

A Auto-administración oral de alcohol: cambios sobre la tasa de respuesta, peso corporal y patrones de consumo en ratas

Eder Espinoza Becerra

Doctorado en Ciencia del
Comportamiento, Orientación
Neurociencia. CUCBA, Universidad
de Guadalajara

Héctor Martínez Sánchez

Instituto de Neurociencias. CUCBA,
Universidad de Guadalajara

Correspondencia: Héctor Martínez/ Eder
Espinoza. Instituto de Neurociencias,
Universidad de Guadalajara. Francisco de
Quevedo 180, Col. Arcos Vallarta,
Guadalajara, Jal. MÉXICO. C.P. 44130Tel.:
(52) (33) 38 18 07 40 Ext. 33367

Correo electrónico: hectorm@cencar.udg.mx
eder.espinoza.becerra@gmail.com

Agradecimientos: Durante la elaboración de
esta investigación, Eder Espinoza recibió una
beca de posgrado del Consejo Nacional de
Ciencia y Tecnología (CONACYT) de México.

Resumen

En los estudios operantes relacionados con el consumo de alcohol se ha observado que el tipo de programa de reforzamiento, la genética, efectos farmacológicos, la privación o la saciedad, pueden ser factores determinantes al considerar la motivación del sujeto para ingerir alcohol. Evaluar los cambios sobre el consumo de alcohol, la tasa de respuesta, el peso corporal, la ingesta de alimento y líquido cuando el requerimiento para acceder a la ingesta de alcohol es presionar una palanca bajo un programa de reforzamiento, constituyen una estrategia experimental de relevancia. Con esta finalidad, nueve ratas *Wistar* fueron asignadas aleatoriamente a uno de tres grupos ($n=3$). Para un grupo se estableció un programa de reforzamiento con agua de Razón Fija (RF11) durante 10 días consecutivos, y posteriormente beber alcohol fue inducido hasta llegar al 10% v/v bajo el mismo programa de reforzamiento. En la siguiente fase, los sujetos fueron reforzados con alcohol 10% v/v durante 10 días, seguidos de 15 días de reforzamiento con agua sin alcohol. Otro grupo fue expuesto a las mismas condiciones experimentales pero no recibió inducción al alcohol. El experimento terminó después de que el ciclo alcohol-agua fuera repetido dos veces más para ambos grupos. Un grupo control fue reforzado sólo con

agua durante todas las fases y nunca recibió alcohol. Para todos los grupos, la comida estuvo disponible libremente fuera de la sesión experimental. Se discuten los resultados comparando los efectos conductuales del procedimiento de inducción al alcohol y el reforzamiento con agua y alcohol.

Palabras clave: inducción al alcohol, auto-administración oral, conducta operante, consumo de comida, peso corporal, presión de palanca, ratas.

Oral self-administration of alcohol: changes on response rate, body weight and consumption patterns in rats.

Abstract

In operant studies related to alcohol consumption has been observed that the type of reinforcement schedule, genetic, pharmacological effects and deprivation or satiety, are factors that play an important role on alcohol drinking motivation. Evaluate the changes on alcohol consumption, rate of response, body weight, food and liquid intake when the requirement for alcohol intake access is to press lever under a schedule of reinforcement in rats, is a relevant experimental strategy. For this purpose, nine Wistar rats were randomly assigned to one of three groups ($n = 3$).

For one group was established a schedule of reinforcement Fixed Ratio (FR11) with water as reinforcer for 10

consecutive days and then drinking alcohol was induced to reach 10% v/v under the same schedule of reinforcement.

In the next phase, the subjects' responses were reinforced with alcohol (10% v/v) for 10 days followed by 15 days of water as reinforcement but in the absence of alcohol. Another group was exposed to the same experimental conditions but did not receive alcohol induction. The experiment ended after the alcohol-water cycle was repeated twice more. A control group was reinforced only with water during all phases and never received alcohol. For all groups, food was freely available outside the experimental session. The results comparing the behavioral effects of alcohol induction procedure and reinforcement with water and alcohol are discussed.

Keywords: alcohol induction, oral self-administration, operant behavior, food consumption, body weight, lever press, rats.

Introducción

Los procedimientos de auto-administración oral de alcohol en ratas son considerados como herramientas pre-clínicas útiles para la evaluación de los efectos farmacológicos de nuevos medicamentos, así como para estudiar la etiología del abuso de la ingesta de alcohol y procesos de adicción (Carnicella, Yowell & Ron,

2011). Sin embargo, se han observado tres problemas principales al trabajar con auto-administración oral de diversas drogas en animales: a) el sabor aversivo; b) el retraso en el inicio de los efectos a nivel del sistema nervioso central; y c) el consumo de bajas cantidades de la sustancia. Como una forma de solución se han diseñado procedimientos en el laboratorio para inducir el consumo de un sabor o alimento nuevo. Por ejemplo, se puede emplear un procedimiento de inducción iniciando con una concentración baja de alcohol y gradualmente se incrementa el porcentaje o volumen de alcohol diluido en agua (Cunningham, Filder & Hill, 2000; Meish, 2001).

Veale y Myers (1969) desarrollaron un modelo para inducir a las ratas a consumir altos volúmenes de alcohol. En un experimento evaluaron como se afectaba la ingesta de alcohol cuando se exponía a los sujetos a una condición de consumo forzado de alcohol en comparación con sujetos que recibieron alcohol en una secuencia gradual (3% al 30%). Encontraron que los sujetos expuestos al alcohol sin tener un proceso de inducción bebieron una cantidad menor de la solución alcohol en comparación con aquellos a los que la exposición al alcohol fue gradual. Además, los sujetos que se expusieron a la inducción bebieron una cantidad mayor de alcohol (12%)

en comparación con los de consumo de agua.

Otro procedimiento de inducción al alcohol es inicialmente combinar un alto porcentaje de azúcar con uno bajo de alcohol, después se va reduciendo la proporción de azúcar y aumentando la de alcohol progresivamente hasta que se elimina el azúcar. Sin embargo, utilizar sacarosa o sacarina puede interferir con la absorción y metabolismo del alcohol (Cunningham, et al., 2000; Roberts, Heyser & Koob, 1999; Slawek & Samson, 1997). Simms, Bito-Onon, Chatterjee y Bartlett (2010) realizaron un estudio con ratas de la cepa *Long-Evans* acerca de la auto-administración de alcohol (20%) en el que utilizaron una inducción al etanol diferente a la realizada con azúcar. En este estudio demostraron que los sujetos que tuvieron auto-administración de alcohol (20%) tres días por semana durante la inducción, consumieron significativamente más alcohol que aquellos sujetos a los cuales se les reforzó con alcohol (10%) y se les indujo al alcohol mediante el procedimiento de azúcar. Incluso reportaron diferencias significativas con un grupo reforzado también con alcohol (20%), pero para el cual la exposición al etanol durante la inducción fue diaria. Los resultados advierten que las ratas pudieron ser entrenadas para responder por alcohol (20%) como reforzador sin la necesidad de utilizar el procedimiento

de azúcar. Los autores reportaron un alto consumo de alcohol que fue mantenido durante varias semanas, así como altos niveles de concentraciones de alcohol en sangre.

De acuerdo con Mello (1973) un método conductual permite la identificación y manipulación posterior de determinantes ambientales que afectan la adquisición y mantenimiento de una conducta adictiva. Dentro de los modelos de auto-administración oral de alcohol se encuentran los de condicionamiento operante, dirigidos al estudio de las variables motivacionales relacionadas con el mantenimiento de beber alcohol. Típicamente, en estos modelos la rata tiene que trabajar (e.g., presionar una palanca) por alcohol, y es el experimentador quien determina un requisito de respuesta para obtener una cierta dosis (Vacca et al., 2002). Bajo estas condiciones la rata tiene que presionar la palanca un número determinado de veces o después de un tiempo para producir la presentación del alcohol (Meish & Thompson, 1973). Estos modelos han arrojado resultados que sugieren que la ingesta de alcohol se mantiene debido a sus efectos reforzantes. Por ejemplo, Hyytiä y Sinclair (1989) reportaron evidencia, demostrando que un grupo de ratas ingenuas aprendieron a trabajar por alcohol sin recurrir a ningún entrenamiento (e.g., moldeamiento) ni restricciones de hambre o sed. En su estudio tres

ratas de la cepa ALKO (*alcohol accepting*) fueron colocadas en cajas experimentales con dos palancas disponibles con las que podían elegir entre una solución de alcohol (10% v/v) o agua; sus resultados mostraron que el número de respuestas por alcohol incrementó a partir del octavo día mientras el consumo de agua fue decreciendo. Los autores concluyeron que las ratas aprendieron confiablemente a trabajar por alcohol.

Ritz, George y Meish (1989) evaluaron la efectividad del alcohol como reforzador utilizando ratas de las cepas ALKO y *Sprague-Dawley*. Con esa finalidad, se compararon los efectos de la selección y del tamaño de un programa de razón fija, variando el requerimiento de la razón fija y el porcentaje de alcohol, demostrando que el factor biológico influye en la conducta de ingerir alcohol. Las ratas ALKO expuestas a 8%, 16% y 32% de alcohol aumentaron su tasa de respuesta bajo un programa de reforzamiento razón fija (RF8), pero cuando el valor de la razón fija incrementó a RF16 y RF32, la tasa de respuesta decreció ligeramente. En comparación, las ratas de la cepa *Sprague-Dawley* tuvieron una tasa de respuesta mayor bajo los requerimientos RF8, RF16 y RF32. Estos datos sirvieron como soporte para concluir que estos porcentajes de etanol funcionaron como reforzadores para ambas cepas. Sin

embargo, bajo ninguna de las condiciones examinadas las ratas ALKO consumieron más alcohol que las *Sprague-Dawley*. Con esta evidencia, Ritz et al. (1989) asumieron que la genética y el tamaño de la razón fija pueden ser determinantes en el consumo de alcohol.

Meish y Thompson (1973) ya habían documentado que el valor de la razón fija es una variable relevante en la ingesta de alcohol. Estos autores utilizaron ratas de la cepa *Sprague Dawley* con alcohol al 8% como reforzador e incrementando gradualmente el valor de la razón fija. Al comparar entre ratas privadas de alimento y ratas saciadas, encontraron que en las ratas privadas de alimento aumentaron la tasa de respuesta por alcohol, siendo mayor el aumento en el valor RF16. En contraste y como se esperaría, hubo una reducción en la tasa de respuesta bajo la condición de saciedad de alimento.

Carnicella et al. (2011) entrenaron ratas de la cepa *Long-Evansen* para la auto-administración oral de alcohol también bajo un modelo operante como procedimiento de inducción. Después de que las ratas fueron habituadas al alcohol en cajas-habitación, incrementaron gradualmente el porcentaje de alcohol de 2.5% a 60%. Estos autores reportaron un ajuste al consumo y patrón de respuesta de los sujetos

conforme se incrementó el porcentaje de alcohol, y consiguieron un nivel constante de alcohol en la sangre. Al incrementar el porcentaje de alcohol encontraron que la tasa de respuesta y los reforzadores obtenidos incrementaron gradualmente en las concentraciones de 2.5% a 10%, aunque después disminuyeron gradualmente en las concentraciones de 20% a 60%.

A pesar de la evidencia disponible, aún no es claro de qué manera el consumo de alcohol afecta la tasa de respuesta, el peso corporal, y la ingesta de alimento y líquido cuando el requerimiento para acceder a la ingesta de alcohol es presionar una palanca bajo un programa de reforzamiento con alcohol o agua. De esta manera podríamos comprobar si el alcohol adquiere propiedades reforzantes para mantener un nivel de actividad requerida sin emplear el procedimiento de inducción al alcohol con sacarosa o sacarina. Considerar al alcohol como un reforzador puede contribuir a ganar comprensión sobre variables motivacionales que intervienen en el mantenimiento de conductas de adicción o consumo excesivo en humanos. En los resultados de un estudio exploratorio obtuvimos indicios de que, bajo condiciones experimentales de auto-administración oral de alcohol, pueden detectarse efectos sobre tales parámetros (p. ej., la tasa de respuesta disminuyó en los sujetos que presionaban la palanca por

alcohol, y el consumo de líquido fue mayor para los sujetos que tienen acceso libre y continuo a la solución con alcohol). La pregunta es si existen diferencias cuando grupos de ratas *Wistar* son expuestas a periodos alternados en los que tienen que presionar una palanca con alcohol o agua como reforzador, sobre los siguientes parámetros: a) número de reforzadores obtenidos por sesión; b) peso corporal; c) consumo de alimento; d) tiempo de sesión; y, d) consumo de alcohol.

El objetivo de este estudio fue determinar los cambios en la ejecución y consumo de alimento y líquidos de ratas expuestas a un programa de reforzamiento (RF11) con agua o alcohol como reforzador, comparadas con ratas que sólo recibieron agua como reforzador bajo el mismo programa de reforzamiento, sirviendo como grupo control. Un segundo objetivo fue investigar si un procedimiento de inducción al alcohol produciría diferencias en la ejecución y consumos subsecuentes de alcohol o agua. Nuestra hipótesis es que si la inducción favorece las propiedades del alcohol como reforzador, los sujetos sin inducción al alcohol tendrán un menor número de respuestas en las fases de reforzamiento con alcohol, en comparación con los sujetos del grupo que sí se expuso al procedimiento de inducción.

Método

Sujetos

Se incluyeron 9 ratas hembras ingenuas de la cepa *Wistar* con 3 meses de edad al inicio del experimento, procedentes del Bioterio del Instituto de Neurociencias, alojadas en cajas-hogar individuales, mantenidas en un ciclo 12-12 horas de luz-oscuridad (7:00/19:00) y a una temperatura constante ($23\pm 2^{\circ}$ C). Las condiciones del experimento fueron aprobadas por el Comité de Ética del Instituto de Neurociencias.

Aparatos y Materiales

Para las sesiones experimentales se utilizaron dos cámaras de la marca *Lafayette instrument*, para el condicionamiento operante de ratas. En la pared frontal se encontraban dos palancas con una distancia horizontal entre ellas de 8 cm, y estaban ubicadas a 13 cm del piso de la cámara. En la parte superior de cada palanca se encontraba un foco de 28v, a una distancia de 7 cm; en la parte central entre las dos palancas había una abertura con un platillo que tenía la función de recibir el alcohol o el agua (0.1 ml) y ponerlos al alcance de los sujetos. Ambas cámaras estaban conectadas a una PC por medio de una interfase (*Abet* modelo 81401 y 81402). Para los programas de reforzamiento y el registro de las sesiones se usó el *software Abet*. Las cámaras experimentales se encontraban dentro de una caja amortiguadora de sonido que contó

con una luz de 28 v en el panel posterior a 1 cm del techo que funcionó como luz general. Estas cajas también evitaban que los sujetos tuvieran contacto visual con el exterior; la observación a los sujetos dentro de las cámaras se hizo mediante una pequeña ventana que sólo permitía la visión desde el exterior de la caja. Una vez terminada la sesión experimental, los sujetos eran colocados en cajas-habitación individuales donde recibían la ración de alimento diaria (50 g) en forma de croquetas de la marca *Rodent Laboratory Chow* con la fórmula nutricional: 3% de grasas, 23% de proteína, 7% de ceniza, 1% de calcio, 6% de fibra, 49% de E. L. N, 6% de fósforo y 12 % de humedad. Para el registro de peso de los sujetos se utilizó una báscula digital de marca *Lab-Tech*.

Procedimiento

Las sesiones experimentales iniciaron diariamente a las 10 de la mañana. Se registraban el consumo de alcohol y de alimento, y en seguida la rata era introducida a la cámara experimental. Una vez que el sujeto terminaba la sesión que podía durar un máximo de 30 minutos, se volvía a pesar a la rata, se regresaba a su caja-habitación, se rellenaban los bebederos y se suministraba el alimento en la caja-habitación. Todos los sujetos tuvieron acceso libre al alimento y fueron privados de agua durante 23 horas con un periodo de 20 minutos de acceso libre posterior a

la sesión experimental. Todos los sujetos fueron expuestos a una fase de adquisición y establecimiento de la razón fija (RF11). Una vez establecido el programa de reforzamiento, inició una fase (línea base) en la que cada sesión terminaba con un límite de tiempo de 30 minutos, o bien, 90 reforzadores obtenidos; lo que sucediera primero. Como criterio de estabilidad de ejecución bajo el programa de reforzamiento de razón fija se establecieron dos criterios: a) que el sujeto obtuviera el 80% de los reforzadores durante 10 días seguidos; o b) un máximo de 30 sesiones. Un grupo experimental (GI) fue expuesto al procedimiento de inducción al alcohol que se llevó a cabo en la siguiente secuencia: los sujetos fueron expuestos a la solución alcohol al 2% durante dos días y se incrementó el porcentaje 2% cada dos días hasta llegar al 10% de concentración de alcohol. Una vez terminada esta fase, las respuestas a la palanca fueron reforzadas con alcohol (10% v/v) durante 10 días, seguidos de 15 días de reforzamiento con agua. Este ciclo agua-alcohol se repitió dos veces más para finalizar el experimento. El otro grupo experimental (GN), exceptuando el procedimiento de inducción, fue expuesto a las mismas condiciones experimentales que el grupo GI. Un tercer grupo de ratas nunca recibió alcohol y sus respuestas fueron reforzadas con agua bajo las mismas condiciones que los grupos experimentales, sirviendo como grupo

control (GC). Los datos recolectados en cada sesión experimental fueron: la duración de la sesión, el número de respuestas y el consumo de alimento y de alcohol o agua.

Resultados

Debido a que el diseño del experimento es intra-sujeto, los datos están representados de forma individual para cada uno de los tres grupos a lo largo de las condiciones experimentales. Las líneas verticales en las gráficas de los grupos GI y GN representan las fases donde el reforzador era alcohol o agua según está indicado. Dado que las respuestas de los sujetos del grupo control (GC) solo fueron reforzadas con agua las líneas verticales fueron omitidas.

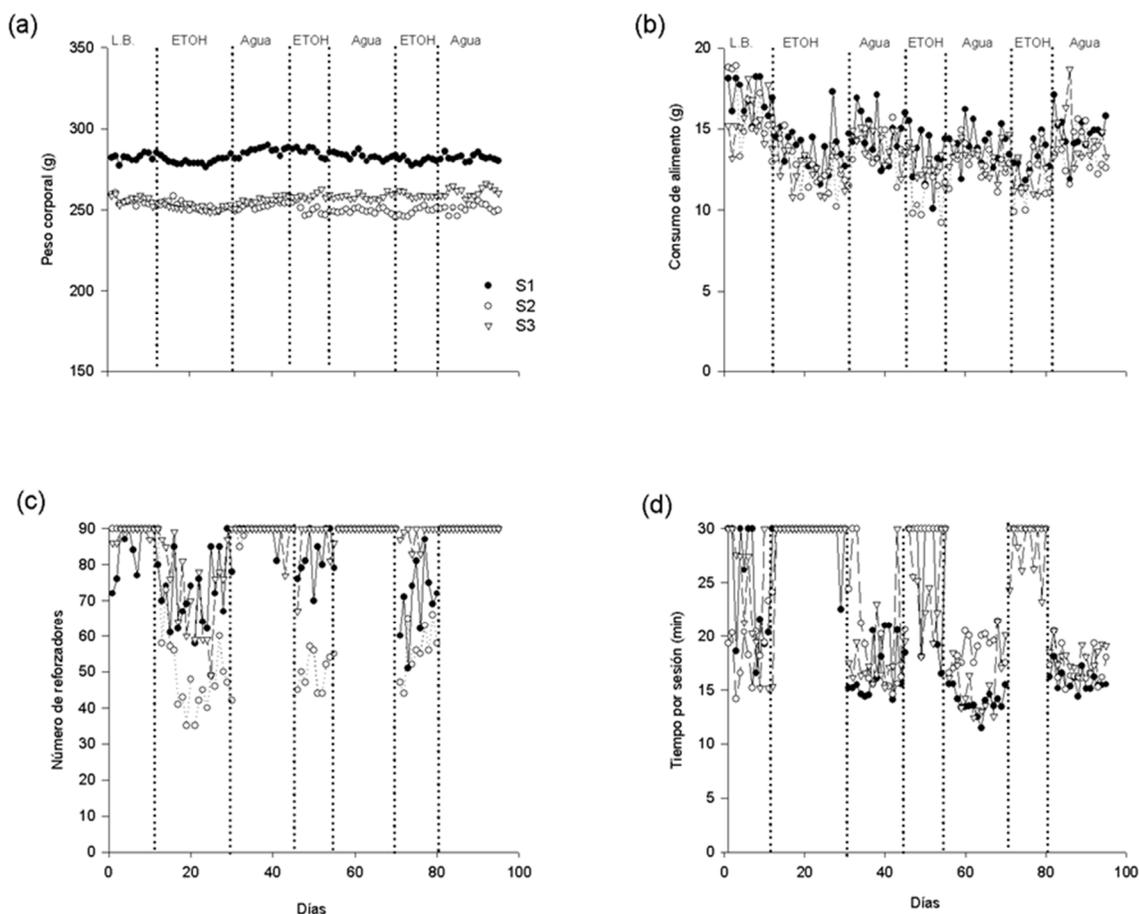
Peso corporal

El panel (a) de la Figura 1 muestra de manera individual el peso corporal en gramos para el grupo que recibió la inducción al alcohol (GI).

En general, los tres sujetos mostraron estabilidad en su peso corporal a lo largo de todo el experimento; S2 y S3 mantuvieron un peso corporal alrededor de los 260 g, en tanto S1 conservó el mayor peso corporal (280 g) del grupo.

Los sujetos del grupo sin inducción (GN) que aparecen en el panel (a) de la Figura 2 y los sujetos del grupo control (GC) en el panel (a) de la Figura 3, aunque mostraron variabilidad entre sujetos, también mostraron un patrón estable en su peso corporal a lo largo de todo el experimento (230-300 g y 230-260 g respectivamente).

Figura 1. Datos individuales por sesión y fase del grupo experimental (GI) que recibió el procedimiento de inducción al alcohol. El periodo de inducción fue después de la línea base (LB). ETOH significa alcohol como reforzador. El panel (a) representa el peso corporal en gramos; el panel (b) representa el consumo de alimento en gramos; el panel (c) representa el número de reforzadores obtenidos; el panel (c) representa el tiempo por sesión en minutos.



Consumo de alimento

El panel (b) de la Figura 1 muestra el consumo de alimento en gramos de los sujetos del grupo GI. Los tres sujetos mostraron un patrón de consumo similar, con un decremento de 18 a 13g durante los 30 primeros días, después de los cuales los tres sujetos mostraron variabilidad en un rango de entre 8 y 18 g. En el panel (b) de la Figura 2, la rata S1 del grupo GN mostró el consumo más alto (17 g) del grupo; en la primera fase de reforzamiento con alcohol el consumo de alimento disminuyó para los tres

sujetos (rango entre 14 y 9 g) y en la siguiente fase con alcohol el consumo estuvo entre 8 y 13 g. Durante las fases de reforzamiento con agua la ingesta de alimento incrementó con respecto a las fases previas de reforzamiento con alcohol (rango entre 7 y 18 g). En las siguientes fases de reforzamiento con alcohol el consumo de alimento disminuyó a un nivel como en las fases anteriores de reforzamiento con alcohol (rango: 11-15 g). El panel (b) de la Figura 3 muestra los datos del grupo GC con agua como reforzador, los tres

sujetos mostraron un patrón de consumo de alimento variable; S1 y S2 tuvieron un consumo entre 11 y 15 g, mientras para S3 su consumo

estuvo por arriba de los 15 g a lo largo de todas las sesiones experimentales.

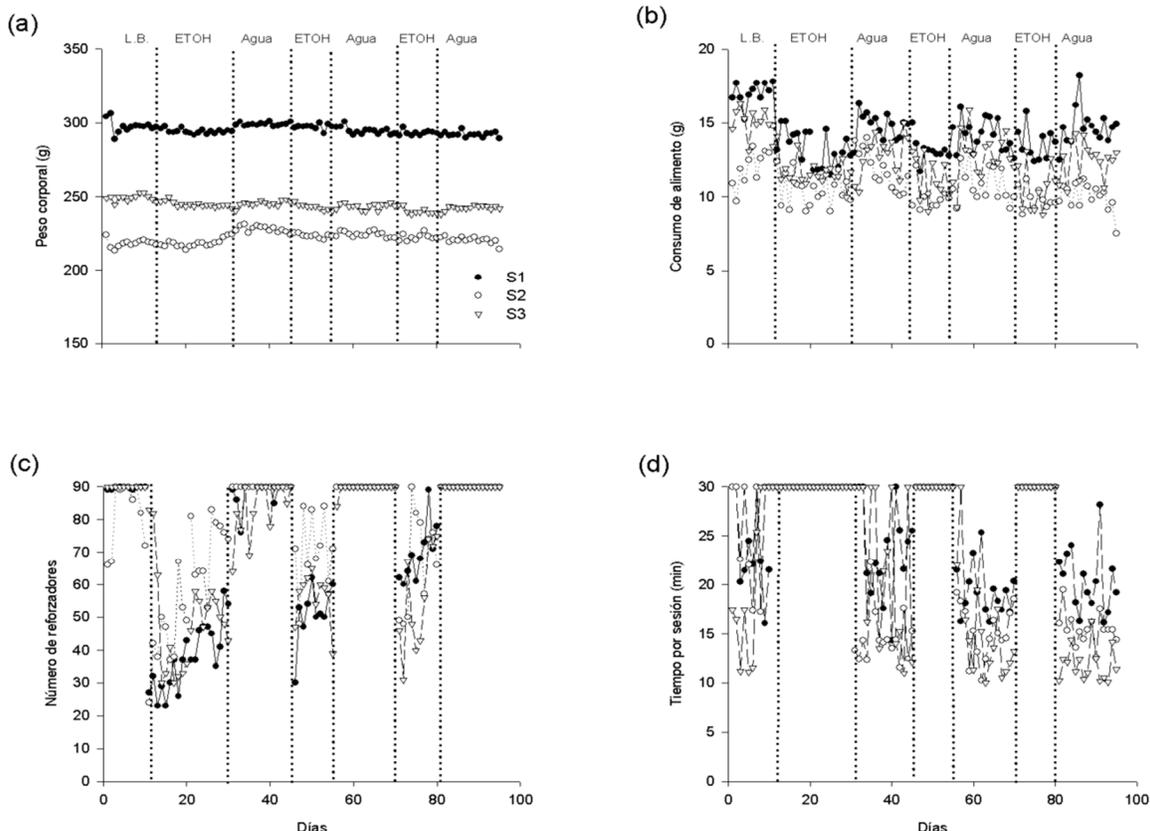


Figura 2. Datos individuales por sesión y fase del grupo experimental (GN) que no recibió el procedimiento de inducción al alcohol. ETOH significa alcohol como reforzador. El panel (a) representa el peso corporal en gramos; el panel (b) representa el consumo de alimento en gramos; el panel (c) representa el número de reforzadores obtenidos; el panel (c) representa el tiempo por sesión en minutos.

Número de reforzadores

En el panel (c) de la Figura 1 se muestran los datos individuales de los reforzadores obtenidos por sesión del grupo G1. El sujeto S1 en la fase de línea base mostró variabilidad durante la fase de inducción al alcohol (rango: 70-90 reforzadores) y

la siguiente fase de reforzamiento con alcohol disminuyó el número de reforzadores obtenidos, y comparado con la fase anterior de reforzamiento con agua mostró una mayor variabilidad (rango: 49-90 reforzadores). Durante la segunda fase de reforzamiento con agua el

número de reforzadores aumentó al máximo disponible (90 por sesión). En las siguientes fases de reforzamiento con alcohol los reforzadores obtenidos se redujeron en comparación con el obtenido en las fases de inducción y la primera de reforzamiento con alcohol (entre 50 y 90 reforzadores). El sujeto S2 en la línea base obtuvo 90 reforzadores en todas las sesiones. Al iniciar la inducción y la siguiente fase de reforzamiento con alcohol los reforzadores obtenidos disminuyeron y el patrón fue variable (entre 35 y 90 reforzadores). La siguiente fase de reforzamiento con agua fue estable obteniendo 90 reforzadores en casi todas las sesiones. En las siguientes fases de reforzamiento con alcohol disminuyó el total de reforzadores y un rango de variabilidad de entre 44 a 66 reforzadores. El sujeto S3 mostró estabilidad obteniendo 90 reforzadores en la mayoría de las sesiones de la línea base. En la fase de inducción mostró un decremento (rango 48-88) y en la siguiente fase de reforzamiento con alcohol, después del quinto día, aumentó el número de reforzadores obtenidos. Las siguientes fases de reforzamiento con agua y alcohol fueron estables, en la mayor parte de las sesiones obtuvo 90 reforzadores.

El panel (c) de la Figura 2 representa los datos del grupo GN. El sujeto S1 durante la línea base obtuvo el total de los 90 reforzadores en la mayoría de las sesiones. Durante la fase de

reforzamiento con alcohol el número de reforzadores obtenidos disminuyó hasta por debajo de los 40 reforzadores; en las siguientes dos fases con alcohol aumentaron los reforzadores con pero aún por debajo del nivel de la línea base. En la siguiente fase con agua obtuvo los 90 reforzadores en la mayoría de las sesiones de esta fase. Durante las siguientes fases con agua obtuvo los 90 reforzadores, mientras que en las fases de reforzamiento con alcohol, el número de reforzadores obtenidos fue menor. El sujeto S2 fue el que tuvo una mejor ejecución del grupo, aunque mostró variabilidad obtuvo más de 65 reforzadores por sesión durante la línea base. En la primera fase de reforzamiento con alcohol mantuvo la variabilidad y en la segunda incrementó a más de 60 reforzadores obtenidos. En la tercera fase con alcohol obtuvo menos reforzadores manteniendo la variabilidad. En todas las fases de reforzamiento con agua obtuvo 90 reforzadores. El sujeto S3 en la línea base obtuvo los 90 reforzadores durante todas las sesiones. En la primera fase de reforzamiento con alcohol durante siete sesiones obtuvo menos de 50 reforzadores. En la segunda fase de reforzamiento con alcohol obtuvo arriba de los 40 y por debajo de los 60, y en la tercera fase fluctuó en un rango de entre 30 y 75 los reforzadores obtenidos. Después de una primera fase en que perdió reforzadores, las siguientes dos fases de reforzamiento con agua consiguió

el total de reforzadores disponibles. El panel (c) de la Figura 3 representa los datos del grupo GC. En general los tres sujetos tuvieron una ejecución fluctuante más notoria en

las primeras sesiones pero terminaron obteniendo todos los reforzadores en las últimas 15 sesiones.

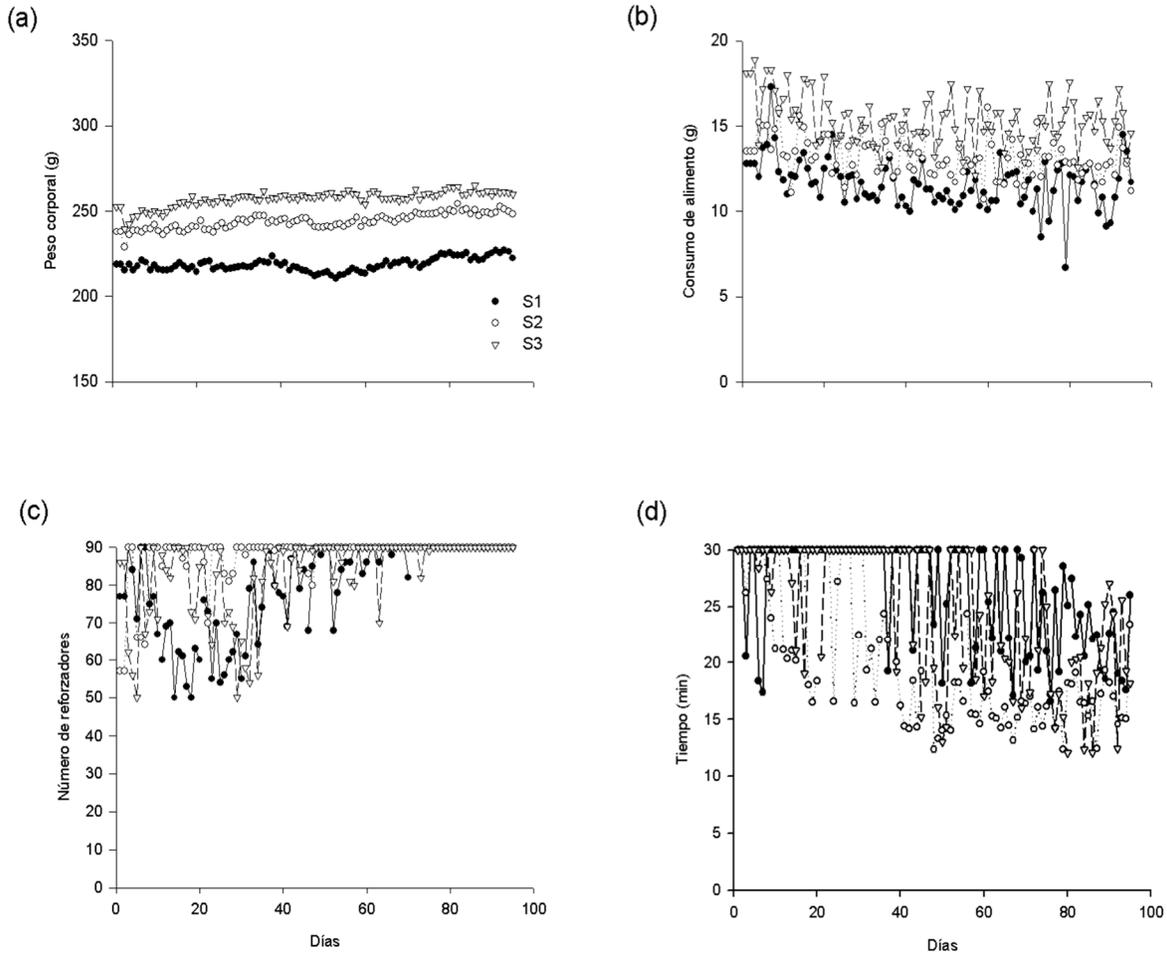


Figura 3. Datos individuales por sesión y fase del grupo control (GC) que no recibió alcohol en ninguna fase del experimento y siempre recibió agua como reforzador. El panel (a) representa el peso corporal en gramos; el panel (b) representa el consumo de alimento en gramos; el panel (c) representa el número de reforzadores obtenidos; el panel (d) representa el tiempo por sesión en minutos.

Tiempo por sesión

El panel (d) de la Figura 1 muestra la duración en segundos de cada sesión por cada sujeto del grupo GI. El sujeto S1 en la fase de inducción al alcohol, excepto el primer día, la

duración fue de 30 minutos. Durante la segunda fase de agua el tiempo por sesión disminuyó con respecto a la línea base. En la segunda fase de reforzamiento con alcohol la duración en la mayoría de las sesiones fue de

30 minutos. En las siguientes fases hubo un decremento en el tiempo por sesión con el agua como reforzador y un incremento cuando fue alcohol el reforzador. El sujeto S2 durante 7 días de línea base el tiempo de sesión fue menor a los 20 minutos, y exceptuando los dos primeros días de inducción al alcohol y los 10 días siguientes, la duración fue de 30 minutos. La segunda fase con agua fue igual a la línea base. En la segunda fase con alcohol la duración incrementó a 30 minutos. En las siguientes fases hubo un decremento en la de agua y un incremento en la de alcohol. El sujeto S3 en la línea base mostró una alta variabilidad; a lo largo de la inducción al alcohol y durante la fase siguiente con alcohol, excepto los dos primeros días, el tiempo por sesión fue de 30 minutos. En la segunda fase de agua el tiempo por sesión fue menor a 20 minutos durante 13 días y menor variabilidad comparado con la línea base. En la segunda fase con alcohol la variabilidad fue semejante a la de línea base. En las siguientes fases hubo un decremento en el tiempo por sesión durante el acceso al agua y un incremento durante el acceso al alcohol.

El panel (d) de la Figura 2 muestra que el sujeto S1 del grupo GN exhibió una alta variabilidad en la línea base y en las tres fases con alcohol el tiempo por sesión fue de 30 minutos. En la segunda fase de reforzamiento con agua mostró una variabilidad

similar a la línea base. En las siguientes fases hubo un decremento en el tiempo por sesión durante el acceso al agua. El sujeto S2 mostró variabilidad en línea base, en las tres fases con alcohol el tiempo por sesión fue de 30 minutos. El sujeto S3 mostró variabilidad en el tiempo por sesión en la línea base. En las tres fases de reforzamiento con alcohol el tiempo por sesión fue de 30 minutos. En las fases de reforzamiento con agua mayor con alguna excepción las sesiones duraron menos de 30 minutos.

Los datos individuales del grupo GC aparecen en el panel (d) de la Figura 3. Con excepción de la rata S2 que mostró tiempos alrededor de los 18 minutos a lo largo del experimento, los otros dos sujetos S1 y S3 alcanzaron los 30 minutos en la mayoría de las sesiones de la primera mitad del experimento. En la segunda mitad, aunque con variabilidad, tendieron a terminar la sesión antes de los 30 minutos por sesión.

Discusión

En este estudio el objetivo principal fue analizar los cambios en la ejecución y consumo de alimentos y líquidos en dos grupos de ratas expuestas a un programa de reforzamiento (RF11) con agua o alcohol como reforzador, comparadas con un grupo de ratas control que

sólo recibieron agua como reforzador bajo el mismo programa de reforzamiento. Este experimento también sirvió para examinar si un procedimiento de inducción al alcohol aplicado sólo a uno de los dos grupos experimentales produciría diferencias en la ejecución y consumos subsecuentes por alcohol. Los hallazgos más relevantes pueden ser resumidos de la siguiente manera: a) los sujetos con inducción al alcohol (GI) y sin inducción (GN) mostraron estabilidad en su peso corporal a lo largo de los casi cien días que duró el experimento, en tanto los sujetos del grupo control (GC) mostraron ligeros incrementos progresivos de peso corporal; b) el consumo de alimento de los sujetos de los grupos GI y GN decreció durante las fases de reforzamiento con alcohol, mientras los sujetos del GC mostraron una mayor estabilidad; c) el número de reforzadores obtenidos por los sujetos con inducción y por los sujetos sin inducción al alcohol disminuyó durante las fases de reforzamiento con alcohol; d) en general, el tiempo por sesión de todos los sujetos con inducción y sin inducción al alcohol reforzados con agua o alcohol incrementó a la máxima duración establecida durante las fases de reforzamiento con alcohol. Los sujetos del grupo control reforzados con agua disminuyeron su tiempo por sesión aproximadamente a partir de la segunda mitad del experimento.

Peso corporal

En estudios epidemiológicos con humanos no se ha encontrado relación entre la ingesta de alcohol y el peso corporal y se ha sugerido que el efecto de la entrada de energía que tiene el consumo de alcohol sobre la regulación del peso corporal a largo plazo, depende de si esa energía es compensada o si sólo es añadida a la dieta (Hetherington, Cameron, Wallis & Pirie, 2001). En un estudio realizado con ratones con una dieta alta en grasa se reportó que los sujetos consumidores de alcohol no mostraron una mayor susceptibilidad para incrementar su peso o grasa corporal a pesar de que tuvieron una mayor entrada de calorías en comparación con ratones consumidores de agua (Smith et al., 2008).

De acuerdo con nuestras expectativas, debido a que los sujetos no estaban privados de alimento, el peso corporal de los sujetos reforzados con agua o alcohol se mantendría estable aún en las fases de reforzamiento con alcohol. Los datos de ambos grupos experimentales y del grupo control confirmaron tales expectativas; los pesos corporales con ligeras variaciones se mantuvieron estables a lo largo de las condiciones experimentales. Por ejemplo, S1 y S2 del grupo GI mostraron estabilidad en su peso corporal (alrededor del 100%), excepto los diez días siguientes a la inducción al alcohol

durante los cuales eran reforzados con alcohol (10% v/v) mostrando un incremento de su peso corporal, y durante la siguiente fase de reforzamiento con agua su peso corporal decreció gradualmente. En cambio, el sujeto S3 de este mismo grupo con inducción, mostró el patrón contrario; a partir de la fase de inducción al alcohol su peso disminuyó gradualmente hasta el final del experimento y se mantuvo siempre por debajo del 100% de su peso normal. Larue-Achagiotis, Poussard y Louis-Sylvestre (1990) en un estudio compararon la ganancia de peso corporal y la ingesta de comida y fluidos en ratas que tuvieron disponible alcohol al 10% ó al 20% como única fuente de líquido y ratas que sólo bebieron agua. Sus resultados mostraron que el grupo de ratas que recibió alcohol al 20% tuvieron una importante reducción en la ganancia de peso comparadas con las ratas que solo bebieron agua. En nuestro estudio los sujetos del GC que tuvieron únicamente agua como reforzador mostraron una ligera ganancia de peso corporal y terminaron por encima del 100% de su peso corporal inicial, mientras los grupos que alternaron agua y alcohol como reforzadores, aunque con ligeras variaciones, mantuvieron estable su peso. Una diferencia importante entre ambos estudios fue que en el experimento de Larue-Achagiotis et al. (1990) no había un requisito de respuesta.

El procedimiento de inducción al alcohol sólo tuvo efectos iniciales sobre el peso corporal. En los sujetos sin inducción al alcohol no hubo incrementos de peso corporal como los mostrados por dos sujetos del grupo con inducción. Todos los sujetos del grupo sin inducción mostraron decrementos de peso durante la primera fase de alcohol; sin embargo, al terminar esa fase, el sujeto S2 comenzó a incrementar gradualmente su peso hasta el final del experimento, en contraste con lo registrado en los sujetos S1 y S3. En estos sujetos se obtuvo un patrón de decremento gradual de peso a partir del día 40 aproximadamente (segunda fase de agua), manteniéndose el decremento hasta el final del experimento. Estos resultados nos permitieron considerar que los sujetos reforzados con agua o alcohol, sin restricción alimentaria con y sin inducción al alcohol, regularon la entrada de energía que les aportaba la ingesta de alcohol.

Consumo de alimento

Contrario a lo que esperábamos, el consumo de alimento de los sujetos reforzados con alcohol de los grupos con y sin inducción al alcohol, mostró pequeños decrementos durante las fases de reforzamiento de alcohol en comparación con las fases en que fueron reforzados con agua y con los sujetos del grupo control, en los cuales se mantuvo estable el consumo de alimento a lo largo de todo el experimento. Richardson,

Rumsey y Read (1990) encontraron que ratas a las que se les administró alcohol (10% v/v) como única fuente de fluido redujeron su consumo de alimento para regular la entrada de energía. Estos autores reportaron decrementos en la ingesta de fluidos y en el consumo de alimento cuando el líquido disponible fue el alcohol. En nuestro experimento, después de la inducción al alcohol, todos los sujetos de este grupo mostraron un patrón similar en sus consumos de alimento. Durante la primera administración de alcohol su consumo de alimento se redujo con respecto a su línea base. A lo largo del experimento hubo decrementos en el consumo de alimento durante las fases de alcohol, con respecto a las fases de agua. La diferencia entre este estudio y el de Richardson et al. (1990) es que para sus sujetos el único requisito para acceder al alcohol era acercarse al dispensador y beber, mientras que para los sujetos de nuestro estudio, en el grupo reforzado con agua o alcohol, tenían que presionar la palanca once veces (RF11) para acceder a una gota de agua o alcohol, dependiendo de la fase experimental. Es posible que la ingesta de alcohol tenga el mismo efecto sobre el consumo de alimento en ratas no privadas de alimento y donde el único líquido disponible es alcohol (10% v/v), tanto en sujetos que presionan una palanca por alcohol como en sujetos que tienen el alcohol de manera libre en su caja-hogar, como en el estudio de

Richardson et al. (1990). Nuestros datos nos podrían estar indicando que aun cuando los sujetos debían trabajar por alcohol, existió una regulación de la ingesta calórica proporcionada por el consumo de alcohol y alimento.

Número de reforzadores

Para que un modelo operante sea válido al evaluar la propiedad reforzante del alcohol, los sujetos deben emitir una actividad con la finalidad de obtener alcohol como consecuencia a la emisión de esa respuesta. La respuesta típica requerida es la presión de una palanca; si el alcohol puede ser considerado un reforzador o no, aún es un punto de controversia en la literatura. Se ha descrito que sujetos sin restricción de alimento bajo un modelo operante disminuyen sus respuestas por alcohol, mientras que las respuestas por agua se mantienen constantes (Meish & Thompson, 1973). Sin embargo, Beardsley, Lemaire y Meish (1978) demostraron que un grupo de ratas respondieron el mismo número de veces por alcohol 8% (w/v), tanto en fases en las que se les privó de alimento como en fases de acceso libre a la comida; aunque la cantidad de alcohol consumida (mg alcohol/100 g de peso/hr) fue mayor durante la fase de restricción alimentaria en comparación con la fase de acceso libre al alimento, el número de presentaciones del dispensador fue similar. Estos autores

mostraron que, en general, las ratas mantuvieron un alto consumo de alcohol independientemente de la restricción o no-restricción de alimento.

En nuestro estudio los sujetos con inducción al alcohol obtuvieron un menor número de reforzadores cuando sus respuestas fueron reforzadas con alcohol en comparación con los obtenidos cuando el reforzador era agua. Sin embargo, el sujeto S2 del grupo con inducción, a partir de la segunda fase de alcohol mostró un consumo de alcohol similar a sus consumos de agua; es decir, excepto durante la inducción al alcohol y los siguientes días de reforzamiento con alcohol 10% v/v, obtuvo los noventa reforzadores en la mayoría de las sesiones. Además, los sujetos del grupo que fueron expuestos a la inducción mostraron un mayor número de respuestas por alcohol que los sujetos del grupo que no recibió la inducción. En un estudio realizado por Henningfield y Meish (1975) reportaron que la cantidad de alcohol por reforzamiento produjo un incremento en la cantidad de alcohol consumido y un decremento en el número de reforzadores obtenidos. Estos autores también encontraron que las respuestas por alcohol disminuyen cuando el alcohol otorgado por reforzamiento disminuye hasta cierto punto. En dicho estudio se estableció que el mayor número de respuestas por alcohol se dio

cuando se reforzó con la cantidad de 0.17 ml de alcohol 10% (v/v) y el menor número de reforzamientos se presentó cuando la cantidad de alcohol fue de .274 ml.

De acuerdo con Meish y Thompson (1973), si el alcohol puede ser utilizado como reforzador, entonces debería mantener las respuestas de un organismo aún bajo condiciones de reforzamiento intermitente. Otros estudios han reportado que en cepas de ratas que no tienen preferencia por el alcohol, no ha sido posible establecer el alcohol como reforzador (Vacca et al., 2002). En nuestros resultados los sujetos reforzados con alcohol del grupo sin inducción también mostraron un decremento de consumo de líquido durante las fases de alcohol. En estas fases disminuyó el número de reforzadores obtenidos en comparación con los conseguidos por los sujetos del grupo con inducción al alcohol durante las mismas fases. Dos sujetos del grupo control, con agua como reforzador y sin tener acceso al alcohol, mostraron un patrón variable en el número de reforzadores obtenidos. Aproximadamente a partir de la sesión 40 del experimento comenzaron a obtener los 90 reforzadores por sesión. En cambio, el sujeto S2 del mismo grupo control, durante la mayoría de las sesiones obtuvo los 90 reforzadores. Estos resultados son consistentes con los reportados por Meish y Thompson (1973), pues ellos no encontraron un

patrón específico de respuestas por agua. Dichos autores sugieren que el olor del alcohol puede funcionar como un estímulo discriminativo durante el reforzamiento con alcohol. Los datos de nuestros grupos que recibieron reforzamiento con agua o alcohol (GI y GN) nos permiten confirmar que el alcohol (10% v/v) sí funcionó como reforzador, aunque las ratas no obtuvieron el mismo número de reforzadores presionando la palanca por alcohol que presionándola por agua. Es posible considerar que las causas de esta diferencia no son la aversión al sabor del alcohol y tampoco un menor valor reforzante del alcohol en comparación con el valor del agua. Sin duda habría que explorar con mayor detalle las posibles variables que permitan explicar tal diferencia. El valor calórico del alcohol en combinación con la restricción o no de alimento y de agua, podría tener algún efecto sobre la ejecución medida en la tasa de respuesta cuando el alcohol es empleado como reforzador en ratas trabajando en un contexto de tipo operante.

Tiempo por sesión

En estudios realizados por Chuck, McLaughlin, Arizzi-LeFrance, Salomone & Correa (2006) y por McLaughlin, Chuck, Arizzi-LaFrance, Salomone & Correa (2008), utilizando un modelo operante, encontraron efectos supresores sobre la presión de una palanca por comida en una razón fija 5 (RF5) con ratas bajo

administración intra-peritoneal de alcohol en dosis de 1 y 2g/kg. Los autores sugirieron que el alcohol produce respuestas más lentas; el patrón temporal se fragmentó mostrando un incremento en las pausas. Estos mismos autores reportaron que las ratas mostraron una reducción en locomoción y una desaceleración de respuestas bajo un modelo operante con dosis menores a las necesarias para producir ataxia y sedación cuando fueron evaluadas en un aparato *rotarod*.

Los resultados de nuestro experimento fueron los esperados; en los sujetos de los grupos GI y GN durante las fases de reforzamiento con agua, los tiempos por sesión fueron bajos, y durante las fases de reforzamiento con alcohol, los tiempos por sesión incrementaron considerablemente, terminando la sesión por el criterio de duración de la sesión más que por el número de reforzadores obtenidos. Los resultados de nuestro estudio coincidieron con los de Chuck et al. (2006) y McLaughlin et al. (2008). La ejecución fue más lenta cuando el alcohol fue suministrado como reforzador, comparada con la ejecución cuando recibían agua. En el primer caso, treinta minutos no fue un tiempo suficiente para conseguir los reforzadores disponibles. Cuando el reforzador fue agua, casi siempre la sesión terminó por la obtención del total de los reforzadores. Es conveniente recordar que los criterios

para terminar la sesión fueron que el sujeto obtuviera noventa reforzadores o que pasaran 30 minutos (lo que sucediera primero). Un dato interesante fue que los sujetos del grupo control cuyas respuestas fueron reforzadas siempre con agua, mostraron tiempos altos por sesión durante la primera mitad del experimento. A partir de ese momento los sujetos S1 y S3 del grupo control comenzaron a mostrar variabilidad en sus tiempos por sesión; en cambio el sujeto S2 del mismo grupo control mostró una tendencia a disminuir sus tiempos por sesión desde el inicio del experimento. Con esta evidencia, sería razonable considerar que en los grupos GI y GN la alternación del reforzador (agua-alcohol) alteró el valor de la propiedades reforzantes del agua.

Inducción al alcohol

Otro interés de nuestro estudio fue analizar los efectos de emplear un procedimiento de inducción al alcohol sobre el consumo posterior de fluidos. De acuerdo con Carnicella et al. (2011) pocos estudios han analizado el proceso de adaptación conductual en modelos operantes, que provoca el incremento progresivo de la ingesta de alcohol de bajas a altas concentraciones. Los resultados de nuestro estudio muestran un proceso de adaptación conductual de los sujetos que recibieron inducción al alcohol en comparación con los sujetos que no fueron expuestos a dicho procedimiento. Samson, Tolliver

y Roehrs (1983) han destacado que las manipulaciones conductuales utilizadas durante el procedimiento de inducción y no tanto la restricción de alimento, podrían ser determinantes para establecer al alcohol como reforzador. Estos autores utilizaron un programa de reforzamiento concurrente en donde variaron los requisitos de respuesta para obtener reforzadores alternados y reportaron un mantenimiento de las respuestas por alcohol sin necesidad de reducir el peso de los sujetos o restringir de comida. Nuestros resultados muestran que el procedimiento de inducción fue determinante aunque no indispensable para establecer el alcohol como reforzador y el posterior mantenimiento de respuestas por el mismo.

El procedimiento de inducción que empleamos en este estudio fue diferente a los utilizados en la mayoría de los estudios en los cuales se agrega sacarosa o sacarina a una solución con alcohol diluido, con la finalidad de provocar un alto consumo de la sustancia, tanto en modelos de auto-administración oral operante como en modelos de auto-administración oral libre (Adams, Mitchell, Campbell & Samson, 2002; Roberts, Heyser & Koob 1999; Tomie, Di Poce, Derenzo & Pohorecky, 2002). Sin embargo, como se mostró en este estudio, en el modelo de administración oral operante no fue necesario agregar sacarosa o sacarina a la solución de alcohol para

producir consumos confiables. Roberts, Heyser y Koob (1999) reportaron que un grupo de ratas bajo el modelo operante respondieron en mayor medida por alcohol+sacarosa en comparación con otro grupo de ratas que presionó una palanca sólo por alcohol. Sin embargo, las ratas del primer grupo mantuvieron un menor nivel de alcohol en sangre. Estos datos sugieren que los procedimientos de inducción al alcohol en modelos de auto-administración oral que no utilizan sacarosa, pueden ser tan eficaces para producir un alto consumo de alcohol como lo son aquellos en los que se utiliza sacarosa.

En los sujetos con inducción cuyas respuestas eran reforzadas con alcohol, durante la fase de inducción al alcohol disminuyó el número de reforzadores obtenidos con respecto a los reforzadores obtenidos durante la línea base. En las fases siguientes de alcohol, dos ratas de este grupo disminuyeron su tasa de respuesta, mientras que el otro sujeto respondió al mismo nivel durante las fases de reforzamiento con alcohol en comparación con las fases de reforzamiento con agua. En cambio, los tres sujetos sin inducción al alcohol mostraron un patrón similar; es decir, hubo decrementos notables durante las fases de reforzamiento con alcohol en comparación con las fases de reforzamiento con agua. Carnicella et al. (2011) han sugerido que la relación inversa que se

presenta cuando se incrementa progresivamente el porcentaje de alcohol y disminuye el número de respuestas emitidas para obtener alcohol, es debida a una regulación del nivel de alcohol consumido y no debido a un incremento en el nivel de aversión por el sabor.

El presente estudio se enfocó a determinar los efectos de la auto-administración oral operante, proporcionando alcohol o agua como reforzador en sujetos con alimento disponible y restricción de agua sobre distintos parámetros. A partir de nuestros resultados consideraríamos de interés realizar estudios con sujetos que no tengan restricción alimentaria ni de agua, manteniendo un modelo de replicación A-B-A-B. Esta ausencia de restricción implicaría que la auto-administración oral de alcohol no sería motivada por una necesidad calórica o de hidratación, sino por otro tipo de variables motivacionales.

Referencias

Adams, N., Mitchell, P. S., Campbell, S., & Samson, H. (2002). Ethanol self-administration in Maudsley reactive and Maudsley nonreactive inbred rats. *Alcohol*, 26, 155-161.

Beardsley, P., Lemaire, G., & Meish, R. (1978). Ethanol-reinforced behavior of rats with concurrent

access to food and water. *Psychopharmacology*, 59, 7-11.

Carnicella, S., Yowell, Q., & Ron D. (2011). Regulation of operant oral ethanol self-administration: A dose-response curve study in rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 35(1), 116-125.

Chuck T.L, McLaughlin P., Arizzi-LaFrance M. A., Salamone J., & Correa, M. (2006). Comparison between multiple behavioral effects of peripheral ethanol administration in rats: Sedation, ataxia and bradykinesia. *Life Sciences*. 79(2), 154-161.

Cunningham, C., Filder, T., & Hill, K. (2000). Animal models of alcohol's motivational effects. *Alcohol Research & Health*, 24(2), 85-92.

Henningfield, J., & Meish, R. (1975). Ethanol-reinforced responding and intake as a function of volume per reinforcement. *Pharmacology Biochemistry and behavior*, 3, 437-441.

Hetherington, M., Cameron, F., Wallis, D. J., & Pirie, L. M. (2001). Stimulation of appetite by alcohol. *Physiology and behavior*, 74, 283-289.

Hyytiä, P., & Sinclair, J. D. (1989). Demonstration of lever pressing for oral ethanol by rats with no prior

training or ethanol experience. *Alcohol*, 6(2), 161-164.

Larue-Achagiotis, C., Poussard, A., & Louis-Sylvestre, J. (1990). Alcohol drinking, food and fluid intakes and body weight gain in rats. *Physiology & Behavior*, 47(3), 545-548.

McLaughlin, P. J., Chuck, T., Arizzi-LaFrance, M. N., Salamone, J., & Correa, M. (2008). Central vs. peripheral administration of ethanol, acetaldehyde and acetate in rats: Effects on lever pressing and response initiation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 89, 304-313

Meisch, R. (2001) Oral drug self-administration: An overview of laboratory animal studies. *Alcohol*. 24(2), 117-128.

Meish, R., & Thompson, T. (1973). Ethanol as a reinforcer: Effects on fixed-ratio size and food deprivation. *Psychopharmacology*, 28, 171-183.

Mello, N. K. (1973). A review of methods to induce alcohol addiction in animals. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1(1). Pp. 89-101.

Richardson, A., Rumsey, R., & Read, N. (1990). The effect of ethanol on the normal food intake and eating behaviour of the rat. *Physiology & Behavior*, 48(6), 845-848

Ritz, M., George, F., & Meish, R. (1989). Ethanol self-administration in ALKO rats: II. Effects of selection and concentration. *Alcohol*, 6(3), 235-239.

Roberts, A. J., Heyser, Ch., & Koob, G. (1999). Operant self-administration of sweetened versus unsweetened ethanol: effects on blood alcohol levels. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 23(7), 1151-1157.

Samson, H., Tolliver, G., & Roehrs, T. (1983). Ethanol reinforced responding in the rat: Relation of ethanol introduction to later ethanol responding. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 18, 895-900

Simms, J., Bito-Onon, J. J., Chatterjee, S., & Bartlett, S. (2010). Long-Evans rats acquire operant self-administration of 20% ethanol without sucrose fading. *Neuropsychopharmacology*, 35(7), 1453-1463.

Slaweck, C. & Samson, H. (1997). Changes in oral ethanol self-administration patterns resulting from ethanol concentration manipulation. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 21(6), 1144-1149.

Smith R. R., Hong J., Harvey A. E., Lewis T., Diaz D., & Núñez N. P. (2008). Ethanol consumption does not promote weight gain in female mice. *Ann NutrMetab*, 53, 252-259.

Tomie, A., Di Poce, J., Derenzo, C., & Pohorecky, L. A. (2002). Autoshaping of ethanol drinking: An animal model of binge drinking. *Alcohol & alcoholism*, 37 (2), 138-146.

Vacca, G., Serra, S., Bruneti, G., Carai, M., Samson, H., Gesa, G., & Colombo, G. (2002). Operant self-administration of ethanol in sardinian alcohol-preferring rats. *Alcoholism: Clinical and experimental research*, 26(11), 1078-1085.

Veale, W., & Myers, R. (1969). Increased alcohol preference in rats following repeated exposures to alcohol. *Psychopharmacologia*, 15, 361-372.