer experimento fue, valorar aspectos atencionales, mediante breves flashes de luz (Tarea 5-CSRTT). El segundo experimento tenía como objetivo observar la conducta de las ratas SHR en una tarea de elección en donde se utilizó un programa de reforzamiento concurrente, IV-IV, en el que la frecuencia del reforzamiento cambiaba según la opción y la condición. Por último se sometió a los sujetos a la tarea DRL (Reforzamiento Diferencial de Tasas Bajas), que evalúa la inhibición de respuesta, e hiperactividad. Los resultados obtenidos, muestran que las ratas SHR no parecen presentar problemas de atención, sin embargo si fueron menos sensibles a la variación a la frecuencia del reforzamiento, y tuvieron un desempeño pobre en la tarea DRL, comparado con los dos grupos controles.

# ÍNDICE

<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>- 1 -</b>
<b>TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)</b>	<b>- 1 -</b>
EPIDEMIOLOGÍA	- 2 -
CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO	- 2 -
Problemas con el diagnóstico.	- 6 -
<b>Modelos animales para el estudio del TDAH</b>	<b>- 10 -</b>
<b>Animales expuestos a neurotoxinas</b>	<b>- 12 -</b>
<b>Modelos genéticos</b>	<b>- 13 -</b>
<b>Elección</b>	<b>- 16 -</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</b>	<b>- 18 -</b>
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>- 20 -</b>
<b>EXPERIMENTO 1. PROCEDIMIENTO 5-CSRTT</b>	<b>- 22 -</b>
<b>ENTRENAMIENTO</b>	<b>- 22 -</b>
PROCEDIMIENTO	- 22 -
Retos	- 26 -
<b>Análisis de datos.</b>	<b>- 27 -</b>
<b>Resultados</b>	<b>- 28 -</b>
<b>EXPERIMENTO 2. SENSIBILIDAD A CAMBIOS EN LA FRECUENCIA DEL REFORZAMIENTO.</b>	<b>- 32 -</b>
<b>ENTRENAMIENTO</b>	<b>- 32 -</b>
PROCEDIMIENTO	- 33 -
Análisis de datos	- 35 -
<b>Resultados</b>	<b>- 36 -</b>
<b>EXPERIMENTO 3. REFORZAMIENTO DIFERENCIAL DE TASAS BAJAS (DRL)</b>	<b>- 45 -</b>
<b>PROCEDIMIENTO</b>	<b>- 45 -</b>
ANÁLISIS DE DATOS.	- 46 -
Resultados.	- 46 -
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>- 51 -</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>- 59 -</b>

## **Marco Teórico**

### **Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)**

El TDAH es un trastorno psiquiátrico complejo que afecta a la población infantil, principalmente, y se caracteriza por tres síntomas principales; déficit de atención, hiperactividad e impulsividad, (DSM-IV; American Psychiatric Association); como consecuencia de estos síntomas, existe una falta de inhibición de las respuestas, es decir, no se tiene un control para inhibir ciertos impulsos y se ven afectadas las funciones ejecutivas; que son una serie de habilidades cognitivas, que permiten al individuo, la anticipación, el establecimiento de metas, la formación de planes y programas, el inicio de las actividades y operaciones mentales, la autorregulación de las tareas y la habilidad de llevarlas a cabo eficientemente. (García, 2006).

El TDAH es considerado un trastorno neuropsiquiátrico multifactorial, del desarrollo, basado en una predisposición genética y a una mala regulación neurobiológica. Puede estar asociado con una gran cantidad de trastornos como el opositor desafiante, trastorno conductual, problemas de aprendizaje, trastornos relacionados con el abuso de sustancias y trastornos del ánimo y de ansiedad. Normalmente se ve acompañado por problemas en la escuela o trabajo, así como para socializar, que llevan a angustia emocional para el paciente y también para los familiares y la gente en su entorno. (Biederman, et al., 2010).

Estos aspectos negativos que puede generar el TDAH suelen variar dependiendo de la edad. Para los niños existe un mayor riesgo de tener un bajo desempeño académico y no alcanzar grandes logros en la escuela, también son más propensos a la suspensión o

expulsión. Para adolescentes; malas relaciones personales, abandono escolar, agresión problemas de conducta y delincuencia, empezar a consumir drogas a muy temprana edad. Para adultos; accidentes automovilísticos y conducir a alta velocidad, dificultades con las relaciones sociales, matrimonio y empleo. (Kieling & Rohde, 2010).

### **Epidemiología**

El TDAH, es el trastorno más diagnosticado en niños, tiene una prevalencia entre el 3 y 7% en niños en edad escolar, y de 5.29% en personas cuya edad es menor a 18 años (Polanczyk & Rohde, 2007), los datos sobre la prevalencia en adolescentes y adultos pueden ser imprecisos, ya que, como se mencionó anteriormente existe una alta comorbilidad con otros trastornos, sin embargo es bien conocido que el trastorno suele prevalecer en la adultez. (Kieling & Rohde, 2010).

Su diagnóstico debe de estar basado principalmente en un deterioro clínicamente significativo en la actividad social tanto académica como familiar. El diagnóstico oportuno en la edad escolar del individuo puede evitar la proliferación de conductas indeseables en la edad adulta consecuentes a este trastorno, tales como depresión, ansiedad, trastornos afectivos y/o de agresión.

### **Criterios de diagnóstico**

El diagnóstico del TDAH es un proceso exclusivamente clínico, aunque en los últimos años se le haya reconocido como un trastorno neurobiológico, todavía no se ha establecido que se pueda diagnosticar con la ayuda de neuroimagen o que exista algún marcador biológico que de positivo para el trastorno.

Los criterios para el diagnóstico del TDAH según el DSM 5 - TR son:

#### Déficit de atención

La atención es un proceso en el que el organismo selecciona entre un conjunto de información disponible, hacia cual elemento dirige su atención para desencadenar un proceso, una integración que ayude a almacenar y entender dicha información.

Actualmente se considera que la atención se debe dividir en múltiples componentes, ya que es un proceso altamente complejo, existen diferentes modelos para la descripción del funcionamiento y características de la atención, aunque en general todas coinciden en que debe existir un grado de activación del sistema nervioso (arousal), para percibir diferentes estímulos del ambiente. (Torre, 2002).

Debido a la complejidad del estudio de la atención y a los diferentes subtipos en los que se divide, (sostenida, dividida, selectiva, entre otros tipos), es complicado saber qué tipo de problema de atención presentan los pacientes con TDAH y como se puede estudiar la inatención en éstos. Se ha encontrado que los pacientes con el trastorno presentan principalmente problemas de atención selectiva. (Chan et al., 2009).

Un problema frecuente en pacientes con TDAH es el de atención sostenida, es decir, que son incapaces de mantener la atención por periodos prolongados. Para el estudio de este subtipo de atención se utiliza con frecuencia una tarea llamada tarea de ejecución continua o continuous performance test o CPT por su siglas en inglés, (en este trabajo se utilizó una adaptación de esta tarea en animales). La tarea de ejecución continua, requiere que los participantes presten atención a un arreglo de estímulos, que pueden ser letras o números presentados de forma serial. Se ha descrito también que las personas que padecen



el trastorno tienen incapacidad para organizar, tareas o cierto tipo de actividades, esto podría derivar de un problema de atención dividida, que es estudiada con frecuencia con una tarea llamada Visual Timing Task. Los niños con TDAH suelen distraerse fácilmente con los diferentes estímulos a su alrededor por lo que los investigadores utilizan una tarea llamada “Cross – modal divided attention”. (Bari & Robbins, 2011).

### Hiperactividad e Impulsividad

El concepto de impulsividad abarca un amplio rango de acciones expresadas tempranamente, mal concebidas, riesgosas, fuera de contexto o inapropiadas a la situación, que con frecuencia resultan desagradables. (Evenden, 1999).

Dickman (1990) describe dos tipos de impulsividad: impulsividad funcional, se refiere a actuar de manera precipitada, pero cuando se cree que es la situación ideal, por lo que, aunque se actuó precipitadamente las decisiones tomadas fueron correctas y por lo general las consecuencias de estas son positivas y la impulsividad disfuncional, que se caracteriza por manifestaciones mal adaptativas de la impulsividad, incluyendo la incapacidad para pensar en las consecuencias de los actos, imposibilidad para poder elegir una opción grande demorada sobre una pequeña e inmediata, así como una deficiencia para suprimir respuestas motoras. Es decir que la conducta impulsiva no es mala en todos los casos.

Los pacientes con TDAH por lo general mueven manos o pies excesivamente, normalmente se encuentran de pie o fuera de su lugar (en la escuela), la mayoría del tiempo realizan actividades físicas (corren o saltan en exceso) y tienen problemas con actividades en las que se requiera estar quietos y callados, es común que las personas con TDAH, sean

muy sensibles a la demora; también es normal que no respeten filas y que no esperen su turno, suelen responder antes de que se les haya terminado de formular una pregunta.

Existen muchos tipos de tareas con las cuales se pueden estudiar la impulsividad y la hiperactividad, a continuación se mencionarán algunas. La hiperactividad es un rasgo conductual que es fácil de observar por lo que la investigación se realiza con tareas en las que por lo general solo se observa la conducta y se lleva un conteo de ciertos movimientos característicos del trastorno. En animales se utiliza el procedimiento de campo abierto, o cajas locomotoras, que básicamente consiste en colocar a los animales en una caja cuadrada de plástico PVC, en estas cajas se registra la conducta mediante vídeos o algunas vienen equipadas con rayos infrarrojos que al romperse registran el movimiento. Para el estudio de la impulsividad se utiliza la tarea go/no-go esta tarea mide la inhibición de respuesta, es utilizada tanto en humanos como en animales, en esta se asocia algún estímulo discriminativo, con un reforzador de modo que el participante o sujeto debe realizar una respuesta para la obtención de este, sin embargo dicha respuesta debe ocurrir en presencia de la señal de go, ya que si no está presente el reforzador no será entregado, así el conteo de las respuestas en ausencia de la señal de go podría indicar impulsividad. El programa reforzamiento diferencial de tasas bajas o DRL por sus siglas en inglés, es utilizada para el estudio de la inhibición de respuesta, en esta tarea solo se presenta el reforzador cuando la respuesta es emitida después de que finaliza el intervalo de tiempo preestablecido. (Bari & Robbins, 2011)

Para diagnosticar el trastorno deben existir pruebas de que hay un problema significativo del funcionamiento social y académico o laboral. Las alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes; escuela, casa, trabajo, entre otros.

Asimismo estos síntomas no deben de explicarse mejor por otro trastorno. Podría ser que algunos de estos síntomas que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años o también se pueden manifestar después de esta edad.

Se deben de presentar seis o más de estos síntomas por lo menos durante seis meses, llegando a ser mal adaptativos e inconsistentes con el nivel de desarrollo, para poder realizar un diagnóstico positivo para TDAH, así como los síntomas no deben ser sólo una manifestación del comportamiento de oposición, desafío, hostilidad o fracaso en la comprensión de tareas o indicaciones. En cuanto a adolescentes mayores y adultos (17 años en adelante), se requieren al menos de 5 síntomas. (DSM-5; American Psychiatric Association).

Existen tres subtipos del desorden: impulsividad e hiperactividad predominante, inatención predominante y el tipo combinado.

En el diagnóstico se debe especificar la severidad del trastorno en el paciente, es decir, si los síntomas son leves, moderados o graves, esto depende del número de síntomas que presenta cada paciente.

### **Problemas con el diagnóstico.**

Durante los últimos años se ha encontrado que los síntomas del trastorno no desaparecen con la edad, por el contrario el trastorno se puede manifestar durante, la adultez. Esto ha dificultado el diagnóstico, ya que anteriormente se pensaba que los síntomas empezaban antes de los 7 años y esto se valoraba en el diagnóstico, en algunas investigaciones se reporta que solo la mitad de los adultos que padecen TDAH presentaron síntomas antes de los 7 años. (Kieling, et al., 2008).

Otro de los muchos problemas para el diagnóstico del TDAH son los diferentes subtipos del trastorno, algunos autores reportan que el subtipo hiperactivo está muy poco estudiado y solo está validado en niños pequeños, el combinado se asocia fuertemente con otros trastornos y con problemas sociales, mientras que el inatento está más asociado con una conducta tímida y pasiva. Cabe destacar que los subtipos son altamente inestables, ya que, algunos individuos cambian entre uno y otro año. (Kieling & Rohde, 2010).

El diagnóstico en mujeres también es un problema a debatir, los estudios en niños demuestran que la prevalencia del TDAH es más alta en niños que en niñas. (Kieling & Rohde, 2010).

Existen diferentes hipótesis que se han estudiado con el fin de hallar y explicar las causas de este trastorno algunas de ellas son las siguientes:

- Factor genético: Al estudiar los antecedentes familiares de los pacientes con el trastorno se ha encontrado que, por lo general, el padre presentó los mismos síntomas a cierta edad, a su vez el hecho de que el trastorno sea más frecuente en hombres, ha llevado a que se investiguen los antecedentes hereditarios familiares del padre y la madre con el propósito de identificar las patologías familiares ligadas al síndrome. Debido a que los mecanismos del TDAH son poligénicos, se han realizado estudios con diversos genes
- relacionados con la dopamina como por ejemplo: el gen del receptor D2, también se han estudiado las diferentes variaciones alélicas presentadas por pacientes con el trastorno, la mayoría de estas variaciones se presentan en genes transportadores o receptores de dopamina (Comings, 2001).

Por décadas las investigaciones indicaban que el TDAH corría en los genes familiares y los estudios con gemelos demostraron que había una heredabilidad de un 80%, sugiriendo que la etiología del TDAH estaba atribuida a factores genéticos. A pesar de estos datos, no se ha encontrado ningún gen que sea suficiente ni necesario para desencadenar el TDAH. Sabemos que los genes están al servicio del ambiente y que este también puede ser factor para desencadenar alguna patología.

En varios estudios se ha encontrado que las mujeres embarazadas que fuman o que de alguna manera tuvieron exposición a la nicotina, corren el riesgo de que sus hijos padezcan TDAH o que expresen alguno de los síntomas del trastorno, principalmente pueden presentar problemas de aprendizaje. Realizando una comparación de diferentes investigaciones realizadas en diferentes países, usando diferentes diseños experimentales y métodos, se ha llegado a la conclusión de que la exposición prenatal a la nicotina puede provocar TDAH. En uno de estos estudios se realizó una comparación con sujetos control los cuales no tuvieron exposición a la nicotina, encontrando que los hijos de madres fumadoras (durante embarazo e infancia) tenían el doble de posibilidades de padecer TDAH que los sujetos control (Langley, et al., 2005).

Estudios con animales sugieren que los cambios en la maduración neuronal por exposición prenatal a la nicotina, no se detectan en el nacimiento sino que se presentan en los años posteriores, ya que la

exposición a la nicotina puede provocar cambios en el funcionamiento del SNC durante el desarrollo, (Kieling, et al., 2008).

- Factores neurofisiológicos: Se han realizado estudios con EEG en los que se ha encontrado que un alto porcentaje de niños diagnosticados con TDAH presentan un electroencefalograma anormal, reportándose una actividad cerebral lenta, difusa y con ausencia de una cantidad de ondas alfa, así como un incremento en la actividad theta. Esto se considera como un retraso en la maduración del sistema nervioso central.

Las resonancias magnéticas han demostrado que las personas con TDAH tienen una reducción del volumen del cerebro de entre 3 y 8 %, esto comparado con cerebros de niños sin TDAH. Se han encontrado anomalías en el sistema frontoestriatal, incluyendo una reducción en el núcleo caudado derecho e izquierdo y en el globo pálido izquierdo y derecho. También se observaron un decremento en las regiones frontales, volumen frontal bilateral, la parte fronto -anterior derecha y la anterior superior de la materia blanca y de la corteza prefrontal dorsolateral. Así como también niños con TDAH se reportaron con un decremento de volumen en el cuerpo calloso.

En cuanto a la neuroquímica del cerebro, se han propuesto varias hipótesis, la primera de ellas basada en las catecolaminas, que más tarde se enfocaron en la dopamina y la epinefrina.

A su vez se propuso la teoría unitaria de la dopamina, basada en la existencia de anomalías en dos regiones dopaminérgicas, en donde se sugiere una hipoactividad de las regiones corticales (cínguloanterior), que produce un déficit cognitivo, y una sobreactividad en regiones subcorticales (núcleo caudado), lo que podría causar el exceso de movimiento en pacientes con este trastorno (Castellanos, et al., 1997). Arnsten y colaboradores propusieron que pueden existir una serie de anomalías en dos áreas noradrenérgicas: una hipoactividad cortical (dorsolateral frontal), lo que puede derivar a un déficit de atención primario y sobreactividad en los sistemas subcorticales (Locus ceruleos), lo que podría generar un estado de alerta permanente (Arnsten, et al., 1996).

### **Modelos animales para el estudio del TDAH**

Los modelos animales que se utilizan en los laboratorios para el estudio de cualquier enfermedad humana, son importantes para la investigación debido a que pueden ayudar a mejorar, el diagnóstico de la misma, incluso a prevenir la enfermedad en humanos, así como a implementar nuevos tratamientos que ayuden a la calidad de vida de las personas que padecen cierta enfermedad o trastorno.

El TDAH es estudiado con más frecuencia en personas que padecen este trastorno, sin embargo realizar investigación con personas tiene ciertas desventajas, como la comorbilidad que puede existir con otro trastorno, el consumo de algún fármaco, la interacción social o que el paciente abandone la investigación. Debido a esto es importante encontrar un modelo animal que permita estudiar de manera más sencilla el trastorno ya que, proporcionan, una interpretación de la conducta más fácil, el ambiente puede ser

controlado de mejor manera, el sistema nervioso de los animales es más simple, hay homogeneidad genética y dan la posibilidad de utilizar métodos variados para el estudio. (Sagvolden, Russell, Aase, Johansen, & Farshbaf, 2005).

Los modelos animales deben cumplir con tres criterios de validación, que establecen que este deberá asemejarse en características clínicas fundamentales del trastorno, así como encajar con los aspectos teóricos del mismo (fisiología, tratamientos, entre otros) y finalmente tener la capacidad de predecir aspectos del trastorno no conocidos con anterioridad. Explicado de manera más sencilla los modelos animales deberán de presentar validez aparente, validez de constructo y validez predictiva. (Sagvolden, Russell, Aase, Johansen, & Farshbaf, 2005).

#### Validez Aparente

Es la capacidad de imitar la conducta y las características clínicas del trastorno. Así un modelo animal para el estudio del TDAH deberá emular algunas de las incapacidades que presentan los pacientes con TDAH, tales como impulsividad, la insuficiencia para mantener la atención e hiperactividad. Es importante puntualizar que tanto la impulsividad como la hiperactividad no se deben observar inmediatamente, es decir ocurren a lo largo del tiempo, no en ambientes novedosos y que la inatención se observa por lo general cuando los estímulos presentados se encuentran muy separados en tiempo uno del otro.



## Validez de Constructo

Se refiere a la justificación teórica del trastorno, es decir, causas del trastorno, diagnóstico, tipo de población que lo presenta, entre otras cosas. Aunque existan diferentes opiniones en cuanto a la justificación teórica del TDAH, en general se toma en cuenta que existan similitudes en las alteraciones en la conducta, en la neurobiología y en los genes de los modelos animales.

## Validez Predictiva

Para que un modelo animal sea útil en el estudio del TDAH deberá, proporcionar información no encontrada con anterioridad referente a la conducta y a la neurobiología del trastorno.

Existen muchos modelos animales para el estudio del TDAH, algunos son modelos genéticos, otros que fueron expuestos a neurotoxinas, otros seleccionados de alguna población. A continuación se mencionaran algunos de estos modelos animales.

### **Animales expuestos a neurotoxinas**

#### Modelo de hipoxia neonatal en ratas

El efecto que tiene la hipoxia (falta de oxígeno en el cerebro), es afectar directamente a las catecolaminas, que como sabemos en pacientes con TDAH existe alteración en la liberación y recaptación de algunos de estos neurotransmisores. La hipoxia se logra exponiendo a las ratas a nitrógeno 24 horas después de su nacimiento, o después de 2, 4 o 10 días de nacidas, de acuerdo a diferentes protocolos experimentales. Este modelo animal necesita de más estudio y análisis ya que se ha observado que no cumple con los

criterios de validez requeridos. (Decker et al., 2003; Row, Kheirandish, Neville, y Gozal, 2002).

#### Lesión en el sistema dopaminérgico en neonatos

La lesión del sistema dopaminérgico se induce por medio de una neurotoxina llamada 6-hidroxidopamina (6-OHDA), que destruye neuronas catecolaminérgicas gracias a la afinidad que tiene con estas. Por medio de esta lesión se obtiene un déficit en el aprendizaje y memoria, que simulan problemas encontrados en niños con TDAH, (Archer, et al., 1988), lo que permite que el modelo animal pueda ser utilizado para el estudio del trastorno. Este modelo parece contar con validez predictiva, pero requiere de más análisis.

#### **Modelos genéticos**

##### Ratas Naple altamente excitables (NHER)

Estas ratas presentan síntomas de hiperactividad y déficit de atención, esto ha sido observado en diferentes investigaciones, la mayoría de estas constituyen tareas espaciales, laberintos en T, o laberintos con brazos asimétricos hexagonales. La evidencia de la hiperactividad se observa cuando las ratas se encuentran con un ambiente novedoso, aunque esta conducta no se refleja en la línea base, ya que comparando la cepa con los grupos control no se encuentran diferencias en el nivel de actividad. (Sadile, 2010).

##### Ratas Espontáneamente Hipertensas (SHR)

Estas ratas fueron creadas en la Universidad de Kyoto en Japón, son el modelo animal más utilizado para el estudio del TDAH, esta cepa presenta de manera espontánea un aumento en la presión arterial sistólica a partir de la tercera semana de nacidas y a los

dos meses de edad su presión arterial puede llegar a alcanzar 180 mm Hg (Larimer, 2005). Se ha encontrado que las ratas SHR presentan síntomas de hiperactividad e impulsividad así como déficit de atención (Sagvolden, 2000). Estas ratas han sido sometidas a infinidad de investigaciones. Una de las tareas utilizadas es la tarea múltiple IF/Ext (Intervalo Fijo/Extinción), que también es utilizada en niños con TDAH. En esta investigación las ratas SHR mostraron impulsividad motora que resultó ser significativa, así como también presentaron una sobre actividad, estos resultados son similares a los reportados en niños con el trastorno (Sagvolden, Russell, Aase, Johansen, & Farshbaf, 2005). Asimismo, Sanabria y Killen (2008) utilizaron el procedimiento de reforzamiento diferencia de tasas bajas (DRL). Durante este procedimiento utilizaron tres grupos: uno experimental, las ratas SHR y dos grupos control, ratas WKY, debido a que es la cepa normotensa de las SHR y a las ratas Long-Evans ya que al igual que las WKY su presión arterial es normal, pero existen más diferencias genéticas entre las SHR y las LE que entre las SHR y las WKY. En esta tarea los sujetos reciben un reforzador cuando realizan una respuesta después de un criterio establecido, durante esta investigación las ratas fueron sometidas a un programa DRL 5 s, posteriormente el criterio cambio a 10 s y en la última etapa el criterio se modificó a DRL 60 s, los resultados obtenidos indicaron que las ratas SHR presentaron conducta impulsiva, esto comparado con los dos grupos control (Ratas WKY y LE).

En una investigación realizada por Adriani et al. (2003), se sometió a las ratas SHR y a las WKY a una tarea de elección, en la que se les presentaba a los sujetos dos orificios, en los que debían de insertar la nariz, cada orificio representaba una opción, la alternativa H1 entregaba 1 pellet con una demora 0s, mientras que la alternativa H5 entregaba 5 pellets con una demora que aumentaba de sesión a sesión (0, 10 ,20 ,30 ,45, 60,

80 y 100s), de esta forma midieron la sensibilidad a la demora de las ratas SHR y WKY. Se esperaba que las ratas tuvieran una preferencia mayor a la alternativa pequeña inmediata conforme la demora de la alternativa grande demorada aumentaba. La preferencia por la opción H5 se obtuvo al dividir las respuestas a H5 entre el total de entradas a las opciones ( $H5/H5+H1$ ), así se gráfico esta preferencia en función de la demora, se calculó la pendiente que es un indicador de impulsividad, pendientes más pronunciadas indican más impulsividad. Comparando los valores obtenidos de las pendientes entre cepas no se encontraron diferencias significativas, aunque al comparar dos subgrupos de la cepa SHR, uno de estos mostraba una pendiente plana y el otro subgrupo una pendiente muy pronunciada, es decir que no eran capaces de cambiar a la alternativa H1 una vez que la demora en la alternativa H5 iba aumentando, al realizar la comparación entre estos dos subgrupos y las ratas WKY se encontraron diferencias significativas.

Si bien existen resultados que sustentan que las ratas SHR son un buen modelo animal para el estudio del TDAH, existen resultados por los cuales no podemos realizar una afirmación: en un experimento basado en descuento temporal hiperbólico. Este modelo asume que el valor del reforzador es una función hiperbólica decreciente de la demora. Así uno de los principios del descuento temporal hiperbólico es la preferencia por alternativas con demoras variables sobre alternativas con demoras fijas, es decir, a mayor tasa de descuento temporal, mayor preferencia por resultados variables. (Mazur, 1984). En dicho experimento, se sometieron a las ratas a un programa IF20s contra un IV20s, en el cual la hipótesis era que las ratas SHR preferirían en mayor medida el programa variable sobre el fijo, los resultados obtenidos no fueron tales, por lo que la hipótesis fue rechazada. (Orduña, García, & Hong, 2010).

Debido a los resultados mixtos obtenidos, es importante realizar más investigación, utilizando métodos diferentes que puedan extender la información sobre el modelo animal, para poder acercarnos a la conclusión de si, la cepa SHR es un buen modelo para el estudio del TDAH.

### **Elección**

La elección es un fenómeno estudiado comúnmente desde hace más de 50 años, para el estudio de este se utiliza la presentación de dos o más opciones de respuesta cuyas consecuencias, pueden diferir en: cantidad, calidad, frecuencia de la entrega, duración, entre otros; de este modo se puede observar de qué manera intervienen estas características en la preferencia.

Para entender los resultados de una gran cantidad de estudios sobre elección, se ha utilizado la ley de igualdad propuesta por Herrnstein en 1961, que a grandes rasgos propone, que en un programa concurrente la tasa relativa de respuestas en una alternativa, iguala a la tasa relativa de reforzamiento (frecuencia de reforzamiento) en esa alternativa.

$$\frac{B1}{B1 + B2} = \frac{R1}{R1 + R2}$$

(1)

En donde, B1 y B2 representan las tasas de respuesta absolutas para las dos alternativas (izquierda y derecha), y R1 y R2 representan la tasa absoluta de reforzamiento o bien la frecuencia del reforzador, para las dos alternativas respectivamente.

En investigaciones siguientes se manipularon diferentes características del reforzador, encontrando que la tasa relativa de respuestas iguala no solo a la frecuencia del

reforzador sino también a la cantidad (Catania, 1963) y la inmediatez del reforzador (Chung y Herrnstein, 1967). A pesar de haberse demostrado que estas características tienen efectos similares en la conducta, conforme la investigación avanzó, se detectó que no toda la conducta se ajusta a la igualdad y que existen desviaciones sistemáticas: subigualación, sobreigualación y sesgo. La subigualación sucede cuando la preferencia por la mejor alternativa se encuentra más cercana a la indiferencia más de lo que la ley de igualdad predice, por su parte la sobreigualación es el efecto contrario, las preferencias son más extremas que lo que predice la ley de igualdad, el sesgo es una preferencia por alguna de las dos alternativas cuando la ley de igualdad predice indiferencia, esta preferencia no puede ser explicada ya que la produce algún tipo de variable independiente que pudo no ser detectada durante el experimento. (Baum, 1974).

Para poder explicar estas desviaciones Baum (1974) añadió dos parámetros a la ecuación de la ley de igualdad, sesgo ( $k$ ) y sensibilidad ( $a$ ).

$$\frac{B_1}{B_2} = k \left( \frac{R_1}{R_2} \right)^a \quad (2)$$

Si  $a$  es mayor a 1, se encuentra sobreigualación, y si  $a$  es menor a 1 se encuentra subigualación, cuando  $k$  y  $a$  son igual a 1 la ecuación (2) se reduce a la ecuación (1), el parámetro  $K$  señala hacia que dirección se mueve el sesgo.

Para que la ecuación tome una forma lineal se utiliza el logaritmo natural de cada término.

$$\log\left(\frac{B_1}{B_2}\right) = a \log\left(\frac{R_1}{R_2}\right) + \log k \quad (3)$$

Al graficar el logaritmo de la razón de respuesta en función del logaritmo de la razón de reforzamiento, los datos conforman una línea recta en donde  $a$  es la pendiente, que teóricamente mide la sensibilidad al reforzamiento y  $k$  es el intercepto que representa el sesgo por alguna de las opciones. De esta manera se calcula fácilmente la sensibilidad y el sesgo.

### **Planteamiento del problema.**

Se propone la realización de tres experimentos, con los que se pretende aportar información en la validación de las ratas SHR, como un buen modelo para el estudio del TDAH. Se trabajó con tres tareas, las cuales han sido utilizadas con frecuencia en humanos tanto para el estudio del trastorno, como para el diagnóstico, sin embargo en este trabajo se utilizaron las adaptaciones para el estudio en animales de estas tareas. The five choice serial reaction time task (5-CSRTT) es una tarea comúnmente utilizada en roedores para medir diferentes procesos atencionales incluyendo atención sostenida, dividida y selectiva, también es utilizada en investigación con diferentes lesiones cerebrales, tratamientos con drogas y de algunos trastornos. Así como también se pueden medir aspectos de impulsividad. (Bari & Robbins 2011), cabe mencionar que esta tarea es una adaptación de la tarea Continuous Performance Test, (CCP) que se utiliza con humanos. Debido a que los problemas de atención parecen ser un rasgo característico del TDAH, creemos que la aplicación de esta tarea nos brindará información importante sobre las ratas SHR, ya que

podremos observar si presentan deficiencias de atención, teniendo como ventaja que es una tarea utilizada en diferentes investigaciones, cuyo diseño experimental y aplicación está basado en un protocolo publicado por los investigadores que diseñaron la tarea, de esta forma sabemos que la tarea mide lo que se supone que debe de medir, lo que nos da certeza de que nuestros datos son válidos. Esta tarea utiliza estímulos que varían espacialmente y que pueden ser impredecibles en el tiempo, esta tarea requiere de dos tipos de atención, ya que el animal debe estar atento a múltiples lugares en cierto tiempo, y estos componentes pueden ser manipulados independientemente. (Levine, Bushnell, & Rezvani, 2011).

Se realizó un experimento en el que se midió la sensibilidad a la frecuencia del reforzador, se utilizó un programa de reforzamiento concurrente intervalo variable – intervalo variable, en el cual el reforzador se asignó a alguna de las dos palancas de manera aleatoria; pero con una frecuencia fija para cada palanca, el número global de reforzadores obtenidos por minuto fue el mismo a lo largo de las cinco condiciones, es decir, no se manipuló ni la demora, ni la magnitud del reforzamiento; pero la frecuencia relativa de reforzamiento en cada uno de los programas fue cambiando según en qué condiciones se encontraba el sujeto (Tabla 2.1). Esta tarea nos brindó información sobre la manera en la que las ratas SHR se comportan en una situación de elección en la que las opciones cambian a lo largo del experimento y se pudo observar qué tan sensibles son a los cambios durante las diferentes condiciones. En una investigación con condiciones similares aplicada a niños con TDAH y a niños sin el trastorno, se encontró que, los niños que padecen el trastorno mostraban una menor sensibilidad a los cambios en las diferentes condiciones del experimento, así como también se observaron patrones conductuales diferentes entre niños con TDAH y niños sin el trastorno (Kollins et al., 1997). Se argumenta que la conducta de



las personas que padecen TDAH, se debe a que no son capaces de medir las consecuencias de sus acciones, es decir, son menos sensibles al reforzamiento. En base a esto nos pareció importante someter a las ratas SHR a un experimento con condiciones similares (adaptado al estudio con animales), así podemos realizar una comparación de los patrones conductuales de nuestro grupo experimental, con lo reportado en niños con TDAH.

El programa llamado reforzamiento diferencial de tasas bajas (DRL), se utiliza, tanto en humanos como en animales para el estudio de la inhibición de respuestas (indicador de impulsividad), e hiperactividad. En investigaciones anteriores se ha encontrado que las ratas SHR exhiben conducta hiperactiva, así como también presentan rasgos de impulsividad. (Bergh et al., 2006; Sanabria et al., 2008; Orduña et al., 2009; Gaytán 2014). Debido a los resultados que se obtuvieron en los dos experimentos anteriores creímos importante añadir este experimento, para tener más información acerca del comportamiento de nuestras 3 cepas de ratas, así como poder realizar una investigación más amplia con el modelo animal SHR, al examinar su conducta con 3 procedimientos que miden diferentes síntomas reportados en el TDAH.

## **Metodología**

### **Sujetos**

Se utilizaron 24 ratas macho de aproximadamente 60 días de nacidas, de tres diferentes cepas; 8 espontáneamente hipertensas (SHR), 8 Wistar Kyoto (WKY) y 8 Wistar que fueron adquiridas en el bioterio del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, todas ingenuas experimentalmente. Las ratas vivían en el bioterio de la Facultad de Psicología de la UNAM colocadas en cajas compartidas, (cuatro ratas por caja). Se les

restringió el consumo de alimento, dándoles, después de cada sesión, acceso ilimitado a este durante 35 minutos. Las ratas contaban con acceso a agua sin restricciones y sus cajas-habitaciones se encontraban en un ambiente de temperatura controlada de 21 °C ( $\pm 1^\circ\text{C}$ ) con un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 horas

### Aparatos

Se emplearon cámaras de condicionamiento operante Med, contenidas en cajas sonoamortiguadoras. Las cajas operantes miden 21.5 x 24.5 x 24.5 cm y tienen una palanca de respuesta retráctil 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 se encuentra arriba de cada palanca. Cada caja cuenta con un extractor de aire que a la vez funciona como ruido blanco, para enmascarar más los sonidos provenientes del exterior. Las cámaras experimentales están 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.

Para el primer experimento; evaluación en el procedimiento conocido como Tiempo de Reacción Serial de 5 Alternativas (The Five Choice Serial Reaction Time Task), se utilizó una caja operante que mide 25 x 25 x 25 cm, cuenta con dos paredes de aluminio, una de ellas esta curvada y cuenta con 5 orificios de 2.5 cm de lado, 4 cm de profundidad, posicionado 2 cm por encima de la rejilla. La otra pared de aluminio cuenta con el receptáculo de pellets, que se encuentra conectado al dispensador de pellets, cada uno de los 5 orificios incluyendo el comedero, cuentan con sensores que detectan las respuestas de

entrada de los animales. Los orificios pueden ser iluminados independientemente, según las contingencias de la tarea.

## **Experimento 1. Procedimiento 5-CSRTT**

### **Entrenamiento**

Habitación, durante la primera sesión se realizó la habitación a las cajas operantes, para que las ratas se familiarizaran con estas y asociaran el comedero y los 5 orificios con los que contaba la caja operante durante el procedimiento 5-CSRTT con comida. En estas sesiones se colocaron 30 pellets (bolitas de comida) en el comedero de la caja operante y 2 en cada uno de los 5 orificios, así como también se encendieron las luces de los orificios, la luz general y la luz del comedero. Esta sesión tuvo una duración 30 minutos. Para continuar con el pre-entrenamiento se necesitó que los sujetos consumieran todos los pellets.

El entrenamiento, consistió en colocar a los animales en la caja operante, con los 5 estímulos encendidos, si el sujeto insertaba su nariz en alguno de ellos se le entregaba un pellet, esta sesión terminaba una vez que el animal obtuviera 60 reforzadores o al pasar 30 minutos, lo que ocurriera antes. El objetivo de esto es, familiarizar a los sujetos con la tarea y los estímulos que son utilizados en esta.

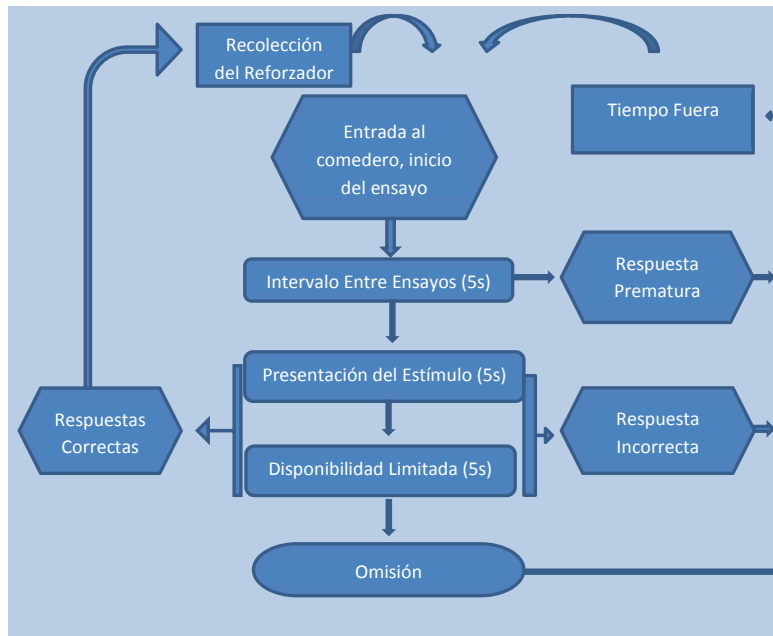
### **Procedimiento**

Se dividieron a los sujetos en 6 grupos, el horario de las sesiones y las cajas asignadas estuvieron contrabalanceados entre cepas, con el propósito de disminuir el impacto de variables extrañas.

La tarea consistió en la presentación de manera aleatoria de un estímulo visual en un arreglo de 5 estímulos, después de la presentación del estímulo, el sujeto tenía un periodo de tiempo (Disponibilidad Limitada) durante el cual debía de insertar la nariz en el orificio donde se presentó el flash de luz, esto era considerado como una respuesta correcta, por lo que el animal recibía un reforzador (pellet 45mg); pero si el sujeto llegaba a responder de manera incorrecta, realizaba una omisión o una respuesta prematura, se le presentaba un periodo de oscuridad 5s (Tiempo Fuera) y no recibía reforzador (Figura 1.1). Se toma una respuesta incorrecta cuando el animal responde en un orificio que no fue iluminado, mientras que una omisión, es la ausencia de respuesta o una respuesta dada después de que pase la disponibilidad limitada y una respuestas prematura ocurre si el sujeto responde durante el intervalo entre ensayos, antes de la presentación del estímulo.

Para el inicio del siguiente ensayo fue necesario que los sujetos insertaran la nariz en el comedero (nose poke) y a continuación de esto se presentaba un intervalo de tiempo entre ensayos (IEE) de 5 segundos, seguido de la presentación del estímulo, después de esto el sujeto contaba con cierto tiempo para responder en el orificio que fue iluminado.

A continuación se muestra la Figura 1.1 en donde se ilustra el procedimiento que se acaba de describir.



**Figura 1. 1 Diagrama de flujo de la tarea 5-CSRTT Copiado y traducido de (Bari, et al., 2008)**

Para la aplicación de esta tarea nos basamos en el protocolo publicado por Bari. et al, (2008). A continuación se muestra un esquema de las 12 etapas de entrenamiento (Figura. 1.2), los cambios en los estímulos (duración del estímulo, intervalo entre ensayos y la disponibilidad limitada) que presentan cada etapa, así como las condiciones que se debían de cumplir para pasar a la siguiente fase, ya que debido a los cambios la tarea se vuelve más demandante para los sujetos.

<b>Crterios de entrenamiento 5-CSRTT</b>				
<b>Etapa</b>	<b>Duración del estímulo (s)</b>	<b>IEE (S)</b>	<b>DL (s)</b>	<b>Criterio para cambiar de etapa</b>
1	30	2	30	≥30 Ensayos correctos
2	20	2	20	≥30 Ensayos correctos
3	10	5	10	≥50 Ensayos correctos
4	5	5	5	≥50 Ensayos correctos >80% Precisión
5	2.5	5	5	≥50 Ensayos correctos >80% Precisión <20% Omisiones
6	1.25	5	5	≥50 Ensayos correctos >80% Precisión <20% Omisiones
7	1	5	5	≥50 Ensayos correctos >80% Precisión <20% Omisiones
8	0.9	5	5	≥50 Ensayos correctos >80% Precisión <20% Omisiones
9	0.8	5	5	≥50 Ensayos correctos >80% Precisión <20% Omisiones
10	0.7	5	5	≥50 Ensayos correctos >80% Precisión <20% Omisiones
11	0.6	5	5	≥50 Ensayos correctos >80% Precisión <20% Omisiones
12	0.5	5	5	≥50 Ensayos correctos >80% Precisión <20% Omisiones

**Figura 1.1. Etapas del experimento y criterios de entrenamiento. Tomando y traducido de (Bari, et al., 2008)**

Estos criterios fueron seguidos durante el experimento, cada sesión consistía de 100 ensayos, el entrenamiento de esta tarea duró de 30 a 40 sesiones aproximadamente. Una vez que se encontró una estabilidad conductual, se colocaron a todos los sujetos en la etapa número 10 (Duración del estímulo, 0.7 s, IEE, 5 s y DL 5 s), se corrieron 20 sesiones en esta fase y se utilizaron las últimas 12 para el análisis de datos.

En el protocolo de 5 – CSRTT se presentan unas variaciones a la tarea original, que tienen como objetivo incrementar las demandas originales de la tarea, de manera que hacen más evidente el efecto que se quiere observar. Estos son denominados retos, en el presente experimento solo se aplicaron una vez, cabe señalar que después de la aplicación de uno de los retos se corrían dos días en la etapa 10 o línea base y después se sometían a los sujetos al siguiente reto y así sucesivamente con los cuatro retos.

### **Retos**

En el protocolo 5-CSRTT, se indica que, después del entrenamiento, se pueden aplicar algunas variaciones a la tarea original, con el objetivo de cambiar las demandas de la tarea original, para hacer más evidente el efecto de la manipulación que se esté utilizando, en el caso de este trabajo podría hacer las diferencias entre cepas más evidentes.

Reto duración corta del estímulo, en este la duración de presentación del estímulo (flash de luz), disminuye de 0.5 a 0.25 segundos, al realizar esta modificación se aumenta la dificultad de la tarea, por lo que los sujetos deberán prestar más atención a la presentación del estímulo. Se esperaba que en esta sesión los animales presentaran una mayor cantidad de respuestas incorrectas y omisiones y que esto se observe más en nuestro grupo experimental, las ratas SHR.

Reto IEE largo variable, durante este reto se modifica el intervalo entre ensayos que durante la línea base dura 5 segundos, mientras que durante el reto, los valores que puede tomar son: 4.5, 6.0, 7.5 y 9.0 segundos, estos IEE se presentan de forma aleatoria durante la sesión. Se esperaba que en esta sesión existiera una mayor cantidad de respuestas prematuras, debido a que el intervalo entre ensayos es más largo que en la línea base.

Reto IEE corto variable, este consiste en la modificación del intervalo entre ensayos que durante la línea base dura 5 segundos, mientras que durante el reto, los valores que puede tomar son: 0.5, 1.5, 3.0 y 4.5 segundos, estos IEE se presentan aleatoriamente durante la sesión, lo que nos hace suponer que se observarían un mayor número de omisiones, debido a la reducción del intervalo.

Sesión extendida, esta sesión cuenta con 200 ensayos, es decir, se duplicaron los ensayos en comparación con la línea base, con estas modificaciones esperábamos observar un cambio en la manera en la que los sujetos responden, ya que el alargamiento de la sesión puede provocar que la atención de las ratas disminuya viéndose afectado su desempeño durante esta sesión, con lo que esperábamos encontrar diferencias entre nuestros grupos.

#### **Análisis de datos.**

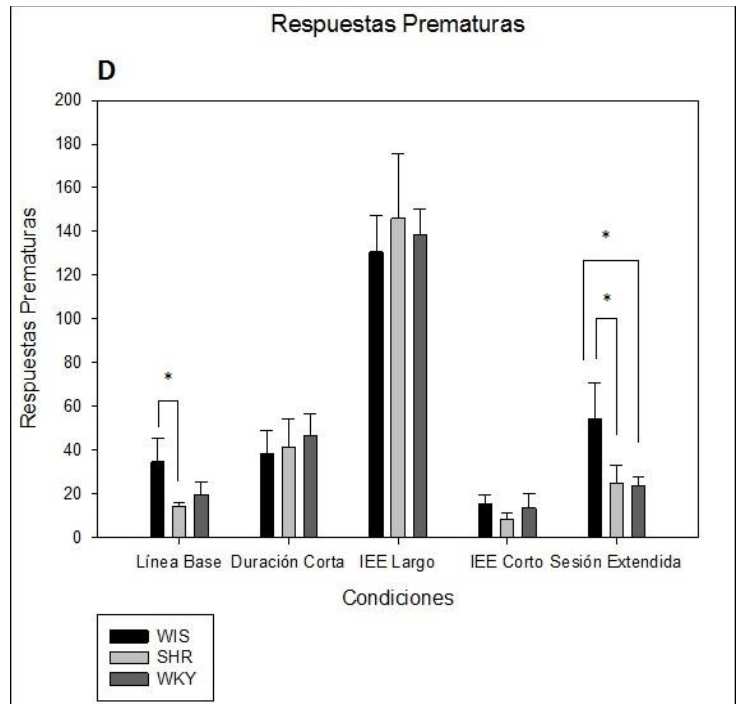
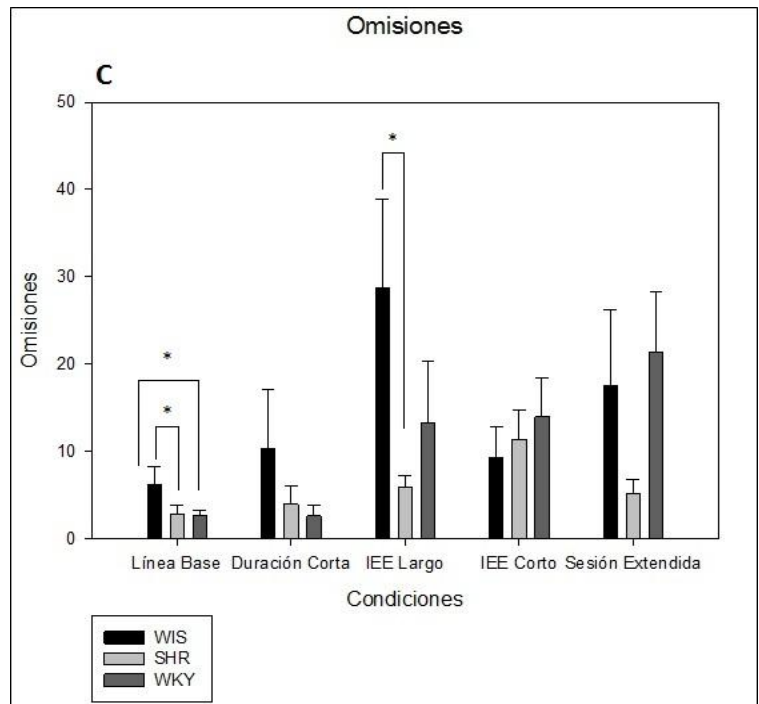
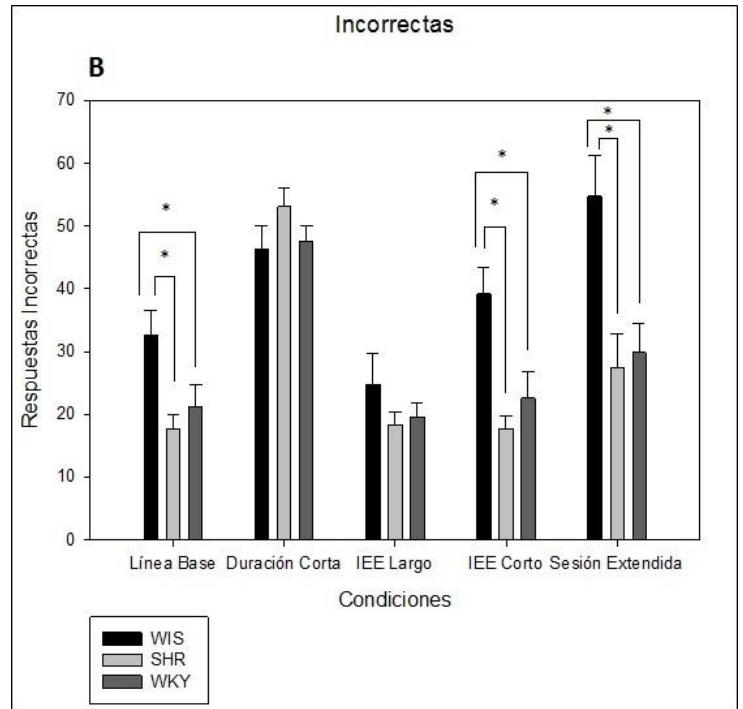
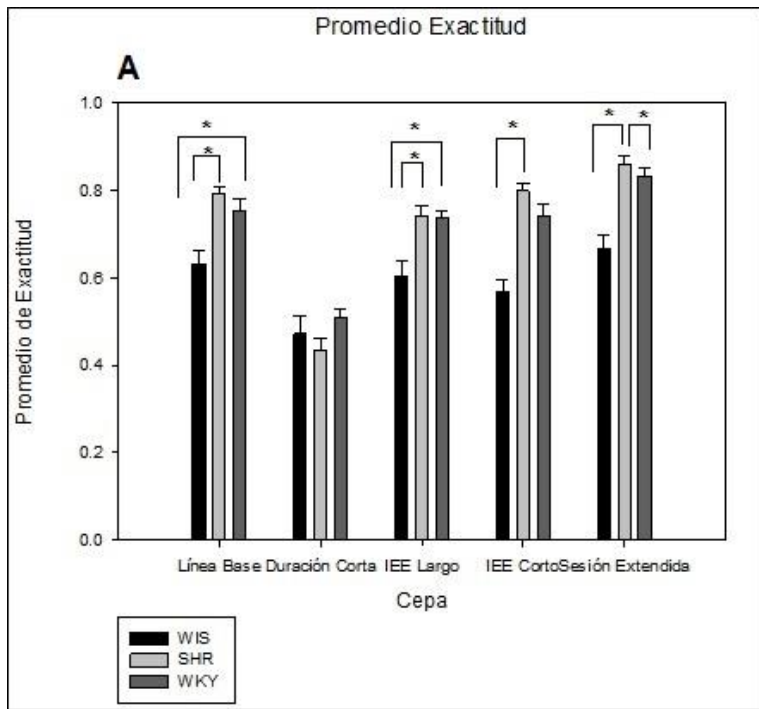
Tomando en cuenta únicamente las últimas 12 sesiones de la línea base, así como las sesiones de los retos, se realizó la evaluación de las siguientes variables: *exactitud* para discriminar entre los estímulos, que se calcula dividiendo el total de respuestas correctas entre la suma de las respuestas correctas y las incorrectas. El *número de respuestas prematuras*, definidas como el número de respuestas realizadas antes del comienzo del ensayo. El *número de respuestas incorrectas y omisiones* en una sesión. *Número de respuestas prematuras*, (relacionadas con impulsividad). *Número de perseveraciones*, es decir en cuántas ocasiones el sujeto mete la nariz al orificio, ya sea el orificio iluminado o algún otro (relacionadas con la hiperactividad). Estas variables fueron tomadas como las variables dependientes, mientras que la variable independiente es la cepa.



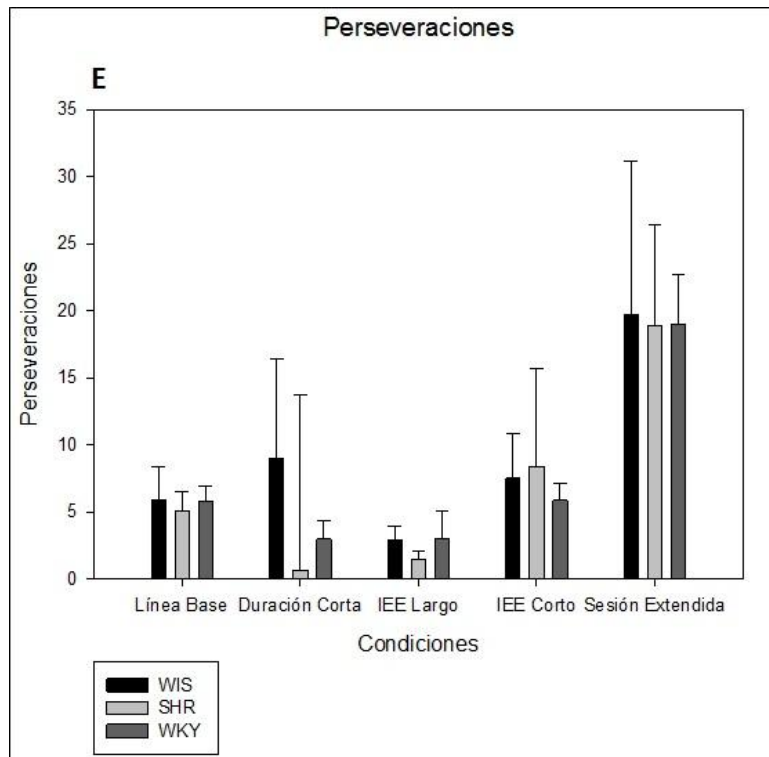
## Resultados

Se realizó una ANOVA de medidas repetidas, en donde, el factor intrasujeto fue la línea base y los 4 retos, mientras que la cepa fue el factor entre sujeto, las variables dependientes fueron: exactitud, respuestas incorrectas, omisiones, respuestas prematuras y perseveraciones, la cepa fue tomada como variable independiente. Se obtuvo el promedio de respuestas para cada variable, en función de la cepa, comparándolas en histogramas que ilustran las diferencias encontradas (Figura 1.3 y 1.4).

Para el promedio de exactitud se obtuvieron los siguientes efectos, en el parámetro cepa, se obtuvo un valor  $F(2,21) 19.8, p < 0.005$ , en cuanto a las fases  $F(4,84) 96.2, p < 0.005$  y en la interacción se encontró un valor  $F(8,84) 6.04, p < 0.005$ . Respecto a las respuestas incorrectas se obtuvieron los siguientes valores, para cepa  $F(2,21) 15.9, p < 0.005$ , en las fases  $F(4,84) 71.9, p < 0.005$  y en la interacción el valor  $F(8,84) 8.8, p < 0.005$ . En cuanto a las omisiones se observaron los siguientes valores, para la cepa  $F(2,21) 5.6, p < 0.005$ , respecto a las fases  $F(4,84) 7.4, p < 0.005$  y para la interacción se obtuvo un valor  $F(8,84) 3, p < 0.005$ . En las respuestas prematuras, para la cepa no se encontraron diferencias significativas, mientras que para las fases se obtuvo una  $F(4,84) 153.3, p < 0.005$ , en cuanto a la interacción si encontramos diferencias significativas  $F(8,84) 2.07, p < 0.005$ . En cuanto a las perseveraciones no se encontraron diferencias significativas en las cepas y tampoco en la interacción (fase\*cepa), únicamente se encontraron diferencias en las fases  $F(4,84) 13.6, p < 0.005$ .



**Figura 1.3.** Observamos los promedios de la Exactitud (A), Respuestas Incorrectas (B), Omisiones (C), Respuestas Prematuras (D), para la línea base y para los cuatro retos. Las diferencias estadísticamente significativas están señaladas con un asterisco (\* $p < 0.05$ ).



**Figura 1.4.** Se observan los promedios de las Perseveraciones (E), tanto para la línea base como para los 4 retos. Las diferencias estadísticamente significativas mencionadas anteriormente están señaladas con un asterisco ( $*p<0.05$ ).

En la figura 1.3, observamos el porcentaje de Exactitud (A), Respuestas Incorrectas (B), Omisiones (C) y Respuestas Prematuras (D), para la línea base y los 4 retos. Mientras que en la 4.4 se muestran las Perseveraciones (E), para las 5 fases del experimento.

En la línea base se encontraron diferencias significativas en las siguientes variables: Exactitud (A), con un mayor índice de exactitud para las ratas SHR y uno menor para las ratas WKY y las WIS, Respuestas Incorrectas (B), estas diferencias fueron significativas, entre las SHR y las WIS y entre las WKY y las WIS, siendo las SHR las que realizaron menos respuestas incorrectas, en las Omisiones (C) se encontraron diferencias significativas entre las ratas SHR y WIS y entre las WKY y las WIS, las WKY fueron las

que mejor desempeño tuvieron, presentando un menor número de omisiones, mientras que las WIS, fueron las que tuvieron una mayor cantidad. El porcentaje de Respuestas Prematuras (D), fue mayor para la cepa WIS, observando diferencias significativas entre SHR y WIS. En las Perseveraciones (figura 1.4), se encontró un mayor número para las WIS, sin embargo no existieron diferencias significativas. Recordemos que la línea base es equivalente a la etapa 10 del entrenamiento de la tarea y que se tomaron en cuenta únicamente los datos de las últimas 12 sesiones, debido a que la conducta se encuentra más estable. Durante la etapa 10 la Duración del Estímulo es de 0.7 segundos, el Intervalo Entre Ensayos es de 5 segundos y la Disponibilidad Limitada de 5 segundos.

En el Reto Duración Corta del estímulo, no se encontraron diferencias significativas, sin embargo es importante comentar los resultados obtenidos ya que al dificultar la tarea, se observó un desempeño deficiente en nuestro grupo experimental comparado con la línea base y los otros tres retos, por ejemplo, las ratas SHR tuvieron más Respuestas Incorrectas que las dos otras cepas y más Respuestas Prematuras que las WIS. Durante esta condición, la duración del estímulo es de 0.25 segundos, por lo que los animales tuvieron que prestar más atención para responder correctamente.

Durante el reto Intervalo Entre Ensayos Largo Variable, se obtuvieron diferencias significativas, en el porcentaje de exactitud (A), entre SHR y WIS y entre WKY y WIS y también se encontraron diferencias en las omisiones (C), entre las WIS y las SHR, aunque no resultara significativo entre cepas, comparado con la línea base las ratas presentaron más respuestas prematuras, debido a que el IEE era más largo y aleatorio (4.5, 6.0, 7.5 y 9.0 segundos), también se observa un mayor número de respuestas prematuras (D) para las SHR.

Reto Intervalo Entre Ensayos Corto Variable, durante este se obtuvieron diferencias significativas, en la exactitud (A) y respuestas incorrectas (B), dichas diferencias se encontraron entre SHR y WIS y entre WKY y WIS en las respuestas incorrectas, mientras que para la exactitud únicamente se encontraron entre WIS Y SHR. En este reto el IEE cambia de 5 segundos a una presentación aleatoria de 0.5, 1.5, 3.0 y 4.5 segundos, es por esto que se esperaba encontrar más omisiones comparado con la línea base y aunque entre cepas las diferencias no fueron significativas, si se observan un mayor número de omisiones (C) en el reto comparado con la línea base.

Por último se les presentó a las ratas el Reto Sesión Extendida (200 ensayos), en el cual encontramos diferencias significativas en las siguientes variables: Exactitud (A), con un mayor número de índice para las SHR y uno menor para las WIS y WKY, para las Respuestas Incorrectas (B), se observó un mayor índice de respuestas incorrectas para las WIS, las SHR fueron las que menos respuestas incorrectas tuvieron, en las Respuestas Prematuras (D) también se encontraron diferencias significativas, las WKY fueron las que menos respuestas prematuras emitieron, mientras que las WIS fueron las que obtuvieron un mayor número.

## **Experimento 2. Sensibilidad a cambios en la frecuencia del reforzamiento.**

### **Entrenamiento**

Debido a que en el procedimiento anterior no se utilizaron las palancas de las cajas operantes, los sujetos fueron sometidos a un programa razón fija 1. En el que se encendía la luz encima de cada una de las palancas, y cada presión de palanca era reforzada. Las palancas estuvieron disponibles de forma alternada, por lo que un día estuvo

presente sólo la palanca izquierda y al día siguiente la palanca derecha. Este entrenamiento duró hasta que todos los sujetos obtuvieron 80 reforzadores dos días seguidos, ya que esto ocurrió se sometió a los animales a un programa Intervalo Variable 15 segundos, es decir que el reforzador se entrega a la emisión de una respuesta después del transcurso del tiempo, durante estas sesiones se alternaron las palancas; en la primera estuvo disponible la palanca izquierda y en la segunda la derecha, el criterio para pasar a la siguiente fase era que los animales realizaran más de 300 respuestas. La siguiente etapa del entrenamiento consistió, en un programa Intervalo Variable 30 segundos, en el que también se presentaron las palancas alternadas por sesión, el objetivo de presentar este programa fue aumentar la tasa de respuestas. Una vez transcurridas estas sesiones de moldeamiento, comenzamos con el experimento.

### **Procedimiento**

Las ratas estaban divididas en tres grupos y el horario de las sesiones y las cajas asignadas estaban contrabalanceados entre cepas, con el propósito de disminuir el impacto de variables extrañas.

Se utilizó un programa de reforzamiento concurrente intervalo variable – intervalo variable. Cada uno de estos programas fue señalado por el estímulo central del triple estimulador visual (luces) que se encuentra arriba de cada palanca. El número de reforzadores obtenidos por minuto fue el mismo a lo largo de las cinco condiciones; pero la frecuencia relativa de reforzamiento en cada uno de los programas fue cambiando según en qué condición se encontraba el animal.

El experimento consistió en un programa en el cual el reforzador fue asignado a alguna de las dos palancas de manera aleatoria; pero con una probabilidad (frecuencia) fija para cada palanca.

La tabla 2.1 ilustra las diferentes condiciones del experimento, en las cuales se muestra la variación en la frecuencia de la entrega del reforzador, que fue utilizado para los tres diferentes grupos. En todas las condiciones las dos palancas estuvieron asociadas a un programa concurrente independiente IV- 20 s. La diferencia entre las dos palancas fue únicamente la probabilidad de reforzamiento, por ejemplo en la condición 1 la palanca izquierda otorga 9 veces más reforzadores que la palanca derecha, lo que según la ley de igualación resultará en una tasa de respuestas 9 veces mayor para la palanca izquierda que para la derecha. Para cada alternativa el reforzador fue un pellet de .45 gramos. Cada condición se mantuvo durante 10 sesiones, la sesión concluía al obtener 50 reforzadores. El orden en el que los sujetos entraron a cada condición fue contrabalanceado.

**Tabla 2.1 Descripción de las condiciones del experimento**

Condiciones	Probabilidad de	Probabilidad de
	Reforzamiento	Reforzamiento
	Alternativa 1	Alternativa 2
	IV- 20	IV- 20
1	90%	10%
2	70%	30%
3	50%	50%
4	30%	70%
5	10%	90%

Se inició con la condición 3 para todos los sujetos y después se realizó un contrabalanceo de las condiciones, de esta forma nos aseguramos que no todas las ratas estuvieran en la misma condición y que hubiera el mismo número de sujetos por cepa en cada condición, así podemos observar si el orden en el cuál se expuso a los sujetos a las diferentes condiciones afectó su desempeño durante la tarea.

### **Análisis de datos**

Se analizaron las últimas 5 sesiones de cada una de las condiciones de los sujetos, evaluando la razón entre la tasa absoluta de respuestas en cada alternativa (BI/BD), es decir, el promedio de respuestas en cada eslabón inicial, posteriormente se obtuvo la razón entre estas tasas y se realizó una transformación logarítmica base 10 ( $\log(BI/BD)$ ) graficándolo como una función del logaritmo de la razón entre las frecuencias de reforzamiento obtenidas ( $\log((RI)/(RD))$ ). Así como también se tomaron en cuenta los promedios de las tasas de respuesta y se realizó una comparación entre cepas y condiciones.

Al graficar el logaritmo de la razón de respuesta en función del logaritmo de la razón de reforzamiento, los datos conforman una línea recta en donde  $a$  es la pendiente, que teóricamente mide la sensibilidad al reforzamiento y  $k$  es el intercepto que representa el sesgo por alguna de las opciones. De esta manera se estudia mejor la sensibilidad y el sesgo hacia la tasa de reforzamiento

Se realizó una regresión lineal de los datos de cada sujeto, el logaritmo de la razón de respuesta es igual al logaritmo de la razón de reforzamiento, en donde  $a$  es la pendiente (sensibilidad al reforzamiento) y  $k$  es el intercepto, (sesgo por alguna de las opciones):

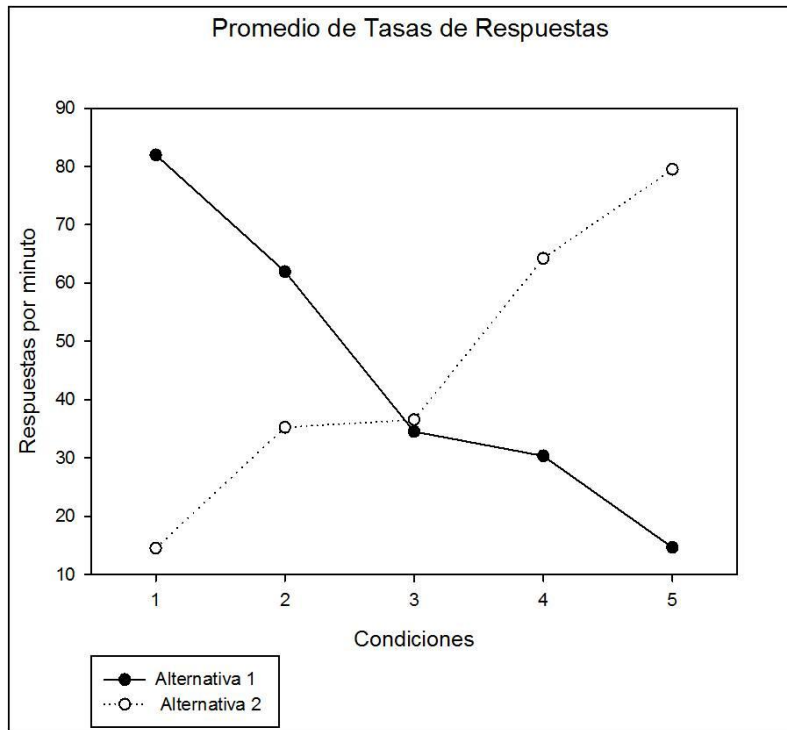


$$\log\left(\frac{B_1}{B_2}\right) = a \log\left(\frac{R_1}{R_2}\right) + \log k$$

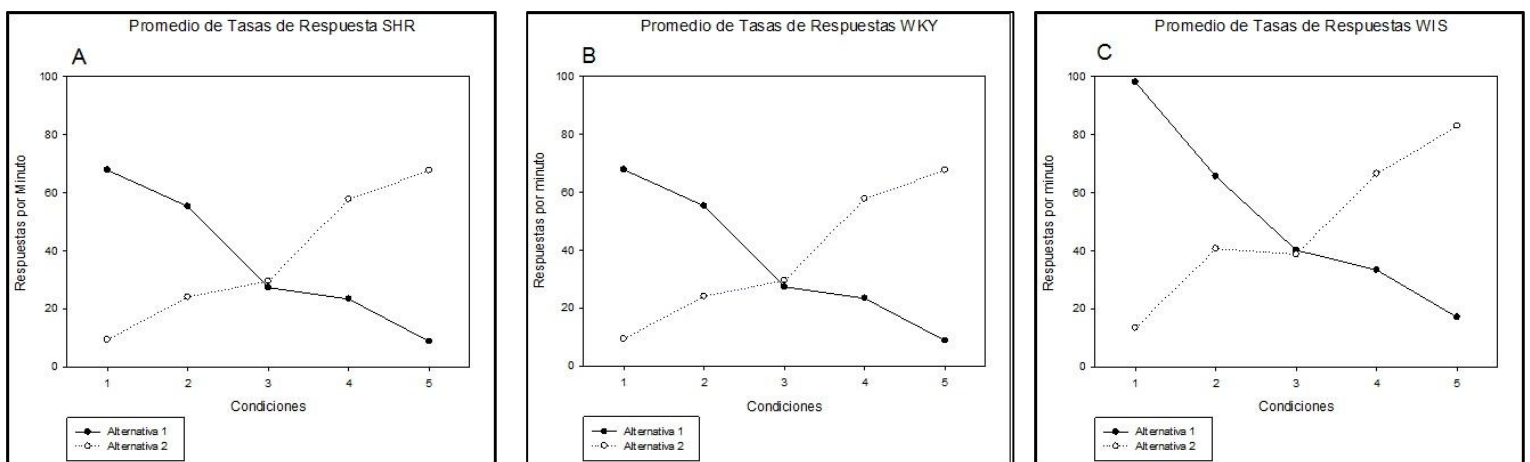
Los parámetros obtenidos se analizaron mediante un Análisis de Varianza (ANOVA). Tomando como factor entre sujetos la cepa (SHR, WKY o WIS) y las variaciones en la frecuencia del reforzamiento como factor intrasujetos. (Tabla 2.1)

### **Resultados**

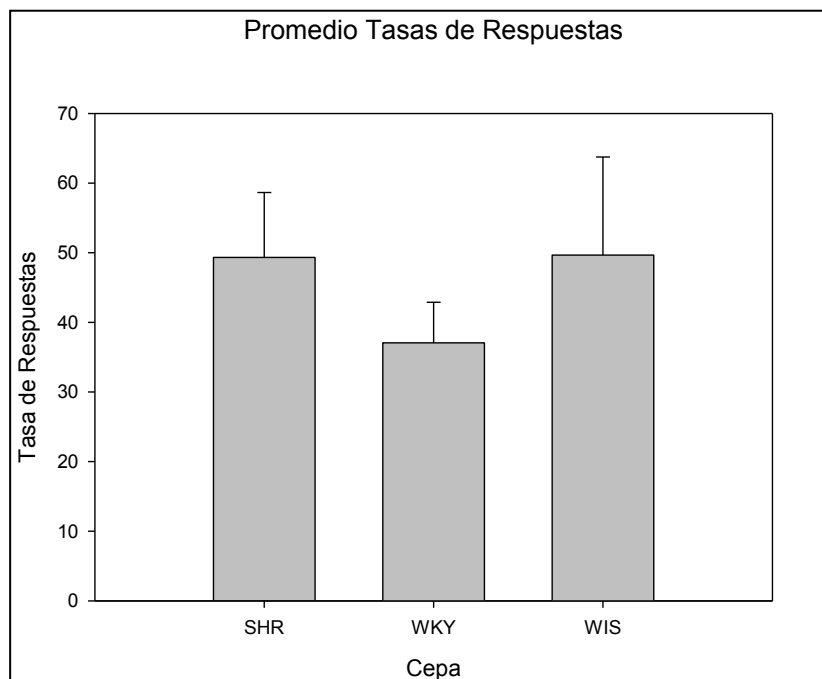
Es importante comprobar que los animales realizaron una distinción adecuada de las diferencias que existían en cada alternativa, en las 5 condiciones. En la figura 2.1 se muestra el promedio de la tasa de respuestas, para las tres cepas en las 5 condiciones. En esta, se ilustra cómo se modifica la tasa de respuestas conforme van cambiando las condiciones (Tabla 2.1), lo que nos indica que los sujetos estaban diferenciando correctamente los cambios en la frecuencia del reforzador, se puede observar que en la condición 1, la alternativa 1 que era la que entregaba reforzador con una mayor frecuencia, la tasa de respuestas es mayor que en la alternativa dos y que conforme cambian las condiciones, la frecuencia con la que se entrega el reforzador en esa alternativa disminuye, la tasa de respuesta también es menor. En la figura 2.2 se muestra el promedio de las tasas de respuestas para cada cepa, con el objetivo corroborar que los 3 grupos diferenciaron las condiciones del experimento correctamente, la distribución de las respuestas nos indica que las tres cepas fueron capaces de realizar una distinción entre alternativas y condiciones (cambio en la frecuencia del reforzamiento).



**Figura 2.1.** Se muestra el promedio de las tasas de respuesta para las 5 condiciones, los círculos negros representan a la alternativa 1, mientras que los círculos abiertos representan a la alternativa 2, se puede observar cómo cambia la tasa de respuesta conforme van cambiando las condiciones.



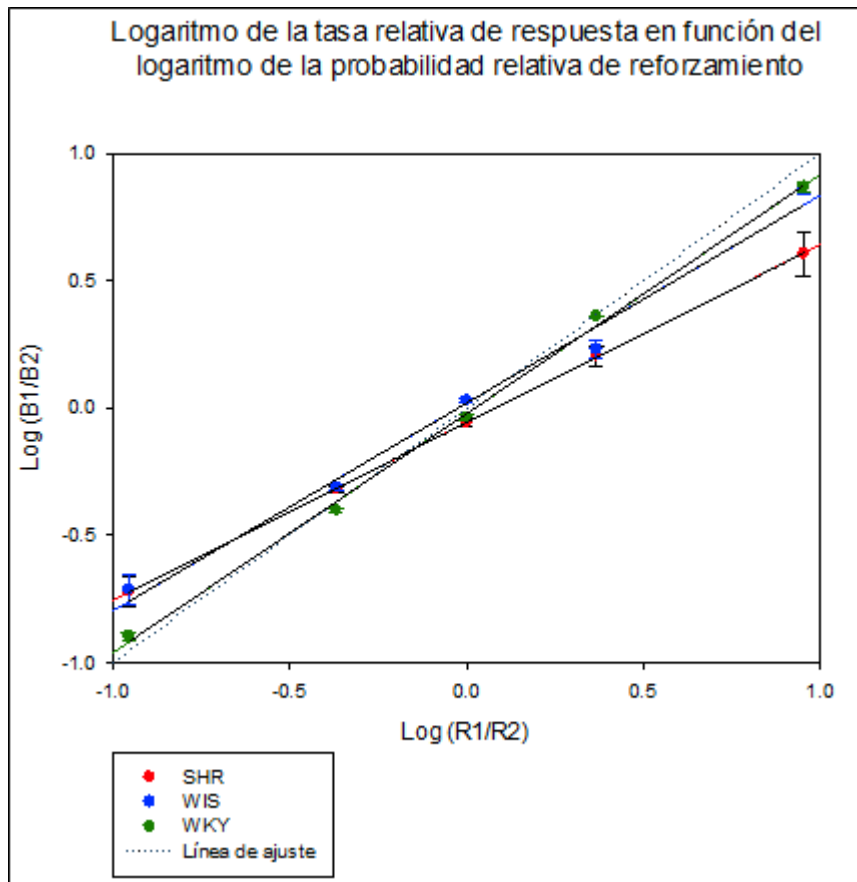
**Figura 2.2.** Se observan los promedios de las tasas de respuesta, para cada cepa; en la gráfica A, se encuentran los promedios de las ratas SHR, en la B para las WKY y la C para las WIS.



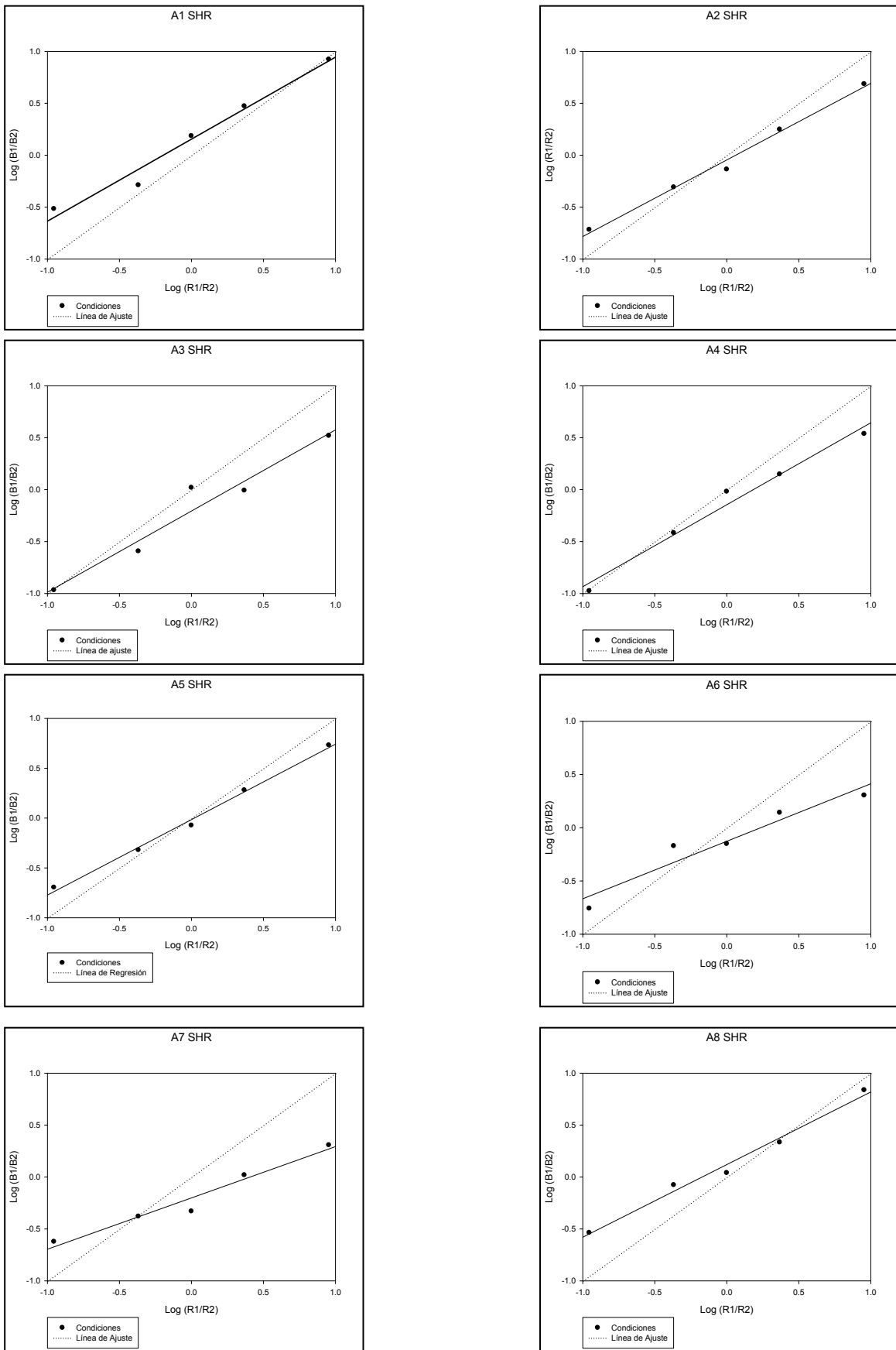
**Figura 2.3.** En está gráfica podemos observar los promedios de las tasas de respuestas, para cada cepa.

En la figura 2.3 se ilustra el promedio de las tasas de respuestas por cepa, ya que, una mayor tasa de respuesta puede significar hiperactividad, se puede observar un mayor promedio de respuestas para las SHR y para las WIS, comparadas con las WKY, estas diferencias son significativas  $F(2,21) = 3.7205, p < 0.005$ .

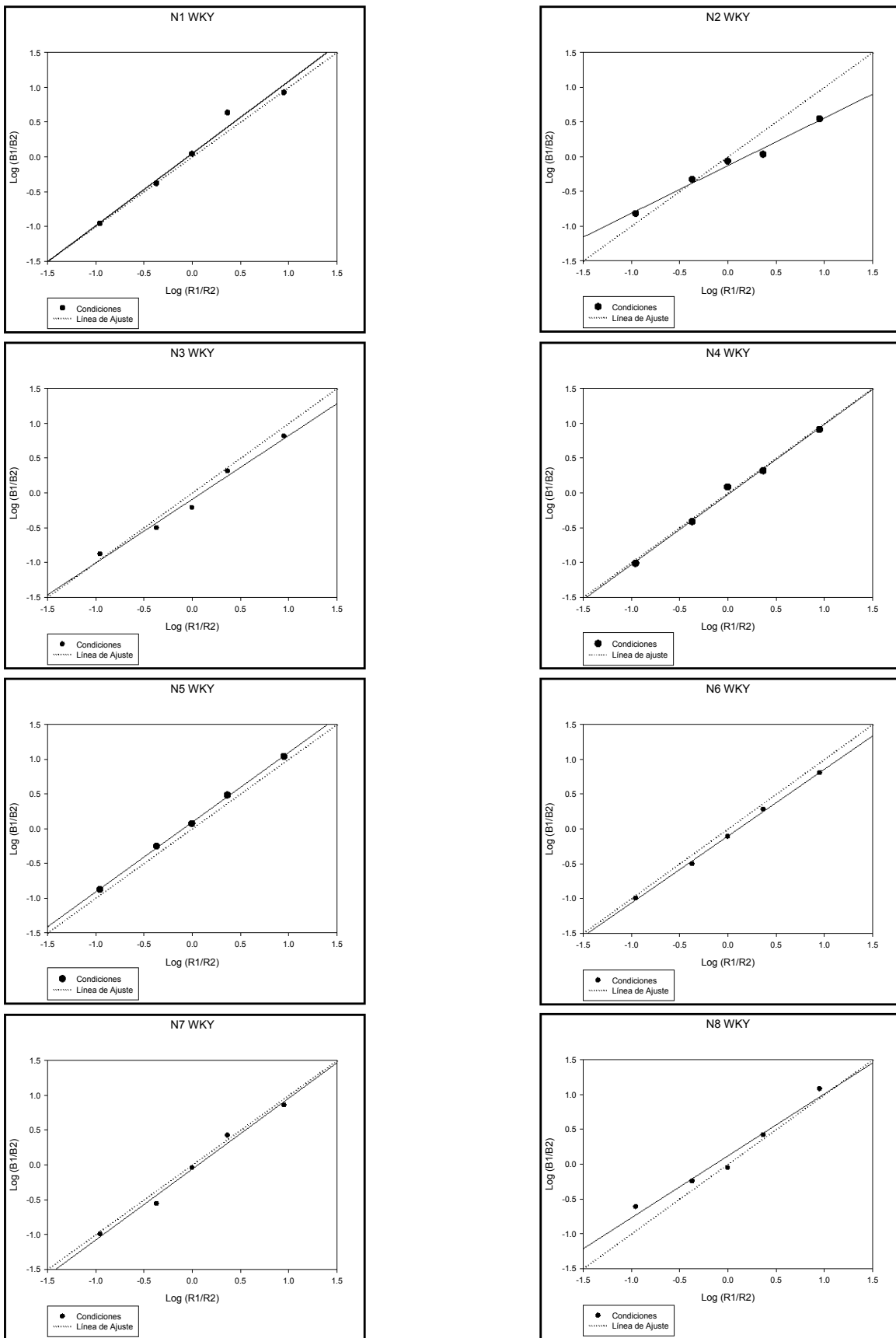
Más adelante se realizó el cálculo de las proporciones de respuestas, después se obtuvo el logaritmo de la razón de las tasas de respuesta y se graficó en función del logaritmo de la razón entre frecuencias de reforzamiento, para cada sujeto, así como para el promedio de cada cepa. En la figura 2.4 se observa el logaritmo de la razón de las tasas relativas de respuesta en función del logaritmo de la razón de la frecuencia de reforzamiento, ilustrado para cada cepa, así como en las figuras 5.5, 5.6 y 5.7 se muestran los datos por sujeto. En estas se puede observar una diferencia entre cepas, lo que es importante, ya que la pendiente refleja la sensibilidad al cambio en la frecuencia del reforzamiento.



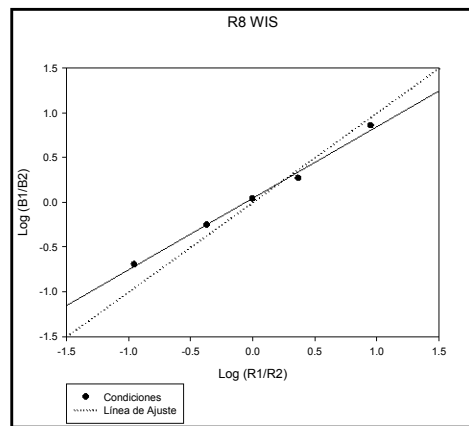
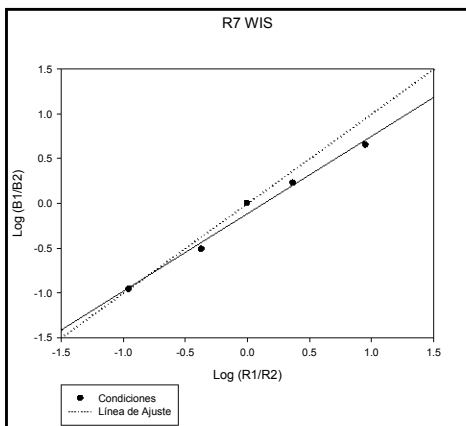
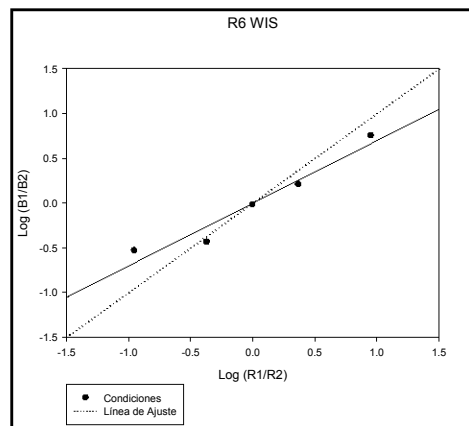
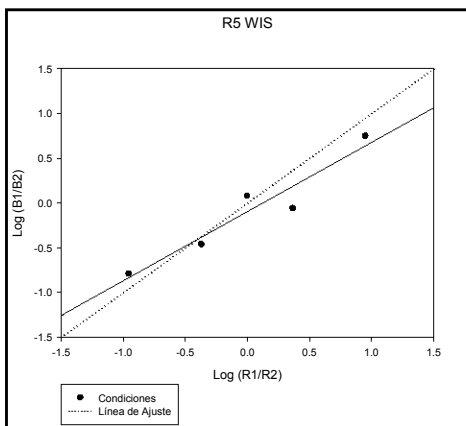
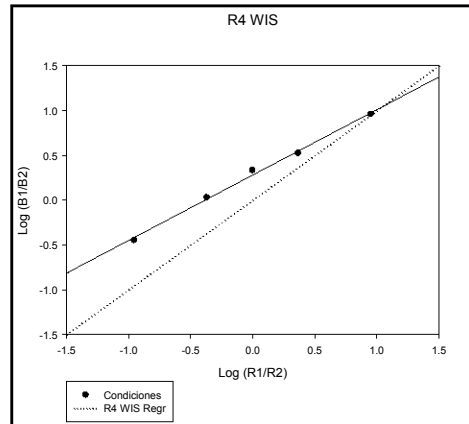
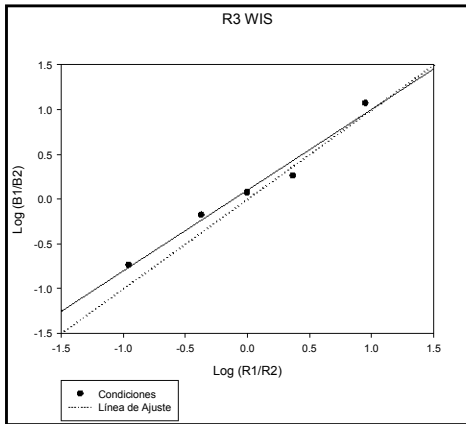
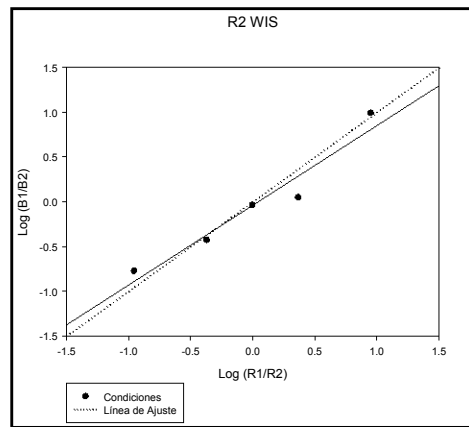
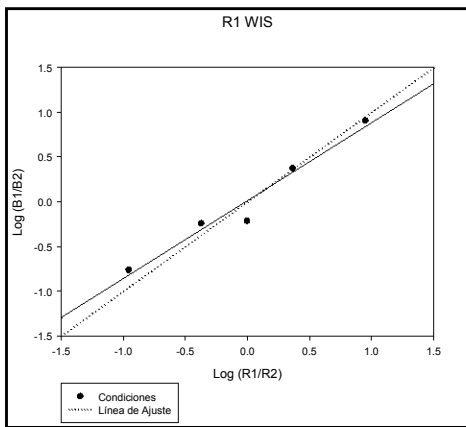
**Figura 2.4.** Ilustra el logaritmo de la tasa relativa de respuesta en función del logaritmo de la frecuencia del reforzamiento, los puntos representan el promedio de la tasa relativa de respuesta en cada condición, mientras que la línea punteada ilustra la igualdad perfecta, podemos observar que los datos se distribuyen diferente para las 3 cepas y que las ratas WKY se acercan más a la predicción de la ley de igualdad. La línea de ajuste ilustra la igualdad perfecta.



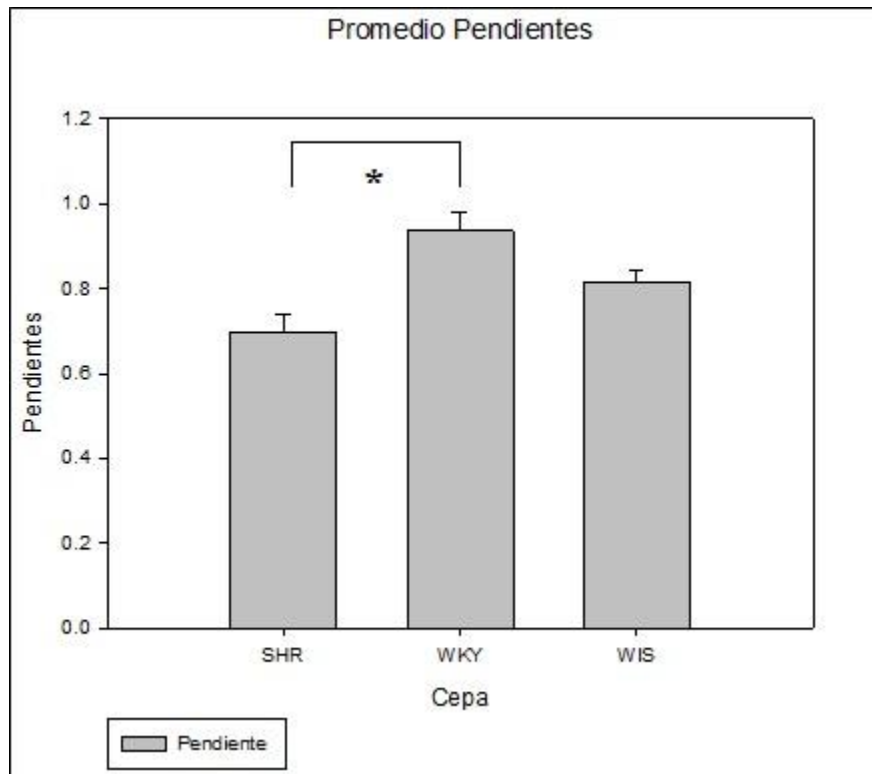
**Figura 2.5.** Datos individuales del logaritmo de la razón de la tasa de respuestas en función del logaritmo de la razón de la probabilidad relativa de reforzamiento, se observan 8 gráficas correspondientes a cada rata SHR, la línea de ajuste ilustra la igualación perfecta.



**Figura 2.6.** Datos individuales del logaritmo de la razón de la tasa de respuestas en función del logaritmo de la razón de la probabilidad relativa de reforzamiento, se observan 8 gráficas correspondientes a cada rata WKY, la línea de ajuste ilustra la igualación perfecta.



**Figura 5.7.** Datos individuales del logaritmo de la razón de la tasa de respuestas en función del logaritmo de la razón de la probabilidad relativa de reforzamiento, se observan 8 gráficas correspondientes a cada rata Wistar. La línea de ajuste ilustra la igualación perfecta.



**Figura 2.8** Promedio de las pendientes para cada cepa. Las diferencias significativas están indicadas con un asterisco (\* $p < 0.05$ ).

En la figura 2.5. Observamos por las pendientes que todos los sujetos subigualan (pendiente menor a 1), lo que significa una menor sensibilidad al cambio en la frecuencia del reforzamiento. En la figura 2.6, nos percatamos que las pendientes de las ratas WKY se acercan más a la igualdad predicha por la ley de igualdad. En la figura 2.7, todos los sujetos subigualan, sin embargo, los valores de las pendientes son mayores que los de las SHR, (ver tabla 2.2).

Se sometió a los valores de las pendientes a un análisis de varianza (ANOVA), este corroboró las diferencias entre los grupos,  $F(2,21) = 9.8$   $p < 0.005$ , posteriormente se realizó un análisis post hoc (Tukey) que mostró que existen diferencias en las pendientes



entre las ratas SHR y las WKY, mientras que no hubo diferencias entre las WKY y las WIS y tampoco entre las SHR y las WIS.

Tabla 2.2 se muestran, la pendiente, el intercepto y la varianza explicada, estas se obtuvieron por medio de una regresión lineal de los datos de cada sujeto.

**Tabla 2.2. Pendiente, intercepto y varianza explicada, para los 24 sujetos.**

<b>Sujeto</b>	<b>Pendiente</b>	<b>Intercepto</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
A1 SHR	0.79	0.1552	0.98
A2 SHR	0.73	0.0486	0.99
A3 SHR	0.7814	0.206	0.95
A4 SHR	0.788	0.146	0.98
A5 SHR	0.756	0.015	0.99
A6 SHR	0.54	0.127	0.92
A7 SHR	0.494	0.201	0.96
A8 SHR	0.699	0.119	0.98
Promedio	0.6973	0.127225	0.96875
<b>Sujeto</b>	<b>Pendiente</b>	<b>Intercepto</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
N1 WKY	1.037	0.048	0.97
N2 WKY	0.658	0.135	0.98
N3 WKY	0.915	0.096	0.98
N4 WKY	1.007	0.028	0.99
N5 WKY	1.003	0.088	0.99
N6 WKY	0.96	0.108	0.98
N7 WKY	1.017	0.064	0.98
N8 WKY	0.889	0.115	0.97
Promedio	0.93575	0.08525	0.98
<b>Sujeto</b>	<b>Pendiente</b>	<b>Intercepto</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
R1 WIS	0.87	0.008	0.96
R2 WIS	0.89	0.093	0.94
R3 WIS	0.902	0.095	0.98
R4 WIS	0.729	0.278	0.99
R5 WIS	0.772	0.099	0.92
R6 WIS	0.699	0.006	0.94
R7 WIS	0.864	0.119	0.98
R8 WIS	0.799	0.041	0.99
<b>Promedio</b>	<b>0.815625</b>	<b>0.092375</b>	<b>0.9625</b>

### **Experimento 3. Reforzamiento Diferencial de Tasas Bajas (DRL)**

Este programa es comúnmente utilizado en estudios de estimación temporal así como también para el estudio de la inhibición de respuestas (indicador de impulsividad), e hiperactividad, en diferentes investigaciones se ha reportado que las ratas SHR presentan incapacidad para inhibir sus respuestas, esto en comparación con otras cepas de ratas, es por eso que es importante agregar esta tarea al trabajo ya que puede revelar más información sobre nuestro grupo experimental.

#### **Procedimiento**

Se utilizaron las mismas 24 ratas, 8 SHR, 8 WKY y 8 WIS que en los experimentos anteriores. Los sujetos se dividieron en 3 grupos y la distribución de las cajas fueron los mismos que se utilizaron para los experimentos anteriores.

Durante el experimento la luz general de la caja operante, la luz blanca de la palanca izquierda y la palanca izquierda se encontraban disponibles, en esté, la respuesta de palanqueo del sujeto era reforzada únicamente si ocurría 10 segundos después de la última respuesta registrada, o el inicio de la sesión o la entrega del reforzador. Si el sujeto realizaba una respuesta antes de que los 10 segundos transcurrieran, el contador del tiempo entre respuestas (TER) se reiniciaba y el sujeto debería de esperar 10 segundos más para que el reforzador estuviera disponible. Cada sesión tenía una duración de 30 minutos o 100 reforzadores, lo que ocurriera primero.

Este experimento tuvo una duración de 20 sesiones, durante las cuales se analizaban diariamente los datos, observando cómo el patrón de respuestas iba cambiando de sesión a sesión.

### **Análisis de datos.**

Para el análisis de este experimento se tomaron en cuenta los siguientes datos; respuestas totales, número total de reforzadores, el tiempo entre respuestas (TER), así como la mediana y el promedio de TER, todo esto se analizó por sesión. Así como también se evaluó la eficiencia de los animales en cada sesión; dividiendo el número total de reforzadores por sesión entre el número total de respuestas dadas, multiplicado por 100.

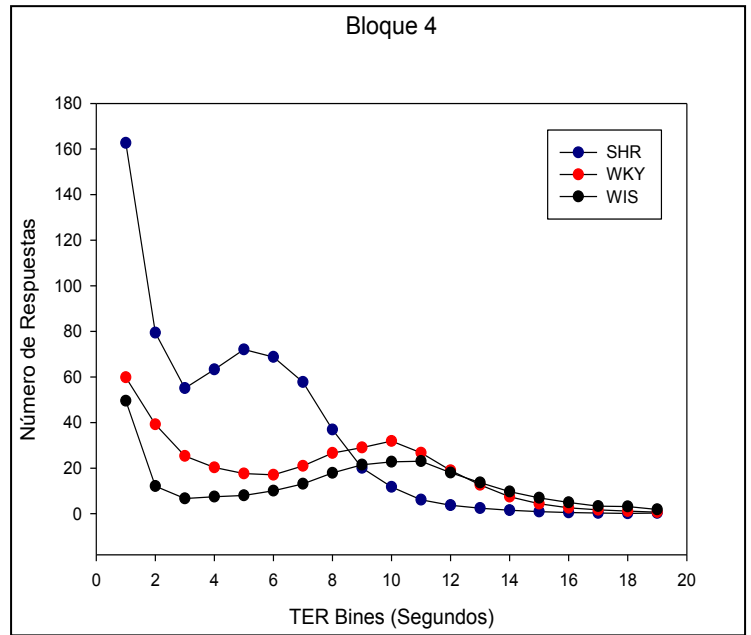
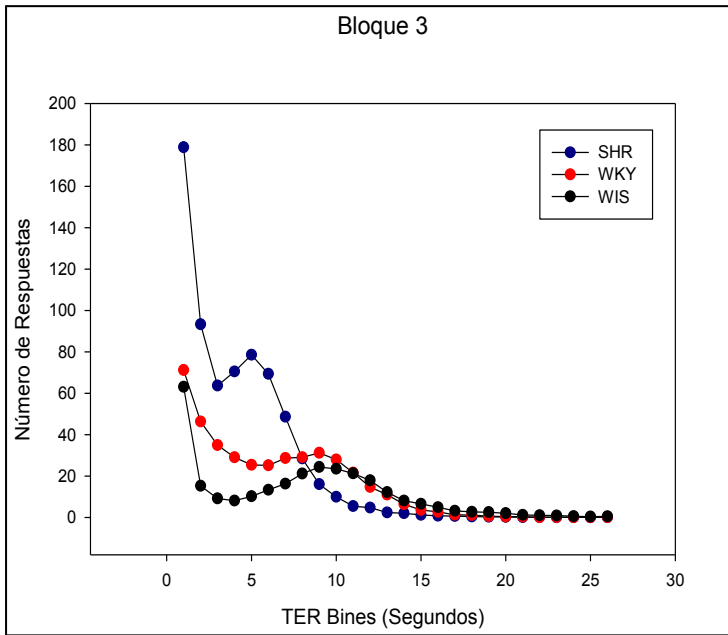
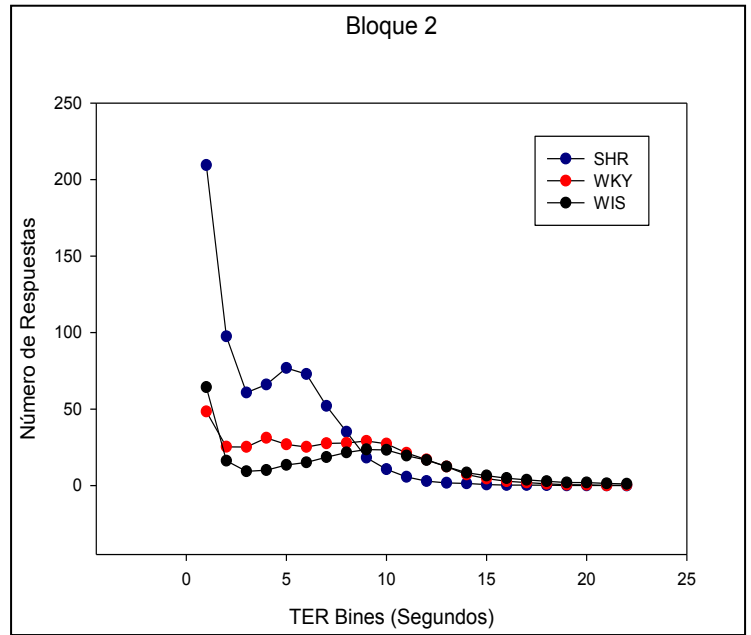
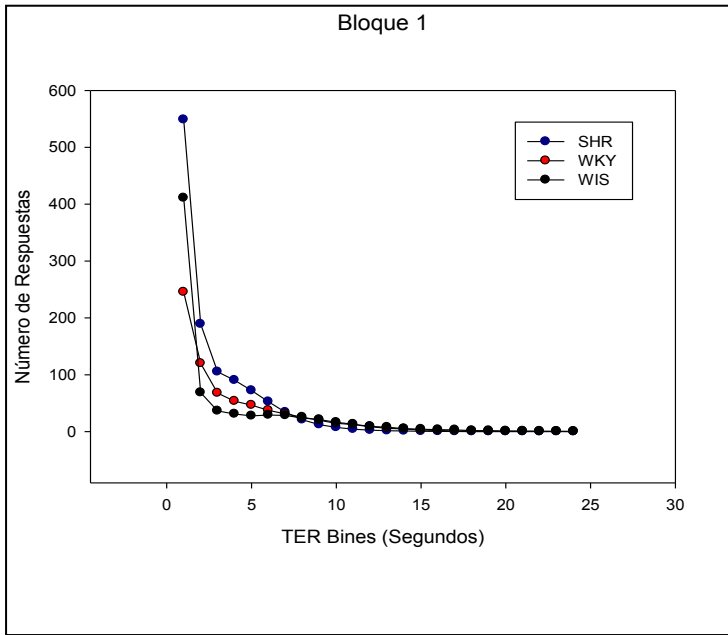
Se realizó una distribución de las 20 sesiones, dividiéndolas en 4 bloques de 5 sesiones cada uno, lo que nos permitió ilustrar de mejor forma el cambio en el patrón de las respuestas durante el experimento.

### **Resultados.**

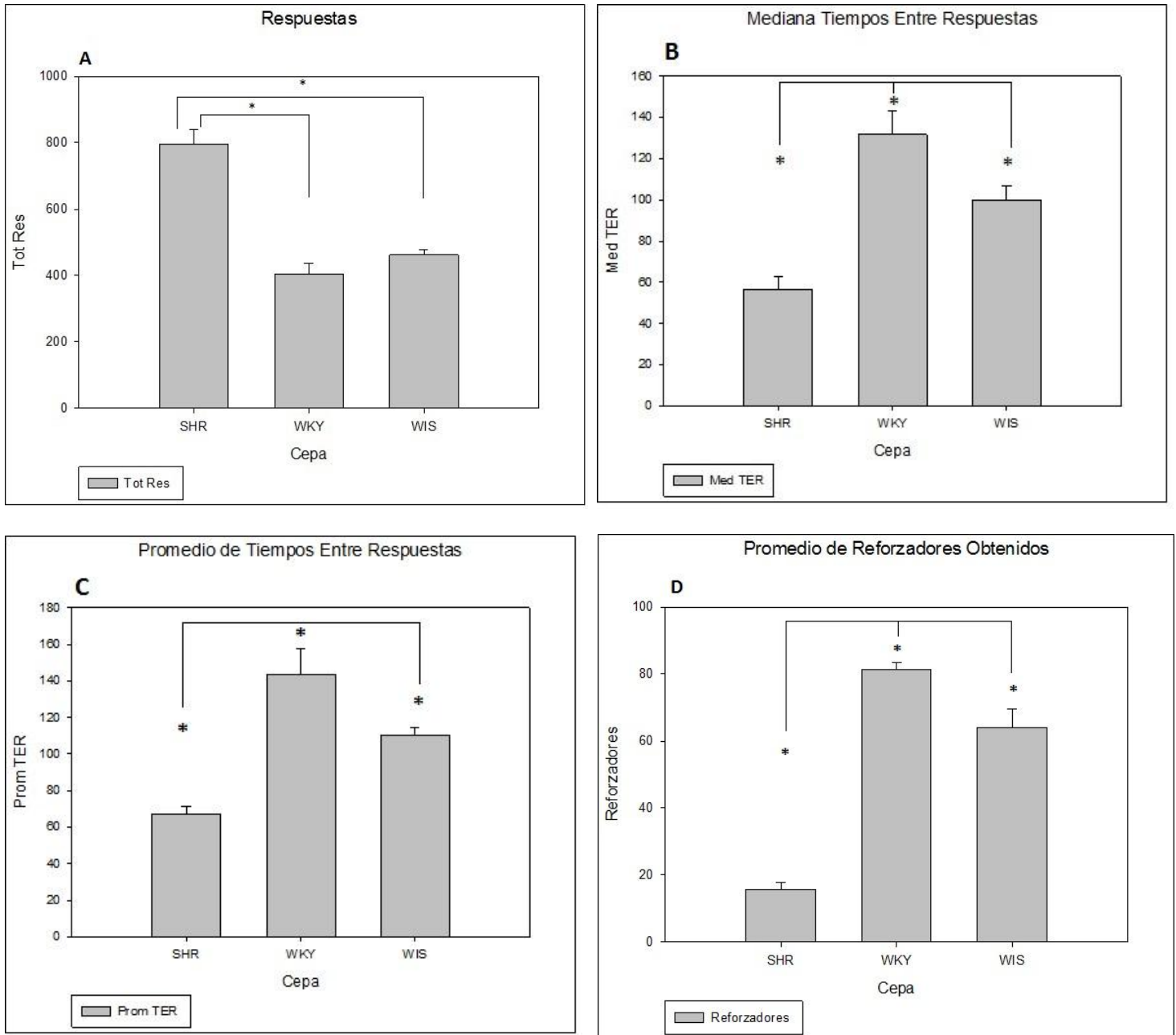
En la figura 3.1 observamos la distribución de tiempos entre respuestas de las 20 sesiones en cuatro bloques. Podemos ver que a lo largo de los bloques de sesiones, las respuestas antes del bin 10 (10 segundos) van disminuyendo y que en general se agrupan cerca de éste, también podemos observar que las SHR presentan un mayor número de respuestas antes de los 10 segundos, que disminuyen conforme avanzan las sesiones, pero en menor grado comparado con los grupos controles.

En la figura 3.2. Se muestran la mediana de TER, así como el promedio, también observamos el promedio del número total de respuestas y de los reforzadores obtenidos. Estas variables se analizaron por medio de un análisis de varianza, encontrando diferencias significativas; para el total de respuestas (Gráfica A), se observan diferencias significativas,  $F(2,21)= 39.9$ ,  $p < 0.005$ , el análisis post hoc demostró que estas diferencias se dieron únicamente entre las SHR y las WKY y entre las SHR y WIS, para la mediana de

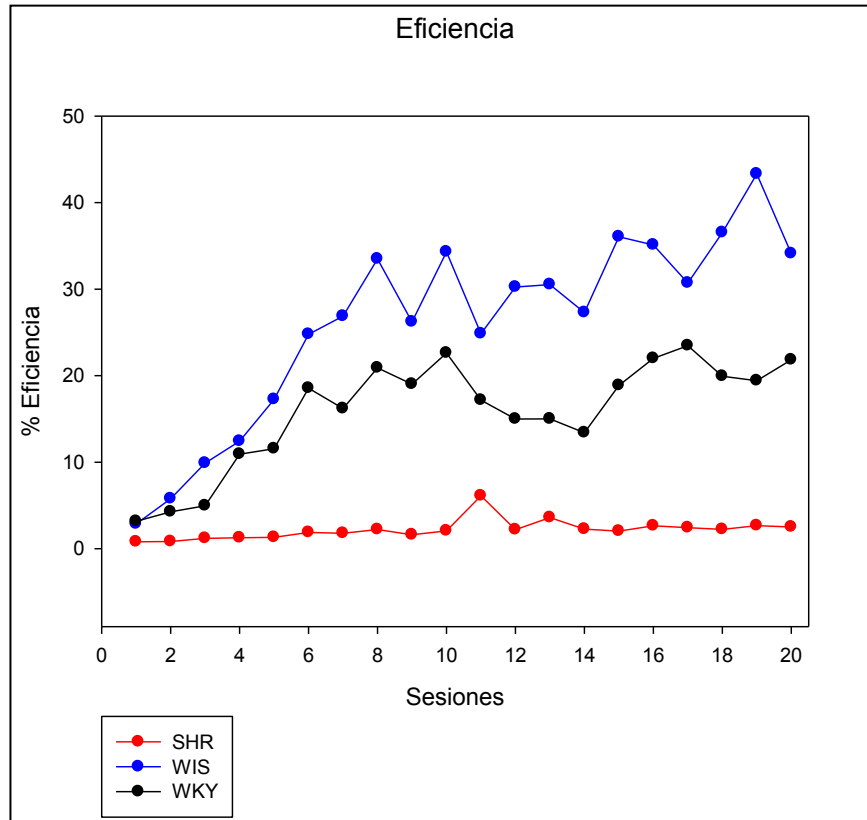
TER (Gráfica B), también se encontraron diferencias significativas  $F(2,21) = 20.4$   $p < 0.005$ , la prueba post hoc demostró que estas diferencias se presentan en los 3 grupos, la variable promedio de TER (Gráfica C), se muestran diferencias significativas  $F(2,21) = 18.6$   $p < 0.005$ , estas también se dieron entre los 3 grupos, mientras que para los reforzadores obtenidos (Gráfica D) también se encontraron diferencias significativas,  $F(2,21) = 88.7$   $p < 0.005$ , siendo estas entre los 3 grupos.



**Figura 3.1.** Se muestran los 4 bloques de 5 sesiones, podemos observar el cambio en la distribución de las respuestas a lo largo de las 20 sesiones.



**Figura 3.2.** Se muestran el número total de respuestas (A), la mediana de TER (B), el promedio de TER (C), y el promedio de los reforzadores obtenidos (D). Las diferencias significativas entre las tres cepas se han marcado con un asterisco ( $*p < 0.005$ )



**Figura 3.3** Promedio de la eficiencia a lo largo de las 20 sesiones por cepa

La figura 3.3 muestra el promedio de la eficiencia por grupo en las 20 sesiones. Se puede observar que las ratas SHR tienen un menor porcentaje de eficiencia, por lo que se podría decir que trabajaron más y recibieron un menor número de reforzadores, comparado con los dos grupos control.

## **Discusión**

En este trabajo se realizaron tres experimentos diferentes cada uno con un objetivo en concreto, que nos arrojaron información sobre la conducta de las ratas SHR y las diferencias con los dos grupos control, las ratas WKY y WIS.

En primer lugar se utilizó el procedimiento 5 CSRTT, que evalúa aspectos atencionales, mediante breves flashes de luz y en el que buscábamos diferencias entre nuestros 3 grupos, en particular en nuestro grupo experimental, las ratas SHR, esperaba observar un desempeño deficiente comparado con los otros dos grupos, sin embargo los resultados mostraron lo contrario a lo esperado, las ratas SHR aprendieron la tarea más rápido y en general se desempeñaron mejor que las ratas WKY y mucho mejor que las WIS.

Como se pudo observar en los resultados el desempeño de nuestro grupo experimental, en general fue bueno, sobre todo comparado con uno de nuestros grupos control (WIS), esto durante la línea base, sin embargo en los retos no se desempeñaron de la misma forma e incluso en algunos fue peor comparado con la de los grupos controles, esto podría ser debido a que los retos solo se les presentaron una vez en todo el experimento, por lo que no existió práctica como en las condiciones normales de este (línea base).

Los datos encontrados en el experimento 1, sugieren que las ratas SHR, no son un buen modelo para el estudio del TDAH, ya que comparando los datos con los dos grupos control tuvieron un mejor desempeño, en variables como exactitud (un porcentaje mayor), omisiones, perseveraciones y respuestas prematuras (menor número). Recordemos



que en estas variables se tendrían que haber encontrado déficits por parte de las SHR, comparados con las WKY y las WIS, sin embargo esto no ocurrió. Es por esto que de acuerdo con los resultados encontrados en este experimento, las SHR no parecen ser un buen modelo para el estudio del TDAH, por lo menos no para el déficit de atención.

Este resultado no es atípico Bergh et al.,(2006), utilizaron la tarea 5- CSRTT, para ayudar a validar a la cepa de ratas SHR como modelo animal para el estudio del TDAH, durante este procedimiento ellos utilizaron metilfenidato (fármaco psicoestimulante utilizado como tratamiento para el TDAH) en 3 diferentes concentraciones (0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg and 10 mg/kg), a cada grupo se les administró una cantidad diferente del fármaco y a un grupo le inyectaron salina, de esta forma pudieron observar si la administración de este mejoraba el desempeño de las ratas SHR o si modificaba la conducta, para nosotros era importante observar los resultados de las ratas a las que únicamente les inyectaron la sustancia vehículo, ya que nosotros no aplicamos ningún tipo de fármaco. Al igual que en esta tesis, las ratas SHR no mostraron el peor desempeño, las WIS en cambio fueron las peores, resultado similar al encontrado en este trabajo. Los resultados que obtuvieron les llevaron a concluir que las ratas SHR no son un buen modelo animal para el estudio del TDAH, ya que la efectividad con la que respondieron en la tarea no indica problemas de atención, así como también el bajo número de respuestas prematuras que presentaron, no muestra hiperactividad ni impulsividad y por último el fármaco no ayudo a incrementar la atención en las ratas SHR, ni se observó que este produjera una modificación conductual, en el artículo argumentan que probablemente el que no se encontrará impulsividad en las ratas SHR se puede deber a que no se castigó las respuestas anticipadas con un tiempo fuera, también podría ser que la impulsividad medida por la tarea 5-CSRTT no sea igual a

la que se mide con otro tipo de tareas, como por ejemplo el procedimiento DRL, (Experimento 3), que ellos también utilizaron.

En otro experimento realizado con el procedimiento 5-CSRTT con ratas SHR, Dommett (2014), administró a las ratas metilfenidato y atomoxetina, para observar que efectos tienen estos fármacos sobre la conducta de las ratas espontáneamente hipertensas. En esta investigación utilizaron únicamente ratas SHR, pues su objetivo era comparar el efecto del fármaco, no obstante los datos de los animales a los que no les suministró el fármaco, nos proporcionó otra fuente de comparación, estos animales no mostraron deficiencias al realizar la tarea, mostraron una gran cantidad de respuestas correctas, así como un número pequeño de omisiones, de respuestas prematuras y de perseveraciones, lo que concuerda a lo observado en el presente trabajo. Se concluye que las SHR pueden ser entrenadas en versión estándar de la tarea (misma aplicada en este trabajo), que dosis pequeñas de metilfenidato afectan la atención sin embargo no producen ningún efecto en la impulsividad y debido a que la administración de atomoxetina no presentó efecto alguno, se argumenta que el modelo animal carece de validez predictiva, aunque se menciona que puede deberse a que la muestra final fue muy pequeña (8 ratas).

Los datos encontrados en experimentos anteriores son similares a los encontrados en este trabajo y en general la conclusión es la misma, las ratas SHR no parecen ser un buen modelo animal para el estudio del TDAH, en contraste con la investigación de van den Bergh et al.,(2006) mencionada anteriormente, en este experimento las ratas SHR aprendieron la tarea y avanzaron de etapa a etapa con más rapidez que los dos grupos control, también debemos mencionar que en este trabajo no se intentó probar ningún fármaco sino la validez del modelo animal y la comparación con dos

cepas diferentes de ratas. Creemos que aunque en general parece que el procedimiento 5-CSRTT, nos arroja información desfavorable acerca del modelo para el estudio del trastorno, no se han reportado muchos artículos utilizando esta tarea y la cepa SHR, por lo que sería importante que se realizaran más experimentos con un método controlado y que sea casi idéntico para poder hacer comparaciones.

En un tema relacionado pero independiente, diferentes investigadores proponen que los patrones conductuales de los niños con TDAH, se deben a que no tienen la misma sensibilidad a la consecuencia de sus actos, que los niños sin el trastorno (Barkley, 1988; Haenlein & Caul, 1987, Quay, 1987, citados por Kollins et al., 1997). Asimismo se dice que los niños con TDAH son menos sensibles al reforzamiento, por lo que para controlar o modificar la conducta de estos, el reforzador deberá de ser más grande. (Haenlein & Caul, 1987). Por su parte Barkley argumenta que los niños que padecen el trastorno carecen de un buen control de estímulos, así como también tienen problemas con el seguimiento de reglas y de educación. (Barkley, 1988). En general la conducta de las personas con el trastorno no es óptima, pues es común que trabajen de más para conseguir los reforzadores o que obtengan una menor cantidad, lo que podría indicar que son menos sensibles a las consecuencias de su conducta.

Durante el segundo experimento de este trabajo, se evaluó la sensibilidad al cambio en la frecuencia del reforzador, realizando una comparación entre cepas, poniendo a prueba al grupo experimental y su sensibilidad a la relación, entre la respuesta dada y el reforzador obtenido.

Los patrones de respuesta observados en las diferentes condiciones del experimento, mostraron que los animales fueron sensibles a los cambios realizados durante cada condición (Figura 2.1). Al realizar una comparación de los promedios de las tasas de respuestas para cada cepa, se observó un mayor promedio para las ratas SHR, lo que denota hiperactividad, estas diferencias resultaron significativas. Con base a estos resultados y tomando en cuenta que nuestros valores de  $R^2$  resultaron ser arriba de 9, lo que nos indica que el modelo utilizado dejó muy poco por explicar o que casi no existe error, podemos concluir que las ratas SHR fueron menos sensibles a la frecuencia del reforzamiento, que se supone es una de las características de los niños con TDAH, lo que le podría dar al modelo animal validez aparente.

Kollins et al. (1997) realizaron una investigación en la que compararon a niños con TDAH y a niños normales sin el trastorno, el que tenía como objetivo observar si existían diferencias entre ellos en cuanto a la sensibilidad a las consecuencias en su entorno y probar si la ley de igualación servía para evaluar la conducta en este trastorno clínico, ellos argumentan que con la ley de igualación se puede observar la distribución de respuestas en dos alternativas presentadas al mismo tiempo y que en base a los resultados que obtuvieron medir estas diferencias, podría ayudar a establecer una característica del TDAH. Con la utilización de una computadora, realizaron un programa en el que los niños debían de eliminar (presionando las flechas ubicadas en el teclado) a unos alienígenas que aparecían en la pantalla (uno en cada lado de la pantalla), cada flecha estaba asociada a un Intervalo Variable independiente, que se modificó durante las 5 sesiones que duró el experimento, cada sesión consistió en aproximadamente 12 segmentos, en los que los niños tenían que eliminar aproximadamente a 20 alienígenas y después de esto eran reforzados

con dos minutos de nintendo, lo que significa que mientras más rápido eliminaran a los alienígenas más rápido podían ir a jugar. Los resultados que encontraron muestran que si existen diferencias en los patrones conductuales de los niños que padecen TDAH y los niños que no, encontrando que algunos niños con el trastorno fueron menos sensibles a las modificaciones en cada condición, sin embargo, debido a algunas fallas que describen en su método argumentan que sus resultados no pueden ser concluyentes. Debido a esto, consideramos importante realizar un experimento que tuviera características parecidas y con control experimental, de esta forma nos aseguramos que los datos que obtuvimos, aportan información confiable sobre el modelo.

En el experimento 2 se encontraron diferencias en los patrones de conducta por parte de nuestro grupo experimental; tasas de respuesta más altas, que indican hiperactividad y una menor sensibilidad a los cambios en las condiciones del experimento, resultados similares a los encontrados en niños con TDAH (Kollins et al., 1997).

Dado el resultado negativo en la tarea 5-CSRTT, que cuestiona la impulsividad y el déficit de atención en las ratas SHR, se decidió realizar un tercer experimento que sirviera para explorar otros aspectos relacionados con el déficit de atención, y así asegurar que nuestros sujetos presentan el mismo comportamiento que ha sido reportado en otros estudios. Debido al gran número de experimentos, en donde evalúan a las ratas SHR en la tarea DRL (Reforzamiento Diferencial de Tasas Bajas), se decidió someter a nuestras ratas a esta tarea, ya que en general se ha reportado que las ratas SHR, tienen un desempeño malo en este procedimiento, debido a una deficiencia en el control motor.

Los resultados del experimento 3 (DRL 10 s), muestran en la 6.1 la distribución TER, en cuatro bloques de 5 sesiones, en donde, se observó el agrupamiento de las respuestas antes de los segundo 10 y como a lo largo de las sesiones estas respuestas van disminuyendo por lo menos para los dos grupos control, por su parte el grupo experimental siguieron mostrando una gran cantidad de respuestas antes de los 10 segundos, lo que puede deberse al poco control motor de las ratas SHR, lo que podemos tomar como impulsividad por parte de este modelo animal, esto ha se ha reportado anteriormente en otros trabajos (Gaytán, 2014; Orduña, 2009; Sanabria y Killeen, 2008). También en la figura 3.2, se muestran el número total de respuestas (A), la mediana de TER (B), el promedio de TER (C), y el promedio de los reforzadores obtenidos (D), sobre estos resultados cabe destacar el número total de respuestas, en el que observamos una mayor cantidad para las ratas SHR, comparado con los dos grupos control, estas diferencias resultaron ser significativas, así como también podemos destacar el número de reforzadores obtenidos; en donde observamos que las ratas SHR fueron las que menos reforzadores obtuvieron, una vez más estas diferencias fueron significativas, la comparación entre el promedio total de respuestas y el número total de reforzadores obtenidos, nos indica que nuestro grupo experimental trabajó más y obtuvo una menor cantidad de reforzadores, lo que apoya a la idea de que las ratas SHR son menos sensibles a los reforzadores, ya que su conducta resulta ser no óptima, lo cual fue medido en términos de eficiencia (figura 3.3), en donde, observamos que las ratas WIS resultaron ser las que tuvieron un mayor porcentaje de eficiencia, lo que significa que obtuvieron más reforzadores y realizaron una menor cantidad de respuestas.

Los resultados obtenidos en este experimento apoyan la hipótesis de que las ratas SHR son un buen modelo para el estudio del TDAH, o por lo menos muestran el tipo de impulsividad e hiperactividad típicos del trastorno, así como también replican los resultados obtenidos en investigaciones anteriores utilizando este modelo animal y el procedimiento DRL.

A lo largo de este trabajo se realizaron 3 experimentos en los que en dos de ellos encontramos resultados que pueden indicar que las ratas SHR son un buen modelo para el estudio del TDAH, sin embargo, en nuestro experimento 1, no encontramos indicios de déficit de atención, hiperactividad ni impulsividad en nuestro grupo experimental, por lo que podemos argumentar que el modelo no es bueno para el estudio del déficit de atención, pero si para el estudio de la hiperactividad motora y la sensibilidad al cambio en la frecuencia del reforzamiento (típicos del TDAH).

Concluimos que aunque las ratas SHR no parecen presentar problemas de atención, si son menos sensibles a la variación en la frecuencia del reforzador y presentan una mayor tasa de respuestas (hiperactividad) y presentan una conducta no óptima, pues trabajan más por conseguir la misma cantidad o incluso un menor número de reforzadores. Creemos que se debe de realizar una mayor cantidad de investigaciones con las SHR, para que sea aceptado o rechazado como un buen modelo para el estudio del TDAH, sobre todo con la utilización del procedimiento 5-CSRTT, ya que no se ha reportado en muchas investigaciones, con este modelo animal.

## Referencias

- 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.
- American Psychiatric Association, 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM- IV-TR*, (4th ed.). Washington, DC.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association., y American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM- 5* (5th ed.) Washington, DC.: American Psychiatric Association.
- Archer, T., Danysz, W., Fredriksson, A., Jonsson, G., Luthman, J., Sundstrom, E., y Teiling, A. (1988). Neonatal 6-hydroxydopamine-induced dopamine depletions: motor activity and performance in maze learning. *Pharmacol Biochem Behav*, 31(2), 357-364.
- Arnsten, A. F., Steere, J. C., y Hunt, R D. (1996). The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53:448-55
- Bari, A., Dalley, J. W., y Robbins, T. W. (2008). The application of the 5-choice serial reaction time. *Nature Protocols*, 3(5), 759-767.
- Bari, A., y Robbins, T. W. (2011). Animal Models of ADHD. En A. Bari, y T. W. Robbins, *Molecular and Functional Models in Neuropsychiatry, Current Topics in Behavioral Neurosciences 7* (págs. 149-185 ). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Barkley, R. A. (1988). Attention. In M. G. Tramontana & S. R. Hooper (Eds.), *Assessment issues in child neuropsychology* (pp. 145-176). New York: Plenum.
- Biederman J, Petty CR, Evans M, Small J, Faraone SV (2010) How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Res* 177:299–304
- Baum, W. M. (1974). On two types of deviation from the matching law: bias and undermatching. *J Exp Anal Behav*, 22 (1), 231-242.
- Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al. (1997). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53: 607-16.
- Catania, A. C. (1963). Concurrent performances: a baseline for the study of reinforcement magnitude. *J Exp Anal Behav*, 6, 299-300.
- Chan, E., Mattingley, JB., Huang-Pollock, C., English, T., Hester, R., Vance, A. y Bellgrove, M. (2009). Abnormal spatial asymmetry of selective attention in ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50, 1064–1072.



- Chung, S. H., y Herrnstein, R. J. (1967). Choice and delay reinforcement. *J Exp Anal Behav*, 10(1), 67-74
- Comings, D E. (2001). Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 931: 50-83
- Decker, M. J., Hue, G. E., Caudle, W. M., Miller, G. W., Keating, G. L., y Rye, D. B. (2003). Episodic neonatal hypoxia evokes executive dysfunction and regionally specific alterations in markers of dopamine signaling. [Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Neuroscience*, 117(2), 417-425.
- Dickman, S J. (1990) Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *J Person Soc Psychol* 58:95–102
- Dommett, E. J. (2014). Using the five-choice serial reaction time task to examine the effects of atomoxetine and methylphenidate in the male spontaneously hypertensive rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 124, 196–203.
- Evenden, J. L. (1999). Varieties of Impulsivity . *Psychopharmacology*, 146,348-361 .
- García, L. M. (2006). Los trastornos psicológicos en el niño: etiología, características, diagnóstico y tratamiento. Trillas.
- Gaytán, M. C. (2014). *Sensibilidad a la magnitud en un modelo animal de Déficit de Atención e Hiperactividad*. Licenciatura Universidad Nacional Autónoma de México.
- Haenlein, M., & Caul, W. F. (1987). Attention deficit disorder with hyperactivity: A specific hypothesis of reward dysfunction. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 26, 356-362.
- Kieling Christian., M., Goncalves, R., Tannock, R. y Castellanos, F. X. (2008). Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child Adolesc Psychiatric Clinics of North America*, 17,285 - 307.
- Kieling C, Kieling RR, Rohde LA, Frick PJ, Moffitt T, Nigg JT, Tannock R, y Castellanos, F. X. (2010) The age at onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 167:14–16
- Kieling, R., y Rodhe L (2010). ADHD in Children and Adults: Diagnosis and Prognosis. En C, Standford, Behavioral Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Its Treatment Current Topics in Behavioral Neurosciences 9 (págs. 1-12). Dordrecht Heidelberg London New York: Springer - Verlag Berlin Heidelberg.
- Kollins, S.H., Lane, S. D. y Shapiro, S. K. (1997). Experimental analysis of childhood psychopathology: laboratory matching analysis of the behavior of children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) . *The Psychological Record*, 47 ,25-44 .

- Langley, K., Rice, F., van den Bree M B, et al. (2005). Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder behaviour. *A review. Minerva Pediatr* 57(6):359–71.
- Larimer, M. (2005). Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). 1st. Ed. Nova Science Publishers. Research Developments, *Nova Science Publishers*, 1 st ed 191.
- Levine, E. D., Bushnell, P. J., y Rezvani, A. H. (2011). Attention-Modulating Effects of Cognitive Enhancers. *Pharmacol Biochem Behav*, 99(2): 146–154.
- Mazur, J. E. (1984). Test of an Equivalence Rule for Fixed and Variable Reinforcer Delays. *Journal of Experimental Psychology-Animal Behaviour Processes*, 10(4), 426-436
- Orduña, 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.
- Orduña, V., Valencia L y Bouzas A. (2009). DRL performance of spontaneously hypertensive rats: Dissociation of timing and inhibition of responses. *Behavioural Brain Research*, 201,158–165.
- Polanczyk, G., & Rohde, L. A. (2007). Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry*, 20(4), 386-392.
- Row, B. W., Kheirandish, L., Neville, J. J. y Gozal, D. (2002). Impaired Spatial learning and hyperactivity in developing rats exposed to intermittent hypoxia. *Pediatric Research*, 52(3), 449-453.
- Sadile, A. G. (2000). Multiple evidence of a segmental defect in the anterior forebrain of an animal model of hyperactivity and attention deficit. *Neurosci Biobehav Rev*, 24(1), 161-169
- Sagvolden, T., Russell, V. A., Aase, A., Johansen, E. B., y Farshbaf, M. (2005). Rodent Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Society of Biological Psychiatry*, 57,1239 –1247.
- Sagvolden, T. (2000). 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.
- Sanabria, F. y Killeen, P. (2008). Evidence for impulsivity in the Spontaneously Hypertensive Rat drawn from complementary response-withholding tasks. *Behavioral and Brain Functions*, 4:7.
- Torre, G. d. (2002). El modelo funcional de atención en neuropsicología . *Revista de Psicología General y Aplicada*, (1) 55, 113-121.
- 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*, 86,380–390.