



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

EFFECTO DE LA INDUCCIÓN DE INGESTA TIPO ATRACÓN SOBRE LA MOTIVACIÓN INCENTIVA EN  
RATAS

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:  
WENDY ANDREA ZEPEDA RUIZ

DR. DAVID VELÁZQUEZ MARTÍNEZ  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DR. BENJAMÍN FLORÁN GARDUÑO  
CINVESTAV NORTE  
DR. RODRIGO ERICK ESCARTÍN PÉREZ  
FES IZTACALA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., MARZO 2018



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.

## ÍNDICE

<b>I Resumen</b>	<b>1</b>
<b>II Introducción</b>	<b>2</b>
<b>1 Antecedentes</b>	
<b>1.1 Ingesta tipo atracón</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Motivación</b>	<b>4</b>
<b>1.4 Paradigmas que evalúan la motivación incentiva</b>	<b>9</b>
<b>1.5 Alteraciones en la motivación asociadas a la ingesta tipo atracón</b>	<b>10</b>
<b>2. Justificación</b>	<b>12</b>
<b>3. Experimento 1. Efecto de la inducción de ingesta tipo atracón sobre la motivación incentiva</b>	<b>13</b>
<b>3.1 Hipótesis</b>	<b>13</b>
<b>3.2 Objetivo</b>	<b>14</b>
<b>3.3 Método general</b>	<b>14</b>
<b>3.3.1 Sujetos</b>	<b>14</b>
<b>3.3.2 Aparatos</b>	<b>14</b>
<b>3.3.3 Alimentos</b>	<b>14</b>
<b>3.3.4 Procedimientos</b>	<b>15</b>
<b>3.3.4.1 Entrenamiento en un programa de razón progresiva</b>	<b>15</b>
<b>3.3.4.2 Inducción de ingesta tipo atracón</b>	<b>15</b>
<b>3.3.4.3 Evaluación de los efectos de ingesta tipo atracón en el programa de razón progresiva</b>	<b>16</b>
<b>3.3.5 Análisis de datos</b>	<b>16</b>
<b>3.4. Resultados</b>	<b>17</b>
<b>3.5 Discusión</b>	<b>25</b>
<b>4. Experimento 2. Efecto de la adición de un saborizante en la inducción de ingesta tipo atracón y en el desempeño de un programa de razón progresiva</b>	<b>26</b>
<b>4.1 Hipótesis</b>	<b>27</b>
<b>4.2 Objetivo</b>	<b>27</b>
<b>4.3 Método</b>	<b>27</b>
<b>4.4 Resultados</b>	<b>29</b>

4.5 Discusión	37
5. Experimento 3. Cambios en la sensibilidad al efecto reforzante de la sacarosa	38
5.1 Hipótesis	38
5.2 Objetivo	39
5.3 Método	39
5.4 Resultados	41
5.5 Discusión	54
6. Experimento 4. Influencia de diferentes programas de razón progresiva en la evaluación del desempeño de los sujetos con ingesta tipo atracón	56
6.1 Hipótesis	57
6.2 Objetivo	57
6.3 Método	57
6.4 Resultados	58
6.5 Discusión	67
7. Experimento 5. Evaluación de la sensibilidad del programa de razón progresiva	69
7.1 Hipótesis	70
7.2 Objetivo	71
7.3 Método	71
7.4 Resultados	72
7.5 Discusión	73
8. Discusión y conclusiones generales	74
Referencias bibliográficas	85

## I. Resumen

La ingesta tipo atracón se caracteriza por el sobreconsumo de alimento en períodos breves y normalmente en ausencia de una necesidad energética. En modelos animales se ha reportado que las ratas a las que se ha inducido ingesta tipo atracón muestran un aumento en la motivación para obtener el alimento considerado como sabroso, sin embargo, estos trabajos únicamente han empleado grasa vegetal como alimento palatable por lo que se conoce poco sobre los efectos que tiene la sacarosa en la motivación de sujetos que presentan ingesta tipo atracón. En el presente estudio se indujo ingesta tipo atracón mediante el modelo de acceso limitado a una solución de sacarosa y se evaluó el desempeño de las ratas en un programa de reforzamiento de razón progresiva. Se emplearon 48 ratas macho de la cepa divididas en dos grupos: control y experimental. Ambos grupos tuvieron acceso libre al alimento estándar y al agua además de tener disponible una solución de sacarosa al 10% en dos modalidades, *ad libitum* (grupo control) y limitado (tres veces por semana 2 horas al día, durante cuatro semanas, grupo experimental). Se compararon los puntos de quiebre de los sujetos antes y después del protocolo de acceso limitado a la sacarosa y no se encontraron diferencias en la motivación de los sujetos con acceso limitado ya que los puntos de quiebre obtenidos en ambas fases experimentales fueron semejantes. Posteriormente se realizaron cuatro experimentos cuyos resultados permitieron concluir que el uso de la misma solución de sacarosa en todas las fases experimentales, la sensibilidad de los sujetos a los efectos reforzantes de la sacarosa, el tipo de programa de razón progresiva empleado o la sensibilidad del programa de razón progresiva son factores que no influyeron los resultados obtenidos en el primer experimento por lo que a partir de dichos resultados se concluye que la inducción de ingesta tipo atracón con sacarosa no modificó el desempeño de los sujetos en el programa de razón progresiva.

## 1. Introducción

La prevalencia de obesidad en la población ha aumentado en los últimos años, lo que repercute no sólo en la economía de los países, sino también en la calidad de vida de las personas. La obesidad puede acompañarse de otras enfermedades como el síndrome metabólico, o bien de patologías del comportamiento alimentario como el trastorno por atracón y la bulimia nerviosa.

La ingesta tipo atracón se define como el sobreconsumo de alimento en períodos breves sin que haya una necesidad energética (Corwin et al., 2004). En ratas en las que se han inducido atracones de grasa vegetal, empleando el modelo de acceso limitado (Corwin y Wojnicki, 2006) se ha reportado que alcanzan puntos de quiebre más altos cuando son evaluadas en programas de razón progresiva y reciben como reforzador grasa vegetal. El programa de reforzamiento de razón progresiva es uno de los más empleados para el estudio de la motivación, este programa se caracteriza por el aumento sistemático en el número de respuestas que el sujeto debe emitir para obtener el reforzador (Hodos y Kalman, 1963). El parámetro que se obtiene comúnmente en los programas de razón progresiva es el punto de quiebre, el cual se define como la última razón completada antes de dejar de responder. El punto de quiebre también es un indicador del valor incentivo que los sujetos asignan al reforzador (Valencia-Torres et al., 2014), en ese sentido, puntos de quiebre altos implicarían la asignación de un mayor valor incentivo al reforzador y por lo tanto una mayor motivación para obtenerlo.

Por otro lado, es poco lo que se conoce sobre el efecto que tiene la inducción de atracones con sacarosa sobre la motivación (aún cuando en los episodios de atracones haya un consumo elevado de alimentos con alto contenido en carbohidratos) por lo que el presente estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto que tiene la inducción de ingesta tipo atracón con sacarosa sobre el desempeño de las ratas en un programa de razón progresiva. Además se evaluó la influencia de diferentes factores sobre el desempeño de ratas que presentaban atracones en un programa de razón progresiva, dichos factores fueron: adición de un saborizante a la solución de sacarosa durante la ingesta tipo atracón, sensibilidad de los sujetos ante los efectos reforzantes de la sacarosa, sensibilidad del programa de razón progresiva y el empleo de un programa de razón progresiva aritmética.

## 1. Antecedentes

### 1.1 Ingesta tipo atracón

La ingesta tipo atracón es el síntoma central de distintos trastornos del comportamiento alimentario que se caracteriza por un sobreconsumo de alimento en períodos breves y en ausencia de necesidades energéticas (Corwin, 2004; Berner et al., 2009). En humanos el sobreconsumo de alimento generalmente está acompañado de sentimientos de culpabilidad y pérdida de control sobre lo que se consume (de Zwaan, 2001).

Con la finalidad de estudiar este comportamiento, se han desarrollado diferentes modelos animales, dos de los más empleados, son el de acceso limitado y el de restricción/ re-alimentación. Ambos paradigmas emplean alimentos como sacarosa, aceite de maíz y grasa vegetal, los cuales tienen un alto contenido energético y son considerados sabrosos debido a la preferencia que los sujetos muestran por ellos.

En el paradigma de restricción/re-alimentación (Avena et al., 2006), existen dos grupos, control y experimental. El grupo control tiene acceso *ad libitum* a sacarosa y alimento estándar, mientras que el grupo experimental tiene una privación de doce horas de alimento estándar seguida de 12 horas de acceso libre al alimento palatable (sacarosa) y alimento estándar. En ambos grupos, el acceso a agua es libre durante todo el día. El acceso a alimento palatable se presenta cuatro horas después de haber iniciado la fase oscura del ciclo luz-oscuridad.

En el modelo de acceso limitado (Corwin y Wojnicki, 2006; 2009, Wojnicki et al., 2008) también existen dos grupos, el grupo control tiene acceso libre a agua, alimento estándar y sustancia palatable (sacarosa o grasa vegetal), mientras que el grupo experimental tiene acceso libre a agua y alimento estándar pero el acceso a la dieta palatable es únicamente por dos horas al día cada tercer día. El acceso a alimento palatable se brinda al inicio de la fase oscura del ciclo luz-oscuridad.

Mediante el uso de estos modelos se han reportado alteraciones en la motivación de los sujetos. En el apartado siguiente se realizará una breve revisión sobre la definición de motivación, las estructuras cerebrales implicadas en este proceso y las alteraciones motivacionales identificadas en los sujetos que presentan atracones.

## 1.2 Motivación

La motivación es un concepto que ha evolucionado a través del tiempo y han surgido diferentes teorías para explicarla (Berridge, 2004). En los párrafos siguientes se revisarán brevemente algunas de las definiciones y teorías que han sido propuestas para su caracterización.

En humanos, la motivación ha sido definida como procesos psicológicos que producen activación, dirección y persistencia de acciones voluntarias que están dirigidas a un objetivo (Mitchel 1992). Sin embargo, de forma general, la motivación se define como la disposición interna de los organismos para acercarse a incentivos positivos y alejarse de los negativos (Deckers 2001). Por otro lado, Salamone ha definido a la motivación como “los procesos mediante los cuales el organismo regula la disponibilidad, probabilidad o proximidad del estímulo [reforzante]” (Salamone 1992, pág. 165) o bien los procesos que permiten que a través de la conducta el sujeto regule sus ambientes externo e interno (Salamone 2010).

Las primeras propuestas que surgieron para intentar explicar la motivación consideraron principalmente tres conceptos: homeostasis, instintos y pulsiones (Bolles 1973). Desde una perspectiva homeostática, la motivación era considerada como un proceso que permitía la satisfacción de ciertas necesidades fisiológicas o bien el restablecimiento de parámetros fisiológicos. En ese sentido, la ingesta de alimentos podía explicarse por la necesidad de abastecer de energía los almacenes de corto y largo plazo (Berridge 2004). Respecto a los instintos se consideraba que estos eran conductas no aprendidas que permitían alcanzar diferentes objetivos y que eran la razón por la que el hombre podía ejecutar cualquier conducta, sin embargo, es importante señalar que a pesar del poder explicativo que llegó a tener, el concepto de instinto cayó en desuso dado que empezó a emplearse para cualquier conducta sin importar si esta era innata o aprendida (Bolles, 1973).

Por otro lado, cuando surgió el concepto de pulsión se pensaba que tenía sustento en bases fisiológicas y que al conocer dichos procesos fisiológicos se llegaría a comprender completamente la motivación. Uno de los teóricos más influyentes en este campo fue Hull, quien propuso que el principal efecto de las pulsiones era energizar la conducta, que la reducción de la pulsión es la base del reforzamiento y que sólo existe un tipo de pulsión que puede ser generada por diferentes estímulos. A pesar de dar origen a un gran número de



investigaciones, el término pulsión dejó de ser empleado ya que, entre otras razones, no permitía explicar diferentes tipos de conductas, por ejemplo, cuando los sujetos aprenden una tarea de evitación (Bolles, 1973). En esta tarea se presenta, con cierto tiempo de anticipación, un estímulo (luz o tono) que indica que se aproxima un estímulo aversivo, después de la aparición de la luz o el tono, el sujeto puede realizar una conducta (presionar la palanca) con la finalidad de evitar que se presente dicho estímulo aversivo. Los teóricos de las pulsiones tuvieron dificultades para explicar por qué se mantenía la conducta de evitación y es que una de sus suposiciones era que en este tipo de tareas la descarga eléctrica era el reforzador, pero si el organismo realiza una conducta que permite que esta no se presente, entonces dicha conducta no sería reforzada y por lo tanto se esperaría que la conducta de presionar la palanca se extinguiera; sin embargo, esto no sucede (Bolles, 1973). A partir de estas dificultades, Schoenfeld sugirió que la conducta de evitación puede ser explicada sin recurrir a las pulsiones, lo que señala es que “si el ocurrir de una respuesta operante va seguido de la eliminación o reducción de un estímulo anteriormente asociado con otro estímulo nocivo, se incrementa la fuerza de la respuesta” (Schoenfeld, 1949).

Posteriormente, surgieron las teorías del incentivo, las cuales están basadas en la idea de que los sujetos pueden generar expectativas sobre el reforzamiento, facilitando así la conducta instrumental (Bolles, 1973). Bajo esta perspectiva Bolles propuso que, si se coloca a una rata privada de alimento en un laberinto, la comida reforzará que el organismo trabaje para obtenerla, pero también permitirá que se asigne motivación incentiva a cualquier estímulo que se encuentre temporal o espacialmente cerca de ella, de tal forma que el animal trabajará cada vez que los estímulos asociados a la comida se presentan (Bolles, 1972). Bolles propuso también que lo que se aprende es que ciertos estímulos (S) predicen eventos que son fisiológicamente relevantes ( $S^*$ ), por lo que en una condición de aprendizaje, lo que realmente aprende un sujeto es la expectativa que representa la contingencia  $S-S^*$  y que la probabilidad de que un sujeto emita una respuesta (R), depende de la fuerza de la expectativa  $S-S^*$ , la fuerza la de expectativa de  $R-S^*$  y del valor de  $S^*$ . De esta forma, los incentivos no sólo generan motivación, también le dan dirección, ya que el organismo realiza conductas que le permiten aprovechar al máximo el contacto con el reforzador (Bolles, 1972; Toates, 1981). Retomando la propuesta anterior, Bindra (1974) señaló que “la modificación de la conducta producida por la contingencia aprendida depende de las propiedades motivacionales que adquiere un estímulo inicialmente neutro durante el aprendizaje de dicha

contingencia” (pág. 204); indicando de esta manera que los estímulos asociados con el reforzador son capaces, por sí mismos, de generar conductas de búsqueda y aproximación. Aunque la teoría incentiva tenía un mayor poder explicativo en comparación con las anteriores, existía todavía una discusión sobre la relevancia de los factores externos (ambientales) o factores internos (estados fisiológicos) en la motivación. Sin embargo, Toates (1981) y Jensen y Toates (1993), a partir de la propuesta de Bindra, señalaron que tanto los factores internos como externos afectan el estado motivacional del sujeto.

Finalmente, Berridge et al. (1989; 1996), integraron lo propuesto por Bolles, Bindra y Toates y concluyeron que los sujetos están motivados por expectativas incentivas (expectativas que se aprenden después de haber experimentado una recompensa hedónica), que los estímulos asociados a dicha recompensa evocan el mismo estado motivacional que la recompensa y los estados fisiológicos podrían modificar el impacto hedónico y el valor incentivo de la recompensa o bien magnificar el valor hedónico del estímulo que predice el reforzador (Berridge, 2004). Además de la integración que realizó, Berridge y Valenstein (1991) señalaron que la teoría de motivación incentiva también tiene un componente psicológico, por lo que propusieron *el modelo de saliencia incentiva*. Este modelo señala que la atribución de saliencia incentiva modifica la percepción de los estímulos (Berridge y Valenstein, 1991), ya que les confiere la capacidad de capturar la atención, generar conductas de aproximación y convertirse en objeto de deseo (Berridge, 1996).

Dicha atribución de saliencia es un proceso que consta de tres pasos: a) Activación hedónica por el estímulo incondicionado, b) Aprendizaje asociativo de la correlación entre el estímulo condicionado y el estímulo incondicionado y, c) la atribución de saliencia incentiva al estímulo condicionado o a su representación (Berridge, 1996). Por otra parte, este proceso de atribución implica necesariamente la participación de un sistema nervioso que frecuentemente se encarga de reajustar y atribuir la saliencia a estímulos que inicialmente son neutros (Berridge et al., 1989).

El modelo de saliencia incentiva además de señalar que el placer subjetivo de un reforzador es sólo uno de sus componentes (Berridge et al., 2009), identifica dos elementos clave de la recompensa: el placer sensorial y el desear, los cuales son conocidos comúnmente como gustar y querer (Berridge y Valenstein, 1991; Berridge, 2004). El gustar es el impacto hedónico que tiene la recompensa y hace referencia a un componente sensorial, mientras

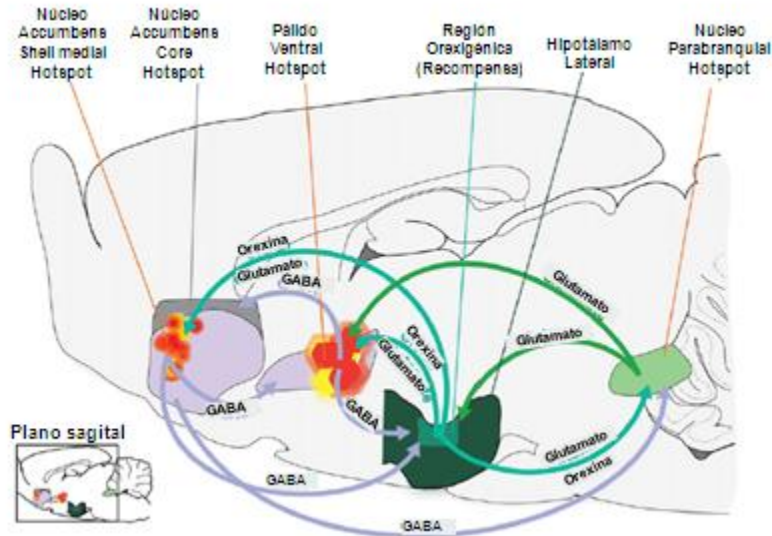
que el querer es el valor incentivo motivacional de la misma recompensa (Berridge 2004). Dado que la comida es uno de los principales reforzadores, Berridge (1996) la ha tomado como base para señalar que es posible discernir entre el placer orosensorial (gustar) y el apetito (querer) que producen los alimentos. En ese sentido, el gustar es el impacto hedónico de los alimentos (Berridge, 2004) mientras que el querer podría ser considerado como motivación incentiva, aquella que genera conductas de aproximación y consumo de los reforzadores (Berridge et al., 2009). El querer está relacionado con el valor incentivo de un estímulo, dicho valor es el que permite que el estímulo capture la atención del organismo y tenga propiedades reforzantes por sí mismo (Berridge, 1996). El querer puede ser innato y mostrarse ante estímulos incondicionados o hacia estímulos que inicialmente eran neutros, pero que después de un aprendizaje asociativo predicen la disponibilidad de un reforzador (Berridge et al., 2009). Por lo tanto, el valor reforzante de los alimentos no sólo recae en el sabor de los mismos (palatabilidad) sino en el componente hedónico que resulta de una integración del sabor, la historia asociativa del organismo y el estado fisiológico (ya que las señales fisiológicas de hambre o saciedad pueden modular el valor incentivo de los estímulos).

Además de la teoría propuesta, el grupo de investigación de Berridge ha contribuido con la identificación de regiones en el sistema nervioso que participan en la atribución de saliencia incentiva, mismas que son conocidas como puntos hedónicos (Berridge et al., 2009; Berridge y Kringelbach, 2008). Los puntos hedónicos se caracterizan porque los mecanismos que generan placer están dispuestos anatómicamente, de forma tal, que al ser estimulados aumenta la sensación de placer. También pueden ser responsables de transferir la información de placer a otras estructuras con la finalidad de guiar la toma de decisiones (Smith et al., 2010).

Se han reportado puntos hedónicos del gustar en núcleo accumbens shell (específicamente en la región dorsal de la porción anterior de dicho núcleo), donde la estimulación de receptores  $\mu$  opioides produce un aumento en la sensación placentera de la sacarosa (Peciña y Berridge, 2005). Además se ha reportado que la administración de anandamida (un endocannabinoide) en núcleo accumbens shell produce un aumento de entre el 130-210% en el número de reacciones orofaciales hedónicas a sacarosa (Mahler et al., 2007).

Para el componente del querer también se han identificado puntos hedónicos los cuales también están ubicados en núcleo accumbens shell medial y regiones caudales (Peciña y Berridge, 2005). El pálido ventral también tiene un punto hedónico en su región posterior, donde la administración local de DAMGO (un agonista opioide) aumentó tanto el consumo de alimento como la duración de las comidas (Smith y Berridge, 2005).

Esquema 1 se muestra la representación de la ubicación de los diferentes puntos hedónicos.



Esquema 1. Conexiones anatómicas de los puntos hedónicos y sus interacciones con otros núcleos del tallo cerebral e hipotálamo lateral. Modificado de Castro y Berridge, 2014.

De las estructuras cerebrales mencionadas previamente, el núcleo accumbens es una de las más importantes ya que forma parte del sistema de recompensa (regula la motivación y está asociado a conductas asociadas a la adicción) y participa en la actividad motora (Heysieattalab et al., 2016). El núcleo accumbens se divide anatómicamente en las regiones shell y core. El núcleo accumbens shell está implicado en la regulación de los efectos reforzantes de las sustancias de abuso (D' Souza 2015) mientras que núcleo accumbens core está más asociado a funciones motoras (Heysieattalab et al., 2016). Las aferencias del núcleo accumbens provienen de los ganglios basales, área ventral tegmental (VTA) y sustancia nigra, así como proyecciones glutamatérgicas de la amígdala, tálamo, hipocampo, corteza prefrontal y prelímbica (Salgado y Kapplitt, 2015). Complementariamente, envía proyecciones eferentes a mesencéfalo y ganglios basales, tálamo, globo pálido y núcleo del lecho de la estría terminal (Salgado y Kapplitt, 2015).

Algunos de los sistemas de neurotransmisión presentes en el núcleo accumbens incluyen al dopaminérgico, al GABAérgico y al glutamatérgico. Respecto al sistema dopaminérgico, el núcleo accumbens shell recibe proyecciones dopaminérgicas del VTA, aunque en el núcleo accumbens core hay una mayor expresión de receptores dopaminérgicos (Salgado y Kapplitt, 2015).

El sistema GABAérgico se encuentra presente en el núcleo accumbens en pequeñas poblaciones de interneuronas GABAérgicas y hay un gran número de neuronas espinosas medianas GABAérgicas eferentes las cuales proyectan al pálido ventral (Heysieattalab et al., 2016; Salgado y Kapplitt, 2015).

Por otra parte, el núcleo accumbens recibe proyecciones glutamatérgicas de corteza prefrontal, amígdala, hipocampo y núcleos talámicos (D'Souza 2015). Además, tanto el glutamato como la dopamina pueden ser co-liberados en núcleo accumbens por neuronas que expresan al transportador vesicular de glutamato tipo 2 (VGLUT2) del área ventral tegmental que proyectan además de esta estructura a la habénula lateral, el pálido ventral y a la amígdala (Hnasko et al., 2012).

### **1.3 Paradigmas que evalúan la motivación incentiva**

Para el estudio de la motivación incentiva en animales de laboratorio, particularmente del valor incentivo que estos asignan a diversos tipos de estímulos, se han empleado diversos paradigmas, algunos de los cuales incluyen la conducta de búsqueda de alimento (*food seeking*), la preferencia condicionada de lugar y programas de reforzamiento como el de razón progresiva. La conducta de búsqueda de alimento surge a partir de la adaptación del paradigma de búsqueda de droga (*drug seeking*). En este paradigma se emplea un programa de reforzamiento de segundo orden en el que los sujetos inicialmente trabajan en un programa de razón fija, después de cubrir el requerimiento de dicho programa, inicia un programa de intervalo fijo y al término de éste los sujetos reciben una cantidad determinada de alimento. En esta tarea se asocia un estímulo (luz, sonido) con la presentación o disponibilidad del alimento (reforzador) y en la fase de evaluación se presenta el estímulo asociado y se registran las respuestas que proporciona el sujeto (Velázquez-Sánchez et al., 2015).

En el modelo de preferencia de lugar, se realiza un registro inicial del compartimento en el que el sujeto permanece un mayor tiempo y este se define como el compartimento preferido (usualmente las ratas prefieren el compartimento oscuro), durante el entrenamiento se asocian los efectos reforzantes de un alimento o sustancia de abuso con el compartimento menos preferido por el sujeto. En el período de evaluación se coloca al sujeto en un compartimento intermedio y lo que se espera es que elija el compartimento que fue asociado con los efectos reforzantes de la sustancia a la que tuvo acceso (Suzuki et al., 2003).

Los programas de razón progresiva también han sido empleados para evaluar modificaciones en el valor incentivo que los sujetos asignan a un reforzador determinado (Olarte-Sánchez et al., 2015). Estos programas de reforzamiento se caracterizan por incrementar el número de respuestas requerido para que los sujetos obtengan el reforzador (Hodos y Kalman, 1963). El principal parámetro obtenido en este programa es el punto de quiebre (*break point*) que se define como la última razón fija que completa el sujeto antes de dejar de responder y es considerado como un índice de la motivación del sujeto o del valor incentivo del reforzador (Valencia-Torres et al., 2014).

#### **1.4 Alteraciones en la motivación asociadas a la ingesta tipo atracón**

Mediante el empleo de los paradigmas conductuales mencionados en el apartado anterior se han identificado cambios en la motivación de las ratas que presentan un sobreconsumo de alimento palatable (grasa vegetal) en períodos breves. Ratas en las que se indujo ingesta tipo atracón alcanzaron puntos de quiebre más altos en un programa de razón progresiva después de la inducción de dicho tipo de ingesta (Wojnicki et al., 2010). Resultados similares fueron obtenidos en un programa concurrente razón fija 1 (RF1)-razón progresiva (RP), donde las ratas que presentaron atracones brindaron un mayor número de respuestas en el programa de razón progresiva en comparación con sujetos que no presentaron ingesta tipo atracón, cabe señalar que en RF1 las ratas recibieron como reforzador alimento estándar mientras que en RP recibieron grasa vegetal, por lo que las ratas con ingesta tipo atracón asignaron un mayor incentivo al alimento empleado durante la inducción de dicho tipo de ingesta (Wojnicki et al., 2006).

En otro estudio se observó que las ratas que tuvieron acceso restringido a una emulsión líquida de crema, azúcar y aceite de maíz (grupo experimental), consumieron mayor volumen

de dicha emulsión en comparación con las ratas que tuvieron acceso libre a dicha sustancia (grupo control), además se observó que el patrón de lengüeteo de las ratas con acceso restringido a la emulsión presentó un mayor número de ráfagas y la duración de las mismas fue mayor en comparación con el grupo control. De acuerdo con los autores, estos resultados indican que las ratas que presentan atracones están más motivadas y perciben a la sustancia más palatable o sabrosa en comparación con el grupo control (Lardeaux et al., 2013).

Además, cuando se indujo ingesta tipo atracón en cajas de condicionamiento operante (con un programa de reforzamiento RF1), se observó que en el paradigma de condicionamiento de preferencia de lugar los sujetos pasaron un mayor tiempo en el compartimento asociado la presencia de pellets de chocolate (alimento palatable o sabroso) y mostraron con mayor frecuencia la conducta de búsqueda de alimento en comparación con el grupo que no presentó conducta tipo atracón (Velázquez-Sánchez et al., 2015).

En el mismo orden de ideas, en un estudio realizado por Oswald et al. (2011), se observó que ratas que tuvieron una preferencia alta por chocolate (clasificados como propensos a ingesta tipo atracón) fueron capaces de atravesar una rejilla electrificada (con una intensidad de hasta 0.60 mA) para obtener el chocolate mientras que las ratas que mostraron una preferencia baja o media por el chocolate (resistentes al desarrollo de conducta tipo atracón) dejaron de atravesar la rejilla cuando la intensidad de los choques eléctricos que recibieron fue de 0.50 mA (Oswald et al., 2011). Velázquez-Sánchez et al. (2015), también reportaron que en un paradigma de castigo condicionado en el que un tono se presentó pareado con choques eléctricos en las patas (produciendo una respuesta de congelamiento, misma que después se presentaba únicamente con el tono) las ratas en las que se indujo conducta tipo atracón no disminuyeron el consumo de alimento palatable en comparación con el grupo control (caracterizado por la ausencia de conducta tipo atracón) ante la presencia del tono. De acuerdo con los autores, lo anterior sugiere una resistencia a las propiedades aversivas de la señal. Estos estudios señalan que las ratas que presentan conducta tipo atracón buscan consumir el alimento percibido como sabroso a pesar de las consecuencias desfavorables que podrían presentarse.

Con base en los estudios descritos y desde la perspectiva de la hipótesis de saliencia incentiva, se ha sugerido que en la ingesta tipo atracón las alteraciones motivacionales se observan principalmente en el componente del querer ya que se asigna un mayor valor

incentivo a los alimentos (Finlayson et al., 2011; Berridge, 2009; Berridge et al., 2010). El aumento en el valor incentivo asignado a los alimentos se ve reflejado en un incremento en la cantidad de trabajo que los sujetos están dispuestos a realizar para tener acceso a ellos.

## **2. Justificación**

Durante los últimos años, ha aumentado la prevalencia de la obesidad en la población mexicana (Barquera et al., 2012) y, entre el 15 y el 20% de las personas obesas, se ha reportado la presencia de atracones (Méndez et al., 2008), lo que repercute negativamente en la calidad de vida de los pacientes y representa un gasto para el sector salud. Para poder crear estrategias terapéuticas que mejoren la calidad de vida de los pacientes o evaluar fármacos que disminuyan la frecuencia y tamaño de los atracones es necesario caracterizar las alteraciones conductuales observadas en la ingesta tipo atracón, particularmente en la motivación que es donde, en humanos, se han reportado las principales alteraciones (Finlayson et al., 2011). Al respecto, cabe señalar que, en ratas también se ha reportado que la inducción de ingesta tipo atracón con grasa vegetal produce cambios en la motivación de los sujetos (Wojnicki et al., 2006; 2010).

A partir de estos hallazgos y considerando que en los episodios de atracones también se consumen alimentos con un alto contenido en azúcares se consideró que era importante caracterizar los efectos de la inducción de ingesta tipo atracón con sacarosa sobre la motivación, empleando un modelo animal. Por lo tanto, en el presente trabajo se evaluó si después de la inducción de ingesta tipo atracón con sacarosa las ratas presentaron cambios en la motivación, particularmente si están dispuestas a emitir un mayor número de respuestas para obtener el reforzador.

El modelo animal que se empleó fue el de acceso limitado que a diferencia de otros modelos como el de restricción-realimentación, reproduce de forma confiable la principal característica de la ingesta tipo atracón que es el sobreconsumo de alimento en períodos breves y en ausencia de un déficit energético (Corwin et al. 2006). En el modelo de restricción-realimentación, las ratas son privadas de alimento por 12 horas antes de tener acceso al alimento sabroso y es posible que la gran cantidad de alimento que consumen esté más asociada a la necesidad de restablecer el balance energético.



Para la evaluación de cambios en la motivación se empleó un programa de razón progresiva exponencial ya que al aumentar el número de respuesta en cada ensayo permite saber cuál es el requerimiento máximo de respuesta que el sujeto está dispuesto a cumplir para obtener un reforzador determinado (Richardson y Roberts, 1996) sin generar cambios en la saciedad del organismo debido a que el número de reforzadores obtenidos se mantiene al mínimo. Adicionalmente, en los estudios en los que se han reportado alteraciones en la motivación se han empleado paradigmas cuyo requerimiento de respuesta es mínimo (por ejemplo, los programas de razón progresiva aritmética) (Wojnicki et al., 2010), lo cual dificulta comprobar si después de la inducción de ingesta tipo atracón el trabajo que los sujetos están dispuestos a realizar para obtener el reforzador es mayor (de acuerdo a lo que se ha reportado previamente).

De acuerdo con lo anterior, el primer experimento fue diseñado, para establecer las condiciones en las que se induce conducta tipo atracón en las ratas con acceso limitado a una solución de sacarosa al 10% y posteriormente determinar si la conducta tipo atracón está asociada al aumento en la motivación por el alimento palatable, evaluando esta con un procedimiento de conducta operante.

### **3. Experimento 1. Efecto de la inducción de ingesta tipo atracón sobre la motivación incentiva.**

#### **3.1 Hipótesis**

La inducción de ingesta tipo atracón modifica la motivación incentiva de los sujetos lo que se vería reflejado en un aumento del número de respuestas que los sujetos emiten para obtener el reforzador sin que el uso de la solución de sacarosa al 10%, el programa de razón progresiva empleado o la sensibilidad a los efectos del reforzador afecten los resultados obtenidos.

#### **3.2 Objetivos**

Evaluar cambios en motivación incentiva asociados a la inducción de ingesta tipo atracón.

### **3.3 Método general**

#### **3.3.1 Sujetos**

En los cinco experimentos reportados en el presente trabajo se utilizaron ratas machos de la cepa Wistar (250-300 g al inicio del experimento). Todos los animales provinieron del bioterio de la Facultad de Psicología, fueron alojados de forma individual en jaulas de policarbonato y resguardados en el propio bioterio de la Facultad bajo condiciones controladas: con un ciclo de luz-oscuridad de 12-12 horas (la luz se encendía a las 7 a.m. y se apagaba a las 7 p.m.), temperatura a  $21 \pm 2$  °C y humedad  $70 \pm 10\%$ . Los sujetos fueron alimentados con alimento estándar (Purina Rat Chow, Brentwood MO), con acceso inicial libre al agua y alimento. El cuidado y manejo de los sujetos se realizó con base en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999.

#### **3.3.2 Aparatos**

Las ratas fueron entrenadas en cajas de condicionamiento operante, de dimensiones 28x22x28 cm (Lafayette, Instruments USA), con dos palancas retráctiles localizadas a 8 cm del piso, una válvula dispensadora de líquidos localizada en medio de ambas palancas, a 5 cm de cada una; las luces estímulo se encontraban 7 cm arriba de cada palanca, en la parte superior contralateral de las cajas se encontraba la luz general. Las cajas estaban ubicadas en compartimentos que amortiguaban el sonido. Adicionalmente, en la habitación en la que se corrieron los experimentos hubo ventiladores que al encenderse generaban ruido blanco. Las sesiones experimentales fueron controladas y reguladas por una interfase (MED Associates, Inc. USA) y una computadora con sistema Windows 98.

El registro de consumo de agua, alimento estándar, sacarosa y el peso corporal se realizó con una báscula electrónica Ohaus™ (Ohaus Corporation, Pine Brook NJ, USA) con capacidad de 800 gramos. Para pesar el fármaco (experimento 5) se empleó una báscula analítica Sartorius™ Handy H110 (Sartorius AG, Göttingen, Alemania).

#### **3.3.3 Alimentos**

Para el entrenamiento en el programa de razón progresiva y la inducción de ingesta tipo atracción se empleó una solución de sacarosa al 10% y una solución de sacarosa al 10% con sabor vainilla (experimento 2). El alimento estándar fue Rodent Laboratory Chow 5001 (PMI

Nutrition International L.L.C, Brentwood, USA) con un contenido mínimo de proteína de 23% y de grasa 4.5% y un contenido máximo de fibra de 6% y de cenizas de 8%.

### **3.3.4 Procedimientos**

En todos los experimentos realizados en el presente trabajo, el entrenamiento en el programa de razón progresiva y la inducción de ingesta tipo atracón fueron realizados como se especifica en los párrafos siguientes. En algunos casos se introdujeron algunas variantes, las cuales serán especificadas en los procedimientos de los experimentos correspondientes.

#### **3.3.4.1 Entrenamiento en un programa de razón progresiva**

Antes de iniciar el entrenamiento en el programa de razón progresiva, las ratas fueron privadas de alimento hasta alcanzar el 85% de su peso corporal en alimentación libre. En las sesiones 1 y 2 las ratas fueron entrenados a presionar la palanca, en esta fase se empleó un programa de reforzamiento de tiempo fijo. En la tercera sesión la mayoría de las ratas presionaron la palanca para obtener el reforzador, las ratas que no aprendieron a presionar la palanca fueron entrenadas a hacerlo a través de aproximaciones sucesivas.

Una vez que las ratas aprendieron a presionar la palanca, fueron expuestas durante 12 sesiones a programas de reforzamiento de razón fija (1, 3, 5, 8, 10) los cuales se presentaron de forma creciente. Después del programa de razón fija 10, se inició el entrenamiento en el programa de razón progresiva. El programa de razón progresiva estuvo basado en una progresión exponencial (1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 32, 40) derivada de la fórmula  $(5 \times e^{0.2n}) - 5$  redondeada a la integral más cercana, donde n es la posición en la secuencia de las razones (Roberts et al., 1992; Bradshaw y Killeen, 2012). Las sesiones de entrenamiento y evaluación se corrieron a la misma hora para todos los grupos, entre las 12 y las 4 p.m. en la fase de luz del ciclo luz-oscuridad, siete días a la semana. Las sesiones tuvieron una duración de 45 minutos. La conducta se consideró estable cuando hubo una variabilidad en los puntos de quiebre obtenidos no mayor al 15% por arriba y por debajo de la media.

#### **3.3.4.2 Inducción de ingesta tipo atracón**

Las ratas fueron asignadas a dos grupos control y experimental, con base en los puntos de quiebre obtenidos durante el entrenamiento. Las ratas del grupo control tuvieron acceso libre a agua, alimento estándar y sacarosa al 10% 24 horas al día, 7 días a la semana. Los sujetos

del grupo experimental tuvieron acceso libre a agua y alimento estándar (24 horas al día, 7 días a la semana) y a la sacarosa 2 horas al día, 3 días a la semana, durante las primeras dos horas de la fase oscura del ciclo luz-oscuridad, por 4 semanas.

Todos los días se registró el consumo de agua, alimento estándar, sacarosa (en el grupo experimental sólo los días que tuvo acceso a esta sustancia) y peso corporal de 2 y 24 horas. El criterio del establecimiento de ingesta tipo atracón fue que el consumo de sacarosa (expresado en mililitros) del grupo experimental fuese significativamente mayor que el del grupo control por más de dos semanas (Corwin y Wojnicki, 2006).

### 3.3.4.3 Evaluación de los efectos de ingesta tipo atracón en el programa de razón progresiva

Posterior a la inducción de ingesta tipo atracón, los sujetos fueron expuestos nuevamente a un programa de razón progresiva durante 30 sesiones para evaluar el efecto de inducción de la ingesta tipo atracón sobre su desempeño en este programa.

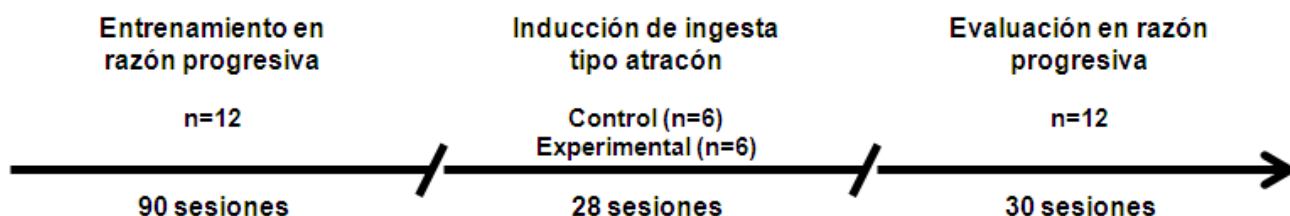


Fig. 1. Esquema del procedimiento general.

### 3.3.5 Análisis de datos

Los datos de la inducción de ingesta tipo atracón que se emplearon para el análisis estadístico en todos los experimentos fueron los obtenidos durante dos horas los días en los que las ratas tuvieron acceso a la sacarosa. Para el peso corporal se empleó el peso correspondiente a las 24 horas los días en los que los sujetos del grupo experimental tuvieron acceso a sacarosa. Para el cálculo del consumo de kilocalorías, se consideró para sacarosa un valor de 4 kcal/g y para el alimento estándar 3.3 kcal/g.

En todos los experimentos se empleó un ANOVA de dos vías (grupos x sesión) con medidas repetidas en uno de los factores (sesión) para analizar los datos de la inducción de ingesta tipo atracón. La comparación del punto de quiebre antes y después de la inducción de

ingesta tipo atracón también se analizó con un ANOVA de dos vías (grupos x fase) con medidas repetidas en uno de los factores (fase). En caso de diferencias estadísticamente significativas y para comparaciones posteriores se empleó una prueba de comparación múltiple de Bonferroni. El nivel de significancia estadística fue establecido con un  $\alpha$  de 0.05.

### 3.4 Resultados

#### Entrenamiento en el programa de reforzamiento de razón progresiva exponencial

Los sujetos fueron entrenados en el programa de razón progresiva hasta que alcanzaron estabilidad conductual de la respuesta, la cual se definió como una variabilidad no mayor al 15% en el punto de quiebre durante las últimas treinta sesiones (Fig. 2). Se requirieron en promedio 90 sesiones para alcanzar estabilidad conductual.

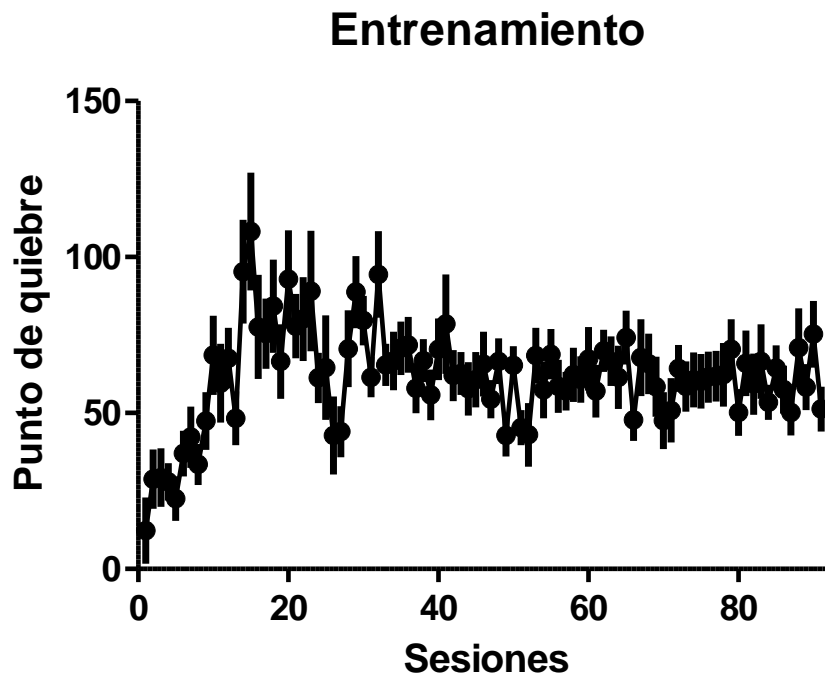


Fig. 2. Promedio de los puntos de quiebre obtenidos por los sujetos (n=6) durante las sesiones de entrenamiento. Media  $\pm$  EEM.

## Inducción de ingesta tipo atracón

### Ingesta de sacarosa

Las ratas del grupo experimental ( $n=6$ ) tuvieron un mayor consumo de sacarosa durante las dos horas de acceso en comparación con el grupo control ( $n=6$ ) (factor grupo,  $F_{[1,10]}= 48.73$ ,  $p=0.01$ ). Además las ratas del grupo control disminuyeron su consumo de sacarosa durante las últimas dos sesiones en comparación con la primera sesión (factor sesión,  $F_{[12,120]}= 18.958$ ,  $p=0.01$ ) (Fig. 3).

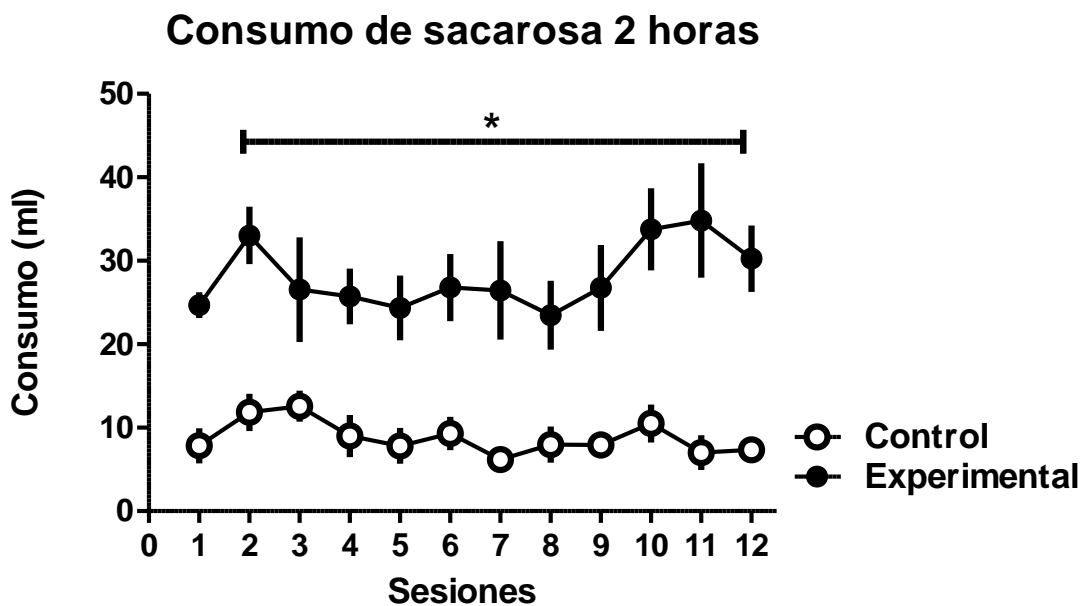


Fig. 3. Consumo de sacarosa al 10% (ml) durante dos horas de acceso al día en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). La barra horizontal denota diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. \*  $p<0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## Ingesta de alimento

A lo largo de la manipulación, el consumo de alimento estándar disminuyó en ambos grupos (factor sesión,  $F_{[11,110]} = 3.640$ ,  $p = 0.01$ ). Durante las dos sesiones previas a la última sesión, el consumo de alimento del grupo experimental fue mayor en comparación con el grupo control (Bonferroni,  $p < 0.05$ ) (Fig. 4).

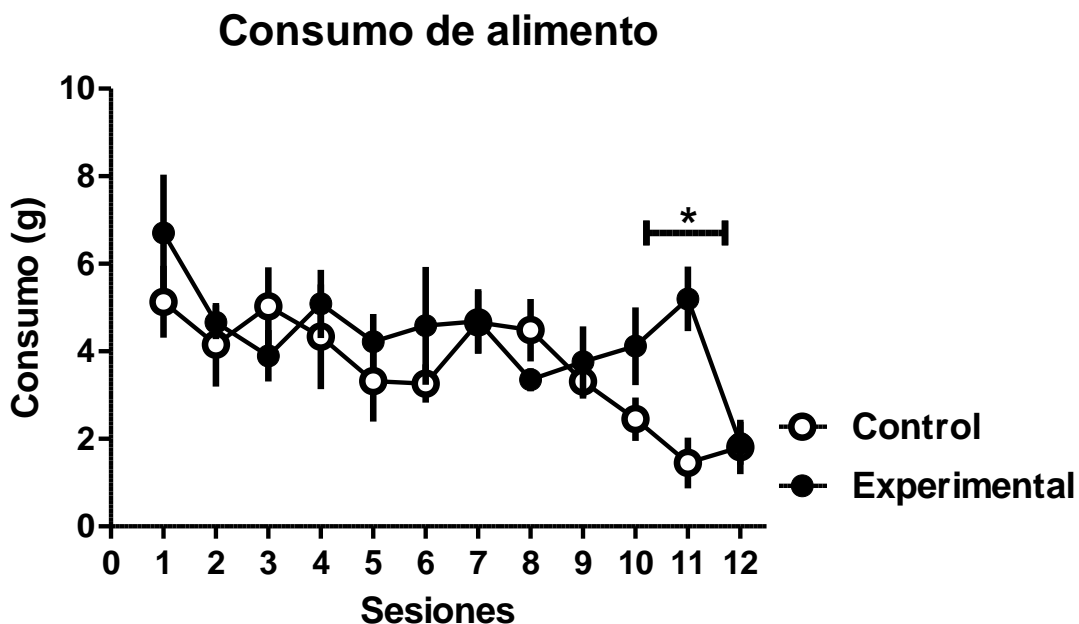


Fig. 4. Consumo de alimento durante dos horas de acceso al día en distintas sesiones. Datos expresados en términos de media  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). La barra horizontal denota diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. \*  $p < 0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## Ingesta de agua

Aunque el consumo de agua no difirió significativamente entre los grupos, (factor grupo,  $F_{1,10} = 3.56$ ,  $p = 0.089$ ), al analizar el consumo de ambos grupos por sesión, se observó que, en las últimas 6 sesiones, el consumo de agua del grupo experimental fue mayor en comparación con el grupo control (Bonferroni,  $p < 0.05$ ) (Fig. 5).

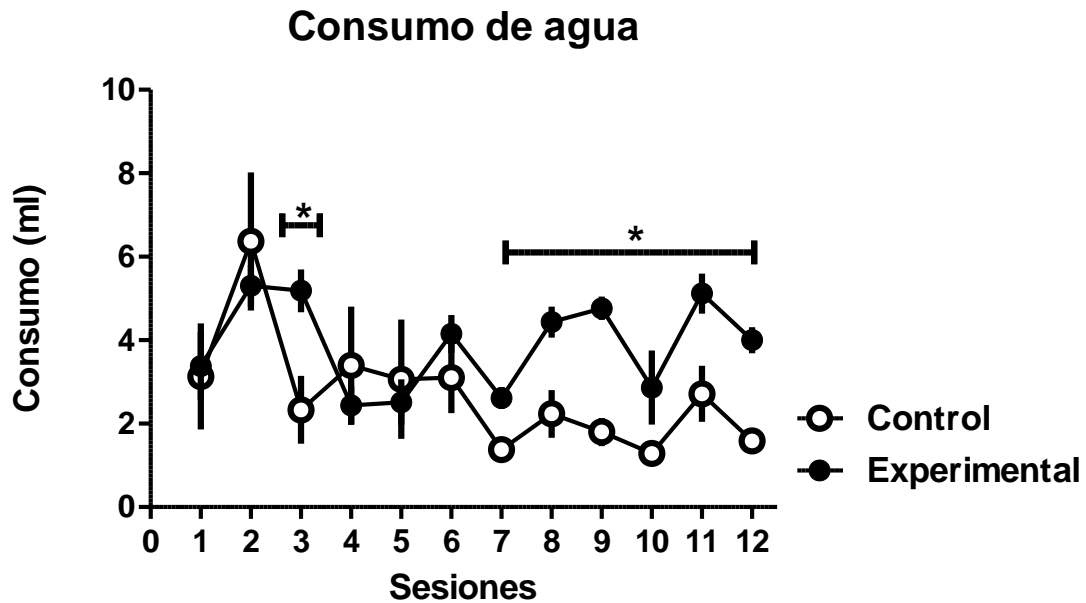


Fig. 5. Consumo de agua durante 2 horas de acceso al día en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). Las barras horizontales denotan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. \*  $p < 0.05$  (post hoc de Bonferroni).



## Peso corporal

El peso corporal de las ratas de ambos grupos aumentó conforme transcurrieron las sesiones (factor sesión,  $F_{[11,110]} = 51.432$ ,  $p=0.01$ ), sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $F_{[1,10]} = 1.10$ ,  $p=0.319$ ) (Fig. 6).

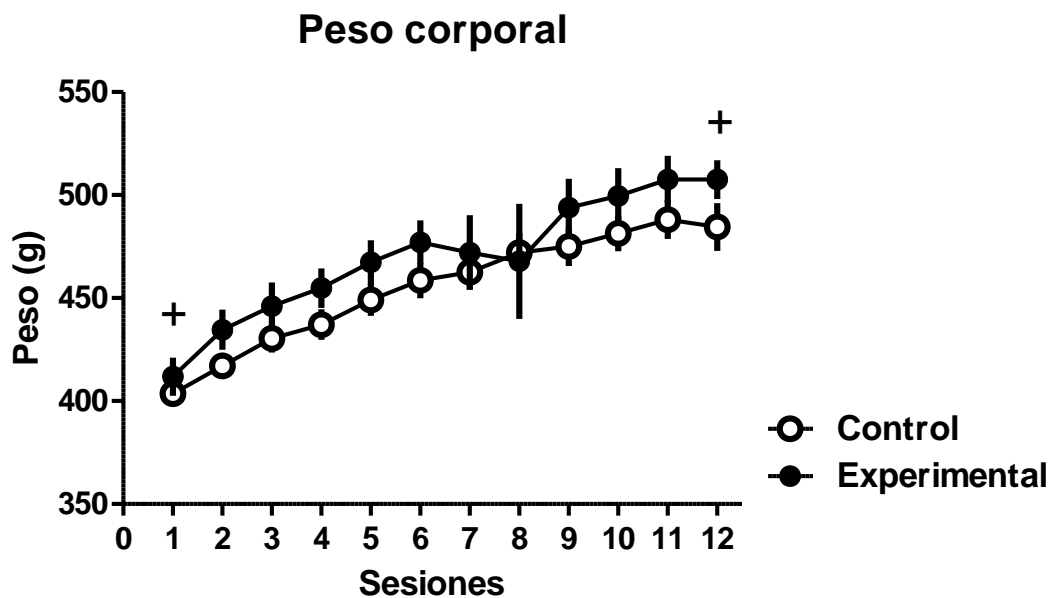


Fig. 6. Peso corporal de los sujetos de ambos grupos en diferentes sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). + indica diferencias significativas entre la primera y la última sesión,  $p < 0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## Consumo de sacarosa en kilocalorías (kcal)

El grupo con acceso limitado a la solución endulzada consumió significativamente más kilocalorías provenientes de la sacarosa que el grupo control en todas las sesiones (factor grupo,  $F_{[1,10]}= 43.635$ ,  $p=0.01$ ) (Fig. 7).

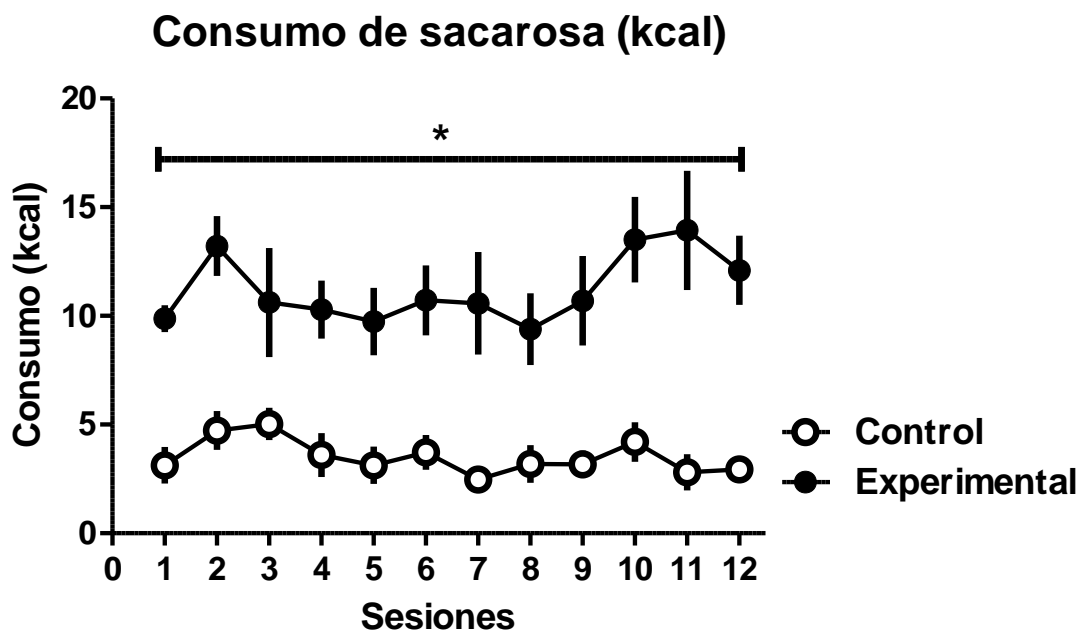


Fig. 7. Consumo de sacarosa (expresado en kilocalorías) durante dos horas de acceso al día en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). La barra horizontal denota diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. \*  $p<0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## Consumo de alimento en kilocalorías (kcal)

En el transcurso de las sesiones ambos grupos disminuyeron progresivamente su consumo energético (factor sesión,  $F_{[11,110]} = 3.640$ ,  $p=0.01$ ), aunque en la penúltima sesión esta disminución fue mayor en el grupo control en comparación con el grupo experimental (Bonferroni,  $p < 0.05$ ) (Fig. 8).

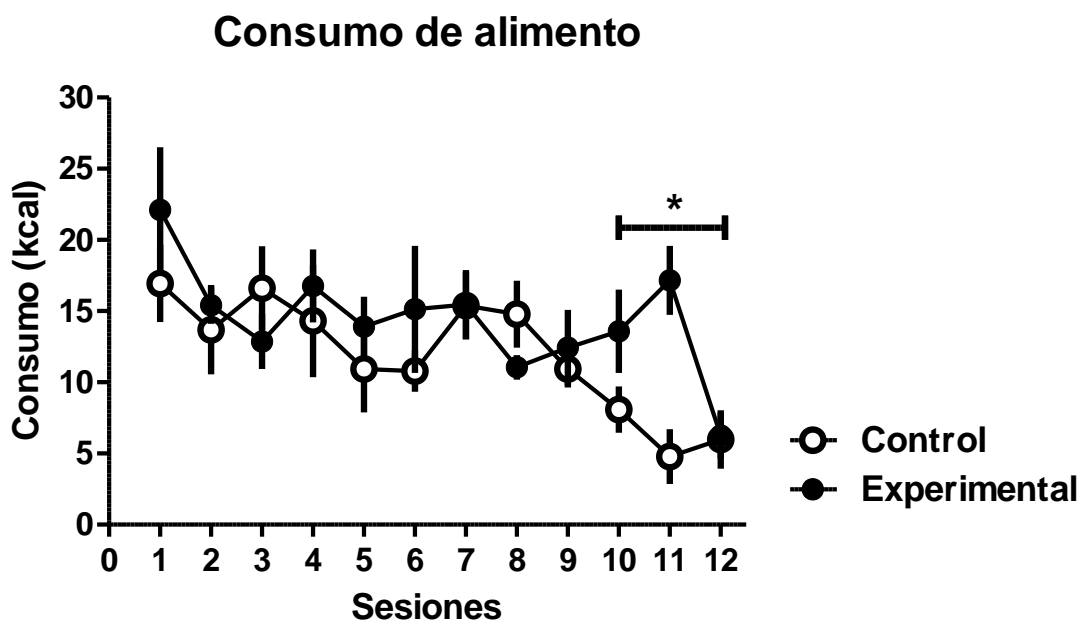


Fig. 8. Consumo de alimento (expresado en kilocalorías) durante dos horas de acceso al día en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). La barra horizontal denota diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. \*  $p < 0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## **Efecto de la inducción de ingesta tipo atracón en el desempeño del programa de razón progresiva**

Para evaluar el desempeño de los sujetos después de la inducción de ingesta tipo atracón en el programa de razón progresiva se consideraron los promedios de las últimas cinco sesiones durante el entrenamiento, así como las primeras cinco y las últimas cinco sesiones posteriores a la manipulación experimental (se consideraron estos rangos dado que hubo un aumento gradual en el punto de quiebre alcanzado por las ratas [Fig. 9 A]). Al analizar los datos se observó que hubo un decremento en el punto de quiebre alcanzado por las ratas de ambos grupos en las sesiones inmediatas a la inducción de ingesta tipo atracón (factor sesión,  $F_{[2,20]}= 5.693$ ,  $p=0.01$ ) y este decremento fue mayor para el grupo control (Fig. 9 B). Sin embargo, al comparar en el grupo control las cinco sesiones previas a la inducción de ingesta tipo atracón y las cinco posteriores a dicha manipulación las diferencias no alcanzaron significancia estadística (Bonferroni,  $p>0.05$ ). Al comparar las últimas cinco sesiones de la fase de evaluación se observó un aumento en el punto de quiebre alcanzado por las ratas del grupo control (Bonferroni,  $p<0.05$ ) en comparación con las primeras cinco sesiones de la fase de evaluación. En el grupo experimental también disminuyó el punto de quiebre después de la inducción de ingesta tipo atracón y hubo un aumento en dicho parámetro durante las últimas sesiones de la evaluación, pero las diferencias entre fases no alcanzaron significancia estadística (Bonferroni,  $p>0.05$ ). Cabe señalar que tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos durante las diferentes fases (entrenamiento y evaluación) (factor grupos,  $F_{[1,10]}= 0.053$ ,  $p= 0.823$ ).

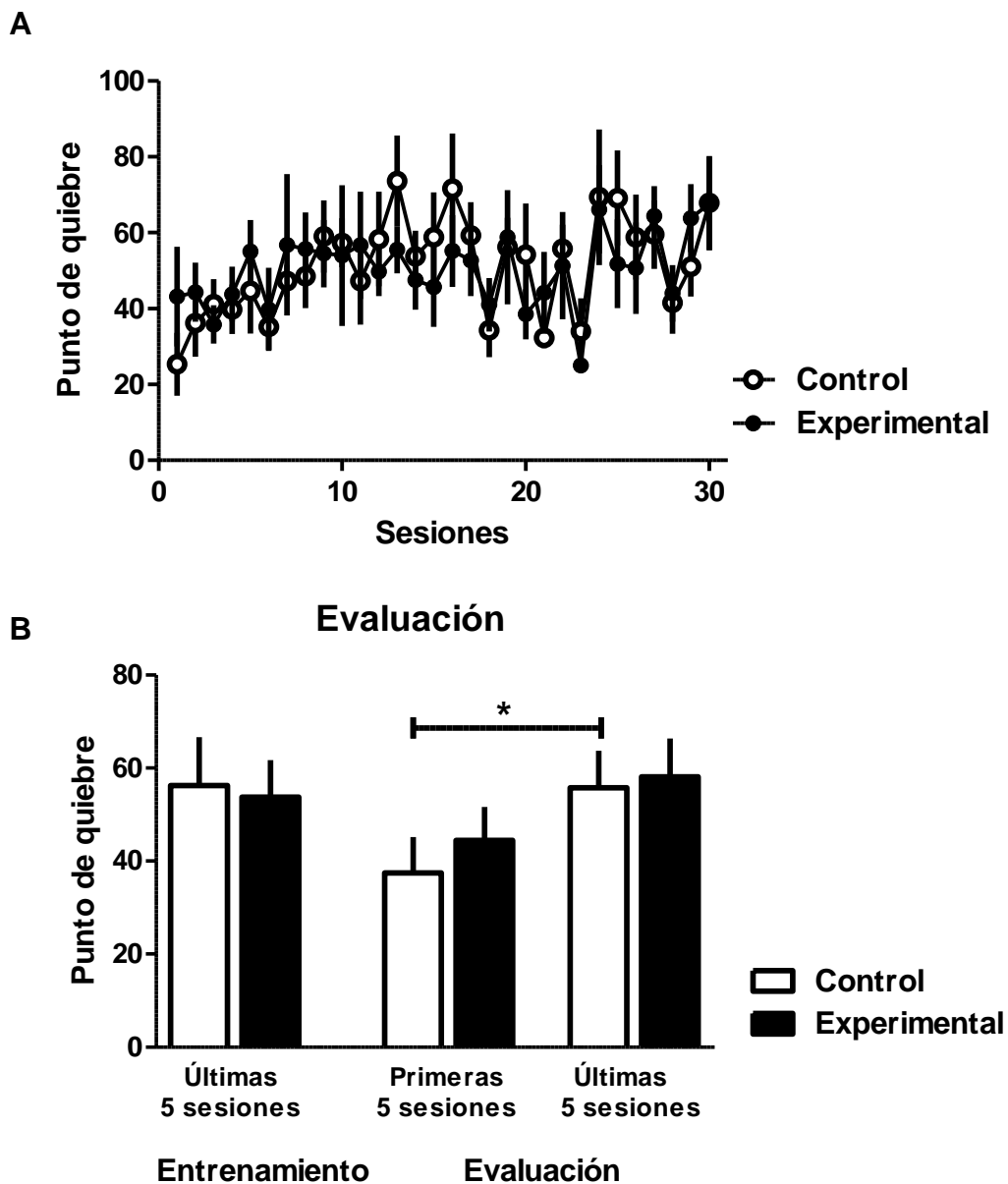


Fig. 9. A) Puntos de quiebre obtenidos por las ratas de ambos grupos en las sesiones posteriores a la inducción de ingesta tipo atracón. B) Puntos de quiebre obtenidos durante las últimas cinco sesiones de entrenamiento, así como las primeras cinco y las últimas cinco de la fase de evaluación. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). La barra horizontal denota diferencias estadísticamente significativas. \*  $p < 0.05$  (post hoc de Bonferroni).

### 3.5 Discusión

Nuestros resultados obtenidos muestran que no hubo cambios en la motivación de los sujetos después de la inducción de ingesta tipo atracón con sacarosa o que, si hubo cambios, estos no se reflejaron en el punto de quiebre. Estos resultados contrastan con aquellos obtenidos por Wojnicki et al. (2008), aunque es importante considerar algunas diferencias en el método: la cepa de las ratas que se emplearon en este experimento fue Wistar, mientras que ellos emplean Sprague-Dawley este es un factor relevante dado que se ha reportado que particularmente esta cepa es más propensa a la obesidad y presenta una mayor preferencia por alimentos palatables (Tordoff et al., 2008). Por otro lado, el programa de reforzamiento empleado para evaluar alteraciones en motivación también fue diferente, Wojnicki et al. (2008) emplean un programa concurrente, razón fija 1- razón progresiva aritmética 1, mientras que en este experimento se empleó un programa de razón progresiva exponencial por lo que es probable que las diferencias en los resultados obtenidos se deban en parte a que los programas de razón progresiva aritmética generan una mayor tasa de respuesta en comparación con el programa de razón dado que la exigencia del primer programa es menor (Killeen 1994; Killeen et al., 2009). Adicionalmente el alimento con el que se indujo la ingesta tipo atracón también fue diferente, mientras que Wojnicki et al. (2008) emplearon grasa vegetal, en el presente trabajo se empleó sacarosa y es probable que estos macronutrientes tengan efectos distintos en el sistema de recompensa.

Dado que los resultados obtenidos con sacarosa no apoyaron lo que previamente se había reportado, se consideró que quizá otros factores influyeron en los resultados. Por lo tanto, en los siguientes experimentos se evaluó si la adición de un saborizante a la sacarosa, la sensibilidad a cambios en la magnitud del reforzador, el tipo de programa de razón progresiva o la sensibilidad del programa de reforzamiento para detectar cambios en la motivación de los sujetos afectaron los resultados obtenidos.

## **4. Experimento 2. Efecto de la adición de un saborizante en la inducción de ingesta tipo atracón y en el desempeño en un programa de razón progresiva**

Dado que en el experimento anterior no hubo cambios en la motivación de las ratas después del establecimiento de ingesta tipo atracón y el desempeño de los grupos control y experimental fue similar, existe la probabilidad de que el empleo de sacarosa durante todas las fases del experimento (como reforzador) y tener acceso libre a ella durante el establecimiento de la ingesta tipo atracón haya disminuido la saliencia incentiva de la sacarosa durante las sesiones posteriores a la inducción de ingesta tipo atracón. De tal forma, en el presente experimento se adicionó el sabor vainilla a la fase de inducción de ingesta tipo atracón y a las sesiones experimentales posteriores a dicha inducción.

### **4.1 Hipótesis**

La adición de un saborizante a la solución de sacarosa al 10% durante la inducción de ingesta tipo atracón produce un aumento en el punto de quiebre cuando los sujetos son evaluados en el programa de razón progresiva.

### **4.2 Objetivo**

Evaluar si la adición de un saborizante durante la inducción de ingesta tipo atracón modifica el desempeño de los sujetos en el programa de razón progresiva.

### **4.3 Método**

#### **4.3.1 Sujetos**

Se emplearon doce ratas machos de la cepa Wistar.

#### **4.3.2 Procedimiento**

Para comprobar que el uso de la misma sustancia en todas las fases experimentales no influyó en la obtención de los resultados obtenidos en el experimento anterior se empleó un nuevo grupo de ratas que fueron entrenadas en el programa de razón progresiva donde obtuvieron como reforzador una solución de sacarosa al 10%. Posterior al entrenamiento en razón progresiva inició la inducción de ingesta tipo atracón donde las ratas fueron divididas en dos grupos (control y experimental) y mantenidas en las condiciones descritas en el

método general, la única diferencia fue que como alimento sabroso se empleó una solución de sacarosa al 10% con sabor vainilla (3%).

#### 4.3.2.1 Evaluación de los efectos de la inducción de ingesta tipo atracón

Después del establecimiento de la ingesta tipo atracón, los sujetos de ambos grupos fueron privados de alimento (se les proporcionaron 16 g de alimento) por dos días y en el tercer día fueron evaluados en el programa de razón progresiva. Durante esta fase, en la misma sesión experimental, la mitad de los sujetos de los grupos control y experimental fueron evaluados con el reforzador de sacarosa con sabor de vainilla, la otra mitad con el reforzador de sacarosa sin sabor a vainilla, en la sesión del día siguiente las condiciones fueron invertidas; las condiciones se invirtieron todos los días, de tal forma que cada tercer día la primera mitad de ambos grupos volvía a tener acceso a la sacarosa con vainilla.

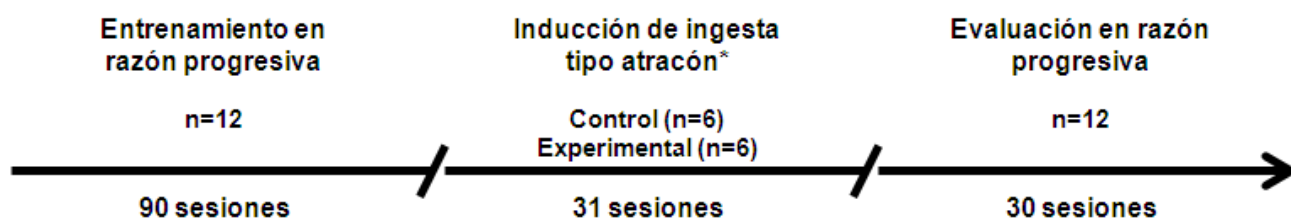


Fig. 10. Esquema del procedimiento. \*Se empleó una solución de sacarosa al 10% con sabor vainilla al 3%.

#### 4.3.3 Análisis de datos

Los datos obtenidos durante la inducción de ingesta tipo atracón fueron analizados con un ANOVA de dos vías (grupos x sesión), medidas repetidas en el factor sesión. Para comparar los puntos de quiebre alcanzados antes y después del establecimiento de la ingesta tipo atracón se empleó un ANOVA de dos vías (grupo x fase), medidas repetidas en el factor fase. Posterior a la obtención de diferencias estadísticamente significativas en el ANOVA se empleó una prueba de comparación múltiple de Bonferroni. El nivel de significancia estadística fue establecido con un  $\alpha$  de 0.05.



## 4.4 Resultados

### Entrenamiento en el programa de reforzamiento de razón progresiva exponencial

Los sujetos fueron entrenados en el programa de razón progresiva hasta que alcanzaron estabilidad de respuesta. Se requirieron en promedio 90 sesiones para que las ratas mostraran una estabilidad de la respuesta (Fig. 11).

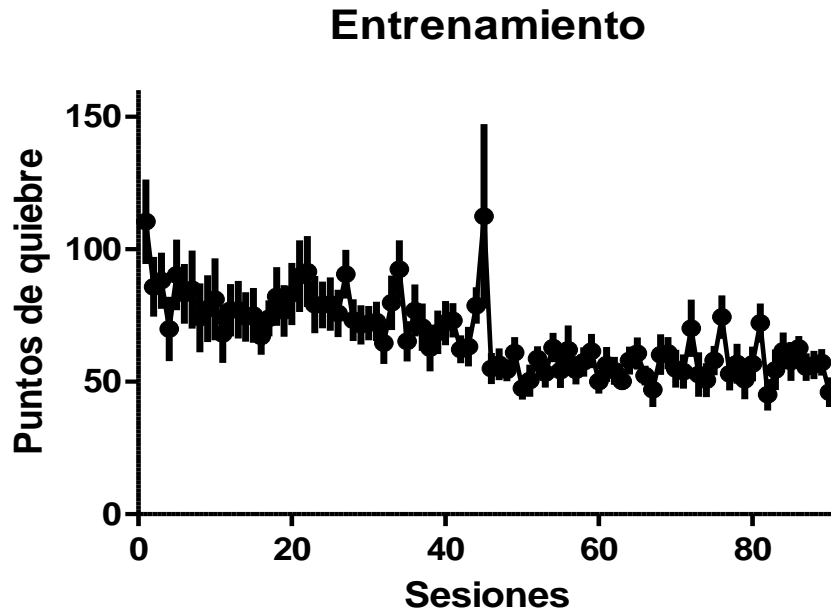


Fig. 11. Puntos de quiebre obtenidos por los sujetos durante las sesiones de entrenamiento (A) ( $n=12$ ). Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM).

## Inducción de ingesta tipo atracón

### Consumo de sacarosa con sabor vainilla

A partir de la segunda sesión, las ratas con acceso intermitente a la sacarosa con sabor vainilla ( $n=6$ ) tuvieron un consumo mayor de esta solución en comparación con las que tuvieron acceso continuo ( $n=6$ ) (factor grupo,  $F_{[1,10]}= 48.573$ ,  $p=0.01$ ). Además, el consumo del grupo control disminuyó a partir de la segunda sesión (factor día,  $F_{[4,546,120]}=18.958$ ,  $p=0.01$ ) mientras que el del grupo experimental se mantuvo estable (Fig. 12).

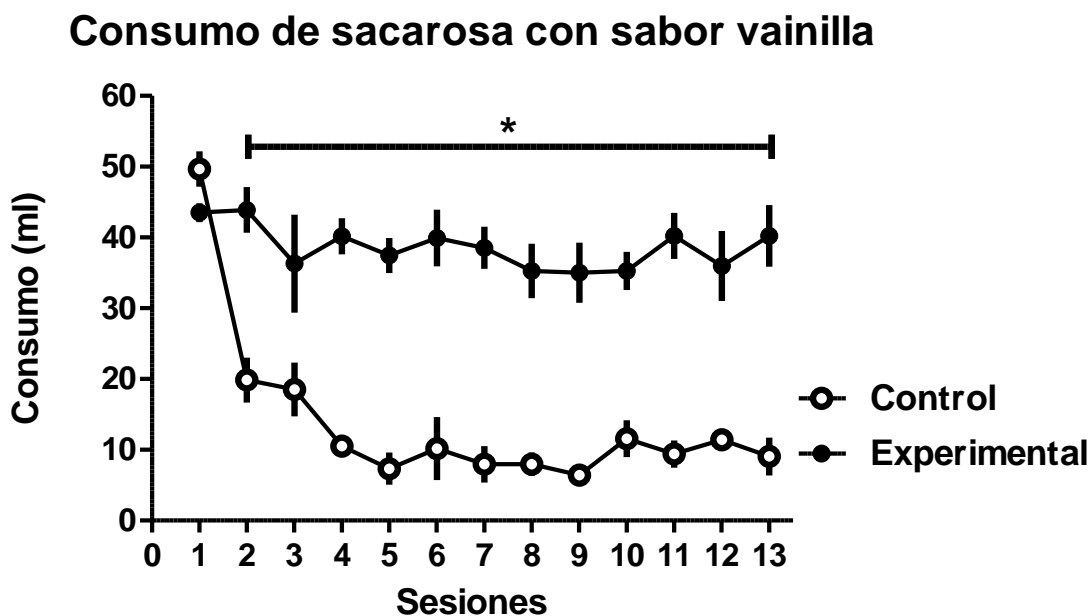


Fig. 12. Consumo de sacarosa (ml) durante dos horas de acceso al día en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). La barra horizontal denota diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. \*  $p<0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## Ingesta de alimento

El consumo de alimento estándar disminuyó en ambos grupos a lo largo de la inducción de ingesta tipo atracón (factor sesión,  $F_{[11,110]} = 13.971$ ,  $p=0.01$ ). Por otro lado, no hubo diferencias entre los grupos respecto al consumo de alimento (factor grupo,  $F_{[1,10]}=0.858$ ,  $p=0.376$ ), excepto en la penúltima sesión en la cual el consumo del grupo control fue mayor en comparación con el experimental (Bonferroni,  $p<0.05$ ) (Fig. 13).

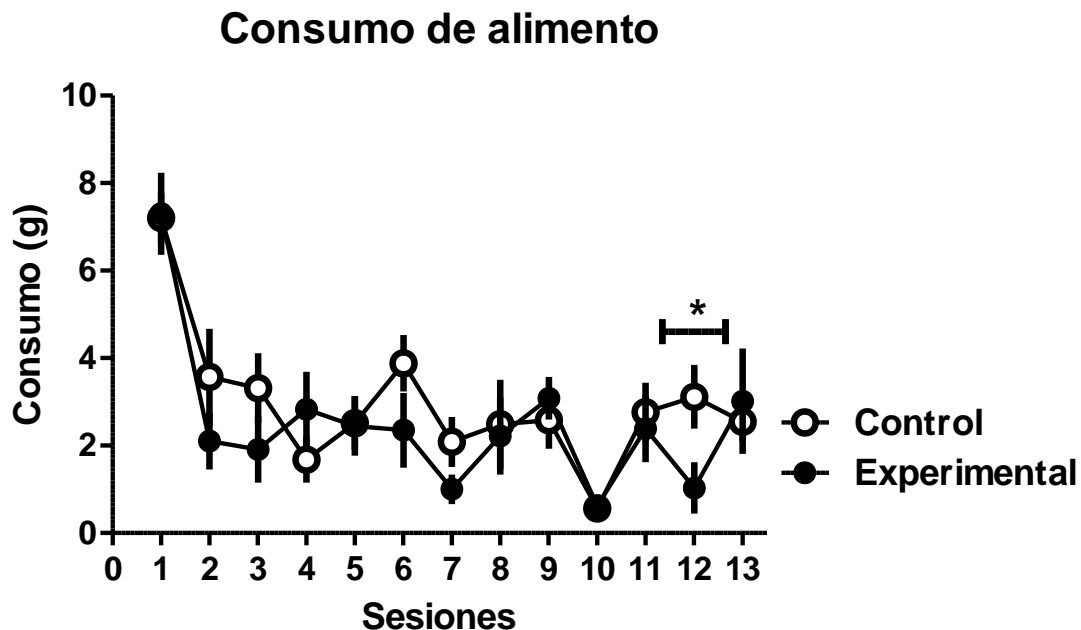


Fig. 13. Consumo de alimento durante dos horas de acceso al día en distintas sesiones. Datos expresados en medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). La barra horizontal denota diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. \*  $p<0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## Ingesta de agua

Durante las dos horas de acceso a sacarosa, no se observaron diferencias estadísticamente significativas del consumo de agua en alguno de los grupos (factor grupo,  $F_{[1,10]}= 3.680$ ,  $p=0.084$ ). Sin embargo, cuando los datos se analizaron por sesión, se encontró que en las sesiones 1, 2, 5, 8, 10 y 11 el grupo experimental consumió más agua que el grupo control (Bonferroni,  $p< 0.05$ ) (Fig. 14).

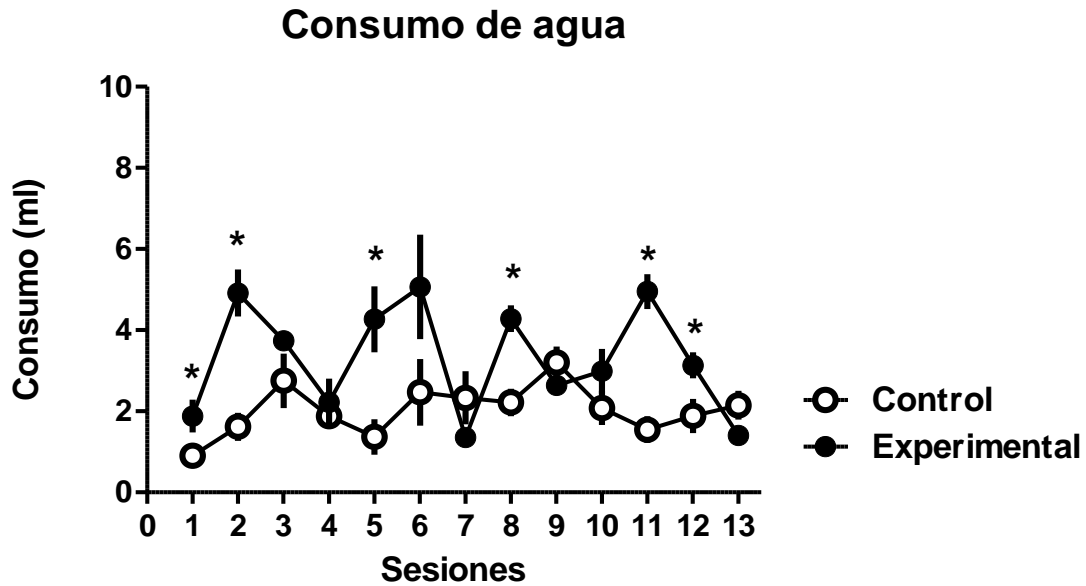


Fig. 14. Consumo de agua durante dos horas de acceso al día en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). Los \* denotan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.  $p<0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## Peso corporal

Los sujetos de ambos grupos mostraron un aumento en el peso corporal a lo largo de la manipulación, (factor sesión,  $F_{[12,120]}=55.971$ ,  $p=0.01$ ), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y experimental (factor grupo,  $F_{[1,10]}=0.956$ ,  $p=0.351$ ) (Fig. 15).

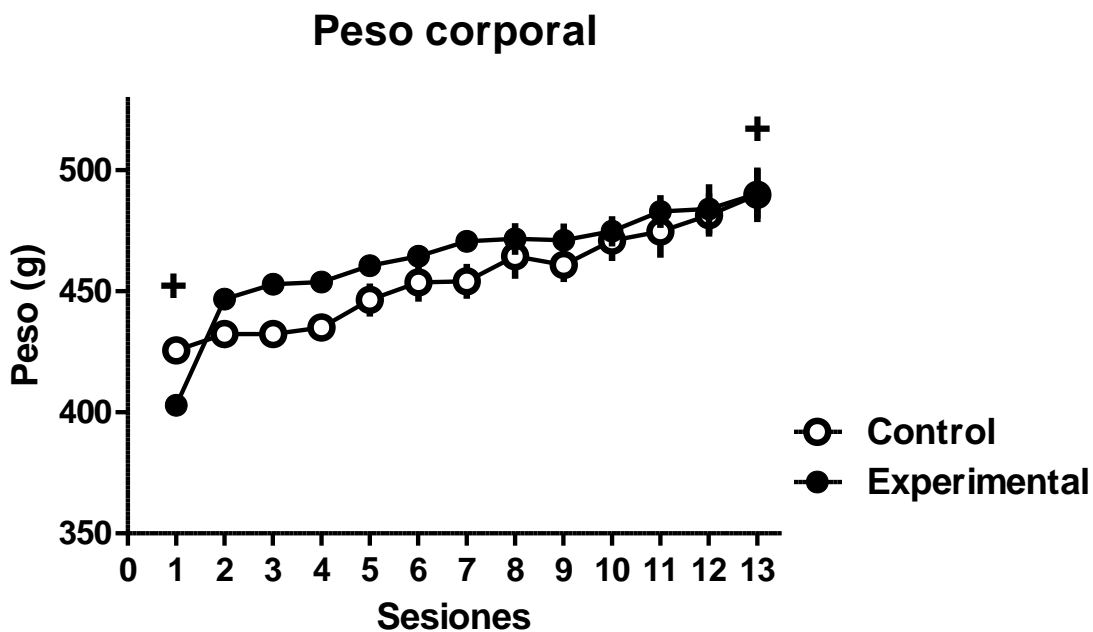


Fig. 15. Peso corporal de ambos grupos en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM).+ denota diferencias estadísticamente significativas entre la primera y la última sesión,  $p<0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## Consumo de sacarosa en kcal

A partir de la segunda sesión del protocolo y durante las dos horas que tuvieron acceso a la sacarosa con sabor vainilla, las ratas del grupo experimental consumieron una mayor cantidad de kcal en comparación con los sujetos del grupo control (factor grupo,  $F_{[1,9]}=45.885$ ,  $p=0.01$ ). Así mismo, los sujetos del grupo control redujeron su consumo de la solución a lo largo de la manipulación (factor sesión,  $F_{[12,120]}=17.237$ ,  $p=0.01$ ,  $p<0.05$ ) (Fig. 16).

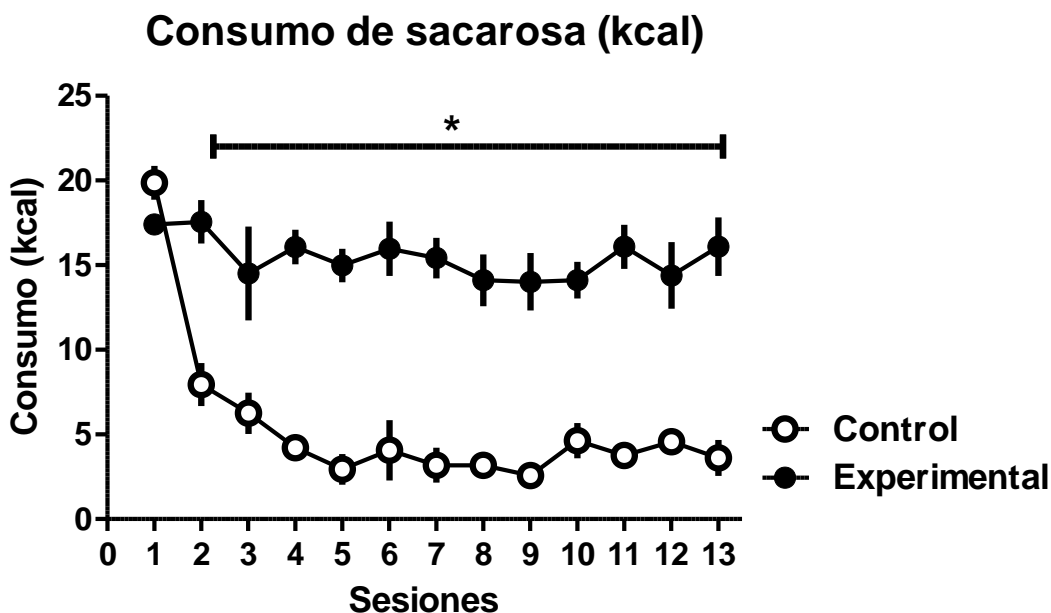


Fig. 16. Consumo de sacarosa (expresado en kcal) durante dos horas de acceso al día en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). La barra horizontal denota diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. \*  $p<0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## Consumo de alimento en kcal

El consumo de energía proveniente del alimento estándar fue similar entre las ratas de ambos grupos, excepto en la sesión 12 en la que los controles tuvieron un mayor consumo (factor grupo,  $F_{[1,10]} = .596$ ,  $p = 0.458$  y Bonferroni  $p < 0.05$ , respectivamente). Además se registró un decremento en el consumo de alimento para ambos grupos en los últimos días de la manipulación en comparación con los primeros días (factor sesión,  $F_{[12,120]} = 12.320$ ,  $p = 0.01$ ) (Fig. 17).

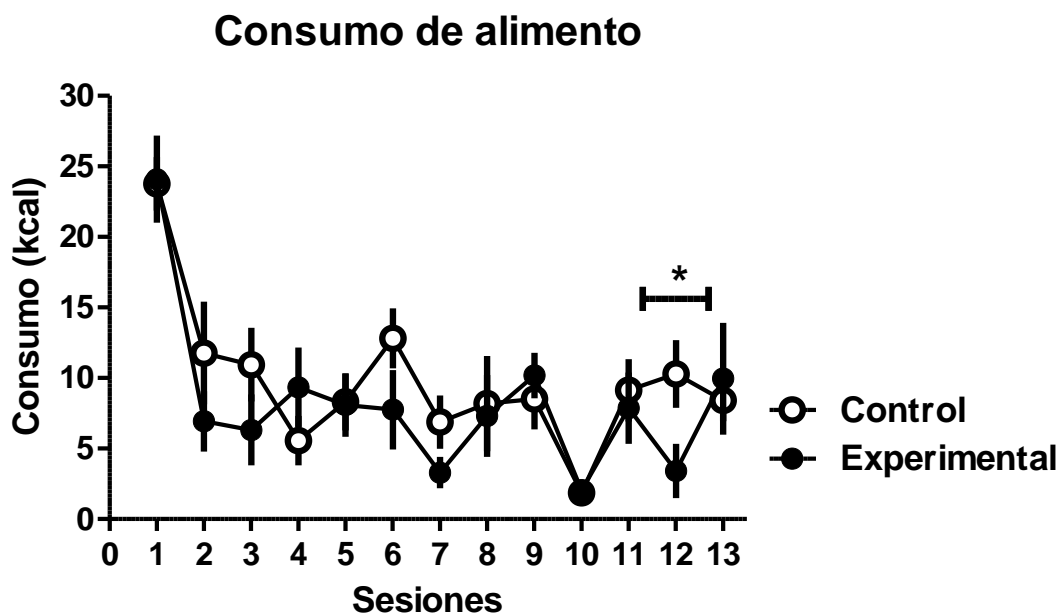


Fig. 17. Consumo de alimento (kcal) durante dos horas de acceso al día en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). La barra horizontal denota diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. \*  $p < 0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## **Efecto de la inducción de ingesta tipo atracón en el desempeño del programa de razón progresiva**

Una vez que se comprobó que el orden de presentación de las sustancias (sacarosa simple y sacarosa con sabor vainilla) en los grupos control y experimental no tuvo un efecto sobre el desempeño de los sujetos (factor día,  $F_{[1,4]}=0.156$ ,  $p=0.713$  y  $F_{(1,4)}=0.004$ ,  $p=0.950$ , respectivamente), se determinó que en total los sujetos de los grupos control y experimental recibirían como reforzador la sacarosa simple durante cinco sesiones y en otras cinco sesiones la sacarosa con sabor vainilla.

Al analizar los datos originados en las fases de entrenamiento y evaluación en el programa de razón progresiva, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (factor grupo,  $F_{[1,10]}=.050$ ,  $p=0.827$ ). Por otro lado, después de la inducción de ingesta tipo atracón las ratas de ambos grupos aumentaron su punto de quiebre cuando se les brindó como reforzador la sacarosa sabor vainilla aunque las diferencias no alcanzaron significancia estadística (factor fase,  $F_{[1,10]}= 0.278$ ,  $p=0.760$ ). Cuando las ratas recibieron sacarosa sin saborizante adicionado como reforzador, el grupo experimental alcanzó puntos de quiebre menores en comparación con los alcanzados cuando se adicionó el sabor vainilla y en comparación con el grupo control, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Fig. 18).



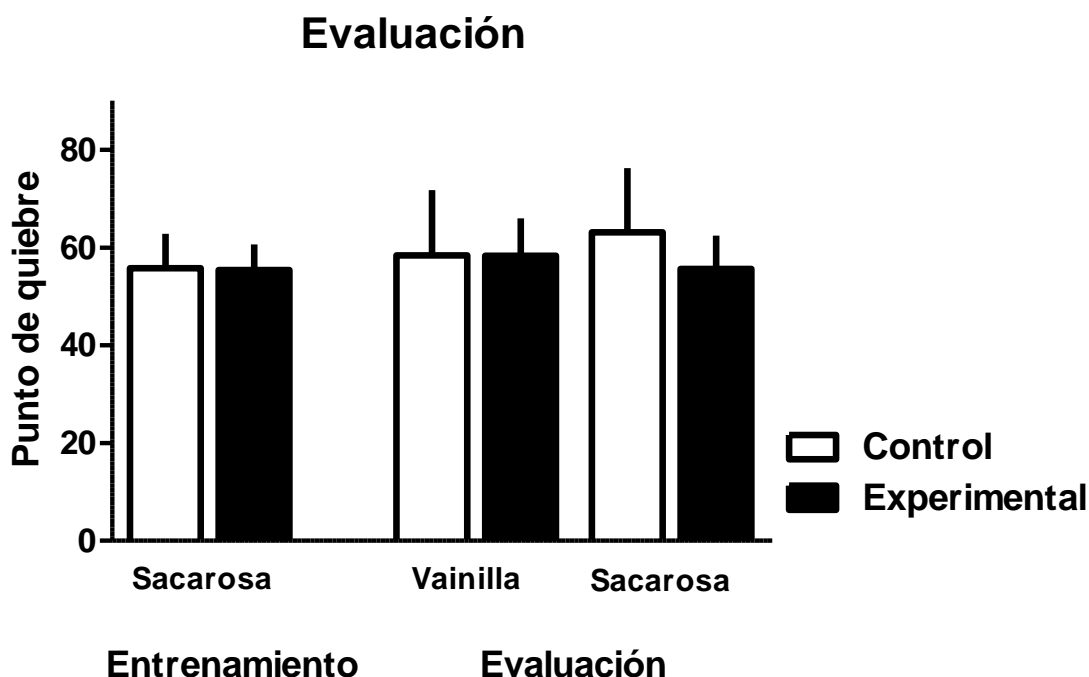


Fig. 18. Puntos de quiebre obtenidos por las ratas de ambos grupos durante las últimas cinco sesiones de entrenamiento, en las 10 sesiones posteriores a la inducción de ingesta tipo atracón, de las cuales se empleó como reforzador en cinco sesiones la sacarosa con sabor vainilla como reforzador y en otras cinco sesiones la sacarosa. Datos expresados en términos de las medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM).

#### 4.5 Discusión

Las ratas a las que se indujo la ingesta tipo atracón con sacarosa sabor vainilla tuvieron un mayor consumo de esta solución en comparación con el consumo de las ratas del Experimento 1; sin embargo, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en los puntos de quiebre alcanzados por el grupo experimental después de la inducción de ingesta tipo atracón. Los resultados obtenidos en el presente experimento no concuerdan nuevamente con los obtenidos por Wojnicki et al., (2008) (las posibles causas por las que los resultados en ambos trabajos son diferentes aparecen citadas en la conclusión del Experimento 2).

Los resultados en los que la adición del sabor vainilla a la sacarosa no aumenta el punto de quiebre alcanzado por las ratas son congruentes con los obtenidos por Naleid et al. (2008) quienes reportaron que la adición de un saborizante de vainilla (al 3%) a la sacarosa o al aceite de maíz no produjo un aumento en el punto de quiebre obtenido por sujetos que no presentaban atracones y que tuvieron acceso libre a alimento estándar en las cajas-hogar.

## **5. Experimento 3. Cambios en la sensibilidad al efecto reforzante de la sacarosa asociados a ingesta tipo atracón**

En el primer experimento, las ratas de los grupos control y experimental alcanzaron puntos de quiebre más bajos después de la inducción de ingesta tipo atracón en comparación con los obtenidos durante el entrenamiento en el programa de razón progresiva; estos resultados son congruentes con diferentes estudios en los que se ha reportado que después de la exposición crónica a sacarosa los sujetos tienen poca motivación para obtenerla. En 2013, por ejemplo, Kending et al., reportaron que después de tener acceso a sacarosa dos horas durante 27 días, ratas adolescentes emitieron un menor número de respuestas para obtener el reforzador en comparación con el grupo que tuvo acceso a sacarina en el mismo período. Resultados similares fueron reportados por Vendruscolo et al. (2010), quienes observaron que ratas adultas, con acceso continuo a sacarosa durante la adolescencia, obtuvieron menos reforzadores en programas de reforzamiento razón fija 5 (RF5) y razón fija 9 (RF9). En otro estudio se observó que ratas que también tuvieron acceso continuo a sacarosa al 5% durante la adolescencia, mostraron menos reacciones hedónicas ante sabores dulces (sacarosa o sacarina) en comparación con el grupo control (que sólo recibió agua en la adolescencia) (Naneix et al., 2016). Adicionalmente, Shin et al. (2011) reportaron que sujetos que aumentaron su peso corporal mostraron una mayor preferencia hacia concentraciones elevadas de sacarosa y grasa. Es importante señalar que en los estudios citados previamente no hubo una disminución en el consumo de sacarosa cuando el acceso a esta fue libre; sin embargo, las alteraciones en motivación fueron observadas cuando se impuso un requerimiento de respuesta en los programas de reforzamiento. Con base en los estudios citados previamente, es posible que la exposición crónica a sacarosa durante la manipulación de ingesta tipo atracón y el aumento en el peso corporal modificara la sensibilidad de los sujetos a los efectos reforzantes de la sacarosa lo cual se vería reflejado en una disminución en el número de respuestas para obtener el reforzador.

### **5.1 Hipótesis**

La inducción de ingesta tipo atracón modifica la sensibilidad de los sujetos ante los efectos reforzantes de la sacarosa.

## **5.2 Objetivo**

Evaluar, después de la inducción de ingesta tipo atracón, el desempeño de los sujetos en un programa de razón progresiva empleando diferentes concentraciones de sacarosa como reforzador.

## **5.3 Método**

### **5.3.1 Sujetos**

Se emplearon 12 ratas machos de la cepa Wistar.

### **5.3.2 Procedimiento**

Con la finalidad de evaluar la sensibilidad de las ratas ante los efectos reforzantes de la sacarosa se evaluaron los puntos de quiebre obtenidos con diferentes concentraciones de sacarosa, para ello, en un inicio las ratas fueron entrenadas en el programa de razón progresiva, posteriormente se les indujo ingesta tipo atracón (ver método general) con una solución de sacarosa al 10%. Cuando se consideró establecida la ingesta tipo atracón los sujetos fueron expuestos nuevamente al programa de razón progresiva donde se registraron durante 20 sesiones los puntos de quiebre que los sujetos alcanzaron cuando recibieron como reforzador una solución de sacarosa al 10%.

En las 30 sesiones posteriores, las ratas de los grupos control y experimental fueron subdivididas en dos grupos: a y b, los grupos a recibieron como reforzador una solución de sacarosa al 5.62% (definida como concentración “baja”) durante 10 sesiones y en las siguientes 10 sesiones el reforzador empleado fue una solución de sacarosa al 17.78% (definida como concentración “alta”). En los grupos b las concentraciones de sacarosa se presentaron en forma inversa, en estas 20 sesiones las ratas tuvieron un minuto de acceso libre a una solución de sacarosa al 10% en sus cajas hogar antes de iniciar la sesión en las cajas de condicionamiento operante. Finalmente hubo 10 sesiones en las que todos los sujetos recibieron como reforzador una solución al 10%. Las diferentes concentraciones de sacarosa fueron elegidas con base en lo sugerido por Wojnicki et al. (2007) y en la concentración empleada como reforzador por Olarte-Sánchez et al. (2013). El orden en el que fueron empleadas las diferentes concentraciones se ilustra en la siguiente tabla:

Tabla 1. Diseño de investigación en el que se empleó la solución de sacarosa en distintas concentraciones como reforzador.

Grupos	Solución de sacarosa al 10% empleada como reforzador	Soluciones de sacarosa empleadas como reforzador (*)		Soluciones de sacarosa empleadas como reforzador (*)		Solución de sacarosa al 10% empleada como reforzador
		5.62% (a)	17.78% (b)	17.78 (a)	5.62 (b)	
Control	n=6	n=3	n=3	n=3	n=3	n=6
Experimental	n=6	n=3	n=3	n=3	n=3	n=6
Sesiones	20	10		10		10

(\*) En estas sesiones los sujetos de ambos grupos tuvieron acceso a una solución de sacarosa al 10% durante 1 minuto en sus cajas hogar antes de iniciar la sesión en las cajas de condicionamiento operante.

### 5.3.3 Análisis de datos

En el análisis de los datos obtenidos durante la inducción de ingesta tipo atracón se empleó un ANOVA de dos vías (grupo x sesión) con medidas repetidas en el factor sesión. Para analizar los puntos de quiebre alcanzados antes y después de la inducción de ingesta tipo atracón se empleó un ANOVA de dos vías (grupo x fase), con medidas repetidas en el factor fase. En los casos en los que el ANOVA arrojó diferencias estadísticamente significativas se empleó una prueba de comparación múltiple de Bonferroni. El nivel de significancia estadística fue establecido con un  $\alpha$  de 0.05.

Con los datos obtenidos durante las sesiones en las que se emplearon como reforzador las concentraciones de sacarosa de 5.62% y 17.78% se realizó una regresión lineal. La regresión lineal se llevó a cabo para evaluar mediante el intercepto si las ratas en un inicio emitieron un mayor número de respuestas ante determinada concentración y la pendiente para observar si hubo un aumento o disminución en el número de respuestas emitidas durante las sesiones en las que se emplearon las diferentes soluciones de sacarosa.

## 5.4 Resultados

### Estabilidad en el programa de razón progresiva

Los sujetos fueron entrenados en el programa de razón progresiva hasta alcanzar estabilidad (máximo 15% de variabilidad) en el punto de quiebre durante las 10 últimas sesiones. Los sujetos alcanzaron estabilidad conductual alrededor de las 100 sesiones (Fig. 19).

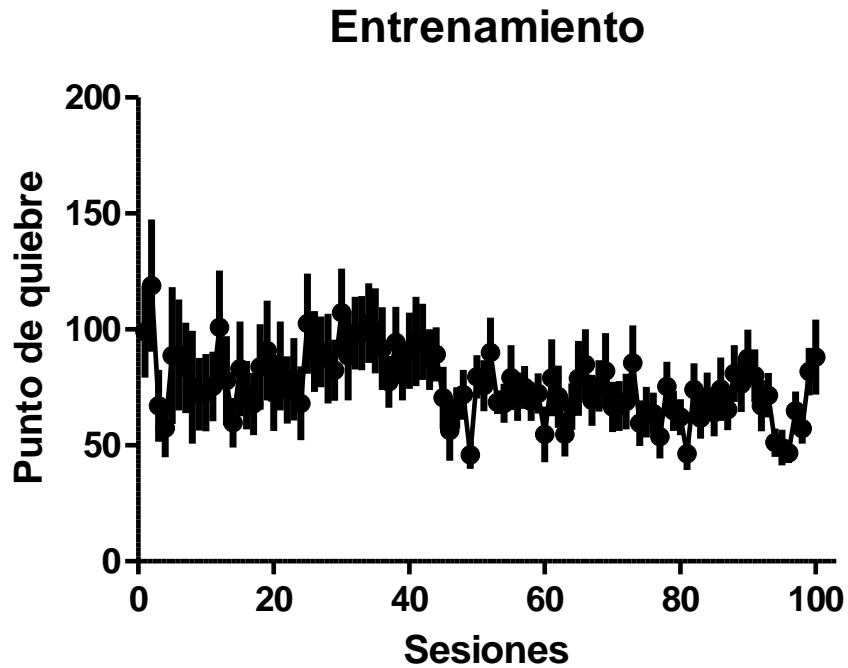


Fig. 19. Puntos de quiebre alcanzados por las ratas durante las sesiones de entrenamiento ( $n=12$ ). Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de medición (EEM).

## Inducción de ingesta tipo atracón

### Ingesta de sacarosa

Las ratas del grupo experimental ( $n=6$ ) tuvieron un mayor consumo de sacarosa en comparación con el grupo control ( $n=6$ ) (factor grupo,  $F_{[1,10]}= 42.53$ ,  $p=0.01$ ). Adicionalmente se observó la disminución del consumo de sacarosa en el grupo control a partir de la segunda sesión (factor sesión,  $F_{[12,120]}= 8.931$ ,  $p=0.01$ , Bonferroni  $p<0.05$ ) (Fig. 20).

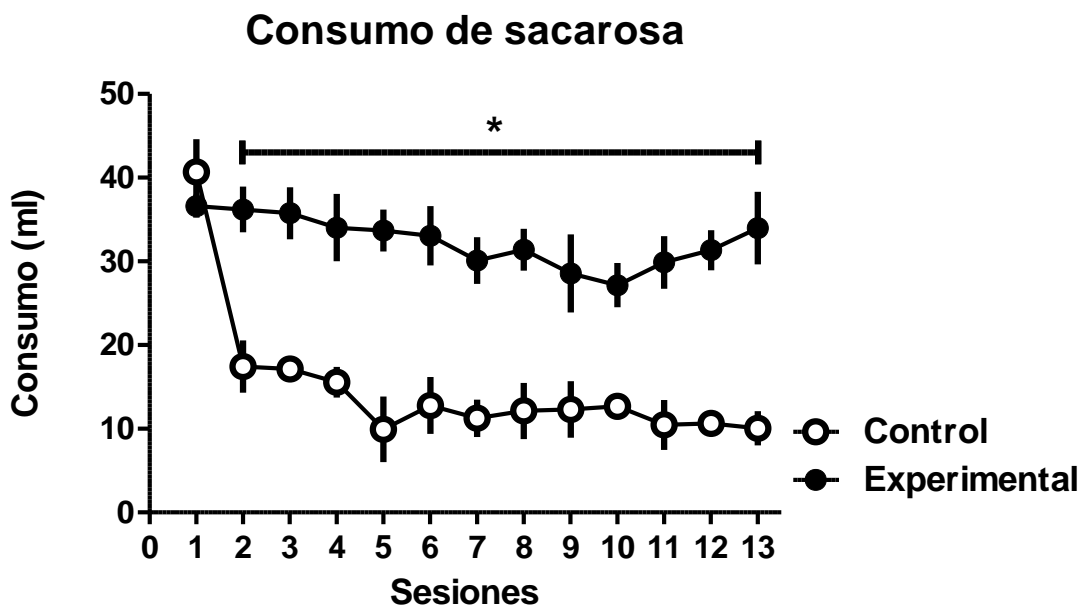


Fig. 20. Gráfica que representa el consumo de sacarosa de ambos grupos durante dos horas de acceso al día en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). La barra horizontal denota diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. \*  $p<0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## Ingesta de alimento

El consumo de alimento durante los días en los que el grupo experimental tuvo acceso a sacarosa fue similar para ambos grupos (factor grupo,  $F_{[1,10]}= 0.164$ ,  $p=0.694$ ). Aun cuando hubo un decremento en el consumo de los sujetos de ambos grupos (factor sesión,  $F_{[12,120]}=2.114$ ,  $p=0.021$ ), dicho decremento no alcanzó significancia estadística (Bonferroni,  $p>0.05$ ) (Fig. 21).

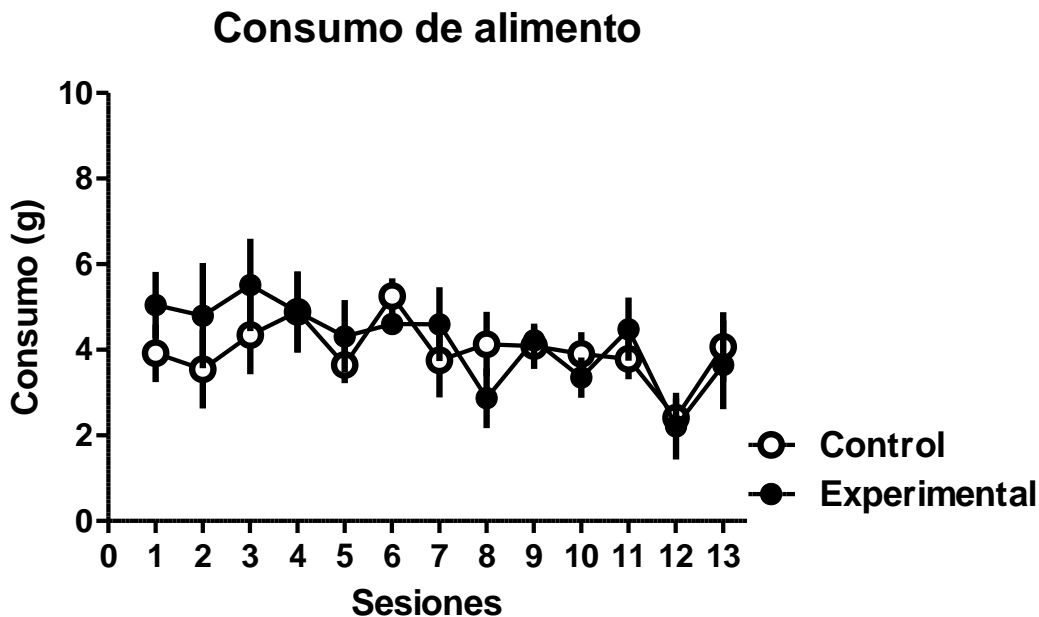


Fig. 21. Consumo de alimento durante dos horas de acceso al día en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM).

## Ingesta de agua

El consumo de agua de los grupos control y experimental fue similar durante la inducción de ingesta tipo atracón (excepto en las Sesiones 6, 7 y 10 en las cuales el consumo del grupo experimental fue mayor en comparación con el control) (factor grupo,  $F_{[1,10]}= 1.067$ ,  $p= 0.326$ ; Bonferroni,  $p<0.05$ ). Por otro lado, también se observó que los sujetos de ambos grupos disminuyeron su consumo de agua a partir de la segunda sesión, particularmente el grupo control cuyo consumo de agua en la sesión 13 fue menor en comparación con la sesión 1 (factor sesión,  $F_{[12,120]}= 11.678$ ,  $p= 0.01$ ; Bonferroni,  $p<0.05$ ) (Fig. 22).

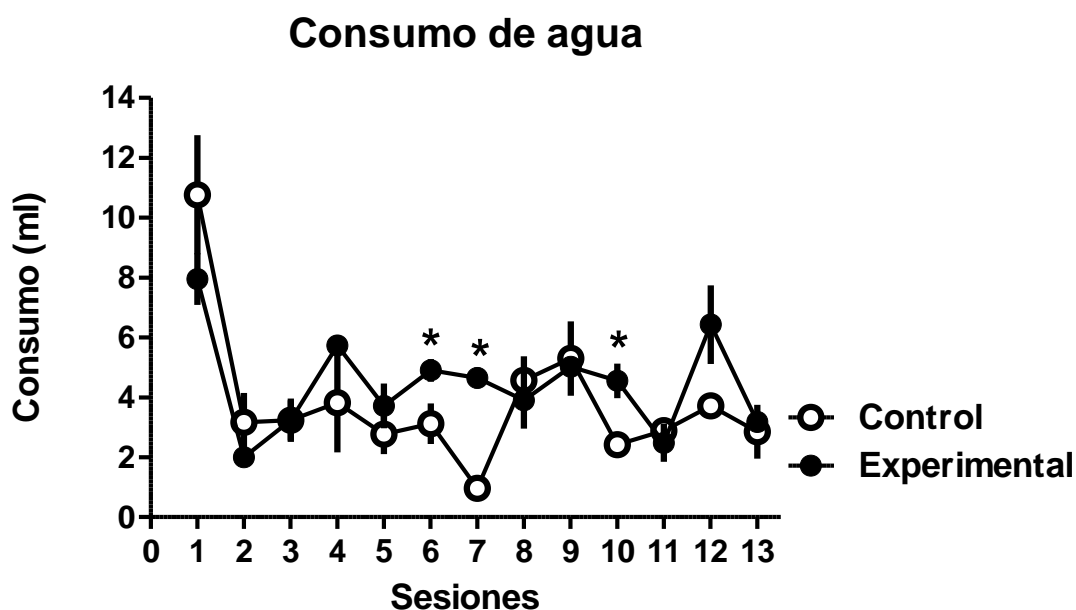


Fig. 22. Consumo de agua de los sujetos del grupo experimental y grupo control. Media  $\pm$  EEM. Los \* denotan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p<0.05$ ) con la prueba post hoc de Bonferroni.



## Peso corporal

El peso de los grupos control y experimental fue similar (factor grupo,  $F_{[1,10]}= 0.361$ ,  $p=0.561$ ) y aumentó progresivamente a lo largo de la manipulación (factor sesión,  $F_{[12, 120]}= 219.677$ ,  $p=0.01$ ) (Fig. 23).

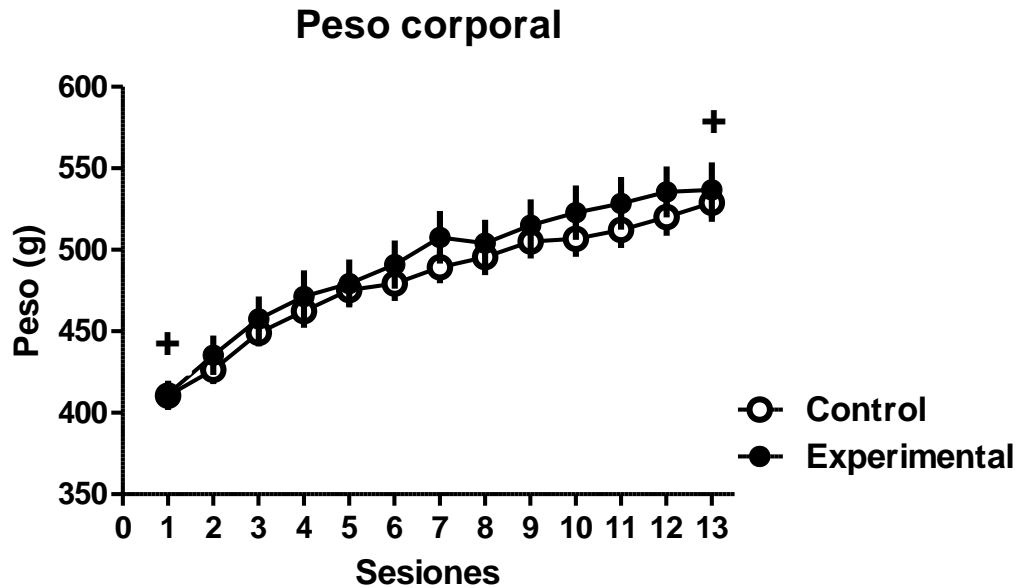


Fig. 23. Peso corporal de los sujetos del grupo experimental y del grupo control en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). + denota diferencias estadísticamente significativas entre la primera y la última sesión,  $p < 0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## Ingesta de energía proveniente de la sacarosa

El consumo de kcal del grupo experimental fue mayor en comparación con el del grupo control a partir de la segunda sesión (factor grupo,  $F_{1,10}= 42.534$ ; Bonferroni,  $p=0.01$ ). Por otro lado, las ratas del grupo control disminuyeron el consumo de kcal provenientes de sacarosa después de la primera sesión (factor sesión,  $F_{12,120}= 8.931$ ,  $p=0.01$ ; Bonferroni,  $p<0.05$ ) (Fig. 24).

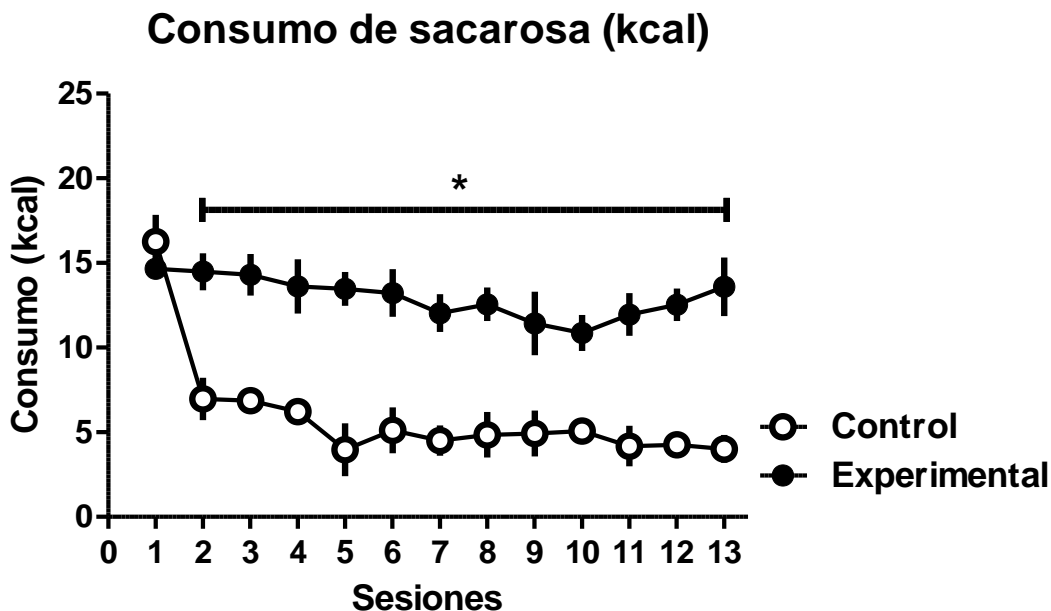


Fig. 24. Consumo de kcal (provenientes de sacarosa) de los sujetos del grupo control y del grupo experimental. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). La barra horizontal denota diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. \*  $p<0.05$  (post hoc de Bonferroni).

### Consumo de energía proveniente de alimento estándar

El consumo de energético fue similar entre los grupos control y experimental (factor grupos,  $F_{[1,10]}= 0.164$ ,  $p=0.694$ ) durante las últimas sesiones en comparación con las primeras, aunque las diferencias no alcanzaron significancia estadística (factor sesión,  $F_{[12,120]}= 2.114$ ,  $p=0.021$ ; Bonferroni,  $p>0.05$ ) (Fig. 25).

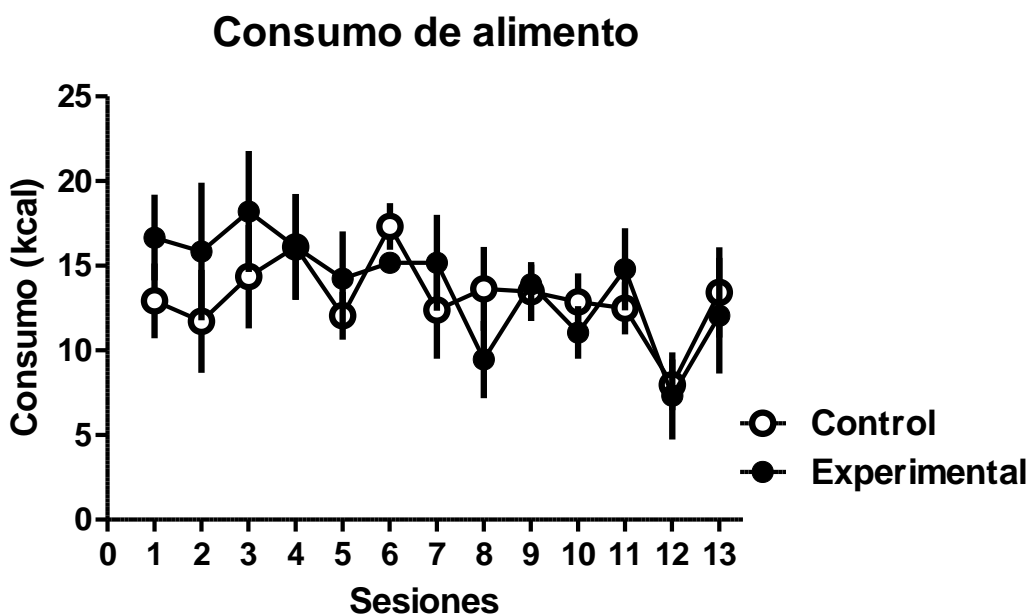
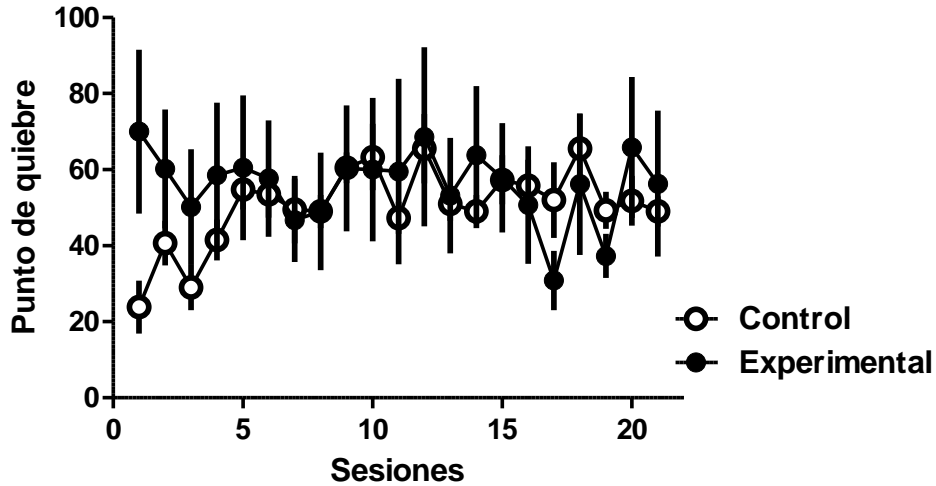


Fig. 25. Consumo energético (proveniente de alimento estándar) de los sujetos del grupo control y del grupo experimental. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM).

## **Efecto de la inducción de ingesta tipo atracón sobre el desempeño en razón progresiva empleando diferentes concentraciones de sacarosa**

Para analizar los puntos de quiebre alcanzados en las 20 sesiones posteriores a la inducción de ingesta tipo atracón utilizando una concentración de sacarosa al 10% como reforzador, se empleó el promedio de las primeras cinco y las últimas cinco sesiones dado que en las últimas sesiones los sujetos alcanzaron puntos de quiebre más altos (Fig. 26A). Los puntos de quiebre alcanzados después de la inducción de ingesta tipo atracón no difirieron estadísticamente entre los grupos (factor grupo,  $F_{[1,10]}=0.155$ ,  $p=0.702$ ). Sin embargo, sí hubo diferencias en cada grupo al comparar la fase de entrenamiento con las primeras cinco y las últimas cinco sesiones de la evaluación (factor fase,  $F_{[2,20]}= 11.420$ ,  $p=0.01$ ). El grupo control tuvo un decremento en el punto de quiebre después de la inducción de ingesta tipo atracón, pero en las últimas sesiones hubo un aumento en dicho parámetro (Bonferroni,  $p<0.05$ ). Las ratas del grupo experimental también disminuyeron su punto de quiebre en las sesiones inmediatas a la inducción de ingesta tipo atracón, pero las diferencias no alcanzaron significancia estadística, además en este mismo grupo hubo un decremento en el punto de quiebre durante las últimas sesiones de la fase de evaluación en comparación con la fase de entrenamiento ( $p<0.05$ ) (Fig. 26B).

A



B

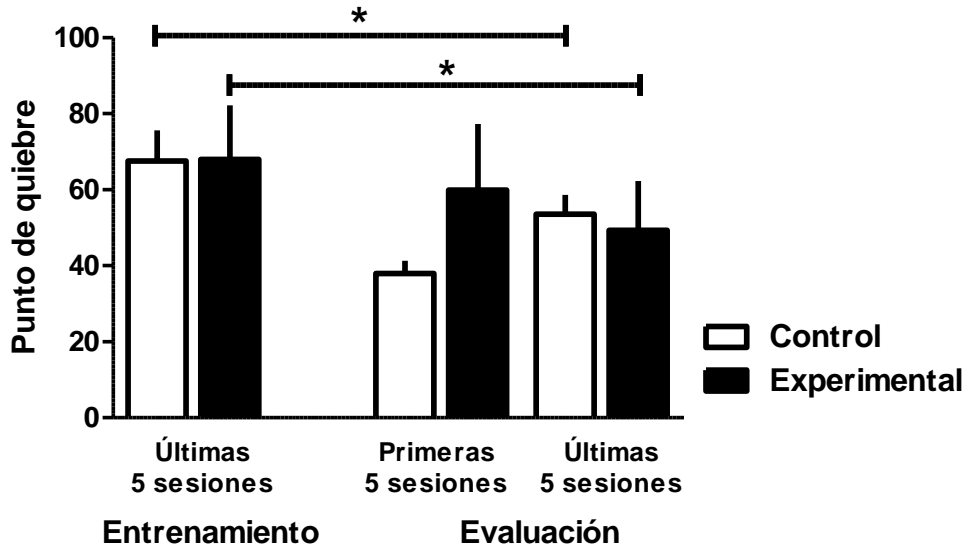


Fig. 26. A). Puntos de quiebre obtenidos por las ratas de ambos grupos en las 20 sesiones posteriores a la inducción de ingesta tipo atracón. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). B). Promedio de los puntos de quiebre alcanzados por los sujetos de ambos grupos durante las últimas cinco sesiones de entrenamiento, las primeras cinco y las últimas cinco sesiones de la fase de evaluación posterior al establecimiento de ingesta tipo atracón en el grupo experimental. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). Las barras horizontales denotan diferencias estadísticamente significativas entre las fases del experimento (entrenamiento-evaluación). \*  $p < 0.05$  (post hoc de Bonferroni).

Con los datos obtenidos durante las sesiones en las que se emplearon como reforzador las concentraciones de 5.62% y 17.78% se realizó una regresión lineal. Los valores de las intersecciones (interceptos) y de las pendientes que se obtuvieron a partir de la regresión lineal a la que se ajustaron los datos aparecen en las Tablas 2 y 3.

Posteriormente, los valores de las intersecciones y las pendientes (Fig. 27) fueron comparados en un análisis de varianza (ANOVA de dos vías, concentración x grupo) con medidas repetidas en el factor concentración. No se observaron diferencias de los valores del intercepto obtenido bajo las diferentes concentraciones de ambos grupos ( $F_{[1,10]}= 0.122$ ,  $p=0.735$ ), tampoco hubo diferencias en el grupo control entre el valor de la intersección obtenida con la concentración baja y el valor de la intersección obtenida con la concentración alta (Bonferroni,  $p>0.05$ )(Fig. 28A). Sin embargo, en el grupo experimental el valor del intercepto fue más alto para la concentración alta en comparación con el correspondiente a la concentración baja (factor concentración,  $F_{[1,10]}=11.320$ ,  $p=0.007$ ; Bonferroni,  $p<0.05$ ) (Fig. 28A). Al comparar los datos de la pendiente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y experimental (factor grupo,  $F_{[1,10]}= 0.306$ ,  $p=0.592$ ) (Fig. 28B). En el grupo control tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre el valor de la pendiente correspondiente a la concentración alta y el correspondiente a la concentración baja, lo mismo sucedió para el grupo experimental (factor concentración,  $F_{[1,10]}=0.13$ ,  $p=0.913$ ) (Fig. 28B).

Adicionalmente, los puntos de quiebre obtenidos durante las sesiones en las que se emplearon las concentraciones de 5.62% y 17.78% fueron convertidos a porcentaje, tomando como 100% el promedio de los puntos de quiebre obtenidos durante las últimas tres sesiones en las que se brindó sacarosa al 10% como reforzador. Las tres ratas del grupo control que fueron evaluados en la Fase 1 con la concentración baja alcanzaron puntos de quiebre más bajos que los obtenidos en la Fase 2 con la concentración alta; las otras tres ratas que en la primera fase tuvieron acceso a la concentración alta alcanzaron puntos de quiebre más altos con dicha concentración en comparación con los puntos de quiebre obtenidos con la concentración baja (Fig. 29A). En el caso del grupo experimental, los puntos de quiebre también fueron más bajos para las tres ratas que primero tuvieron acceso a una concentración baja en comparación con los obtenidos en una segunda fase con la concentración alta, las ratas restantes que en la primera fase recibieron como reforzador la

concentración alta alcanzaron puntos de quiebre más altos en comparación con la concentración baja correspondiente a la segunda fase (Fig. 29B).

Al realizar el análisis estadístico se encontró que las ratas de los grupos control y experimental alcanzaron puntos de quiebre similares en cada una de las concentraciones empleadas (factor grupo,  $F_{[1,10]}=0.615$ ,  $p=0.451$ ). Por otra parte, las ratas de los grupos control y experimental alcanzaron puntos de quiebre más altos con la concentración de 17.78% en comparación con la de 5.62% (Fig.29C) (factor concentración,  $F_{[1,10]}=12.167$ ,  $p=0.006$ ,  $p<0.05$ ; Bonferroni  $p<0.01$ ).

Los resultados anteriores sugieren que ante una concentración más elevada de sacarosa, inicialmente las ratas del grupo experimental alcanzaron puntos de quiebre más altos y el hecho de obtener pendientes negativas en la segunda fase de la evaluación indica que después de las primeras sesiones hubo una rápida disminución en los puntos de quiebre alcanzados por las ratas.

Tablas 2 (superior) y 3 (inferior). Valores de las intersecciones (interceptos) y las pendientes obtenidos en la regresión lineal que se realizó con los datos correspondientes a las sesiones en las que se emplearon como reforzador diferentes soluciones de sacarosa.

Interceptos					
Control			Experimental		
Subgrupos	Concentraciones		Subgrupos	Concentraciones	
a	Baja	Alta	a	Baja	Alta
	82.26	119		56.11	244.11
b	Alta	Baja	b	Alta	Baja
	130.9	148.3		102.8	109

Pendientes					
Control			Experimental		
Subgrupos	Concentraciones		Subgrupos	Concentraciones	
a	Baja	Alta	a	Baja	Alta
	1.42	1.74		6.245	-5.365
b	Alta	Baja	b	Alta	Baja
	5.58	-2.83		2.914	-1.34

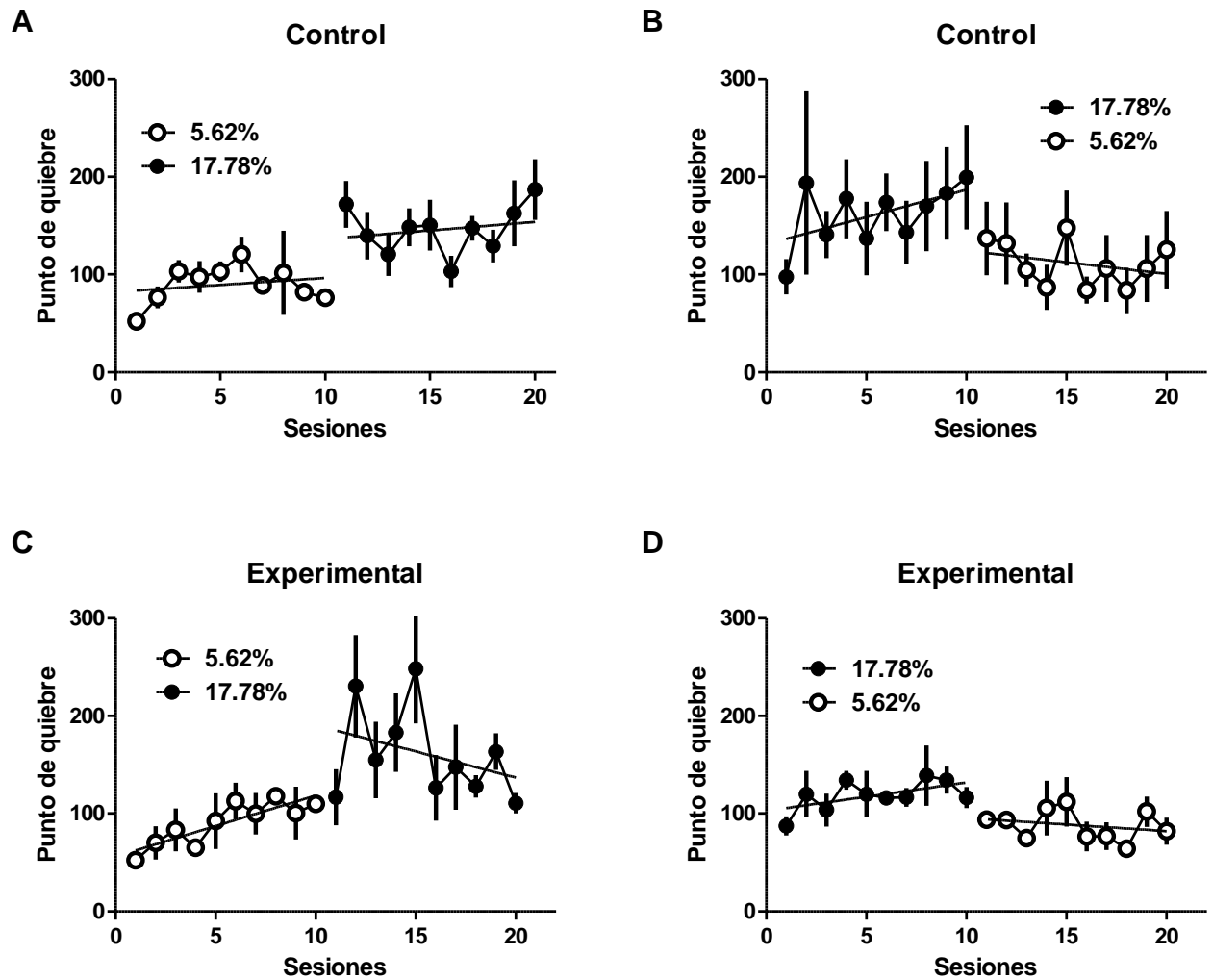


Fig. 27 A y C) Regresión lineal de los puntos de quiebre obtenidos por 3 ratas del grupo control y 3 ratas del grupo experimental que primero tuvieron acceso a la concentración de 5.62% y después a la de 17.78%. B y D) Regresión lineal de los puntos de quiebre obtenidos por 3 ratas del grupo control y 3 ratas del grupo experimental que primero tuvieron acceso a la concentración de 17.78% y después a la de 5.62%. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM).



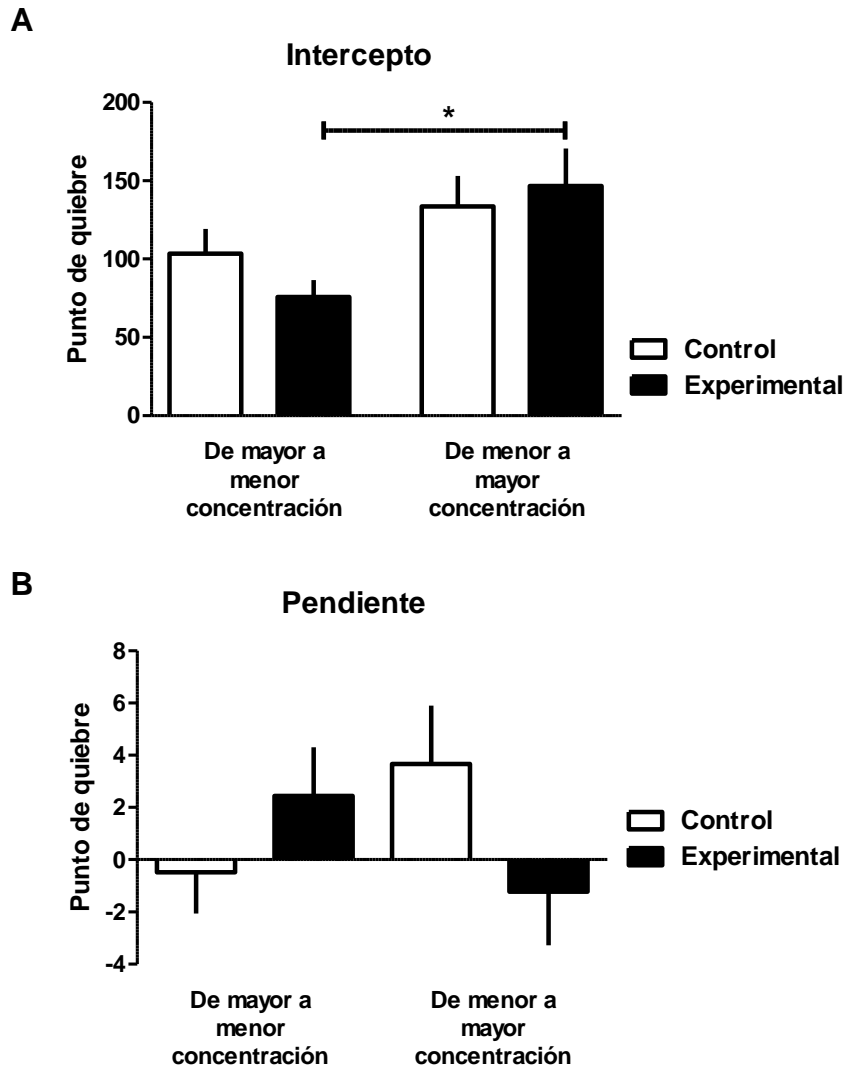


Fig. 28 A) Valores de las intersecciones (interceptos) correspondientes a las sesiones donde se emplearon como reforzadores las concentraciones de 5.62% y 17.78%. B) Valores de las pendientes obtenidas en la regresión lineal de los datos en los que las concentraciones de sacarosa de 5.62% y 17.78% fueron empleadas como reforzador. La barra horizontal denota diferencias estadísticamente significativas entre pares de concentraciones. \*  $p < 0.05$  (post hoc de Bonferroni).

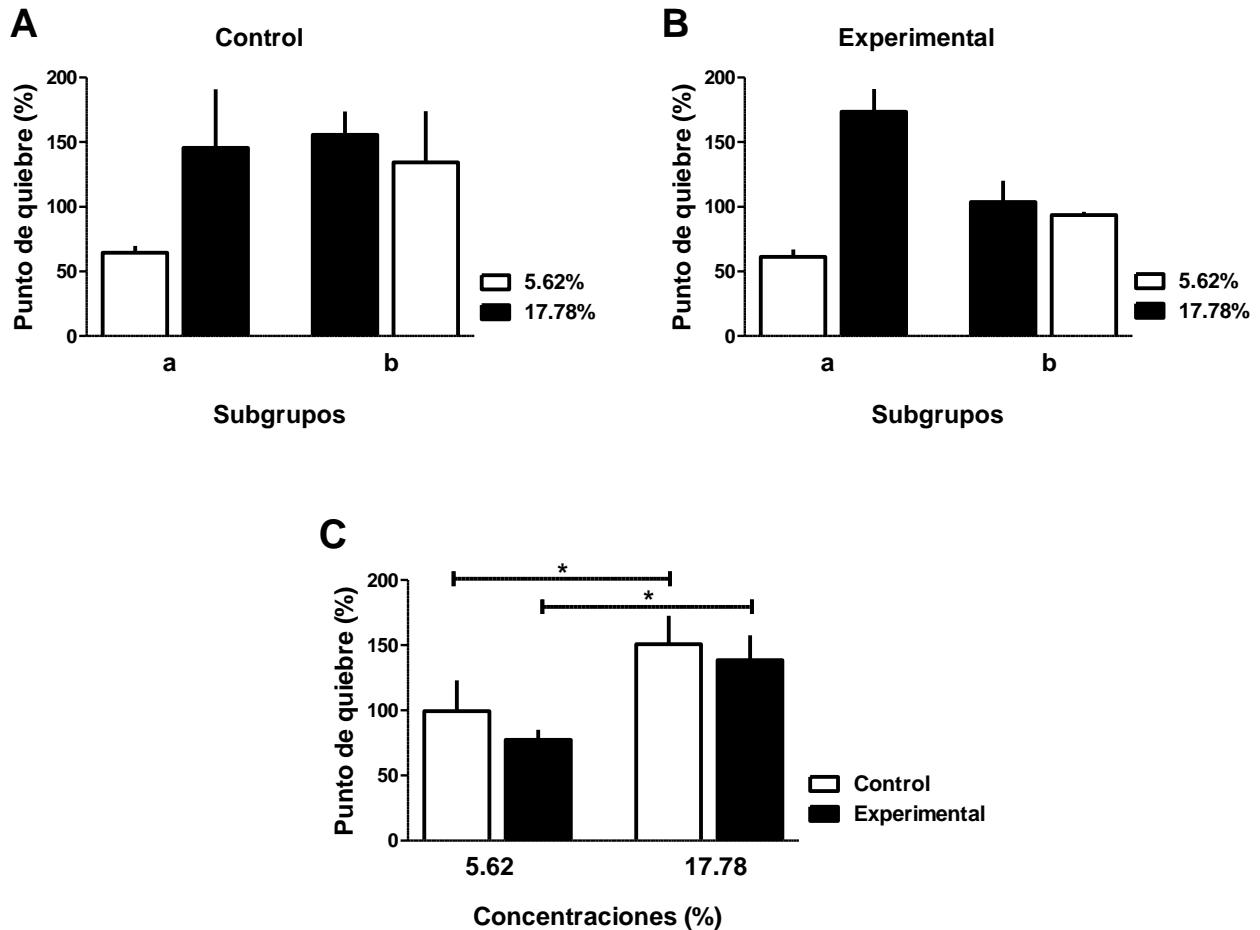


Fig. 29. A y B) Porcentaje de los puntos de quiebre obtenidos por las ratas de los grupos control y experimental, las cuales fueron subdivididas en grupo a (primero tuvieron acceso a la concentración de 5.62% y luego a la concentración de 17.78%) y grupo b (la evaluación se realizó primero con la concentración de 17.78% y luego con la concentración de 5.62%). C) Promedio de los porcentajes del punto de quiebre durante las primeras dos sesiones de cada una de las concentraciones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). La barra horizontal denota diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes concentraciones. \*  $p < 0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## 5.5 Discusión

El presente experimento tuvo como objetivo evaluar la sensibilidad de las ratas que presentan ingesta tipo atracón ante cambios en la magnitud de reforzador, por lo que se evaluó su desempeño empleando diferentes concentraciones de sacarosa. En los resultados se observó que tanto las ratas del grupo control como los del experimental que inicialmente fueron evaluados con una concentración baja de sacarosa (5.62%) alcanzaron puntos de quiebre menores en comparación con aquellas que inicialmente fueron evaluados con la

concentración de 17.78%. Por otro lado, cuando se realizó el cambio de una concentración menor (5.62%) a una mayor (17.78) se observó un aumento en los puntos de quiebre y cuando el cambio se realizó de una concentración mayor a una menor (17.78% a 5.62%) se observó una disminución en el mismo parámetro. Este patrón de respuesta es similar al que se observa en experimentos de contraste conductual (el contraste conductual fue definido por Reynolds (1961) como un cambio en la tasa de respuesta durante la presentación de un estímulo A, la principal característica de dicho cambio es que va en dirección contraria a la tasa de respuesta generada por un estímulo B), por ejemplo, Flaherty et al. (1985) y Austen y Sanderson (2016) reportaron que sujetos que inicialmente tuvieron acceso a una concentración de 32% presentaron un decremento en su consumo cuando la concentración cambió de 32 a 4%. Es decir, un decremento en la tasa de respuesta refleja una disminución en el valor que asigna al estímulo reforzante (este efecto es más notorio cuando el reforzador pasa de una concentración mayor a una menor).

El aumento o disminución en el número de respuestas que emitieron los sujetos que presentaron atracones cuando la intensidad del reforzador aumentó o disminuyó permite afirmar que los sujetos que presentan atracones son sensibles a cambios en la magnitud del reforzador. Por otro lado, los sujetos que no presentan atracones mostraron un patrón de respuesta similar, por lo que es posible concluir que: 1) la exposición intermitente o continua a una solución de sacarosa al 10% (en la edad adulta durante un mes) no altera la sensibilidad de los sujetos al efecto reforzante de diferentes concentraciones de sacarosa y 2) la hipótesis de insensibilidad ante el reforzador no explica la disminución en los puntos de quiebre después de la inducción de ingesta tipo atracón observada en el primer experimento de este estudio.

#### **6. Experimento 4. Influencia de diferentes programas de razón progresiva en la evaluación del desempeño de los sujetos con ingesta tipo atracón**

En los experimentos anteriores se empleó un programa de razón progresiva exponencial para evaluar la motivación de las ratas; sin embargo, este es sólo uno de los diferentes tipos de programas de razón progresiva que existen. Los programas de reforzamiento de razón progresiva se han clasificado principalmente en tres tipos, los cuales son: convencionales,

entre sesiones e intermitentes. Los primeros se caracterizan porque cada vez que el sujeto completa una razón y obtiene el reforzador, en el ensayo posterior hay un aumento en el tamaño de la razón. En los progresivos entre sesiones, el tamaño de la razón se mantiene constante durante una sesión y aumenta en la siguiente sesión, mientras que en los progresivos intermitentes también se aumenta el tamaño de la razón en la misma sesión, pero a diferencia de los convencionales el aumento no necesariamente se presenta después de cada reforzador (Jarmolowicz et al., 2010). Dentro de los programas de razón progresiva convencionales puede identificarse dos tipos: aritméticos y exponenciales o geométricos. Los programas de razón progresiva aritméticos presentan un aumento en el tamaño de la razón con base en un número determinado, por ejemplo: en un programa de razón progresiva 2 (RP2), el tamaño de la razón aumenta 2 respuestas después de la entrega de cada reforzador, quedando una secuencia de 2, 4, 6, etc.. En los programas de razón progresiva exponencial el aumento se realiza con base en una ecuación de tal forma que el tamaño de la razón aumenta rápidamente, una de las secuencias más empleadas en este tipo de programas es la propuesta por Roberts et al. (1992), la cual sigue un orden de 1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 32, etc..

El desempeño de los sujetos varía dependiendo del tipo de programa de razón progresiva empleado. Killeen et al. (2009) señalan que en un programa de razón progresiva aritmética hay un decremento lineal en la tasa de la respuesta conforme aumenta el tamaño de la razón, mientras que en un programa de razón progresiva geométrico el decaimiento en la tasa de respuesta se presenta de forma asintótica. Por otra parte, también se ha señalado que los sujetos alcanzan razones más altas conforme aumenta en forma aritmética el tamaño de la razón (Covarrubias y Aparicio, 2008; Hodos y Kalman, 1963, Thomas 1974).

Finalmente, Wojnicki et al. 2010 reportaron que ratas que presentaban ingesta tipo atracón alcanzaron puntos de quiebre más altos en un programa de razón progresiva aritmética; dado que en los tres experimentos previos se empleó un programa de razón progresiva exponencial, era posible que el tipo de programa de razón progresiva afectase los resultados obtenidos después de la inducción de ingesta tipo atracón.

## 6.1 Hipótesis

El empleo de un programa de razón progresiva aritmética, capaz de prolongar el interés del sujeto en continuar respondiendo por la densidad de reforzadores, facilita observar un aumento en los puntos de quiebre obtenidos por los sujetos después de la inducción de ingesta tipo atracón.

## 6.2 Objetivo

Evaluar el desempeño de las ratas en un programa de razón progresiva aritmética antes y después de la inducción de ingesta tipo atracón.

## 6.3 Método

### 6.3.1 Sujetos

Se emplearon 11 ratas macho de la cepa Wistar.

### 6.3.2 Procedimiento

#### Entrenamiento en un programa de razón progresiva aritmética

Para evaluar el efecto del tipo de programa de razón progresiva sobre los puntos de quiebre alcanzados después de la inducción de ingesta tipo atracón, las ratas fueron privadas al 85% de su peso corporal con acceso libre a alimento y entrenadas por 12 sesiones en programas de razón fija (RF1, RF2, RF5, RF8 y RF10) los cuales fueron presentados sucesivamente. Después de la última sesión de RF10, iniciaron las sesiones en el programa de razón progresiva aritmética 1. Una vez que los sujetos alcanzaron estabilidad conductual (máximo 15% de variabilidad en los puntos de quiebre obtenidos), inició la inducción de ingesta tipo atracón (ver método general). Posterior al establecimiento de la ingesta tipo atracón las ratas fueron evaluadas durante 30 sesiones en el programa de razón progresiva.

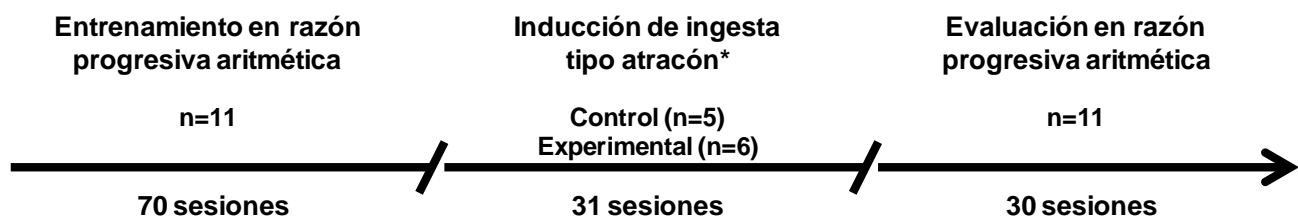


Fig. 30. Esquema de las diferentes fases experimentales.

### 6.3.3 Análisis de datos

Los datos de la inducción de ingesta tipo atracón fueron analizados con un ANOVA de dos vías (grupo x sesión), con medidas repetidas en el factor sesión. Los puntos de quiebre obtenidos antes y después de la inducción de ingesta tipo atracón se analizaron con un ANOVA de dos vías (grupo x fase) con medidas repetidas en el factor fases. Se realizó una prueba de comparación múltiple de Bonferroni en los casos en los que hubo diferencias estadísticamente significativas. El nivel de significancia estadística fue establecido con un  $\alpha$  de 0.05.

### 6.4 Resultados

Durante el entrenamiento en el programa de razón progresiva aritmética los sujetos requirieron alrededor de 70 sesiones para alcanzar estabilidad conductual, la cual fue definida como un máximo de 15% de variabilidad en los puntos de quiebre alcanzados durante las últimas 30 sesiones (Fig. 31).

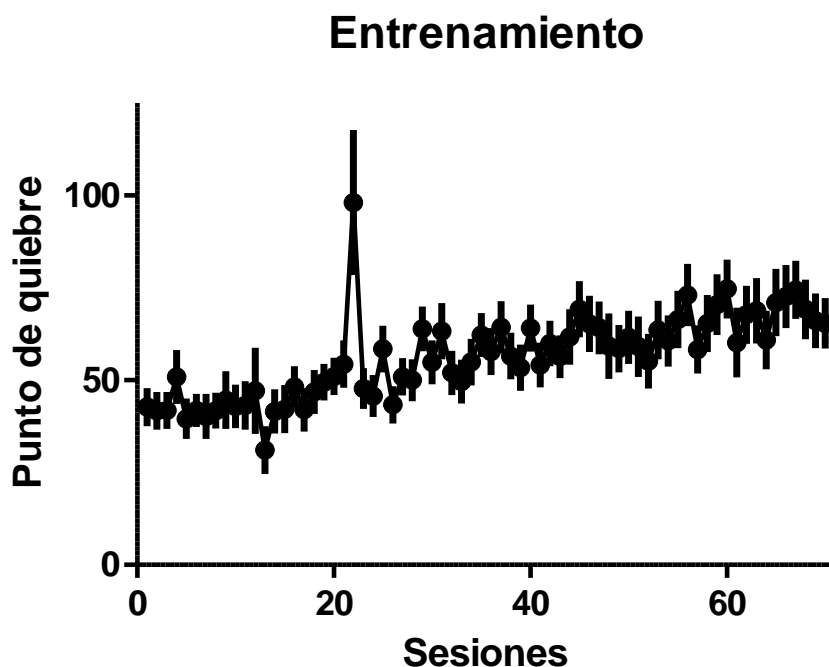


Fig. 31. Puntos de quiebre alcanzados por los sujetos durante las sesiones de entrenamiento ( $n=12$ ). Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM).

## Inducción de ingesta tipo atracón

### Consumo de sacarosa

Durante el acceso a la solución de sacarosa al 10% el consumo del grupo experimental ( $n=6$ ) fue mayor en comparación con el del grupo control ( $n=6$ ) a partir de la segunda sesión (factor grupo,  $F_{1,9}= 31.123$ ,  $p=0.01$ ). Por otro lado, las ratas del grupo control disminuyeron su consumo (factor sesión,  $F_{12,108}=2.082$ ,  $p=0.024$ ), sin embargo, al comparar el consumo durante las diferentes sesiones, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Bonferroni,  $p>0.05$ ) (Fig. 32).

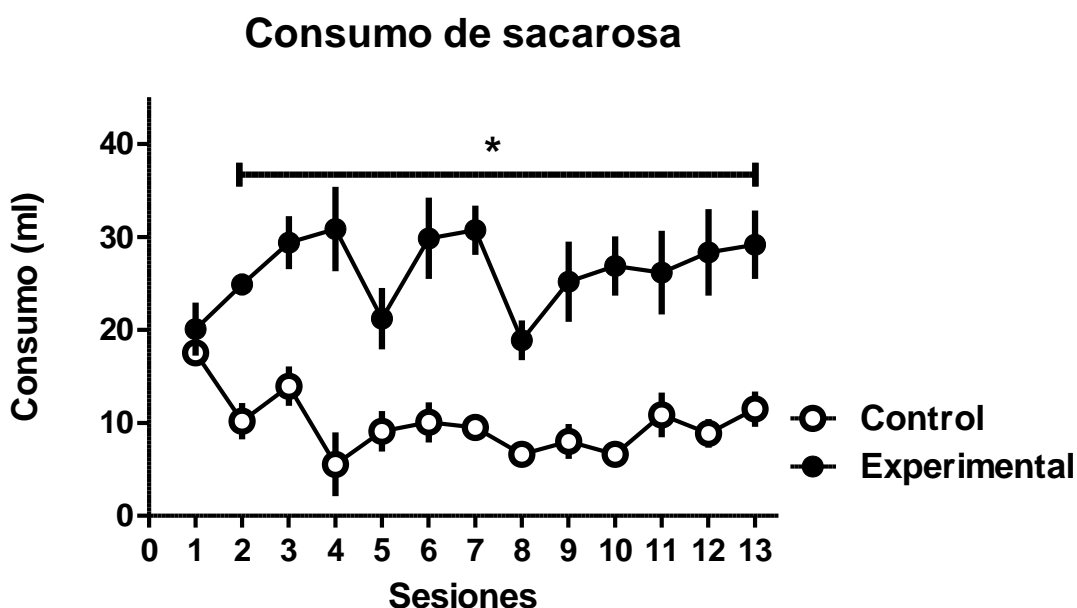


Fig. 32. Consumo de los sujetos de ambos grupos expresado en mililitros durante las sesiones en las que el grupo experimental tuvo acceso a sacarosa. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). La barra horizontal denota diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. \*  $p<0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## Consumo de alimento

El consumo de alimento fue similar en las ratas de ambos grupos durante la manipulación (factor grupo  $F_{(1,9)}=0.100$ ,  $p=0.759$ ) excepto en las sesiones 11 y 13 en las que el consumo del grupo control fue mayor en comparación con el consumo del grupo experimental (Bonferroni,  $p<0.05$ ). Por otro lado, en ambos grupos hubo un decremento en el consumo de alimento después de la primera sesión (factor sesión  $F_{(12,108)}= 5.627$ ,  $p=0.01$ ) (Fig. 33).

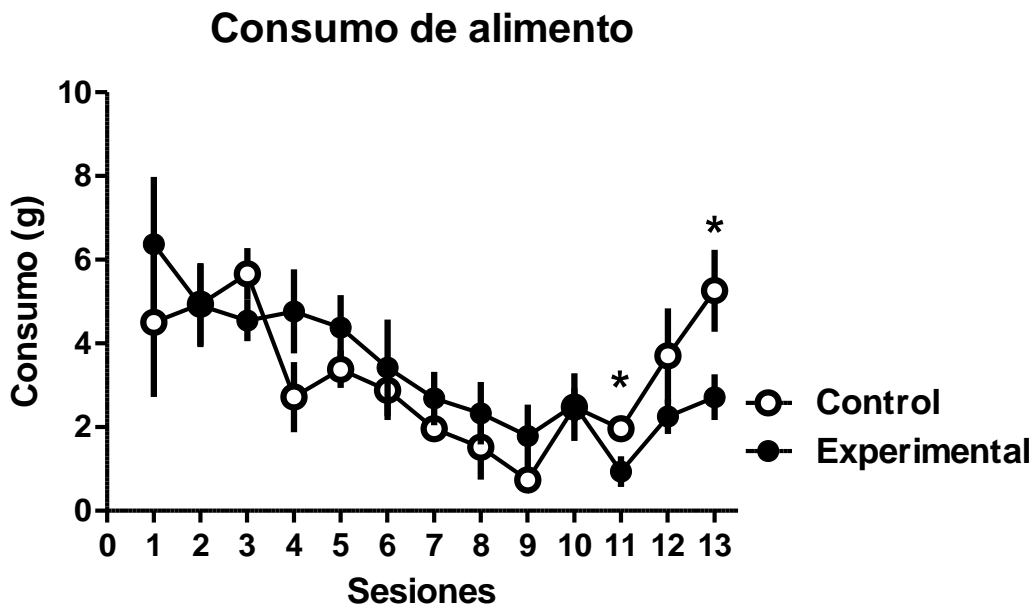


Fig. 33. Consumo de alimento durante dos horas de acceso al día en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). Los \* denotan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p<0.05$ ) post hoc de Bonferroni.



## Consumo de agua

El consumo de las ratas del grupo experimental fue mayor que el consumo de las del grupo control, siendo más notoria la diferencia en las sesiones 2, 3, 6, 7 y 12 (factor grupo,  $F_{[1,9]}=14.227$ ,  $p=0.004$ ; Bonferroni,  $p=0.05$ ). Por otro lado, el consumo del grupo control y del experimental fue variable a lo largo de la manipulación experimental, en las sesiones 6 y 7 hubo un aumento del consumo de agua en ambos grupos (factor sesión,  $F_{[12, 108]}=4.358$ ,  $p=0.01$ ) (Fig. 34).

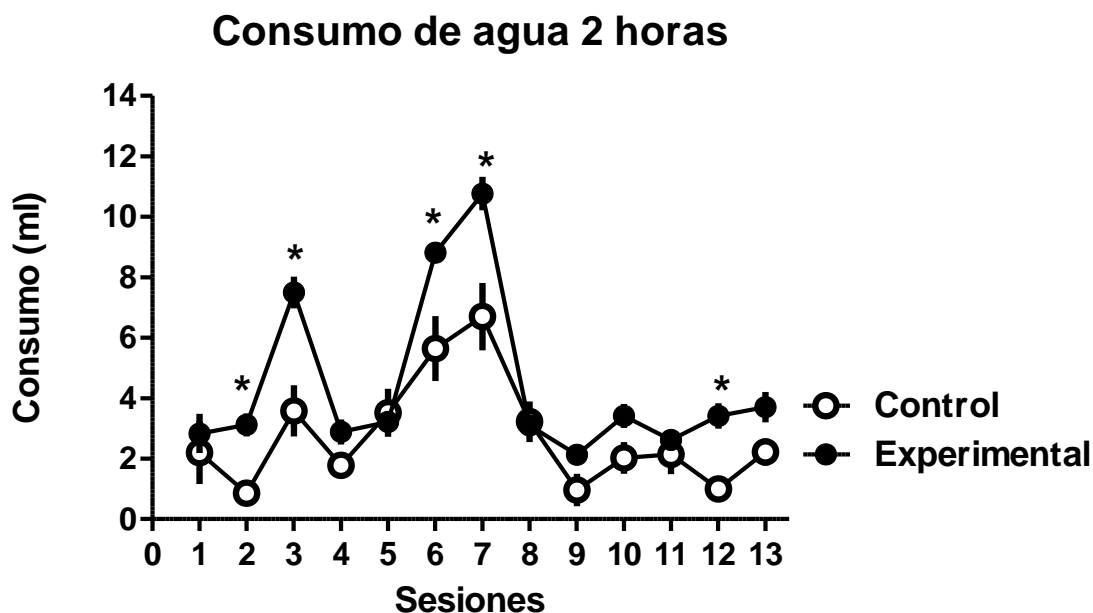


Fig. 34. Consumo de agua durante dos horas de acceso al día en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). Los \* denotan diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.05$ ) con la prueba post hoc de Bonferroni.

## Peso corporal

El peso corporal promedio de los grupos control y experimental aumentó progresivamente a lo largo de la manipulación (factor sesión  $F_{(12, 108)} = 103.40$   $p=0.01$ ) sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (factor grupo  $F_{(1,9)}=0.345$ ,  $p=0.572$ ) (Fig. 35).

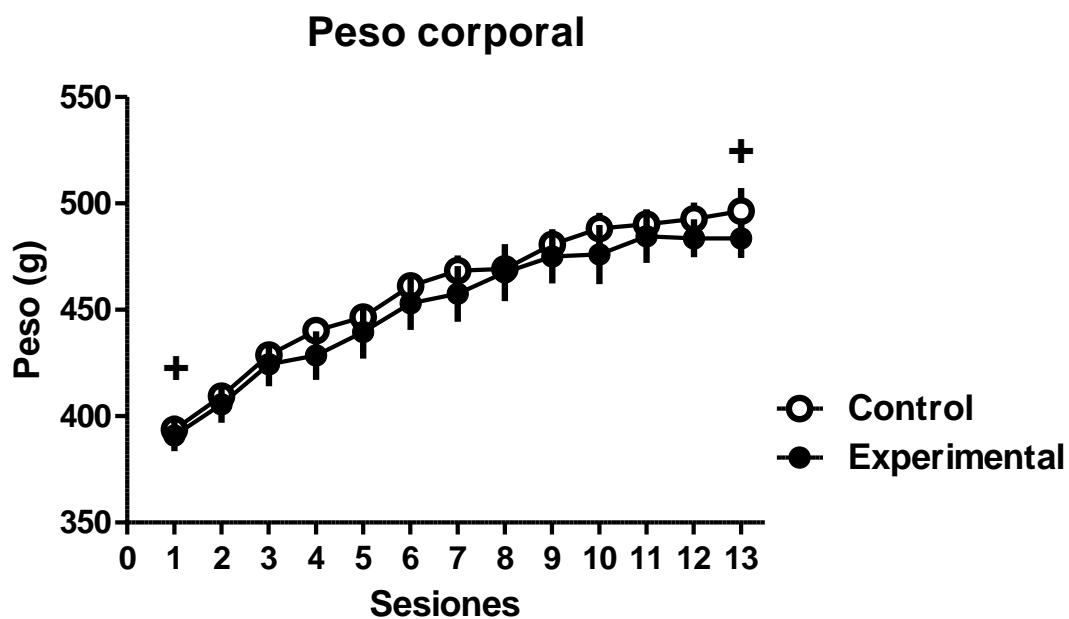


Fig. 35. Peso corporal de las ratas de los grupos control y experimental en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). + denota diferencias estadísticamente significativas entre la primera y la última sesión,  $p < 0.05$  (post hoc de Bonferroni).

### Consumo de kcal provenientes de la sacarosa

El consumo de kcal de las ratas del grupo experimental fue mayor en comparación con el consumo del grupo control (factor grupo,  $F_{(1,9)}=31.255$ ,  $p=0.01$ ). Respecto al grupo control, las ratas disminuyeron su consumo de calorías a partir de la segunda sesión, sin embargo, las diferencias no alcanzaron significancia estadística (factor sesión,  $F_{(4.52, 108)}=2.102$ ,  $p=0.090$ ) (Fig. 36).

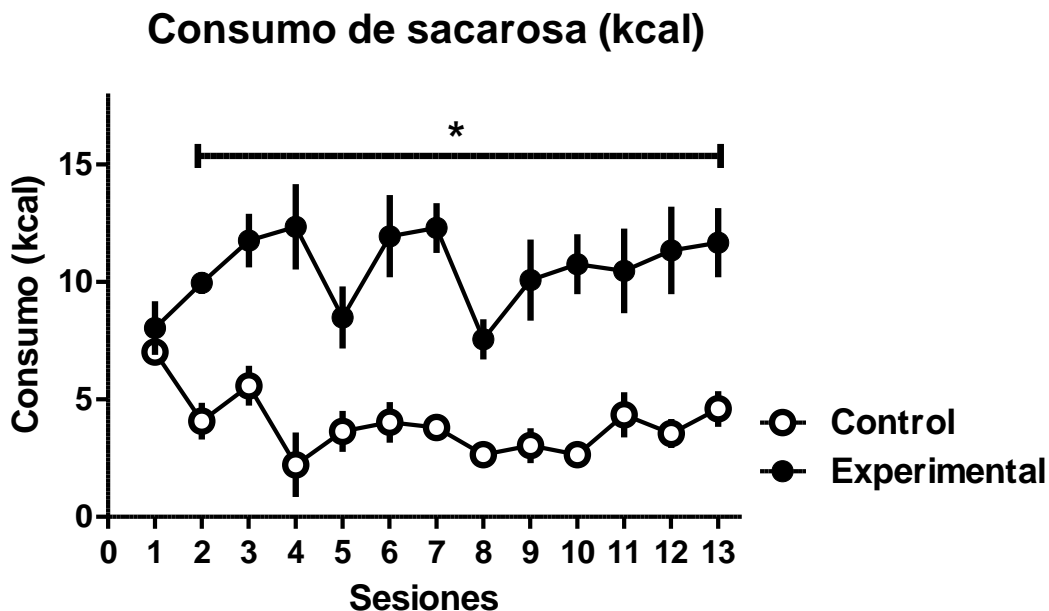


Fig. 36. Consumo de kcal provenientes de la sacarosa, durante dos horas de acceso en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). La barra horizontal representa diferencias estadísticamente significativas. \*  $p<0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## Ingesta de energía proveniente del alimento estándar

El consumo energético proveniente del alimento estándar fue similar entre los grupos control y experimental (factor grupo,  $F_{(1,9)}=0.222$ ,  $p=0.649$ ), excepto en la última sesión donde las ratas del grupo control tuvieron un mayor consumo (Bonferroni,  $p<0.05$ ). Ambos grupos también disminuyeron el consumo de calorías después de la segunda sesión (factor sesión,  $F_{(3.49, 108)}=5.49$ ,  $p=0.01$ ), siendo el grupo control el que tuvo un menor consumo en las sesiones 8 y 11 en comparación con el consumo de la sesión 3 (Bonferroni,  $p<0.05$ ) (Fig. 37).

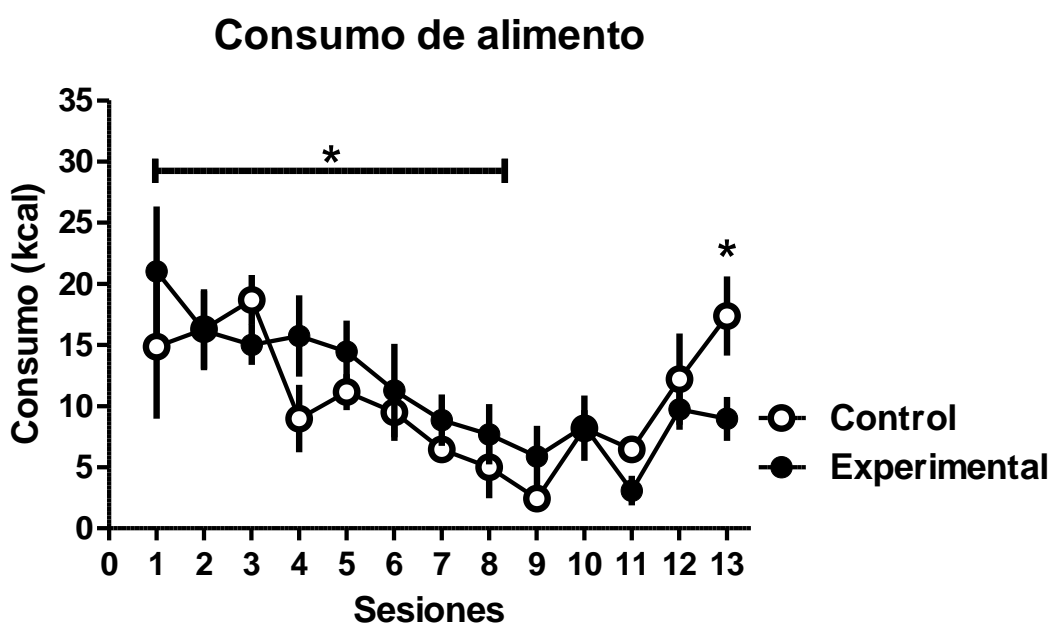


Fig. 37. Consumo energético proveniente del alimento estándar durante dos horas de acceso en distintas sesiones. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la medición (EEM). La barra horizontal con \* y el \* representan diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.05$ ) con la prueba post hoc de Bonferroni.

## **Efecto de la inducción de ingesta tipo atracón sobre el desempeño en un programa de razón progresiva aritmética**

Posterior a la inducción de ingesta tipo atracón se evaluó el desempeño de las ratas en un programa de razón progresiva aritmética durante 30 sesiones. En esta fase de evaluación se observó un aumento gradual en el punto de quiebre de tal forma que durante las últimas sesiones se alcanzaron puntos de quiebre más altos en comparación con las primeras (Fig. 38 A). Con base en lo anterior, para el análisis de datos se emplearon los promedios de las últimas cinco sesiones de entrenamiento y los promedios de las primeras cinco y las últimas cinco sesiones de la evaluación.

Al comparar los puntos de quiebre obtenidos por las ratas de los grupos control y experimental, las ratas de ambos grupos alcanzaron puntos de quiebre más bajos en las sesiones inmediatas a la inducción de ingesta tipo atracón (Fig. 38 B) (factor grupo,  $F_{[2,18]}=17.548$ ,  $p=0.01$ ,  $p<0.05$  en la prueba de Bonferroni). Por otro lado, durante las últimas sesiones de evaluación, aumentaron los puntos de quiebre obtenidos por los grupos control y experimental, sin embargo, las diferencias únicamente alcanzaron significancia estadística para el grupo control (Bonferroni,  $p<0.05$ ). Además es importante señalar que durante el entrenamiento y la evaluación no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los puntos de quiebre alcanzados por ambos grupos (factor grupo,  $F_{[1,9]}=0.139$ ,  $p=0.718$ ).

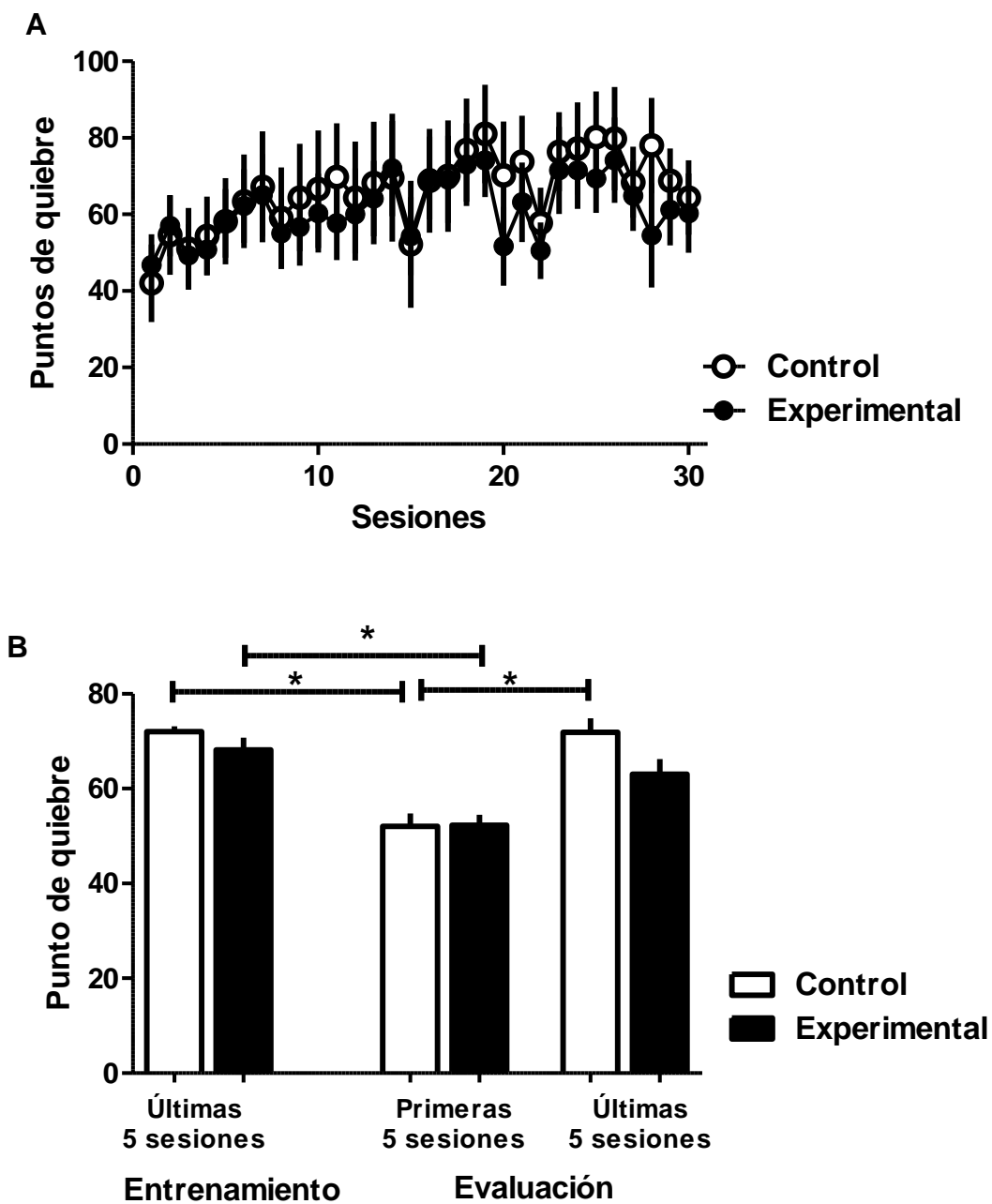


Fig. 38. A) Promedio de puntos de quiebre alcanzados por los sujetos de ambos grupos en las sesiones posteriores a la inducción de ingesta tipo atracón. B) Promedios de los puntos de quiebre alcanzados por los grupos control y experimental durante las últimas cinco sesiones de entrenamiento, las primeras cinco y las últimas cinco sesiones en la fase de evaluación, posterior a la inducción de ingesta tipo atracón. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). Las barras horizontales representan diferencias estadísticamente significativas. \*  $p < 0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## Comparación entre los puntos de quiebre alcanzados en programas de razón progresiva aritmética y exponencial

Para este análisis se emplearon los datos obtenidos durante las últimas 10 sesiones del entrenamiento de las ratas del experimento 2 en el programa de razón progresiva exponencial y los datos de las últimas 10 sesiones del entrenamiento de las ratas del experimento 5 donde se empleó un programa de razón progresiva aritmética. En la mayoría de las sesiones el grupo de razón progresiva aritmética alcanzó puntos de quiebre más altos en comparación con los de la razón progresiva exponencial; sin embargo, las diferencias únicamente fueron estadísticamente significativas en la sesión 9 (factor grupo,  $F_{1,21}= 0.817$ ,  $p=0.376$ , Bonferroni,  $p<0.05$ ) (Fig. 39).

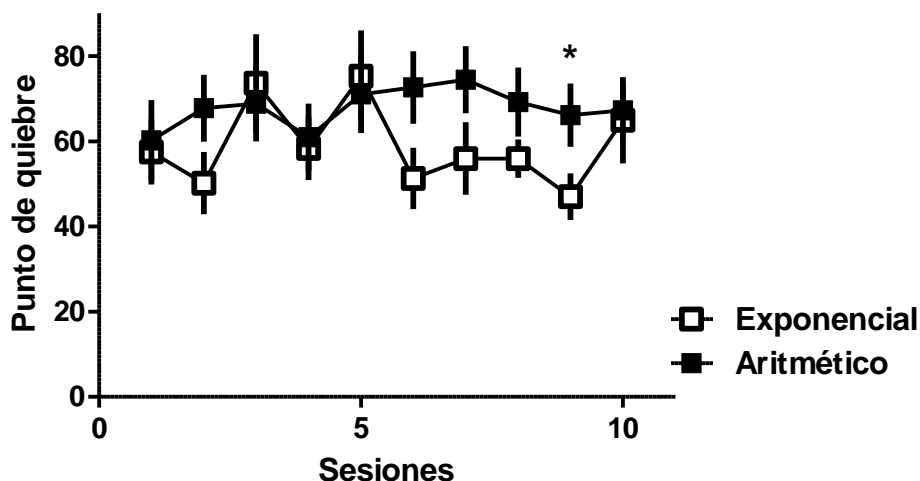


Fig. 39. Promedio de los puntos de quiebre obtenidos durante las últimas 10 sesiones de entrenamiento en los programas de razón progresiva aritmética y exponencial. Datos expresados en términos de medias  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). \*  $p<0.05$  exponencial vs aritmético (post hoc Bonferroni).

### 6.5 Discusión

En este experimento las ratas del grupo experimental alcanzaron puntos de quiebre más bajos después de la inducción de ingesta tipo atracón; de forma similar los sujetos del grupo control también disminuyeron su punto de quiebre después de tener acceso *ad libitum* a sacarosa. Los resultados obtenidos en este experimento no concuerdan con lo reportado por Wojnicki et al. (2010) donde las ratas alcanzan puntos de quiebre mayores después de la inducción de ingesta tipo atracón; sin embargo, nuevamente es importante señalar las

diferencias que existen entre el presente trabajo y el realizado por Wojnicki et al. (2010), algunas de estas diferencias son el tipo de reforzador empleado y el programa de reforzamiento. En este experimento las ratas recibieron sacarosa al 10% como reforzador y fueron evaluados con un programa de razón progresiva aritmética 1 mientras que en el de Wojnicki se empleó grasa vegetal y la evaluación se realizó con un programa concurrente razón fija 1 (RF1)- razón progresiva aritmética 1.

Por otro lado, al comparar el desempeño de dos grupos en diferentes programas de razón progresiva (aritmética y exponencial) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los puntos de quiebre alcanzados en los diferentes programas aun cuando las ratas alcanzaron puntos de quiebre más altos en el programa de razón progresiva aritmética). Los resultados obtenidos difieren de lo hipotetizado ya que se esperaba que los sujetos del programa de razón progresiva exponencial alcanzaran puntos de quiebre más altos en comparación con los sujetos del programa progresivo aritmético, como sugería el reporte de Killeen et al. (2009), donde observaron que los sujetos alcanzaron puntos de quiebre más elevados en un programa de razón progresiva exponencial en comparación con los puntos de quiebre obtenidos en un programa de razón progresiva aritmética. Sin embargo, es importante señalar que en el experimento reportado por Killeen y colaboradores, se emplearon palomas las cuales fueron evaluadas tanto en el programa de reforzamiento de razón progresiva aritmética como en el programa de razón progresiva exponencial mientras que en el presente experimento los sujetos fueron ratas de la cepa Wistar y se empleó un grupo diferente para cada tipo de programa de razón progresiva, por lo que es posible que exista una diferencia entre especies respecto a la ejecución en un programa de razón progresiva y que el diseño experimental empleado en ambos experimentos también haya contribuido a las diferencias entre los resultados obtenidos.

Adicionalmente Wojnicki et al. (2013) señalaron que se debe emplear el programa de razón progresiva que mejor se ajuste a los objetivos de la investigación y, para justificar el uso de un programa de razón progresiva 3, indican que este es un programa ideal para diferenciar los grupos control y experimental. A pesar de lo anterior, nosotros consideramos que si lo que se pretende es evaluar el valor que las ratas están asignado al alimento deben emplearse razones grandes que exijan un mayor costo conductual.



Por otro lado, el establecimiento de la ingesta tipo atracón en sujetos que fueron entrenados en un programa de razón progresiva (véanse resultados de Experimentos 2, 3 y 4) o aritmética siguió un patrón similar donde se puede observar un decremento en el consumo del grupo control a partir de la segunda sesión mientras que el consumo de sacarosa en el grupo experimental se mantiene constante, por lo que puede concluirse que el entrenamiento previo en un programa de razón progresiva determinado no afecta la inducción de ingesta tipo atracón.

## **7. Experimento 5. Evaluación de la sensibilidad del programa de razón progresiva**

En ratas en las que se ha inducido ingesta tipo atracón se han reportado alteraciones en diferentes sistemas de neurotransmisión (Colantouni et al., 2001; Kelley et al., 2003), principalmente en el sistema dopaminérgico (Bello et al., 2002; Rada et al., 2005).

La dopamina en sistema nervioso está implicada en funciones ejecutivas de alto orden como la emoción, en la regulación del movimiento voluntario, además de que tiene una participación importante en procesos de aprendizaje y memoria (Sanders-Bush y Hazelwood, 2011). La distribución de las proyecciones dopaminérgicas en el sistema nervioso se ha agrupado en cuatro vías principales: mesocortical, nigroestriatal, tuberoinfundibular y mesolímbica. En el sistema nervioso se han identificado cinco subtipos de receptores dopaminérgicos, los cuales han sido clasificados en dos grandes familias: D1-like y D2-like, la familia D1-like está conformada por los receptores D1 y D5, mientras que la familia D2-like por los receptores D2, D3, y D4 (Sanders-Bush y Hazelwood, 2011). Los receptores D1, son receptores metabotrópicos y participan principalmente en los procesos de aprendizaje, memoria, recompensa y actividad locomotora. Se expresan principalmente en el núcleo caudado, el putamen, núcleo accumbens, la sustancia nigra parte reticulada y el bulbo olfatorio (Cadet et al., 2010). Los receptores D2, son receptores metabotrópicos, que se expresan principalmente en neuronas espinosas medianas del estriado, septum, núcleo accumbens, sustancia nigra, área ventral tegmental e hipotálamo. La activación de autorreceptores D2 presinápticos, produce un decremento en la liberación de dopamina, lo que tiene como resultado una disminución en la actividad locomotora, mientras que la activación de receptores D2 postsinápticos produce un aumento en dicha actividad (Wei et al., 2017; Beaulieu y Gainetdinov, 2011).

Además de los procesos señalados anteriormente el sistema dopaminérgico también participa en la regulación de la ingesta de alimento y desempeña un papel importante en la motivación. Se ha reportado, por ejemplo, que la administración intraperitoneal (ip) de haloperidol (antagonista de los receptores D2) reduce la cantidad de alimento consumido y que ésta disminución en el consumo está mediada por procesos motivacionales más que homeostáticos, ya que se observó que cuando se administró haloperidol (ip) y los sujetos pudieron elegir entre acceso libre a alimento estándar o trabajar por reforzadores en un programa de reforzamiento razón fija 5 (RF5), hubo un decremento en el número de presiones de palanca, pero un aumento en el consumo de alimento estándar lo que sugiere que los resultados obtenidos no están asociados a alteraciones en los mecanismos homeostáticos que regulan la ingesta de alimentos (Salamone et al., 1990). Acorde con estos resultados, Olarte-Sánchez et al. (2013) reportaron que después de la administración de haloperidol hubo un decremento en los puntos de quiebre alcanzados por los sujetos en un programa de razón progresiva.

Por otro lado, se ha reportado que ratas en las que se indujo ingesta tipo atracón presentaron alteraciones en el sistema dopaminérgico, entre las cuales se encuentran, una regulación a la baja de receptores D2 (sin precisar si son receptores presinápticos o postsinápticos) después de la inducción de ingesta tipo atracón en núcleo accumbens shell y estriado dorsolateral (Bello et al., 2002) así como un aumento en la expresión de receptores D1 en núcleo accumbens shell y core (Colantouni et al., 2001). También se ha reportado un aumento en los niveles de dopamina en núcleo accumbens shell en sujetos que tuvieron acceso restringido a sacarosa durante 21 días (Rada et al., 2005).

En los cuatro experimentos anteriores no se encontraron diferencias en el desempeño de los sujetos después de la ingesta tipo atracón, por lo que se consideró que probablemente el programa de razón progresiva empleado no era lo suficientemente sensible para detectar dichos cambios. Dado que se ha reportado que los sujetos con ingesta tipo atracón presentan alteraciones en el sistema dopaminérgico, en el presente experimento se evaluó si el programa de razón progresiva era sensible a manipulaciones experimentales que afectan dicho sistema de neurotransmisión, para ello se administró haloperidol (ip) que, como se indicó previamente modifica la motivación de los sujetos.

## 7.1 Hipótesis

El programa de razón progresiva es sensible a los efectos del haloperidol sobre la motivación de los sujetos.

## 7.2 Objetivo

Evaluar el desempeño de las ratas antes y después de la administración de haloperidol.

## 7.3 Método

### 7.3.1 Sujetos

Se emplearon 10 ratas macho de la cepa Wistar con un peso entre 413-510 g, las cuales habían sido entrenadas previamente en el programa de razón progresiva.

### 7.3.2 Procedimiento

Las ratas fueron entrenadas en el programa de razón progresiva hasta que alcanzaron nuevamente el criterio de estabilidad, una vez alcanzado dicho criterio se iniciaron las sesiones de prueba. En ambas fases experimentales, los sujetos permanecieron privados de alimento hasta alcanzar el 85% de su peso corporal.

### 7.3.3 Fármacos

Las dosis de haloperidol (Sigma Chemical CO. St. Louis MO) que se evaluaron fueron: 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg. Para el orden de administración se empleó un diseño de cuadrado latino. Como vehículo se empleó una mezcla de Propilenglicol (40%) y solución salina; el volumen de administración fue de 1.0 ml/kg. El haloperidol se administró intraperitonealmente dos horas antes del inicio de la sesión de razón progresiva.

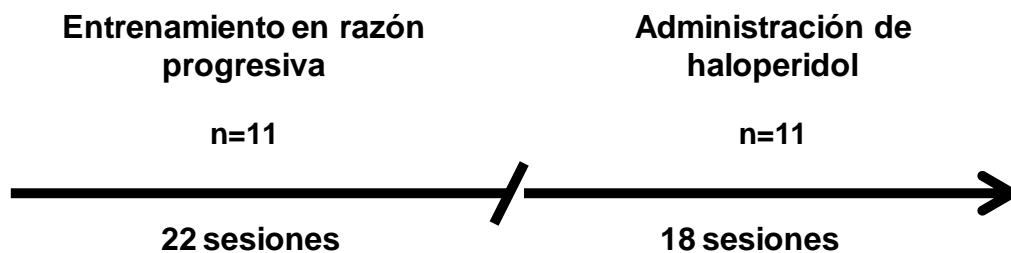


Fig. 40. Esquema de las diferentes fases experimentales.

### 7.3.4 Análisis de datos

Una vez que se comprobó la homogeneidad de varianzas, se empleó un ANOVA de una vía de medidas repetidas para comparar los puntos de quiebre alcanzados después de la administración de las diferentes dosis de haloperidol. En caso de comparaciones posteriores se empleó una prueba de comparación múltiple de Bonferroni, posterior a la obtención de diferencias estadísticamente significativas en el ANOVA. El nivel de significancia estadística fue establecido con un  $\alpha$  de 0.05.

### 7.4 Resultados

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los puntos de quiebre alcanzados por las ratas después de la administración de vehículo y de la dosis de 0.01 mg/kg, sin embargo, los puntos de quiebre obtenidos con las dosis de 0.03 mg/kg y 0.1 mg/kg fueron menores en comparación con los obtenidos después de la administración del vehículo, siendo el efecto significativamente mayor con la dosis de haloperidol más alta (ANOVA de una vía de medidas repetidas, factor dosis,  $F_{[1,9]}= 36.073$ ,  $p=1.0$ ,  $p=0.009$  y  $p=0.002$ , respectivamente) (Fig. 41).

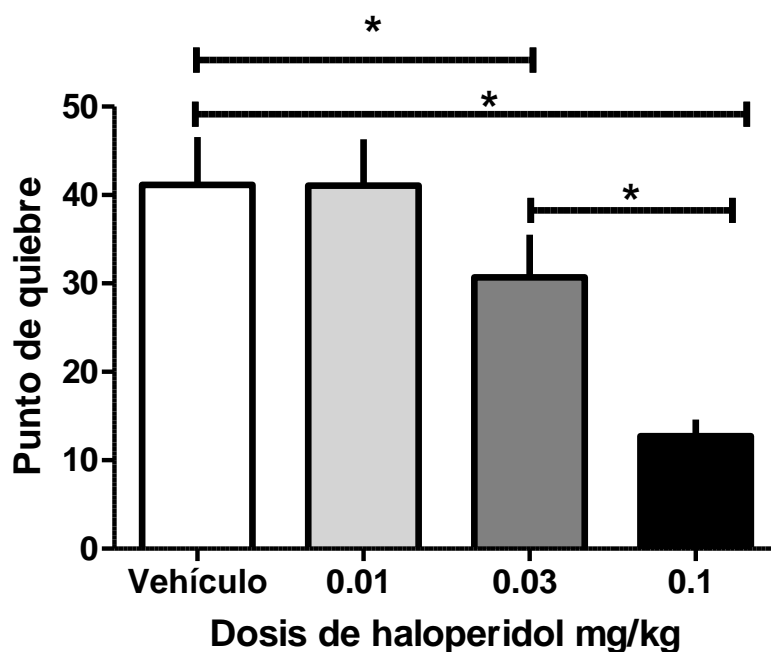


Fig. 41. Punto de quiebre alcanzado después de la administración de diferentes dosis de haloperidol (n=11). Datos expresados en términos de medias  $\pm$  EEM. Las barras horizontales denotan diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes dosis. \*  $p<0.05$  (post hoc de Bonferroni).

## 7.5 Discusión

Los resultados obtenidos son consistentes con los reportados por diversos grupos de investigación (Olar-te-Sánchez et al., 2013; Salamone et al., 1990; 1991), ya que con la administración intraperitoneal de haloperidol los puntos de quiebre disminuyeron de manera dosis-dependiente. Se podría argumentar que el decremento en el punto de quiebre podría estar asociado a alteraciones en la actividad locomotora de los sujetos como previamente había sido reportado por Liao y Fowler en 1990 más que a cambios en la motivación de los sujetos; sin embargo, con base en publicaciones recientes se ha logrado dilucidar que el haloperidol afecta particularmente la motivación de los sujetos: en el trabajo realizado por Olarte-Sánchez y colaboradores (2013), se empleó un modelo que permite distinguir, en el desempeño de los sujetos, los aspectos motores y los motivacionales, lo que se reporta es que el parámetro motor ( $\delta$ ) no presenta cambios después de la administración del haloperidol, mientras que en el parámetro de activación específica que refleja el valor incentivo asignado al reforzador disminuyó.

Por otra parte, al obtener resultados similares, se comprueba que el programa de razón progresiva empleado en el presente trabajo es sensible a manipulaciones que alteran el sistema dopaminérgico así como para evaluar cambios en el valor incentivo que es asignado al reforzador por sujetos en los que se indujeron atracones mediante el acceso restringido a una solución de sacarosa al 10%.

## 8. Discusión y conclusiones generales

En el presente estudio se indujo ingesta tipo atracón con el modelo de acceso limitado empleando una solución de sacarosa al 10%. Durante la inducción de ingesta tipo atracón, los sujetos con acceso intermitente a la sacarosa (en todos los grupos entrenados) tuvieron un mayor consumo en comparación con los sujetos que tuvieron un acceso continuo a la misma solución, estos resultados son similares a los reportados por Wojnicki et al. (2007), en los que sujetos expuestos a una concentración de sacarosa del 10% con acceso intermitente tuvieron un mayor consumo. Respecto al consumo de agua, no hubo alteraciones asociadas al acceso intermitente de sacarosa, lo cual también es similar a lo reportado por Wojnicki et al. (2007). En todos los grupos en los que se empleó la manipulación de inducción de ingesta tipo atracón hubo un decremento en el consumo de alimento estándar de todos los sujetos (sin importar el tipo de acceso: intermitente o continuo) a lo largo de la manipulación. Se ha sugerido que este decremento en el consumo de alimento estándar se presenta como una estrategia para mantener el equilibrio en el consumo energético; sin embargo, Cottone et al. (2009) reportaron que este decremento en el consumo también podría estar asociado a cambios en el valor incentivo que se le asigna al alimento estándar. En el experimento que realizó este último grupo de investigación se observó que después de varios ciclos de privación/acceso libre al alimento preferido, los sujetos también muestran una disminución en el consumo de alimento estándar y que dicha disminución está asociada con un decremento en el valor incentivo que se le asigna a dicho tipo de alimento, lo cual se vio reflejado en menores puntos de quiebre y una mayor latencia para emitir una respuesta cuando los sujetos fueron evaluados en un programa de razón progresiva exponencial y recibieron como reforzador el alimento estándar.

Por otro lado y de acuerdo con nuestros resultados, en las ratas de ambos grupos hubo un aumento gradual en el peso corporal, estos resultados son congruentes con los reportados por Wojnicki et al. (2008) y Corwin (2004) quienes emplearon el modelo de acceso limitado y utilizaron como alimento sabroso grasa vegetal. En el patrón que siguió el establecimiento de la ingesta tipo atracón hubo diferencias. Con base en lo reportado por Corwin (2004) los sujetos presentaron un escalamiento en el consumo de alimento sabroso; sin embargo, en el presente trabajo no hubo un escalamiento en el consumo de los sujetos ya que se observó que desde el inicio el consumo de sacarosa de ambos grupos fue en promedio de 40 ml.

Durante el acceso intermitente a la solución de sacarosa el consumo del grupo experimental se mantuvo constante, mientras que el del grupo control (con acceso continuo) disminuyó y se mantuvo en niveles bajos hasta el final de la manipulación. La ausencia de escalamiento en el consumo también fue descrita por Wojnicki et al. (2015) quienes reportaron que sujetos que previamente habían trabajado en cajas de condicionamiento operante y después tuvieron acceso a grasa vegetal en sus cajas hogar para la inducción de ingesta tipo atracón no presentaron un escalamiento en su consumo. Es probable que la exposición previa a los programas de reforzamiento (donde se tenía un requerimiento de respuesta para tener acceso al reforzador) y después el acceso libre al mismo alimento empleado como reforzador afecte el desarrollo del escalamiento en el consumo. En este sentido, el hecho de que inicialmente la sacarosa tuviera un costo y después fuera entregada libremente pudo haber propiciado que los sujetos tuvieran desde el inicio un consumo elevado de sacarosa. Por otro lado, es posible que la disminución en el consumo de sacarosa que se observa en el grupo control esté asociada al fenómeno de saciedad sensorial específica, la saciedad sensorial específica se presenta cuando se brinda acceso a un solo tipo de alimento y tiene como consecuencia una devaluación de los atributos sensoriales de los alimentos y un decremento en el valor incentivo que se les asigna por lo que se consume una menor cantidad (Berthoud et al., 2017). Respecto al grupo experimental, previamente se ha reportado que sujetos que presentan atracones no muestran saciedad sensorial específica después de un período de dos semanas de acceso libre a alimento (Ahn y Phillips, 2012).

Además del establecimiento de la ingesta tipo atracón, también se evaluó el desempeño de los sujetos en un programa de razón progresiva antes y después de dicha manipulación con la finalidad de observar cambios en la motivación de sujetos que presentan atracones. En las sesiones posteriores a la inducción de ingesta tipo atracón hubo una disminución en los puntos de quiebre alcanzados por las ratas de ambos grupos, lo cual se observó consistentemente bajo diferentes condiciones: primero, empleando una solución de sacarosa con vainilla, segundo, utilizando diferentes concentraciones de sacarosa o, tercero, utilizando un programa de razón progresiva aritmética. Los resultados obtenidos en el presente estudio difieren de aquellos que han sido reportados por diferentes investigadores (Wojnicki et al., 2008; 2010) donde se ha encontrado que los sujetos que presentaron atracones (o fueron clasificados como propensos a presentarlos), alcanzaron puntos de quiebre mayores.

En los siguientes párrafos se discutirán algunos aspectos que podrían explicar las diferencias entre los resultados obtenidos en el presente trabajo y los publicados por los grupos de investigación citados previamente.

Primero es importante considerar la cepa de las ratas empleadas en el experimento, ya que se ha descrito que existen diferencias entre las diferentes cepas respecto a la propensión a la ingesta tipo atracón y en la preferencia a diferentes sabores. Por ejemplo, ratas de la cepa Wistar (la cual fue empleada en este estudio) son más resistentes a la inducción de ingesta tipo atracón y muestran una menor preferencia por la sacarosa en comparación con la cepa Sprague-Dawley que es la cepa empleada en los estudios de Wojnicki et al. (2008; 2010), en dichos estudios se reportan cambios en los puntos de quiebre después de la inducción de ingesta tipo atracón (Hildebrand et al., 2014; Tordoff et al, 2008).

El siguiente factor por considerar son las condiciones en las que se evaluaron los efectos de la ingesta tipo atracón sobre la motivación. En los trabajos realizado por Wojnicki et al., (2008; 2010) la línea base del desempeño de los sujetos y la evaluación se realizaron en condiciones de acceso libre a alimento. Las sesiones en las cajas de condicionamiento operante sólo se llevaron a cabo tres veces por semana (los días en los que los sujetos del grupo experimental tuvieron acceso a grasa vegetal durante la inducción de ingesta tipo atracón); además, 30 minutos después de la sesión, los sujetos de los grupos control y experimental tuvieron acceso a grasa vegetal en sus cajas hogar durante 1 hora, los sujetos del grupo control también tuvieron acceso a grasa vegetal durante 1 hora los días en los que no trabajaban en las cajas de condicionamiento operante. De acuerdo con lo señalado por los autores, este diseño experimental se empleó con la finalidad de mantener la conducta de atracón en los sujetos del grupo experimental. Sin embargo, el hecho de que los sujetos del grupo control tuvieran acceso al alimento sabroso en los días en los que no entraron a las cajas de condicionamiento operante produjo una modificación en los niveles de privación del alimento sabroso que tuvieron ambos grupos al iniciar las sesiones del programa de reforzamiento, es decir, el intervalo de privación del grupo experimental fue mayor en comparación con el del grupo control, esto puede tener como resultado que los sujetos del grupo experimental emitieran un mayor número de respuestas para obtener el reforzador en comparación con el control, lo cual dificulta distinguir si estos cambios en motivación están



asociados únicamente a la inducción de ingesta tipo atracón o si se deben simplemente a las diferentes intensidades de privación de alimento de ambos grupos.

En el presente estudio los sujetos fueron evaluados en el programa de razón progresiva en condiciones de privación de alimento antes y después de la inducción de ingesta tipo atracón, las sesiones en las cajas de condicionamiento se realizaron todos los días y los sujetos no recibieron sacarosa en sus cajas hogar después de las sesiones experimentales.

Considerando las condiciones descritas en el párrafo anterior, también es posible señalar que las diferencias existentes en el peso corporal de los sujetos antes y después la inducción de ingesta tipo atracón pudieron contribuir al decremento en el punto de quiebre observado. Previamente, Tracy et al. (2015) reportaron que el programa de razón progresiva es sensible a cambios en el peso corporal, cuando los sujetos aumentaron su peso debido a una dieta tipo cafetería hubo un decremento en el punto de quiebre obtenido. Acorde con lo reportado por Tracy et al. (2015), en el presente trabajo los sujetos alcanzaron puntos de quiebre más altos durante el entrenamiento en el programa de razón progresiva (donde fueron mantenidos con una privación al 85% de su peso corporal) que después del establecimiento de atracones en el grupo experimental (donde los sujetos tuvieron un aumento en su peso de alrededor de 100 gramos). Aun cuando los sujetos recibieron 16 g de alimento durante 2 días antes de iniciar la evaluación en las cajas de condicionamiento operante, este período no fue suficiente para que los sujetos alcanzaran un peso similar al que tenían al inicio del experimento). Con base en lo anterior, para futuros trabajos se sugiere realizar el entrenamiento y la evaluación en condiciones similares de privación de alimento para tratar de mantener constante el peso corporal de los sujetos.

Por otro lado, también debe considerarse el tipo de alimento empleado para la inducción de ingesta tipo atracón ya que en los experimentos en los que se ha utilizado el paradigma de acceso limitado y se ha reportado un aumento en la motivación de los sujetos cuando se ha empleado grasa vegetal. Es probable que los carbohidratos y las grasas afecten diferencialmente el sistema de recompensa y, por lo tanto, los cambios observados en motivación también difieran. En algunos estudios se ha señalado que diferentes tipos de dieta producen distintos cambios en el sistema de recompensa, por ejemplo, Pritchett y Hajnal (2011), reportaron que ratas en las que se indujo obesidad con una dieta alta en grasas y carbohidratos presentaron una mayor disminución en la expresión de receptores

dopaminérgicos D2 en comparación con sujetos cuya obesidad fue inducida con una dieta solamente alta en grasas.

Además de los factores señalados previamente, también deben considerarse los contextos (particularmente las señales ambientales presentes en ellos) en los que se realizaron la inducción de ingesta tipo atracón y la evaluación ya que de acuerdo con lo propuesto por Berridge (1996) las señales ambientales tienen un papel importante ya que permiten predecir la entrega del reforzador y en muchas ocasiones también se les asigna un valor incentivo. Con base en lo anterior sería posible que diferentes señales ambientales tuvieran un efecto sobre el desempeño de los sujetos. Sin embargo, Wojnicki et al. (2015) reportaron que más que el contexto, lo que decrementó el consumo de alimento palatable de ratas con ingesta tipo atracón fue el requerimiento de respuesta en las cajas de condicionamiento operante.

Wojnicki et al. (2013) también han propuesto que los sujetos que presentan atracones ganan un menor número de reforzadores en las cajas de condicionamiento operante por la predictibilidad de la entrega del reforzador. En ese sentido, para los sujetos del grupo experimental es seguro que al entrar a la caja recibirán reforzador al emitir una respuesta determinada, mientras que en el contexto de las cajas hogar, la presencia del investigador no siempre indica el acceso al alimento sabroso, ya que el investigador debe registrar diariamente el consumo de alimento estándar, agua y peso corporal, pero sólo tres veces a la semana los sujetos tienen acceso a la sacarosa después de que el investigador realiza dicho registro, por lo que al haber incertidumbre respecto al siguiente acceso al alimento palatable, los sujetos presentan atracones. Una crítica a esta explicación es que no se sabe exactamente si el acceso intermitente genera incertidumbre en los sujetos respecto al acceso al alimento sabroso o si los sujetos son capaces de aprender la secuencia de acceso y, que por lo tanto más que la incertidumbre los atracones sean generados por el tiempo limitado (dos horas) de acceso.

Otro elemento que podría contribuir a las diferencias entre nuestros resultados y los de otros autores, son los tipos de programas de reforzamiento empleados, Wojnicki et al. (2008; 2010) emplearon un programa concurrente razón fija 1(RF1)- razón progresiva (RP) (Los programas concurrentes se han usado ampliamente para evaluar preferencia; se considera que el sujeto emite un mayor número de respuestas en el programa bajo el cual obtiene el reforzador al que le asigna un mayor valor (Cameron et al., 2016; Fisher y Mazur, 1997)). En

los experimentos del presente trabajo únicamente se empleó el programa de razón progresiva. Dado que en el programa concurrente los sujetos tienen dos opciones de reforzamiento y en el programa de razón progresiva sólo reciben un tipo de reforzador podría afirmarse que quizá esta diferencia es la responsable de la obtención de resultados distintos. No obstante, con base en lo propuesto por Herrnstein (1970) es posible afirmar que los sujetos en los programas de razón progresiva también realizan elecciones de forma similar a los sujetos de los programas concurrentes. Herrnstein (1970), propuso que en programas de reforzamiento donde al parecer sólo hay una alternativa de respuesta definida por el investigador, en realidad existen una serie de alternativas (las cuales no han sido definidas por el investigador, por ejemplo: acicalarse, echarse, etc.) a las que el sujeto se enfrenta cada vez que va a emitir una respuesta, por lo que en ese sentido podría sugerirse que al presionar la palanca para obtener la sacarosa en el programa de razón progresiva el sujeto está realizando una elección. En los trabajos de Wojnicki (2008, 2010), los sujetos recibieron como reforzador alimento estándar en el programa de razón fija y en el de razón progresiva el mismo alimento con el que se indujo ingesta tipo atracón, al ser el alimento estándar un alimento poco preferido, esperaríamos que la ausencia de esta variable no afectara de forma significativa los resultados obtenidos en el programa de razón progresiva empleado en el presente trabajo.

Otro aspecto de los programas de reforzamiento a considerar son los parámetros empleados para la evaluación de la conducta de las ratas, en el programa de razón progresiva el más común es el punto de quiebre el cual es definido como la última razón completada antes de que las ratas dejen de responder (Hodos y Kalman, 1963), aunque el punto de quiebre también es sensible a manipulaciones que no afectan la motivación. A este respecto, Thomas et al. (1974) y Covarrubias y Aparicio. (2008), reportaron que los sujetos alcanzaron puntos de quiebre más altos con un programa de razón progresiva 3 (RP3) en comparación con un programa razón progresiva 1 (RP1) y Skjoldager et al. (1993) indicaron que al aumentar la altura de la palanca también hubo un decremento en el punto de quiebre, es decir manipulaciones en el programa de reforzamiento o en el esfuerzo que debe realizar la rata y no en la motivación de los sujetos también modifican los puntos de quiebre. Por otro lado, el punto de quiebre representa sólo un dato de los muchos que son obtenidos durante la sesión experimental y es poca la información que puede obtenerse de él, ya que por sí mismo no permite determinar si la manipulación experimental tuvo algún efecto sobre las

tasas de respuesta o en la pausa postreforzamiento. Adicionalmente, Bradshaw y Killeen (2012) y Olarte-Sánchez et al. (2012) señalaron que el período para definir el tiempo de quiebre se fija arbitrariamente por el investigador y que no se ha determinado un período que pueda ser empleado por todos los grupos de investigación y que permita identificar eficazmente el momento en el que el sujeto ha dejado de responder. Ante estas limitaciones, para futuras investigaciones se recomienda que el análisis de datos de los programas de razón progresiva se realice empleando el Modelo de Razón Progresiva propuesto por Bradshaw y Killeen (2012), el cual separa los factores motores de los motivacionales. En el Modelo de Razón Progresiva se obtienen cuatro parámetros:  $T_0$  y  $k$  los cuales corresponden a la pausa post-reforzamiento la cual es definida como el tiempo que transcurre desde el final de la entrega del reforzador hasta que la rata emite la primera respuesta de la razón siguiente,  $\bar{\delta}$  resume los aspectos motores del desempeño y es definido como el tiempo mínimo que transcurre entre dos respuestas y  $\alpha$  es el parámetro de activación específica, este parámetro hace referencia a aspectos motivacionales y permite identificar cambios en el valor incentivo que las ratas asignan al reforzador (Bradshaw y Killeen, 2012; Olarte-Sánchez et al., 2013; Valencia-Torres et al., 2013).

Son varios los trabajos en los que se ha empleado este modelo, por ejemplo, Olarte-Sánchez et al. (2013) reportaron que la administración de una dosis de haloperidol de 0.1 mg/kg produjo un decremento en el valor del parámetro  $\alpha$ , pero no produjo cambios en el parámetro  $\bar{\delta}$ , lo cual les permitió concluir que el decremento en los puntos de quiebre después de la administración de haloperidol (0.1 mg/kg) se debe a un cambio en el valor incentivo que los sujetos asignan al reforzador y no a alteraciones motoras. En otro estudio, Valencia-Torres et al. (2013) reportaron que en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina hubo un decremento en el punto de quiebre y en el valor del parámetro  $\alpha$  después de la administración de estreptozotocina.

Por otro lado, habría que considerar también el tipo de alimento empleado para inducir ingesta tipo atracón. En los primeros trabajos realizados con el modelo de acceso limitado se reportó el uso de grasa vegetal o sacarosa por separado, lo cual nos ha permitido saber que, distintos macronutrientes afectan de forma diferencial el sistema de recompensa. Sin embargo, el uso de macronutrientes separados no captura la complejidad de los alimentos (los cuales son ricos en grasas y carbohidratos) que consumen las personas durante los

atracones. Con base en lo anterior se sugiere que en futuras investigaciones se empleen alimentos que combinen ambos macronutrientes o bien que se brinde acceso a diferentes tipos de alimentos como en la dieta tipo cafetería (Martire et al., 2015) y se evalúe si existen diferencias en el establecimiento de ingesta tipo atracón.

Aunque en el presente trabajo no se evaluaron cambios en sistemas de neurotransmisión o en la fisiología de las diferentes estructuras que conforman el sistema de recompensa, es necesario abordar la neurobiología de la ingesta tipo atracón ya que podría brindarnos una mejor comprensión de los resultados obtenidos. Como se señaló en el marco teórico, existen alteraciones en el sistema dopaminérgico mesolímbico que se han asociado a la ingesta tipo atracón. Particularmente se ha sugerido que la vía mesolímbica participa en la regulación del fenómeno por el que los reforzadores adquieren su valor incentivo lo que está relacionado con el componente del “querer” desde la perspectiva de la motivación incentiva (Berridge et al., 2009). Adicionalmente, Nunes et al., (2013), señalan que en la motivación pueden distinguirse dos elementos, direccionales y activacionales; los aspectos direccionales hacen referencia a que la motivación está dirigida hacia un estímulo en particular mientras que los aspectos activacionales se refieren a que un reforzador puede provocar que un sujeto realice una gran cantidad de trabajo para tener acceso a dicho reforzador. Acorde a lo propuesto por el grupo de Salamone (Nunes et al., 2013), en algunos estudios se han administrado antagonistas dopaminérgicos y se ha observado que los sujetos siguen mostrando una mayor preferencia por el alimento considerado como sabroso, pero presentan un decremento en el esfuerzo que están dispuestos a realizar para obtenerlo (Salamone et al., 1991; Randall et al., 2012). Por lo tanto, se ha sugerido que la dopamina en núcleo accumbens está asociada con la regulación de la activación conductual (particularmente conducta instrumental) y procesos relacionados con esfuerzo (Epstein et al., 2007; Salamone et al., 2012), incluso se ha sugerido que la conducta instrumental generada por estímulos condicionados se ve más afectada por alteraciones en el sistema dopaminérgico (Nunes et al., 2013). Los efectos observados a consecuencia de la administración de haloperidol sobre el desempeño en el programa de razón progresiva apoyan esta propuesta.

Por su parte, Salamone (2006) propuso que el programa de razón progresiva implica una toma de decisiones relacionada con esfuerzo; el organismo toma una decisión sobre el costo/beneficio de la respuesta que debe emitir. Dicha decisión está basada en parte sobre el

valor del reforzador, pero también en el trabajo asociado al costo de la respuesta y a las limitaciones temporales impuestas por el programa, por lo que, considerando lo propuesto por Salamone (2006), es probable que el paradigma de ingesta tipo atracón afecte la toma de decisiones de los sujetos. Esta alteración podría presentarse particularmente sobre la cantidad de trabajo que el sujeto está dispuesto a realizar y no en el valor asignado a dicho reforzador.

Aunado a lo anterior, la toma de decisiones también podría verse afectada por la cantidad de tiempo que el sujeto está dispuesto a esperar para tener acceso al reforzador, como sucede en los sujetos con impulsividad. De hecho, se ha señalado que los sujetos con ingesta tipo atracón también muestran conductas impulsivas (Kessler et al., 2016), por ejemplo, Cano et al. (2016) reportaron que sujetos clasificados como impulsivos por su desempeño en una prueba de descuento temporal mostraron una mayor propensión a presentar atracones. En otro estudio realizado por Vickers et al., (2017) también se observó que los sujetos con sobreconsumo de alimento sabroso mostraron una mayor preferencia por los reforzadores inmediatos (Vickers et al., 2017). También se ha reportado que la impulsividad se correlaciona con una expresión en la disminución de receptores D2 en estriado ventral (Dalley et al., 2007), lo cual con base en lo sugerido por Epstein et al., (2007) y Kessler et al. (2016), produciría un aumento en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (lo cual se ha reportado que ocurre en sujetos que presentan atracones [Rada et al., 2005]) y sería un factor de riesgo para el sobreconsumo de alimento sabroso.

Al ser definida como un proceso que implica una toma de decisiones de forma precipitada (sin considerar las consecuencias desfavorables) y una mayor preferencia por reforzadores pequeños e inmediatos (Kessler et al., 2016), la impulsividad podría ser un factor que también afecte el desempeño de los sujetos con atracones en el programa de razón progresiva, ya que un mayor requerimiento de respuesta aumentaría la demora para la obtención del reforzador, dicha demora podría devaluar el valor del reforzador y por lo tanto disminuir el trabajo que el sujeto está dispuesto a realizar.

Por otro lado, además de evaluar alteraciones en la toma de decisiones, también es necesario investigar si adicional al núcleo accumbens hay otras estructuras cerebrales que contribuyen al desarrollo y/o mantenimiento de la ingesta tipo atracón, ya que se ha reportado, por ejemplo, que el área ventral tegmental además de participar en la regulación

de la ingesta de alimento (Maliszweska-Scislo y Trojnar, 1999) y de la motivación (King et al., 2011), tiene un papel importante en el escalamiento del consumo de alimento sabroso que se observa en los sujetos que presentan atracones (Valdivia et al., 2015), pero es poco lo que se conoce sobre el papel de la corteza orbitofrontal, la corteza insular y la corteza del cíngulo (que son regiones que también se activan al consumir un alimento sabroso) (Berridge et al. 2010). Además, habría que realizar una propuesta que unifique los hallazgos obtenidos hasta el momento, ya que los estudios se centran principalmente en la descripción de alteraciones en ciertos sistemas de neurotransmisión o en regiones cerebrales particulares (Colantouni et al., 2001; Rada et al., 2005), pero con frecuencia no ofrecen una perspectiva sobre el efecto que estas alteraciones podrían tener sobre todo el sistema que se encarga de la regulación hedónica de la ingesta de alimento.

De igual forma, se recomienda que en futuras investigaciones se estudie con mayor profundidad el papel que la grelina y la insulina podrían tener en el desarrollo y/o mantenimiento de la ingesta tipo atracón ya que a pesar de ser hormonas que participan en la regulación homeostática de la ingesta de alimento (Figlewicz y Benoit, 2009; Stice et al., 2013), se ha reportado que contribuyen en la regulación del sistema dopaminérgico en el área ventral tegmental (Mebel et al., 2012; Overduin et al., 2012; Wei 2015).

Finalmente, y con base en los resultados del presente estudio, llegamos a las siguientes conclusiones:

- a) Fue posible inducir ingesta tipo atracón empleando el modelo de acceso limitado y una solución de sacarosa al 10%.
- b) La exposición previa a un programa de reforzamiento modificó el patrón de establecimiento de la inducción de ingesta tipo atracón.
- c) El desempeño de los sujetos en el programa de razón progresiva empleado fue sensible a manipulaciones farmacológicas, por ejemplo, la administración de haloperidol.
- d) La presencia de ingesta tipo atracón no produce cambios en los puntos de quiebre de las ratas.
- e) La disminución en los puntos de quiebre después de la inducción de ingesta tipo atracón no se asoció al uso de la misma sustancia (sacarosa al 10%) en el programa

de razón progresiva y en la inducción de ingesta tipo atracón, tampoco estuvo asociada a la insensibilidad ante cambios en la magnitud del reforzador.

- f) El uso de diferentes tipos de programas de razón progresiva (exponencial y aritmética) condujo a resultados similares, en ambos casos no cambió el punto de quiebre en de las ratas que presentaron atracones.
- g) El estado de privación de alimento y el peso corporal de los sujetos antes y después de la inducción de ingesta tipo atracón en el grupo experimental afectó el desempeño de los sujetos en el programa de razón progresiva.

En síntesis, los resultados del presente estudio mostraron que la conducta tipo atracón inducida por acceso limitado a la solución de sacarosa no está asociada a un aumento en el número de respuestas que se emiten para obtener sacarosa como reforzador en un programa de razón progresiva. Futuros estudios deberán emplear diseños experimentales y/o paradigmas que más sensibles a las alteraciones conductuales (cambios en la motivación) asociadas al sobreconsumo de alimento sabroso en períodos breves, con la finalidad de tener una mejor comprensión de los trastornos alimentarios donde se presenta la conducta de atracón como principal síntoma.



## REFERENCIAS

- Ahn S y Phillips AG. (2012). Repetead cycles of restricted food intake and binge feeding disrupt sensory-specific satiety in the rat. *Behav Brain Res* 231(2): 279-285.
- Austen JM y Sanderson DJ. (2016). Contexts control negative contrast and restrict the expression of flavor preference conditioning: Correction to Austen and Sanderson (2016). *J Exp Psychol. Anim Learn Cogn* 42(3): 95-105.
- Avena NM, Rada P y Hoebel BG. (2006). Sugar bingeing in rats. *Curr Protoc Neurosci* Chapter 9: Unit 9.23C.
- Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza-Tobías A y Rivera-Dommarco JA. (2013). Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, ENSANUT 2012. *Salud Pública de México* 55 (sup 2): 151-160.
- Beaulieu JM y Gainetdinov RR. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 63(1): 182-217.
- Bello NT, Lucas LR y Hajnal A. (2002). Repeated sucrose Access influences dopamine D2 receptor density in the striatum. *Neuroreport* 13(12): 1575-1578.
- Berner LA, Bocarsly M, Hoebel BG y Avena NM. (2009). Baclofen supresses binge eating of pure fat but not a sugar-rich or sweet-fat diet. *Behav Pharmacol* 20(7): 631-634.
- Berridge KC. (1996). Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev* 20(1): 1-25.
- Berridge KC. (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiol Behav* 81(2): 179-209.
- Berridge KC. (2009). "Liking" and "wanting" food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav* 97(5): 537-550.
- Berridge KC y Kringelbach ML. (2008). Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology* 199(3): 457-480.
- Berridge KC, Ho CY, Richard JM y DiFeliceantonio AG. (2010). The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Res* 1350: 43-64.
- Berridge KC, Robinson TE y Aldridge JW. (2009). Dissecting components of reward: "liking", "wanting", and learning. *Curr Opin Pharmacol* 9(1): 65-73
- Berridge KC y Valenstein ES. (1991). What psychological process mediates feeding evoked by electrical stimulation of the lateral hypothalamus?. *Behav Neurosci* 105(1): 3-14.

- Berridge KC, Venier IL y Robinson TE. (1989). Taste reactivity analysis of 6-hydroxidopamine-induced aphagia: implications for arousal and anhedonia hypotheses of dopamine function. *Behav Neurosci* 103(1): 36-45.
- Berthoud HR, Münzberg H y Morrison CD. (2017). Blaming the brain for obesity: integration of hedonic and homeostatic mechanisms. *Gastroenterology* 152(7): 1728-1738.
- Bindra D. (1974). A motivational view of learning performance and behavior. *Psychol Rev* 81(3): 199-213.
- Bolles RC. (1972). Reinforcement, expectancy and learning. *Psychol Rev* 79(5): 394-409.
- Bolles RC. 1973. *Teoría de la motivación: Investigación experimental y evaluación*. México: Trillas.
- Bradshaw CM y Killeen PR. (2012). A theory of behaviour on progressive ratio schedules, with applications in behavioural pharmacology. *Psychopharmacology* 222(4): 549-564.
- Cadet JL, Jayanthi S, McCoy MT, Beauvais G y Cai NS. (2010). Dopamine D1 receptors, regulation of gene expression in the brain, and neurodegeneration. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 9(5): 526-538.
- Cameron KE, Clarke KH, Bizo LA y Starkey NJ. (2016). Concurrent progressive-ratio and fixed-ratio schedule performance under geometric and arithmetic progressions by brushtail possums. *Behav Processes* 196(94-100).
- Cano AM, Murphy ES y Lupfer G. (2016). Delay discounting predicts binge-eating in Wistar rats. *Behav Processes* 132: 1-4.
- Castro DC y Berridge KC. (2014). Advances in the neurobiological bases for food “liking” versus “wanting”. *Physiol Behav* 136: 22-30.
- Colantouni C, Schwenker J, McCarthy J, Rada P, Ladenheim B, Cadet JL, Schwartz GJ, Moran TH y Hoebel BG. (2001). Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport* 12(16): 3549-3552.
- Corwin RL. (2004). Binge type eating induced by limited access in rats does not require energy restriction on the previous day. *Appetite* 42(2): 139-142.
- Corwin RL y Wojnicki FH. (2009). Baclofen, raclopride, and naltrexone differentially affect intake of fat and sucrose under limited access conditions. *Behav Pharmacol* 20(5-6): 537-548.
- Corwin RL y Wojnicki FH. (2006). Binge eating in rats with limited access to vegetable shortening. *Curr Protoc Neurosci* Chapter 9: Unit 9.23B.

- Cottone P, Sabino V, Steardo L y Zorrilla EP. (2009). Intermittent access to preferred food reduces the reinforcing efficacy of chow in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295(4): R1066-R1076.
- Covarrubias P y Aparicio CF. (2008). Effects of reinforce quality and step size on rats' performance under progressive ratio schedules. *Behav Processes* 78(2): 246-252.
- Dalley JW, Fryer TD, Brichard L, Robinson ES, Theobald DE, Lääne K, Peña Y, Murphy ER, Shah Y, Probst K, Abakumova I, Aigbirhio FI, Richards HK, Hong Y, Baron JC, Everitt BJ y Robbins TW. (2007). Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* 315(5816): 1267-1270.
- Decker L. (2001). *Motivation. Biological, psychological and environmental*. 1a edición. Allyn and Bacon: United States of America pp. 2-6.
- Epstein LH, Leddy JJ, Temple JL y Faith. (2007). Food reinforcement and eating: a multilevel analysis. *Psychol Bull* 133(5): 884-906.
- Figlewicz DP y Benoit SC. (2009). Insulin, leptin, and food reward: update 2008. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296(1): R9-R19.
- Finlayson G, Arlotti A, Dalton M, King N y Blundell JE. (2011). Implicit wanting and explicit liking are markers for trait binge eating. A susceptible phenotype of overeating. *Appetite* 57(3): 722-728.
- Fisher WW y Mazur JE. (1997). Basic and applied research on choice responding. *J Appl Behav Anal* 30(3): 387-410.
- Flaherty CF, Becker HC y Pohorecky L. (1985). Correlation of corticosterone elevation and negative contrast varies as a function of postshift day. *Anim Learn Behav* 13(3): 309-314.
- Herrnstein RJ. (1970). On the law of effect. *J Exp Anal Behav* 13: 243-266.
- Heysiattalab S, Naghdi N, Zarrindast MR, Haghparast A, Mehr SE y Khoshbouei H. (2016). The effects of GABAA and NMDA receptors in the shell-accumbens on spatial memory of METH-treated rats. *Pharmacol Biochem Behav* 142: 23-35.
- Hildebrandt BA, Klump KL, Racine SE y Sisk CL. (2014). Differential strain vulnerability to binge eating behaviors in rats. *Physiol Behav* 127: 81-86.
- Hnasko TS, Hjelmstad GO, Fields HL y Edwards RH. (2012). Ventral tegmental area glutamate neurons: electrophysiological properties and projections. *J Neurosci* 32(43): 15076-15085.
- Hodos W y Kalman G. (1963). Effects of increment size and reinforcer volume on progressive ratio performance. *J Exp Anal Behav* 6:387-392.

- Jarmolowicz DP y Lattal KA. (2010). On distinguishing progressively increasing response requirements for reinforcement. *Behav Anal* 33(1): 119-125.
- Jensen P y Toates FM. (1986). Who needs 'behavioural needs'? Motivational aspects of the needs of animals. *Appl Anim Behav Sci* 37(2): 161-181.
- Kelley AE, Will MJ, Steininger TL, Zhang M y Haber SN. (2003). Restricted daily consumption of a highly palatable food (chocolate Ensure ®) alters striatal enkephalin gene expression. *Eur J Neurosci* 18(9): 2592-2598.
- Kendig MD, Boakes RA, Rooney KB y Corbit LH. (2013). Chronic restricted access to 10% sucrose solution in adolescent and young rats impairs spatial memory and alters sensitivity to outcome devaluation. *Physiol Behav* 120: 164-172.
- Kessler RM, Hutson PH, Herman BK y Potenza MN. (2016). The neurobiological basis of binge-eating disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 63: 223-228.
- Killeen PR. (1994). Mathematical Principles of Reinforcement. *Behav Brain Sci* 17: 105-172.
- Killeen PR, Posadas-Sanchez D, Johansen EB y Thrailkill EA. (2009). Progressive ratio schedules of reinforcement. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 35(1): 35-50.
- King SJ, Isaacs AM, O'Farrell E y Abizaid A. (2011). Motivation to obtain preferred foods is enhanced by ghrelin in the ventral tegmental area. *Horm Behav* 60(5): 572-580.
- Lardeux S, Kim JJ y Nicola SM. (2013). Intermittent access to sweet high-fat liquid induces increased palatability and motivation to consume in a rat model of binge consumption. *Physiol Behav* 114-115: 21-31.
- Liao RM y Fowler SC. (1990). Haloperidol produces within-session increments in operant response durations in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 36(1): 191-201.
- Lutter M y Nestler EJ. (2009). Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr* 139(3): 629-632.
- Mahler SV, Smith KS y Berridge KC. (2007). Endocannabinoid hedonic hotspot for sensory pleasure: anandamide in nucleus accumbens shell enhances "liking" of a sweet reward. *Neuropsychopharmacology* 32(11): 2267-2268.
- Maliszewska-Scislo M. y Trojnar W. (1999). Augmentation of ventral tegmental area stimulation-induced feeding by both stimulation and lesion of the contralateral ventral tegmental area in the rat. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 59(4): 287-293.
- Martire SI, Westbrook RF y Morris MJ. (2015). Effects of long-term cycling between palatable cafeteria diet and regular chow on intake, eating patterns, and response to saccharin and sucrose. *Physiol Behav* 139: 80-88.

- Mebel DM, Wong JC, Dong YJ y Borgland SL. (2012). Insulin in the ventral tegmental area reduces hedonic feeding and suppresses dopamine concentration via increased reuptake. *Eur J Neurosci* 36(3): 2336-2346.
- Naleid AM, Grimm JW, Kessler DA, Sipols AJ, Aliakbari S, Bennett JL, Wells J y Figlewicz DP. (2008). Deconstructing the vanilla milkshake: the dominant effect of sucrose on self-administration of nutrient-flavor mixtures. *Appetite* 50(1): 128-138.
- Naneix F, Darlot F, Coutureau E y Cador M. (2016). Long-lasting deficits in hedonic and nucleus accumbens reactivity to sweet rewards by sugar overconsumption during adolescence. *Eur J Neurosci* 43(5): 671-680.
- Nunes EJ, Randall PA, Podurgiel S, Correa M, Salamone JD. (2013). Nucleus accumbens neurotransmission and effort-related choice behavior in food motivation: effects of drugs acting on dopamine, adenosine and muscarinic acetylcholine receptors. *Neurosci Biobehav Rev* (9 Pt A): 2015-2025.
- Olarte-Sánchez CM, Valencia-Torres L, Body S, Cassaday HJ, Bradshaw CM y Szabadi E. (2012). Effect of orexin-B-saporin induced lesions of the lateral hypothalamus on performance on a progressive ratio schedule. *J Psychopharmacol* 26(6): 871-886.
- Olarte-Sánchez CM, Valencia-Torres L, Cassaday HJ, Bradshaw CM y Szabadi E. (2013). Effects of SKF-83566 and haloperidol on performance on progressive ratio schedule maintained by sucrose and corn oil reinforcement: quantitative analysis using a new model derived from The Mathematical Principles of Reinforcement (MPR). *Psychopharmacology* 230(4): 617-630.
- Olarte-Sánchez CM, Valencia-Torres L, Cassaday HJ, Bradshaw CM y Szabadi E. (2015). Quantitative analysis of performance on a progressive ratio schedule: effects of reinforce type, food deprivation and acute treatment with  $\Delta^9$  tetrahydrocannabinol (THC). *Behav Processes* 113: 122-131.
- Oswald KD, Murdaugh DL, King VL y Boggiano MM. (2011). Motivation for palatable food despite consequences in an animal model of binge eating. *Int J Eat Disord* 44(3): 203-211.
- Overduin J, Figlewicz DP, Bennett-Jay J, Kittleson S y Cummings DE. (2012). Ghrelin increases the motivation to eat, but does not alter food palatability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 303(3): R259-R269.
- Peciña S y Berridge KC. (2005). Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do mu-opioids caused increased hedonic impact in sweetness?. *J Neurosci* 25(50): 11777-11786.
- Pritchett CE y Hajnal A. (2011). Obesogenic diets may differentially alter dopamine control of sucrose and fructose intake of rats. *Physiol Behav* 104:111-116.

- Rada P, Avena N y Hoebel BG. (2005). Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience* 134(3): 737-744.
- Randall PA, Pardo M, Nunes EJ, López-Cruz L, Vemuri VK, Makriyannis A, Baqi Y, Müller CE, Correa M y Salamone JD. (2012). Dopaminergic manipulation of effort-related choice behavior as assessed by a progressive ratio chow feeding choice task: pharmacological studies and the role of individual differences. *Plos One* 7(10): e47034.
- Reynolds GS. (1961). Behavioral contrast. *J Exp Anal Behav* 4(1): 57-71.
- Richardson NR y Roberts DC. (1996). Progressive ratio schedule in drug-self administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *J Neurosci Methods* 66(1): 1-11.
- Roberts DCS y Richardson NR. (1992). Self-administration of psychostimulants using progressive ratio schedules of reinforcement. In Bulton A., Baker G., Wu PH (eds). *Neuromethods*, vol 24: Animal models of drug addiction. New York: Humana pp. 233-269.
- Salamone JD. (1992). Complex motor and sensorimotor functions of striatal and accumbens dopamine: involvement in instrumental behavior processes. *Psychopharmacology* 107(2-3): 160-174.
- Salamone JD. (2006). Will the last person who uses the term “reward” please turn on the lights? Comments on processes related to reinforcement, learning, motivation and effort. *Addict Biol* 11: 43-44.
- Salamone JD. (2010). Motor function and motivation. In Koob GF, Le Moal M, Thompson RF (eds). *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience*, vol 3. Oxford: Academic Press pp. 267-276.
- Salamone JD y Correa M. (2012). The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron* 76(3): 470-485.
- Salamone JD, Steinpreis RE, McCullough LD, Smith P, Grebel D y Mahan K. (1991). Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion suppresses lever pressing for food but increase free food consumption in a novel food choice procedure. *Psychopharmacology* 104(4): 515-521.
- Salamone JD, Zigmond MJ y Stricker EM. (1990). Characterization of the impaired feeding behavior in rats given haloperidol or dopamine-depleting brain lesions. *Neuroscience* 39(1): 17-24.
- Salgado S y Kapplitt MG. (2015). The Nucleus Accumbens: A Comprehensive Review. *Stereotac Funct Neurosurg* 93(2): 75-93.

- Sanders-Bush E y Hazelwood L. (2011). 5-Hydroxitriptamine and dopamine. In Brunton L, Chabner B, Knollman B (eds). Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutic, 12<sup>th</sup> ed. United States of America: McGraw-Hill pp. 355-360.
- Schoenfeld WN. (1949). An experimental approach to anxiety, escape and avoidance. Proc Annu Meet Am Psychopathol Assoc 3: 70-99.
- Shin AC, Townsend RL, Patterson LM y Berthoud HR. (2011). "Liking" and "wanting" of sweet and oily food stimuli as affected by high-fat diet-induced obesity, weight loss, leptin and genetic predisposition. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 301(5): R1267-1280.
- Skjoldager P, Pierre PJ y Mittleman G. (1993). Reinforcer magnitude and progressive ratio responding in the rat: effects of increased effort, prefeeding and extinction. Learn Motiv 24: 303-343.
- Smith KS y Berridge KC. (2005). The ventral pallidum and hedonic reward: neurochemical maps of sucrose "liking" and food intake. J Neurosci 25(38): 8637-8649.
- Smith KS, Mahler SV, Pecina S y Berridge KC. (2010). Hedonic hotspots: generating sensory pleasure in the brain. In Kringelbach ML, Berridge KC (eds). Pleasures of the brain, United Kingdom: Oxford University Press, pp 27-49.
- Smith KL, Rao RR, Velázquez-Sánchez C, Valenza M, Giuliano C, Everitt BJ, Sabino V y Cottone P. (2015). The uncompetitive N-methyl-D-aspartate antagonist memantine reduces binge-like eating, food-seeking behavior, and compulsive eating: role of the nucleus accumbens shell. Neuropsychopharmacology 40(5): 1163-1171.
- Stice E, Figlewicz DP, Gosnell BA, Levine AS y Pratt WE. (2013). The contribution of brain reward circuits to the obesity epidemic. Neurosci Biobehav Rev 37(9 Pt. A): 2047-2058.
- Suzuki A, Yamane T, Imaizumi M y Fushiki T. (2003). Integration of orosensory and postingestive stimuli for the control of excessive fat intake in mice. Nutrition 19(1): 36-40.
- Thomas JR. (1974). Changes in progressive-ratio performance under increased pressures of air. J Exp Anal Behav 21(3): 553-562.
- Toates FM. (1981). The control of ingestive behaviour by internal and external stimuli—A theoretical view. Appetite 2(1): 35-50.
- Tordoff MG, Alarcon LK y Lawler MP. (2008). Preferences of 14 rat strains for 17 taste compounds. Physiol Behav 95(3): 197-204.
- Tracy AL, Wee CJ, Hazeltine GE y Carter RA. (2015). Characterization of attenuated food motivation in high-fat diet-induced obesity: critical roles for time on diet and reinforce familiarity. Physiol Behav 141: 69-77.

- Valdivia S, Cornejo MP, Reynaldo M, De Francesco PN y Perello M. (2015). Escalation in high fat intake in a binge model differentially engages dopamine neurons of the ventral tegmental area and requires ghrelin signaling. *Psychoneuroendocrinology* 60: 206-216.
- Valencia-Torres L, Bradshaw CM, Bouzas A, Hong E y Orduña V. (2014). Effect of streptozotocin-induced diabetes on performance on a progressive ratio schedule. *Psychopharmacology* 231(12): 2375-2384.
- Velázquez-Sánchez C, Santos JW, Smith KL, Ferragud A, Sabino V y Cottone P. (2015). Seeking behavior, place conditioning, and resistance to conditioned suppression of feeding in rats intermittently exposed to palatable food. *Behav Neurosci* 129(2): 219-224.
- Vendruscolo LF, Gueye AB, Dardanaudéry M, Ahmed SH y Cador M. (2010). Sugar overconsumption during adolescence selectively alters motivation and reward function in adult rats. *Plos One* 5(2): e9296. doi: 10.1371/journal.pone.0009296.
- Vickers SP, Goddard S, Brammer RJ, Hutson PH y Heal DJ. (2017). Investigation of impulsivity in binge eating rats in a delay-discounting task and its prevention by the d-amphetamine prodrug, lisdexamfetamine. *J Psychopharmacol* 31(6): 784-797.
- Wei X, Ma T, Cheng Y, Huang CCY, Wang X, Lu J y Wang J. (2017). Dopamine D1 or D2 receptor-expressing neurons in the central nervous system. *Addict Biol* doi: 10.1111/adb.12512.
- Wei XJ, Sun B, Chen K, Lv B, Luo X y Yan JQ. (2015). Ghrelin signaling in the ventral tegmental area mediates both reward-based feeding and fasting-induced hyperphagia on high-fat diet. *Neuroscience* 300: 53-62.
- Wojnicki FH, Babbs RK y Corwin RL. (2010). Reinforcing efficacy of fat, as assessed by progressive ratio responding, depends upon availability not amount consumed. *Physiol Behav* 100(4): 316-321.
- Wojnicki FHE, Babbs RK y Corwin RLW. (2013). Environments predicting intermittent shortening access reduce operant performance but not home cage binge size in rats. *Physiol Behav* 116-117: 35-43.
- Wojnicki FH, Charny G y Corwin RL. (2008). Binge-type behavior in rats consuming trans-fat-free shortening. *Physiol Behav* 94(4): 627-629.
- Wojnicki HE, Johnson DS, Charny G y Corwin RLW. (2015). Development of bingeing in rats altered by small operant requirement. *Physiol Behav* 152: 112-118.
- Wojnicki FH, Roberts DC y Corwin RL. (2006). Effects of baclofen on operant performance for food pellets and vegetable shortening after a history of binge-type behavior in non-food deprived rats. *Pharmacol Biochem Behav* 84(2): 197-206.



- Wojnicki FH, Stine JG y Corwin RL. (2007). Liquid sucrose bingeing in rats depends on the access schedule, concentration and delivery system. *Physiol Behav* 92(4): 566-574.
- Zheng H, Lenard NR, Shin AC y Berthoud HR. (2009). Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals. *Int J Obes* 33: S8-S13.