



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**SENSIBILIDAD AL REFORZADOR EN UN MODELO  
ANIMAL DE TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E  
HIPERACTIVIDAD: ANÁLISIS DE LA INTERACCIÓN  
ENTRE MAGNITUD Y DEMORA.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**

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

**MARICRUZ VARGAS RAMÍREZ**

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

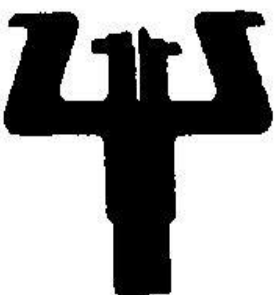
**REVISOR: DR. GERMÁN PALAFOX PALAFOX**

**SINODALES: DR. ARTURO BOUZAS RIAÑO**

**DR. OSCAR ZAMORA ARÉVALO**

**DR. ÁNGEL EUGENIO TOVAR Y ROMO**

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



México D.F.

Septiembre, 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **Agradecimientos**

A mis papás, Carlos Vargas y Baldomera Ramírez, por apoyarme y motivarme siempre, por dedicarme tanto esfuerzo y tantos años. Gracias pa, por hacerme saber que siempre cuento contigo; aunque a veces no tenga idea de a dónde voy sé que cuento con tu apoyo y no tengo forma de agradecerte eso. Por defenderme de todos y procurar mi bienestar, por preocuparte hasta por mi sonrisa. Y por acompañarme hasta el punto en el que fue necesario y hacerme saber que a partir de entonces todo dependía de lo que yo quisiera y cuánto me esforzara por ello. Ma, gracias por ser siempre tan exigente, sin eso no hubiera llegado hasta este punto. Por estar ahí para verme reír y llorar, por las noches en que te platicaba cómo me había ido y si estaba feliz o tenía el corazón roto y por todas las mañanas en que madrugabas preocupada porque desayunara antes de ir a la escuela. Una vez leí que la mejor motivación que una persona podía tener eran los buenos deseos y el orgullo de sus padres, yo soy afortunada por tener eso, pero sobre todo por tenerlos a ustedes. Los quiero mucho.

A mis hermanas, Alejandra y Stephanie, quienes me han acompañado toda la vida, por las veces que peleamos, reímos y lloramos. Gracias por regalarme a los más hermosos sobrinos: Santi y Adrián, que iluminan el mundo cuando sonríen. Stepha, mereces un reconocimiento especial por las madrugadas en que te quedaste despierta conmigo y me ayudaste a terminar las láminas de dibujo que siempre dejaba para última hora.

A Brenda, Shanon, Brandon y Gaby que siempre me han mostrado su cariño y han compartido momentos tan felices, gracias por siempre hacerme sonreír y formar una parte tan importante en mi vida. Y a mi tío Jaime, donde quiera que esté, gracias por dejarme recuerdos tan felices y por ser el tío que todos quisieran tener, siempre te tendré presente.

A mis amigos, que han llenado mis días de felicidad y de anécdotas que podré contar a mis nietos.

Los de Prepa 5: Ivette, Donjuán, Dafne, Maggie y Lupe, aunque no los vea siempre los tengo presentes y cada que recuerdo los momentos que pasé con ustedes termino sonriendo, gracias por enseñarme lo que significa la amistad y por todo el tiempo que pasamos en las banquitas esperando a que pasara Perristo.

Los de toda la carrera: Paola, Edgar, Caro, Rodri, Vero, Manu y Talía, mis compañeros en todos los trabajos en equipo, gracias por hacer el tiempo en clases más divertido y por todos los buenos momentos compartidos, aunque nuestros caminos se han separado siempre les agradeceré que estuvieran en uno de los momentos más difíciles de mi vida y me ayudaran a superarlo. Caro y Edgar, que estuvieron conmigo desde primer semestre y llegaron conmigo al final de este ciclo, las tardes con ustedes siempre me hacían reír y reír. Caro, aunque te tenía miedo en primer semestre agradezco que siempre fueras tan linda conmigo y mostraras que no había por qué temer y por prestarme tus libros, que sé que son tan importantes para ti. Edgar, mi perry de amor, gracias por tantos dolores de estómago a consecuencia de las risas, por las pláticas y por estar en las buenas y las malas, por darte la oportunidad de conocerme aunque creías que era una presumida porque me gustaba neuro (las vueltas que da la vida). Paola, por acompañarme en la transición de la prepa a la universidad, tenerte aquí y saber que entendías cómo me sentía hizo todo más llevadero, además pasamos los dos semestres más divertidos, al menos tú te divertías viendo cómo me ponía roja todo el tiempo, ya sabes por qué. Y a Zorayda, por ser un sol, verte siempre me hace feliz, nunca olvidaré cómo nos conocimos, fue tan divertido como todos los momentos contigo, hasta correr es divertido a tu lado.

Los amigos del laboratorio, en el cual pasé parte importante de mi tiempo los últimos cuatro años. A Víctor y Mafi por portarse tan lindos cuando llegué al laboratorio y enseñarme cómo trabajar con ratas, siempre serán mis jedis. A María, que me enseñó que los prejuicios no siempre son correctos y que llegó a completar a las Tres Marías, gracias por las pláticas honestas, tu apoyo en los experimentos y por esos momentos de Magic. A Adriana, por todas las divertidas conversaciones y su empatía. A Alejandro y Nataly, a quienes quiero a pesar de todo el bullying y de juzgarme por el título de los libros que leo; gracias, queridos colombianos, por tantas risas.

A Mariana, my friend, no hay forma de agradecerte todos estos años de amistad y todo lo que has hecho por mí, por ser mi Norah, por estar ahí para levantarme cuando caigo (en el MUAC, por ejemplo), por ayudarme a controlar la furia de Pikachu, por siempre escuchar mis repetitivas historias de amor platónico y enseñarme que lo único que necesito es sonreír. Siempre estuviste conmigo, cuando rompí la salina y cuando compartimos la alegría de nuestro primer programa en Matlab, escogerte como mi compañera de trabajo en el laboratorio ha sido una de las mejores decisiones de mi vida. Jamás olvidaré todos los momentos de estrés que pasamos al preparar los trabajos para

congresos, todo era mejor si estábamos juntas y escuchábamos a Two Door Cinema Club; a pesar de todo siempre la pasábamos de maravilla, no importaba si andabas en muletas, el coche acababa en el río o pasábamos 14 horas en carretera. Escribir todo acerca de nuestra amistad requeriría más páginas que esta tesis, pero basta con que sepas lo mucho que te quiero y lo importante que eres para mí, aún nos quedan muchas aventuras por vivir y muchos años de amistad.

Al Dr. Ángel Tovar, por todas sus aportaciones a este trabajo y por compartir su conocimiento conmigo, pero sobre todo por sus aportaciones a mi vida. Gracias por tu amistad y tantas pláticas existenciales, por ayudarme a ver las cosas desde otra perspectiva y por ayudarme cuando tenía crisis emocionales. Por las fiestas y viajes que compartimos; la carretera contigo, las Marías y Madness es de esas cosas únicas en la vida.

Y a mis amigos más recientes, pero no menos importantes, Toño y Emmanuel. Toño, gracias por compartir tantas fiestas y anécdotas para la posteridad, series y películas (que me acompañabas a ver sin importar que no te gustaran); te quiero a pesar de tu mal gusto en películas y de que no me mencionaras que tenías un segundo nombre hasta después de 6 meses de conocernos.

Emmanuel, qué bueno que tuvimos una segunda oportunidad de conocernos porque no sé qué sería de mi vida sin ti. Si algo recuerdo del proceso de escribir la tesis es que cuando de repente sentía que ya no podía, tenía una conversación de cuatro horas contigo en la que me daba cuenta que sí me gustaba hacer esto y todo recobraba sentido. Gracias por motivarme a terminar este trabajo y hacerme ver que tenía que confiar en lo que sabía, pero sobre todo en mí. Por enseñarme que puedo equivocarme, aceptarlo, y el mundo no se acaba y por ser la persona que me hizo cuestionarme todo lo que sabía o creía saber. Cuando llegaste lograste que abriera mi mente a nuevas cosas y que dejara mi burbuja, eso es algo que no suele pasar y agradezco que lo hicieras; eres el Augustus Waters que me dio un nuevo libro. Lo mejor de nuestra relación es que somos tan iguales que nos entendemos perfecto, pero lo suficientemente diferentes para aprender el uno del otro y hacernos preguntas acerca del mundo todo el tiempo. Gracias por motivar mi curiosidad y permitirme compartir tantas cosas contigo, por ser la persona a la que quiero contarle las cosas que me interesan, lo que acabo de leer, lo que me pone feliz o triste; estar contigo me hace una mejor persona (según mi definición operacional). Lamento que a veces tengas que lidiar con mi horrible carácter, pero sabes

que te amo. Aún tenemos muchas metas que alcanzar (la baticueva, por ejemplo) y estoy segura de que lo lograremos, si vencimos a Zeus, es obvio que lo podemos todo.

Al Dr. Vladimir Orduña por ser el mejor tutor y una excelente persona, compartirme su conocimiento y su amistad. Por permitirme trabajar en su laboratorio, mi segundo hogar, durante cuatro años que me hicieron crecer en el ámbito personal y académico y aprender a lidiar con mi torpeza que me llevó a descomponer una palanca, romper una botella de salina y perder múltiples juegos de llaves, entre otros incidentes. Por evitar que dejara la Psicología al mostrarme que, aunque pareciera que no, había un lugar para mí y mostrarme la belleza de la ciencia. Gracias por ayudarme a enfrentar mi miedo a hablar en público y por darme herramientas que sin duda harán de mí una mejor profesional.

A los Doctores Arturo Bouzas, Germán Palafox y Oscar Zamora, por sus comentarios a este trabajo y su importante papel en mi formación académica.

A la UNAM, que ha estado presente en mi vida desde siempre, nunca me imaginé formando parte de otra Universidad y los mejores años de mi vida los he pasado en Prepa 5 y en la Facultad de Psicología. Gracias por haberme dado tanto, incluidos mis mejores amigos y ese sentido de pertenencia desde el primer día.

## ÍNDICE.

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad	2
Déficit de Atención	3
Hiperactividad	4
Impulsividad	5
Modelos animales.	11
Elección.	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
METODOLOGÍA	31
ANÁLISIS DE DATOS.	36
RESULTADOS	37
DISCUSIÓN	48
REFERENCIAS	57

## **RESUMEN**

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es un padecimiento complejo que se caracteriza por síntomas de impulsividad, hiperactividad y/o déficit de atención. Existe evidencia de que los pacientes con TDAH son más sensibles a la demora de reforzamiento, lo cual está asociado a una mayor impulsividad.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar la sensibilidad a la demora en las Ratas Espontáneamente Hipertensas (REH), un modelo animal de TDAH; además se analizó la interacción entre la magnitud y la demora de reforzamiento. Se empleó un Programa Múltiple Concurrente Encadenado que permitió realizar manipulaciones en la magnitud y demora del reforzador y evaluar su impacto sobre la preferencia. Los resultados, analizados de acuerdo a la Ley de Igualación Generalizada, no mostraron diferencias en sensibilidad a la demora en sujetos control y REH, favoreciendo la propuesta de que esta cepa no es un buen modelo de TDAH. Se observó mayor sensibilidad a la demora en el componente de mayor magnitud, indicando interacción entre magnitud y demora de reforzamiento.



## **INTRODUCCIÓN**

### **Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad**

En los últimos años, el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) ha aumentado su prevalencia, estudios epidemiológicos sugieren que tiene una prevalencia de 5.29% entre individuos cuya edad se encuentra debajo de los 18 años (Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman, & Rohde, 2007) y es el trastorno más diagnosticado en niños (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association, 2000). Anteriormente se pensaba que desaparecía antes o durante la adolescencia, pero se ha encontrado que permanece aún cuando se es adulto (Biederman, Petty, Evans, Small, & Faraone, 2010). Además de esto, el trastorno puede estar asociado a varios desórdenes psiquiátricos comórbidos, como el abuso de sustancias y desórdenes del humor o la ansiedad y puede ir acompañado de habilidades sociales y académicas deficientes, provocando diversos problemas al paciente y su familia.

Aunque no existe un acuerdo general sobre el diagnóstico, éste se basa principalmente en los síntomas conductuales reportados en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV; American Psychiatric Association, 2000). El TDAH se caracteriza principalmente por la hiperactividad, déficit de atención sostenida e impulsividad, su incidencia es mayor en niños que en niñas y quienes lo padecen suelen tener problemas en su integración con la sociedad que pueden permanecer en la edad adulta. Estos síntomas pueden aparecer de manera independiente o presentarse al mismo tiempo, por tanto, el TDAH puede ser de tipo Predominantemente Inatento, Predominantemente Impulsivo/Hiperactivo o Combinado.

Para realizar un diagnóstico del trastorno en niños se deben presentar al menos seis síntomas del grupo de inatención, del grupo hiperactividad/impulsividad o de ambos; en el caso de los adultos basta con que se presenten cinco. Los síntomas deben aparecer antes de los 12 años, presentarse en al menos dos escenarios (por ejemplo casa y escuela), durar al menos 6 meses y no manifestarse únicamente durante el curso de algún otro desorden psicótico, ni ser mejor explicados por algún otro desorden como desorden de ansiedad, desorden bipolar o intoxicación por uso de sustancias.

Entre los problemas relacionados al TDAH están: riesgo elevado de un pobre desempeño escolar, bajo éxito académico, malas relaciones con la familia y compañeros, deserción escolar, agresión, delincuencia, abuso de sustancias, problemas para relacionarse en la sociedad, el matrimonio y el empleo (Biederman *et al.*, 2010; Fischer, Barkley, Smallish, & Fletcher, 2007; Nijmeijer *et al.*, 2008).

A continuación se presenta una descripción de los síntomas considerados por el DSM-IV.

### **Déficit de Atención**

Atención puede definirse como el control que ejercen sobre la conducta ciertas características de los estímulos. Podemos decir que atendemos a un estímulo o sus propiedades cuando es capaz de modificar nuestra conducta (Catania, 1992). La atención puede sufrir variaciones de acuerdo a nuestra motivación o a las características del estímulo al que se atiende, también pueden influir factores como la motivación y los procesos sensoriales. En la mayoría de los desórdenes psiquiátricos se encuentran problemas de atención y pudiera ser que en algunos casos un diagnóstico de TDAH enmascarara algún otro desorden.

Existen diferentes tipos de atención, en el TDAH se ve afectada la atención sostenida, la cual implica que un estímulo o sus propiedades sean capaces de controlar nuestra conducta a lo largo del tiempo; en el caso de los pacientes con TDAH se ve afectada cuando las tareas que desarrollan se extienden en el tiempo, esto se observa principalmente cuando la tarea es señalada como aburrida o poco interesante (Taylor, 1998), sugiriendo que hay un proceso motivacional implicado en la aparición de este síntoma.

También se ha observado mediante el mapeo cerebral funcional que existen déficits en el procesamiento sensorial de niños con TDAH (Pliszka, Liotti, & Woldorff, 2000), por lo que una combinación de déficits en el procesamiento sensorial y cognitivo podría ser la explicación del problema de atención (Johansen, Aase, Meyer, & Sagvolden, 2002).

### **Hiperactividad**

Se observa en los pacientes con TDAH un exceso de actividad que va desde movimientos nerviosos hasta un incremento de la conducta en general. Parte importante de los problemas que genera el trastorno involucran la interacción del paciente con la sociedad, por lo que las medidas de hiperactividad implican el juicio de cuándo es apropiado el movimiento de acuerdo a normas sociales implícitas y explícitas (Taylor, 1998).

La hiperactividad no se observa en situaciones novedosas (Sagvolden & Sergeant, 1998). Aunque los niños con TDAH se mueven frecuentemente y cubren un área mayor, sus movimientos son menos complejos y más lineales en comparación con

los sujetos control (Teicher, Ito, Glod, & Barber, 1996). La evaluación clínica de la hiperactividad se traslapa con la impulsividad (Taylor, 1998).

## **Impulsividad**

La impulsividad en general puede ser definida como “acciones no planeadas, prematuramente expresadas, indebidamente riesgosas o inapropiadas para la situación y que usualmente terminan en resultados indeseables” (Daruna & Barnes, 1993). Algunas de las definiciones operacionales de impulsividad del DSM-IV son “responder antes de que la pregunta haya terminado de ser formulada”, “dificultad para esperar su turno”, “interrumpir o entrometerse en las acciones de otros”.

Se ha señalado que existen “variedades” de impulsividad, relacionadas con diferentes aspectos; estos son motivacionales, cognitivos y motores. Cada una de estas variedades de impulsividad podría ser estudiada con diferentes tareas experimentales. Cabe destacar que no existe una definición única de impulsividad o sólo un tipo de conducta impulsiva (Evenden, 1999).

La impulsividad puede encontrarse normalmente en gran parte de la población y ser vista como un rasgo normal. Todos al menos una vez en nuestra vida hemos actuado impulsivamente; sin embargo, altos niveles de impulsividad pueden estar asociados a diferentes trastornos. Al evaluar a los pacientes con TDAH mediante diversas tareas se observan altos niveles de impulsividad (Rubia, Smith, & Taylor, 2007). La tarea “Stop Signal Reaction Time” (SSRT) implica dos procesos, uno de ellos requiere la respuesta rápida y precisa del participante ante una tarea de elección con dos alternativas, el otro requiere la inhibición de esta respuesta ante la presencia de un tono. Purvis y Tanock

(2000) mostraron a niños con TDAH y un grupo control imágenes de aviones a la izquierda o la derecha de una pantalla, dependiendo del estímulo que se presentara se debía dar cierta respuesta en la tecla que señalaba la dirección del avión (izquierda o derecha). En el 25% de los ensayos se presentaba un tono que señalaba que la respuesta debía ser inhibida, independientemente del estímulo presentado. Los resultados muestran que los pacientes con TDAH son más lentos para inhibir sus respuestas.

Las tareas “go/no-go” también implican inhibición de respuesta y son muy parecidas a Stop Signal Reaction Time. En go/no-go se presenta un estímulo (la señal “go”) y los participantes tienen que emitir una respuesta determinada, en algunos ensayos se presenta la señal “no-go” al mismo tiempo que la señal “go” y esto indica que hay que inhibir la respuesta; los niños con TDAH son incapaces de inhibir la respuesta (Winstanley, Eagle, & Robbins, 2006).

Una de las “variedades” de impulsividad descrita por Evenden está relacionada con el descuento temporal, el cual implica que los reforzadores pierden valor conforme se alejan en el tiempo. Desde esta perspectiva, un individuo impulsivo preferiría un reforzador inmediato sobre uno grande con mayor demora. Existen varias tareas para evaluar el descuento temporal, cuando pacientes con TDAH participan en éstas se encuentra que regularmente prefieren los reforzadores pequeños inmediatos sobre los grandes demorados (Solanto *et al.*, 2001). De acuerdo a Logue el autocontrol puede ser visto como el inverso de la impulsividad y es una función de los factores que controlan la elección de los reforzadores demorados (Logue, 1998; Rachlin, 1995). La ventaja práctica de operacionalizar la impulsividad es que la demora de reforzamiento es claramente definida y manipulada en el laboratorio, y la sensibilidad a ella puede ser examinada en humanos y otras especies.

El diagnóstico de TDAH se basa principalmente en síntomas conductuales debido a que no se han identificado marcadores biológicos (Sagvolden, 2000), aunque los estudios con gemelos han indicado una fuerte influencia genética en el TDAH. Alrededor del 70% de la variación en hiperactividad o inatención parece estar relacionada a una variación genética (Nigg, Nikolas, & Burt, 2010). Parece posible que los genes den cierta susceptibilidad al TDAH pero se requiera de ciertos activadores para que éste se presente, es por esto que el interés en los factores ambientales ha reaparecido.

Las causas del TDAH son multifactoriales, existen diferentes procesos de aprendizaje (Moore, 2004), cinco características del reforzador (Delamater & Oakeshott, 2007) y docenas de neurotransmisores involucrados (Faraone *et al.*, 2005). Como ya se ha mencionado, el trastorno se caracteriza por ser un padecimiento de difícil diagnóstico, sin embargo los criterios más utilizados son los del manual DSM-IV, que no por esto se encuentran libres de crítica; se ha señalado que los rasgos mencionados en el manual con relación a hiperactividad e inatención parecieran también caer dentro de una amplia definición de impulsividad (Evenden, 1999).

Es importante considerar que los factores ambientales podrían interactuar con el genotipo y otros factores para que se dé la aparición del trastorno. El nivel de plomo en sangre ha sido relacionado con el trastorno (Braun, Kahn, Froehlich, Auinger, & Lanphear, 2006; Nigg *et al.*, 2008); en experimentos con animales, se ha encontrado que la exposición al plomo en etapas tempranas de la vida causa problemas en el reforzamiento de las respuestas y la inhibición de respuesta (Nigg, 2010).

Los niños que han sido expuestos al abuso de drogas durante la etapa prenatal exhiben conductas parecidas a las observadas en el TDAH (Mick, Biederman, & Faraone, 2002; Vogel, 1997). También se ha encontrado evidencia de que los niños

cuyas madres fuman durante el embarazo tienden a desarrollar el padecimiento (Weissman, Warner, Wickramaratne, & Kandel, 1999).

La investigación ha buscado validar endofenotipos que puedan ayudar a comprender mejor el trastorno, obteniendo diferentes resultados. Los endofenotipos son características cuantificables y heredables que indican la propensión de un individuo a desarrollar una enfermedad (Almasy & Blangero, 2001). Una forma común de hacer pruebas para endofenotipos es evaluar el desempeño de los familiares en ciertas tareas; si se encuentra un marcador de riesgo causal, los familiares deberían presentar algún efecto, aun cuando no presenten la enfermedad. El marcador deberá aparecer antes de que el desorden lo haga.

Una de las medidas cognitivas usadas para el estudio de los endofenotipos en el caso de este trastorno es la inhibición de respuesta. Mediante la tarea de detención (Stop Task) se mide la eficiencia del proceso que interrumpe una respuesta preparada cuando aparece nueva información. Algunos estudios han encontrado evidencia de la inhibición como un endofenotipo válido para el TDAH; por ejemplo, se encontró que gemelos inafectados de individuos con TDAH presentaban una respuesta de inhibición más débil en la tarea de detención, comparados con gemelos de individuos que no padecían el trastorno (Bidwell, Willcutt, DeFries, & Pennington, 2007). La inhibición de respuesta afecta de manera importante la regulación de la conducta.

Otros de los endofenotipos propuestos son: el gradiente de demora al reforzador, que se manifiesta como una tendencia a elegir un reforzador pequeño inmediato sobre uno grande con mayor demora (Sonuga-Barke, 2002); y el procesamiento temporal definido como “la habilidad que permite a los organismos adaptarse a las condiciones temporales del ambiente” y que de acuerdo a varios estudios resultar ser anormal en pacientes con TDAH (Toplak, Dockstader, & Tannock, 2006).

La literatura sugiere que existe una relación entre la corteza prefrontal y la atención y el control inhibitorio, por lo que existen autores que se refieren al TDAH como un trastorno del lóbulo frontal (Yeo *et al.*, 2003). En los estudios de neuroimagen se ha observado que el volumen de la corteza prefrontal es menor en pacientes con TDAH comparados con pacientes control (Castellanos *et al.*, 1996; Hill *et al.*, 2003; Mostofsky, Cooper, Kates, Denckla, & Kaufmann, 2002), el cuerpo calloso también tiene un volumen menor (Filipek *et al.*, 1997; Hill *et al.*, 2003) y existe una asimetría anormal y un menor volumen del núcleo caudado izquierdo (Castellanos *et al.*, 1994; Filipek *et al.*, 1997), así como un menor volumen de la región del vermis del cerebelo (Berquin *et al.*, 1998; Mostofsky, Reiss, Lockhart, & Denckla, 1998).

Las catecolaminas juegan un papel importante en el trastorno. Se ha propuesto una teoría dinámica del TDAH (Sagvolden, Johansen, Aase, & Russell, 2005), la cual se basa en una disfunción en las vías dopaminérgicas que tiene efecto sobre los mecanismos de reforzamiento y extinción, contribuyendo a la aparición de los síntomas observados. Existe evidencia acerca de un incremento en la actividad en el sistema dopaminérgico-mesolímbico durante el reforzamiento, especialmente en el núcleo accumbens (Di Chiara & Imperato, 1988; Robbins & Everitt, 1996; Schultz, 1998, 2002). Normalmente las neuronas dopaminérgicas presentan una actividad tónica caracterizada por la liberación de concentraciones bajas de dopamina. Después de la presentación de un reforzador aparece una actividad fásica de corta duración, que es gradualmente transferida al estímulo condicionado permitiendo predecir la entrega del reforzador. Cuando la conducta llega a ser estable y los reforzadores se entregan de acuerdo a la relación estímulo-respuesta-reforzador adquirida no se observan cambios en la actividad dopaminérgica. En el caso de la extinción, que se da cuando existen desviaciones en las predicciones acerca del reforzamiento, se observa un decremento



fásico en la actividad tónica de las neuronas dopaminérgicas (Schultz, 1997; Schultz, Dayan, & Montague, 1997). Así, la dopamina estaría actuando como una señal correctiva de acuerdo a una regla de predicción.

A nivel conductual la dopamina tiene un efecto que provee una ventana temporal para que se dé un cambio (Gray, Feldon, Rawlins, Smith, & Hemsley, 1991). Si esto lo vemos en términos de aprendizaje, es durante esta ventana temporal que se detectan nuevas contingencias, por ejemplo, estímulo-respuesta-reforzador o estímulo-reforzador. Ya que los pacientes con TDAH tienen un nivel dopaminérgico tónico reducido, requerirán una liberación fásica de dopamina incrementada para que se dé el reforzamiento normal. Al presentarse una liberación fásica de dopamina reducida en pacientes con este trastorno, se observará un reforzamiento menos eficiente. Estos procesos nos permiten entender por qué los pacientes con TDAH requieren estímulos más fuertes y salientes para controlar su conducta. Ya que la extinción está asociada a una depresión fásica de la actividad dopaminérgica tónica, veremos problemas en extinción debido a un “efecto de piso”. En conclusión “la función hipodopaminérgica llevará a una predicción de error deficiente que resulta en un aprendizaje deficiente y más lento” (Schultz, 2002).

La función dopaminérgica reducida asociada a TDAH produce ventanas temporales más cortas de lo normal para la detección de contingencias, esto se verá reflejado en un gradiente de demora corto. El gradiente de demora se refiere a la relación entre el efecto de un reforzador y la relación temporal entre éste y la respuesta (Catania, Sagvolden, & Keller, 1988; Sagvolden, Slatta, & Arntzen, 1988). El efecto del reforzamiento es mayor cuando el reforzador es entregado inmediatamente después de la ocurrencia de una respuesta. En el TDAH se presenta un gradiente de demora más corto, lo que implica que son principalmente las respuestas más cercanas a la entrega

del reforzador las que serán reforzadas efectivamente (Johansen *et al.*, 2002; Sagvolden, Aase, Zeiner, & Berger, 1998).

### **Modelos animales.**

El TDAH ha sido estudiado mediante diversos modelos animales que por sus características permiten eliminar ciertas variables de confusión que se presentan cuando tratamos de estudiarlo en humanos, además de otras ventajas como la posibilidad de manipular ciertas variables de interés que por cuestiones éticas no podrían estudiarse en humanos.

Los modelos animales de TDAH tienen un origen causal diverso, los hay seleccionados de una población en general debido a sus características conductuales (rata macho hiposexual), expuestos a neurotóxicos, y otros son modelos genéticos, como las Ratas Espontáneamente Hipertensas (REH), ratones knockout o las ratas Naple altamente excitables (van der Kooij & Glennon, 2007). El que los modelos animales de TDAH tengan un origen tan diverso es curioso, ya que en los humanos el trastorno pareciera también tener un origen diverso.

Se han propuesto tres criterios para evaluar a los modelos animales: validez aparente, validez de constructo y validez predictiva (Willner, 1986). La validez aparente se refiere a la capacidad del modelo de imitar las características clínicas fundamentales del desorden, aspectos que tienen que ver con la etiología, bioquímica, sintomatología y tratamiento; normalmente los criterios que se utilizan tienen que ver con la sintomatología y el tratamiento, ya que es común que exista cierta incertidumbre sobre la etiología y bioquímica del trastorno que se estudia. Desde la perspectiva de validez

aparente un buen modelo de TDAH debe mostrar además de hiperactividad, déficit de atención e impulsividad. La validez de constructo se refiere al razonamiento teórico del trastorno y la validez predictiva habla de la capacidad del modelo para predecir aspectos del trastorno no conocidos anteriormente. A continuación se presentan algunos de los modelos animales utilizados, sus características y los hallazgos acerca de su validez.

### **Modelos animales usando neurotoxinas**

#### *Lesión en sistema dopaminérgico en neonatos*

La disrupción en el sistema catecolaminérgico de ratas neonatas al día postnatal 5 inducido por la administración de 6-hidroxi dopamina (6-OHDA) tiene efectos profundos en su neurotransmisión y en la conducta subsecuente (Shaywitz, Klopper, & Gordon, 1978; Shaywitz, Yager, & Klopper, 1976). La hidroxidopamina es tóxica para las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas y reduce la neurotransmisión de dopamina y noradrenalina en el cerebro. La dopamina parece tener un rol importante en el TDAH y es por ello que se utilizan estos modelos animales. Al proteger las neuronas noradrenérgicas mediante pretratamiento con un inhibidor de recaptura de noradrenalina, se puede estudiar el impacto de las neuronas dopaminérgicas por sí solo.

Las consecuencias conductuales de la administración de 6-hidroxi dopamina son hiperactividad eventual (Shaywitz *et al.*, 1976) y déficits en aprendizaje y memoria (Archer *et al.*, 1988). Al presentarse estos problemas en los pacientes con TDAH, las ratas neonatas con lesión en el sistema dopaminérgico han sido utilizadas como un modelo del trastorno, así que la validez aparente del modelo es buena.

En cuanto a validez predictiva, el metilfenidato, la anfetamina y la atomoxetina resultan efectivas en la reducción de la hiperactividad (Luthman, Fredriksson, Lewander, Jonsson, & Archer, 1989; Moran-Gates, Zhang, Baldessarini, & Tarazi, 2005; Shaywitz *et al.*, 1978; Zhang, Tarazi, & Baldessarini, 2001), hecho que también puede observarse en los pacientes con TDAH. Sin embargo el sitio de inyección de la 6-OHDA es crítico para la validez predictiva, pues cuando las lesiones se dan de forma intraventricular la hiperactividad es potenciada por los psicoestimulantes (anfetamina y metilfenidato).

#### *Modelo de hipoxia neonatal en ratas*

Este modelo fue creado para estudiar el efecto de la hipoxia en el cerebro. Tras exponer ratas a nitrógeno en las 24 horas posteriores al nacimiento (Speiser, Korczyn, Teplitzky, & Gitter, 1983), en el día postnatal 2 (Dell'Anna, Calzolari, Molinari, Iuvone, & Calimici, 1991), día postnatal 4 (Shimomura & Ohta, 1988) o día postnatal 10 (Decker *et al.*, 2003; Row, Kheirandish, Neville, & Gozal, 2002) se encontró hiperactividad y limitaciones en el aprendizaje, algo parecido al fenotipo clínico del TDAH. La hiperactividad se normalizó a las 6-9 semanas de edad (Gramatte & Schmidt, 1986; Shimomura & Ohta, 1988; Speiser *et al.*, 1983), este fenómeno puede observarse en los casos de TDAH, donde la hiperactividad puede verse disminuida en la adolescencia. La hipoxia afecta el sistema neurotransmisor de dopamina, además de otros neurotransmisores como el glutamato (Krajnc, Wemlinger, Neff, & Hadjiconstantinou, 1994; Silverstein, Buchanan, & Johnston, 1986), la acetilcolina (Krajnc *et al.*, 1994) y la hormona corticosterona (Raff, Jacobson, & Cullinan, 2003).

Al tratar a los animales con anfetamina la hiperactividad se ve reducida (Speiser *et al.*, 1983), sugiriendo validez predictiva. En cuanto a la validez aparente no se han evaluado la impulsividad y la atención, sólo la hiperactividad ha sido mostrada. Con respecto a la validez de constructo, la expresión del transportador de dopamina se ve inalterada, contrario a lo que se observa en el TDAH, por lo que este modelo requiere mayor evaluación para establecer su relevancia como modelo del trastorno.

#### *Radiación hipocampal.*

Al exponer ratas a rayos-X se observa un incremento en la velocidad de carrera durante la adquisición y la extinción de una tarea (Diaz-Granados, Greene, & Amsel, 1994). Los sujetos se ven limitados en la adquisición y extinción de una tarea de discriminación en un laberinto T, esto sólo ocurre cuando el estímulo es poco saliente (Gazzara & Altman, 1981).

En este modelo animal se ha encontrado hiperactividad y déficit de atención, pero existen ciertos aspectos a considerar, como el hecho de que en los pacientes con TDAH no se encuentra el hipocampo alterado, mientras que estas ratas presentan alteraciones en esta estructura (Chronister, Palmer, & Gerbrandt, 1980); además, la radiación no parece ser una causa del trastorno. No hay datos que sugieran que este modelo captura el problema de impulsividad. La validez predictiva se ve apoyada, ya que al administrar anfetamina a estas ratas se encuentra mejora en el desempeño en una tarea que implica aprendizaje basado en memoria (Highfield, Hu, & Amsel, 1998).

## **Animales seleccionados de una población**

### *Rata macho hiposexual*

Este modelo surge después de que se observara en una población algunos machos que dejaban de copular y tenían baja excitabilidad, además de hiperactividad. Las ratas macho hiposexuales presentan aspectos conductuales similares a los del TDAH, como un nivel más alto de actividad motora espontánea y déficit en atención (Kohlert & Bloch, 1993). El uso de amfetamina en este modelo causa una disminución de la actividad motora (Kohlert & Bloch, 1993), pero para la validación del modelo se requiere probar el efecto del metilfenidato y la amoxetina, además de evaluar la validez de constructo.

## **Modelos genéticos**

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

Estas ratas fueron seleccionadas por su desempeño en el laberinto T y el hexagonal con brazos asimétricos (Aspide, Gironi Carnevale, Sergeant, & Sadile, 1998). La hiperactividad se observa en tareas espaciales novedosas y no en la línea base, puesto que en esta situación el nivel de actividad no difiere de sus grupos control (Sadile, Lamberti, Siegfried, & Welzl, 1993). Las NHER además presentan déficits atencionales (Gonzalez-Lima & Sadile, 2000); el demostrar que también presentan impulsividad aumentaría la validez aparente.

En este modelo las vías dopaminérgicas mesolímbica y nigroestriatal son normales pero la vía dopaminérgica mesocortical parece ser hiperfuncional(Viggiano, Vallone, Ruocco, & Sadile, 2003). La respuesta al metilfenidato y la anfetamina requiere ser evaluada.

### *Ratón Coloboma Mutante*

El ratón coloboma es usado como modelo de TDAH debido a que presenta hiperactividad espontánea (Hess, Jinnah, Kozak, & Wilson, 1992) y retraso en algunos logros del desarrollo, como el reflejo de enderezamiento y en la presión de la palanca (Heyser, Wilson, & Gold, 1995). La hiperactividad que se presenta persiste en la etapa adulta, contrario a lo que ocurre en pacientes con TDAH, donde usualmente la hiperactividad desaparece después de la adolescencia, aunque algunos síntomas no motores pueden permanecer en la adultez.

La base neuroquímica de la hiperactividad en el ratón coloboma puede estar asociada a altos niveles de noradrenalina en el estriado y el núcleo accumbens (Jones, Williams, & Hess, 2001); niveles bajos de noradrenalina reducen la actividad locomotora (Jones & Hess, 2003). Al administrar anfetamina al ratón coloboma la hiperactividad se normaliza. Cuando se trata de metilfenidato la actividad locomotora incrementa para el ratón coloboma y los ratones control (Hess, Collins, & Wilson, 1996).

La validez del modelo se ve limitada debido a que sólo presenta hiperactividad y además, ésta se ve reducida por la administración de anfetamina pero no por el metilfenidato, por tanto no es recomendado como modelo de TDAH.

### *Ratón knockout carente del transportador de dopamina*

El transportador de dopamina recicla la dopamina y recaptura la dopamina extracelular (Cook *et al.*, 1995; Giros, Jaber, Jones, Wightman, & Caron, 1996); alteraciones en el gen transportador de dopamina han sido asociadas con el TDAH (Cook *et al.*, 1995), por esta razón se desarrolló un modelo que carece de este transportador.

Estos ratones muestran hiperactividad y tienen deficiencias en el aprendizaje espacial (Gainetdinov & Caron, 2001; Gainetdinov *et al.*, 1999; Giros *et al.*, 1996). Al administrar los psicoestimulantes metilfenidato y anfetamina la hiperactividad se ve atenuada (Gainetdinov & Caron, 2001; Gainetdinov, Jones, Fumagalli, Wightman, & Caron, 1998; S. R. Jones, Gainetdinov, Wightman, & Caron, 1998). Este hecho resulta intrigante debido a que estos fármacos actúan sobre el transportador de dopamina, del cual carece el modelo, lo que indica que la reducción de la hiperactividad se da por un mecanismo de acción diferente.

Otros problemas observados en este modelo son muerte prematura (Gainetdinov *et al.*, 1998; Giros *et al.*, 1996), retardo específico en el desarrollo (Bosse *et al.*, 1997) y alteraciones en el sistema inmunológico (Kavelaars, Cobelens, Teunis, & Heijnen, 2005).

### *Ratas Espontáneamente Hipertensas*

El modelo animal más utilizado de TDAH son las Ratas Espontáneamente Hipertensas (REH), cepa creada en Japón a partir de ratas Wistar Kyoto (WKY). Cuando se ha evaluado la impulsividad en este modelo se han obtenido resultados inconsistentes. Algunos estudios han encontrado una mayor tasa de descuento temporal



en REH (Fox, Hand, & Reilly, 2008) y otros no (Adriani, Caprioli, Granstrem, Carli, & Laviola, 2003).

Fox, Hand y Reilly (2008) reportaron diferencias significativas al comparar REH y WKY. El procedimiento que utilizaron presentaba dos opciones, una de ellas entregaba un pellet inmediatamente y la otra daba 3 pellets con cierta demora. La demora de la alternativa con mayor magnitud de reforzamiento fue variada, en un primer experimento se presentaron las demoras (1, 3, 6, 12 y 24 s) en orden ascendente y después en orden descendente (24, 12, 6, 3 y 1 s); cada demora fue presentada por una sesión. En un segundo experimento, la magnitud de las alternativas fue la misma que en la condición anterior (1 y 3 pellets), pero las demoras de la alternativa grande fueron 6, 3, 24 y 12 s, cada demora fue presentada por cinco sesiones y entre cada una de las condiciones se introdujeron dos días en los que ambas alternativas entregaban el reforzador inmediatamente. La impulsividad fue medida mediante la preferencia por la recompensa grande demorada; ambas cepas mostraron un decremento en la preferencia por esta alternativa conforme la demora incrementaba, además, la elección de esta alternativa fue significativamente menor cuando las demoras fueron presentadas en orden descendente. La cepa también mostró tener un efecto estadístico significativo.

Adriani *et al.*(2003) utilizó ratas WKY y REH en una tarea de elección. Se presentaba a los sujetos dos orificios, su tarea era introducir la nariz en uno de ellos; una alternativa (H1) entregaba un pellet con 0 s de demora, la otra alternativa (H5) entregaba 5 pellets con una demora que aumentaba progresivamente de una sesión a otra (0, 10, 20, 30, 45, 60, 80 y 100s). Se esperaba que las ratas prefirieran el reforzador pequeño inmediato conforme aumentaba la demora de la alternativa grande demorada. La preferencia por la alternativa H5 fue calculada al dividir las entradas a H5 sobre el total de entradas a ambas alternativas ( $H5/H5+H1$ ), al graficar esta preferencia en

función de la demora, se calculó la pendiente que era un indicador de la impulsividad; pendientes más pronunciadas hablan de mayor impulsividad. Al comparar el valor de la pendiente entre cepas no se encontraron diferencias significativas, sin embargo, se encontró que dentro de las REH había dos subgrupos, uno de ellos tenía una pendiente muy pronunciada y el otro una pendiente más bien plana, es decir, eran incapaces de cambiar sus respuestas a la alternativa H1 conforme la demora en H5 aumentaba, ambos subgrupos mostraron diferencias significativas al ser comparados con las WKY.

En otros estudios se ha utilizado el Reforzamiento Diferencial de Tasas Bajas (DRL) para estudiar la impulsividad. Esta tarea requiere que los sujetos inhiban una respuesta por determinado tiempo hasta que el reforzador se encuentre disponible. Se evaluó en este procedimiento a tres cepas: REH, WKY y Wistar (Orduna, Valencia-Torres, & Bouzas, 2009) y se encontraron diferencias en la adquisición; las REH presentaban más respuestas, obtenían menos reforzadores y la media de su distribución de intervalos entre respuestas era menor en comparación con sus grupos control, sin embargo, al final del entrenamiento (70 sesiones), estas diferencias habían desaparecido.

Sanabria y Killeen (2008) realizaron un experimento en el cual utilizaron el reforzamiento diferencial de tasas bajas y compararon REH, WKY y Long-Evans (LE). Primero, los sujetos fueron expuestos a un programa DRL 5 s, posteriormente se introdujo una modificación, un tiempo límite; éste era 10 s, si los sujetos dejaban pasar un intervalo mayor a este límite, la respuesta no era reforzada. Finalmente se presentó un programa DRL 60 s. Se reportó que las REH presentaban conducta impulsiva en comparación con ambos grupos control.

En otro experimento se evaluaron REH, WKY y Sprague Dawley, se encontró mayor porcentaje de eficiencia y mayor tiempo entre respuestas para las WKY en

comparación con las REH y Sprague Dawley (Bull, Reavill, Hagan, Overend, & Jones, 2000).

También se ha puesto a prueba un supuesto basado en el modelo de descuento hiperbólico (Orduna, Garcia, & Hong, 2010). El modelo propuesto por Mazur (1984), asume que el valor del reforzador es una función hiperbólica decreciente de la demora. Una de las implicaciones derivadas de este modelo es la preferencia por alternativas con demoras variables sobre alternativas con demoras fijas: a mayor tasa de descuento temporal, mayor preferencia por resultados variables. Se evaluaron REH y ratas Wistar en el programa de encuentros sucesivos a fin de medir las diferencias en su preferencia por programas de reforzamiento variables; se esperaba que las REH tuvieran mayor preferencia por programas variables en comparación con las ratas Wistar, esto se mostraría al rechazar más veces los intervalos fijos. Los resultados no arrojaron diferencias estadísticamente significativas entre cepas en la aceptabilidad del intervalo fijo.

García y Kirkpatrick (2013) compararon cuatro cepas de ratas, Lewis (LEW) vs. Wistar (WIS) y REH vs. WKY. En la primera condición (línea base), se presentaba a los sujetos la alternativa pequeña inmediata (SS) que entregaba 1 pellet con 10 s de demora, y la alternativa grande demorada (LL) que entregaba 2 pellets con 30 segundos de demora. Estas opciones fueron variadas en magnitud y demora. En la condición que manipulaba la magnitud se presentaron dos fases: en la primera LL entregaba 3 pellets con 30 s de demora y en la segunda 4 pellets con 30 segundos de demora; en ambas fases SS otorgaba un pellet con 10 s de demora. En la condición que manipulaba demora, la alternativa LL permanecía constante en ambas fases, dando 2 pellets con 30 s de demora; SS variaba, dando un pellet con 15 s de demora en la primera fase y un pellet con 20 s de demora en la segunda fase. Lo que se evaluó en este experimento fue

la preferencia por la recompensa grande demorada, se calculó el porcentaje de elección de LL dividiendo el número de ensayos en que se había elegido esta recompensa sobre el número de ensayos totales y multiplicando este resultado por 100. El análisis de resultados no mostró que la preferencia por la recompensa LL difiriera significativamente entre cepas, esto sugiere que las REH no son más impulsivas que las WKY.

Los modelos animales son especialmente importantes al tratar de entender un fenómeno tan complejo como el TDAH. De acuerdo con Killen (1999), los modelos son descripciones de estructuras hipotéticas o funciones que ayudan a la explicación, predicción y control. Debido a la necesidad de un buen modelo animal para entender el padecimiento y analizar el éxito de los diferentes tratamientos, se requiere comprender qué está originando los diversos resultados en investigación. Algunas de las cepas de ratas utilizadas podrían ser modelos útiles de algunos aspectos del TDAH, pero no de todos (Fan, Bruno, & Hess, 2012; Russell, Sagvolden, & Johansen, 2005; Sagvolden & Johansen, 2012).

Las REH deberían ser capaces de capturar la sintomatología presente en el TDAH, existen autores que señalan que las REH son un buen modelo y quienes señalan la existencia de ciertos problemas que deben ser considerados. Se ha propuesto que la hiperactividad de las REH se debe más bien a que el grupo control utilizado, las ratas Wistar Kyoto (WKY) son una cepa particularmente inactiva (van den Bergh *et al.*, 2006), Alsop (2007) sugiere que esta diferencia en la tasa de respuesta podría contribuir a que se observen diferencias aparentes en el desempeño, pues al presentar la conducta como una proporción de la tasa de respuesta máxima, las diferencias entre las REH y las WKY se ven atenuadas o desaparecen. Para evaluar si este modelo animal es capaz de

capturar la impulsividad debemos hacer uso del estudio de la elección y los factores que la determinan.

### **Elección.**

La elección es algo a lo que nos enfrentamos todos los días, podemos decir que toda conducta implica una elección y en nuestra vida cotidiana hay elecciones que resultan más importantes que otras. Al ser la elección un fenómeno cotidiano no debe sorprendernos que sea ampliamente estudiado, pues resulta fundamental conocer cómo influyen las características de las alternativas en la preferencia. La magnitud y la demora del reforzador son características esenciales en la elección que además han sido estudiadas por la implicación que tienen en la conducta impulsiva. Usualmente todos deseáramos tomar decisiones que nos permitieran obtener la mayor ganancia; sin embargo, como ya se ha mencionado, podemos llegar a actuar de manera impulsiva, lo que nos lleva a obtener resultados que no deseamos. La impulsividad puede deberse a una mayor sensibilidad a la demora, una menor sensibilidad a la magnitud o a una interacción entre ellas; Logue (1988) sugiere que muchos de los datos obtenidos acerca de la demora de reforzamiento pueden ser explicados mediante la Ley de Igualación (Herrnstein, 1970).

En 1961 Herrnstein realizó un experimento con palomas que se encontraban en un programa concurrente. En un programa concurrente hay dos o más programas de reforzamiento operando simultáneamente, en el experimento de Herrnstein había dos teclas de respuesta, cada una asociada a un programa Intervalo Variable (IV) diferente, estos programas eran completamente independientes. La proporción de reforzadores que

se recibía en cada alternativa fue manipulada a lo largo de diferentes condiciones y al analizar los datos obtenidos en cada una de estas condiciones se encontró que la tasa relativa de respuestas en determinada tecla igualaba a la tasa relativa de reforzamiento que se obtenía en esa alternativa. Tras este hallazgo, Herrnstein propone la Ley de Igualación que en su forma más básica puede ser expresada de la siguiente forma:

$$\frac{B_1}{B_1 + B_2} = \frac{R_1}{R_1 + R_2}$$

(1)

donde B1 y B2 representan la tasa absoluta de respuestas en las alternativas 1 y 2, respectivamente, y R1 y R2 representan la tasa absoluta de reforzamiento en las alternativas 1 y 2, respectivamente.

La investigación continúa y se manipulan diferentes características del reforzador, los hallazgos mostraron que estas características también influyen sobre la preferencia. En 1963 Catania realiza un experimento en el cual mantiene constantes las frecuencias de reforzamiento de las alternativas, pero manipula la magnitud del reforzador entre éstas. Sus resultados muestran que la tasa relativa de respuesta iguala la magnitud relativa de reforzamiento.

Chung & Herrnstein (1967) presentaron dos alternativas con magnitud y frecuencia de reforzamiento iguales, pero diferente demora al reforzador. Lo que encontraron fue que la tasa relativa de respuesta igualaba la inmediatez relativa al reforzador, es decir, el recíproco de la demora.

Estos hallazgos muestran la relevancia de la Ley de Igualación, pues la relación que propone se encuentra en muchas condiciones, por ejemplo, al usar programas

diferentes a los IV-IV, en diferentes especies y con reforzadores de diferente calidad. Conger & Killeen (1974) condujeron un experimento en el cual se formaron grupos de cuatro personas que tenían que discutir 30 minutos acerca del abuso de drogas. Dentro de estos grupos había tres confederados, uno de ellos tenía la tarea de mantener la conversación, los otros dos estaban sentados junto al sujeto y reforzaban verbalmente sus participaciones bajo dos diferentes programas IV. En los primeros 15 minutos, el confederado de la izquierda entregaba el 82% de los reforzadores y aunque en los primeros cinco minutos el sujeto hablaba igualmente al confederado de la izquierda y al de la derecha, al final de los 15 minutos dedicaba 78% del tiempo a hablar a la persona a su izquierda. En los siguientes minutos el sujeto a la izquierda bajaba la tasa de reforzamiento, entregando cerca del 38% de los reforzadores, y aunque al participante le tomó tiempo reaccionar a este cambio, en los últimos cinco minutos de la sesión sólo dedicaba 29% del tiempo a la opción a la que antes había dedicado poco más del 75%. Como podemos ver, la Ley de Igualación también aplica en situaciones fuera del laboratorio, aun cuando existen muchas variables de confusión.

Sin embargo, se ha encontrado que la Ley de Igualación no describe perfectamente la conducta y existen desviaciones sistemáticas, como la subigualación, sobreigualación y el sesgo.

La subigualación se da cuando observamos una preferencia menos extrema a la predicha por la Ley de Igualación, es decir, más cercana a la indiferencia. La subigualación se presenta frecuentemente y entre sus posibles explicaciones se encuentran el que no exista una demora de cambio o sea muy pequeña (Herrnstein, 1961) o que los animales atribuyan el reforzador a la respuesta incorrecta (Davison & Jenkins, 1985); aunque se han planteado éstas y otras hipótesis, no existe un consenso acerca de por qué aparece.

En el caso de la subigualación se observa una preferencia más extrema a la predicha. Se encuentra menos frecuentemente, pero se ha observado que aparece cuando hay un castigo severo por alternar entre programas (Mazur, 1998).

El sesgo es una preferencia que no puede ser explicada en función de una variable independiente manipulada. Conductualmente se observa cuando el sujeto pasa consistentemente más tiempo en una alternativa de lo que predice la Ley de Igualación. El sesgo puede ser producido por diversos factores, como preferencia por algún lado de la cámara experimental, alguna tecla o algún color.

En 1974, Baum propone la adición de dos parámetros a la Ley de Igualación que pueden dar cuenta de las desviaciones encontradas, estos parámetros son  $s$  y  $k$  que representan sensibilidad y sesgo, respectivamente:

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

(2)

Si  $s$  y  $k$  toman valores igual a 1, la ecuación 2 se reduce a la 1, pero si  $s$  toma valores mayores a uno, el organismo es más sensible a la dimensión medida y encontramos sobreigualación; en el caso contrario,  $s$  toma valores menores a 1 y la sensibilidad a la dimensión medida es menor, entonces hay subigualación. Cuando  $k$  toma valores mayores a 1 existe un sesgo hacia la alternativa del numerador y con valores menores a 1 observamos sesgo hacia la otra opción.

Tomando el logaritmo natural de cada término obtenemos una ecuación lineal:



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

(3)

Al graficar el logaritmo de la razón de respuesta en función del logaritmo de la razón de reforzamiento obtenemos una línea recta, donde  $s$  es la pendiente y  $k$  el intercepto. Mediante esta aproximación resulta sencillo observar la sensibilidad y el sesgo hacia la tasa de reforzamiento y el impacto que tiene la manipulación de diferentes variables independientes en sesgo y sensibilidad. Esta estrategia también puede ser empleada para evaluar la sensibilidad a la demora y magnitud de reforzamiento.

Otro aspecto importante a conocer es cómo interactúan diferentes características del reforzador para dar un solo valor. Baum & Rachlin (1969) proponen un modelo que combina la magnitud, demora y tasa de reforzamiento en una relación multiplicativa:

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

(4)

donde  $V$  es el valor de cada alternativa y es resultado de la integración de magnitud ( $M$ ), inmediatez ( $I/D$ ) y tasa de reforzamiento ( $R$ ).

Al integrar las ecuaciones 3 y 4 obtenemos la Ley de Igualación Concatenada Generalizada (Baum & Rachlin, 1969).

$$\log\left(\frac{B_1}{B_2}\right) = sr \log\left(\frac{R_1}{R_2}\right) + sd \log\left(\frac{1/D_1}{1/D_2}\right) + sm \log\left(\frac{M_1}{M_2}\right) + \log k$$

(5)

donde  $sr$  es la sensibilidad a la tasa de reforzamiento,  $sd$  la sensibilidad a la inmediatez,  $sm$  la sensibilidad a la magnitud y  $k$  permite la medición de sesgo.

El modelo asume que los efectos de las variables son independientes entre sí y que la preferencia se ve determinada por los valores relativos, no por los absolutos; al considerar estos supuestos es posible estudiar la sensibilidad de los organismos para cada una de las características del reforzador. Este supuesto resulta importante para el estudio de impulsividad debido a que el descuento temporal es una de las formas de entenderla.

El descuento temporal se refiere al hecho de que mientras mayor sea la demora de una recompensa futura, menor es su valor subjetivo en el presente (Green, Myerson, & McFadden, 1997). Han sido propuestas dos funciones de descuento temporal, un modelo exponencial y un modelo hiperbólico, ambos modelos implican representaciones alternativas del riesgo involucradas en la espera de futuras recompensas (Green & Myerson, 1996). El modelo exponencial asume que las personas valoran las recompensas futuras con base en una tasa de riesgo constante. El modelo hiperbólico propone que la tasa de riesgo decrementa a través del tiempo.

Si se asume que la tasa de descuento temporal es independiente de la magnitud del reforzador, el modelo exponencial predice que el valor relativo de ambas opciones permanecerá constante si las demoras incrementan o decremantan de igual forma. Tomando en cuenta la misma suposición el modelo de descuento hiperbólico predice

que la preferencia puede revertirse con cambios iguales a las demoras de ambas recompensas. La interacción entre la magnitud y la demora juega un papel importante al comparar estos modelos, pues si se comprueba que existe un descuento dependiente de cantidad, como sugieren algunos estudios, ambos modelos serían capaces de dar cuenta del fenómeno de reversión de preferencias (Green & Myerson, 1993).

Así, podemos asumir la independencia de la magnitud y la demora de reforzamiento, o bien, cuestionarnos qué tan válida es esta suposición. Existen estudios de descuento temporal en humanos que han mostrado que existe una interacción entre la magnitud y la demora (para una revisión ver Green y Myerson, 1996). Lo que se ha encontrado es que cuando la magnitud de los reforzadores es menor existe mayor descuento temporal, este fenómeno se conoce como “Descuento Dependiente de Cantidad”.

En cuanto a estudios con animales no humanos, en 1999, Grace realizó un experimento utilizando palomas en el cual pretendía averiguar si existía descuento temporal dependiente de cantidad. En su experimento utilizó un programa múltiple concurrente encadenado, el programa es múltiple debido a que consta de dos componentes. Cada componente era un programa concurrente encadenado que finalizaba cuando se completaban 36 ciclos de eslabón inicial y terminal; la magnitud de reforzamiento difería entre los componentes. El programa concluía cuando los sujetos completaban los dos componentes o cuando transcurrían 75 minutos. En los eslabones terminales se presentaban programas intervalo variable, los cuales fueron manipulados para observar los efectos de la razón de inmediatez en la razón de respuesta y obtener un índice de la sensibilidad a la demora. Los resultados obtenidos favorecen la independencia de la magnitud y la demora del reforzador.

En 2004 Ong y White realizan una réplica del experimento de Grace modificando algunos aspectos que podían haber ensombrecido el efecto de dependencia de cantidad. La modificación más importante fue la reversión de las demoras en los eslabones terminales entre los componentes, así, mientras en uno de los componentes la demora corta se encontraba asociada a la alternativa izquierda, en el otro componente la demora corta se asociaba a la alternativa derecha. Con esta manipulación se encontró una mayor sensibilidad a la demora cuando la magnitud del reforzador era mayor, contrario a los resultados obtenidos por Grace.

Mazur (2000) sugiere que existen diferencias entre especies en la sensibilidad a la demora, por lo que resultaba importante realizar experimentos sobre interacción entre magnitud y demora de reforzamiento en especies distintas a palomas y humanos. Orduña *et al.* (2013) realizan una réplica del experimento de Ong y White utilizando ratas como sujetos experimentales y encontraron un efecto dependiente de cantidad: las ratas tenían mayor sensibilidad a la demora cuando se trataba de un reforzador con mayor magnitud, este efecto contrasta con lo que se observa en humanos, donde el descuento temporal es mayor cuando la magnitud del reforzador es menor.

En 2012, Aguilar manipuló las demoras para analizar su posible efecto sobre la sensibilidad a la magnitud, esto resulta interesante pues los experimentos mencionados de Ong y White y Orduña *et al.* habían manipulado la magnitud para saber el efecto sobre sensibilidad a la demora. No se encontraron efectos significativos de la demora sobre la sensibilidad a la magnitud.

Tras la revisión de estos antecedentes vemos por qué resulta importante el estudiar la elección mediante la Ley de Igualación, que nos permite tener mediciones objetivas acerca de la sensibilidad a la magnitud y a la demora y su posible interacción. Mediante estas manipulaciones podemos obtener posibles explicaciones acerca de la

impulsividad. Además el estudio de la interacción entre la magnitud y la demora resulta importante por sus implicaciones teóricas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Como hemos podido revisar en los antecedentes, el TDAH es un trastorno que ha adquirido relevancia debido a lo alto de su incidencia y los problemas que ocasiona a quienes lo padecen y sus familias, además de que no existe total acuerdo sobre su diagnóstico.

La presente investigación resulta relevante debido a que nos permite analizar la validez de las REH y su grupo control adecuado mediante la evaluación de la sensibilidad a manipulaciones en magnitud y demora de reforzamiento. Existe controversia acerca del grupo control adecuado para las REH debido a que normalmente se utilizan ratas WKY, pero se ha propuesto que las diferencias entre éstas y las REH se deben a la baja actividad de las WKY, característica que las ha llevado a ser un modelo de depresión (Malkesman *et al.*, 2005). De acuerdo a Alsop (2007), al remover esta variable, las diferencias entre cepas se ven atenuadas, así, diferencias en el nivel de actividad podrían exagerar otras diferencias en el desempeño.

En la presente investigación, además de estar interesados en diferencias en los niveles de actividad entre cepas (que podrían ser señalados por un índice conductual como la tasa absoluta de respuesta), se comparará la sensibilidad a la demora, que podría explicar la impulsividad entre las cepas, a mayor sensibilidad a la demora consideraremos mayor impulsividad. Así, podemos esperar a) mayor sensibilidad a la demora en REH, luego en WIS y finalmente en WKY, lo cual apoyaría a las REH como

un buen modelo de TDAH o b) igual sensibilidad a la demora en WIS y REH, favoreciendo la propuesta de que las REH no son un buen modelo de TDAH.

El otro punto importante en este estudio es la manipulación de magnitud y demora. En las diferentes investigaciones este factor ha sido variado y como hemos visto, hay resultados encontrados acerca de la impulsividad en las REH; si observamos cierta interacción entre magnitud y demora de reforzamiento, ésta podría ser una posible explicación para la obtención de resultados contrarios.

Por otro lado, el estudio de la interacción entre magnitud y demora de reforzamiento resulta importante al ser la independencia de estas características uno de los supuestos de la Ley de Igualación.

## **METODOLOGÍA**

### **Sujetos**

Se utilizaron 24 ratas macho, 8 de cada cepa: Ratas Espontáneamente Hipertensas (REH), ratas Wistar Kyoto (WKY) y 8 ratas Wistar. Las REH y Wistar Kyoto fueron proporcionadas por el Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados del CINVESTAV. Las ratas Wistar fueron obtenidas del bioterio de la facultad de Psicología de la UNAM. Los sujetos fueron colocados en compartimentos individuales en un ciclo luz-oscuridad 12:12 con temperatura controlada ( $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ). La edad de los sujetos al inicio del experimento era de aproximadamente tres meses. Una vez habituadas a las condiciones del bioterio, se les restringió el alimento hasta llegar al 85% de su peso original y a lo largo del experimento se les dio la cantidad de alimento

necesaria para mantenerlas en ese peso, tuvieron acceso a agua sin restricciones mientras se encontraban en su caja habitación.

## **Aparatos**

Se utilizaron 8 cámaras de condicionamiento operante (Med-008-B1), contenidas en cajas sonoamortiguadoras. Las cajas operantes medían 21.5 \* 24.5 \* 24.5 y tenían una palanca de respuesta retráctil (4cm. \* 1.5 cm.) en la pared frontal a cada lado del receptáculo de pellets, sobre cada una de las palancas se encontraba un triple estimulador visual a base de LEDs ultrabrillantes, cada uno de los LEDs podía ser encendido de manera independiente, por lo que fueron utilizados como estímulos discriminativos. El receptáculo de pellets se iluminaba cada vez que se entregaba un reforzador, los reforzadores utilizados fueron pellets de precisión de 45 mg. Las cajas contaban con una luz en la parte trasera para proveer iluminación general y con un ventilador que a la vez funcionaba como ruido blanco.

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

## **Procedimiento**

El horario de sesión y las cajas asignadas fueron contrabalanceados entre cepas para disminuir el impacto de variables extrañas asociadas a estas condiciones.

En las primeras dos sesiones se habituó a los sujetos a las cajas operantes durante

30 minutos en los cuales había 30 pellets disponibles en el comedero, la habituación se consideraba completada cuando el sujeto consumía todos los pellets.

En las sesiones 3 y 4 la luz del comedero era encendida, al igual que las luces centrales sobre la palanca, y cada 30 segundos se entregaba un pellet, con el fin de establecer la asociación entre el comedero y el reforzamiento, durante estas sesiones se entregaba un total de 50 reforzadores.

A partir de la sesión 5 se entregaban reforzadores bajo un programa razón fija 1. La luz central sobre las palancas era encendida y cada presión de palanca era reforzada, este entrenamiento siguió hasta que se obtenían 80 reforzadores por dos días consecutivos.

En la sesión 7 se presentó a los sujetos un programa Intervalo Variable (IV) 15 segundos, esto implica la entrega de un reforzador al ser emitida la primera respuesta una vez transcurrido este tiempo. En esta sesión se encontraba disponible la palanca izquierda y en la sesión 8 la palanca derecha. El criterio para pasar a la siguiente fase era tener un número de respuestas mayor a 500, esto ocurría alrededor de 2-3 sesiones.

Al completar el criterio requerido en el programa IV 15 s, los sujetos entraban a un programa IV 30 s con el objetivo de aumentar la tasa de respuesta; el programa se alternó entre las palancas izquierda y derecha diariamente.

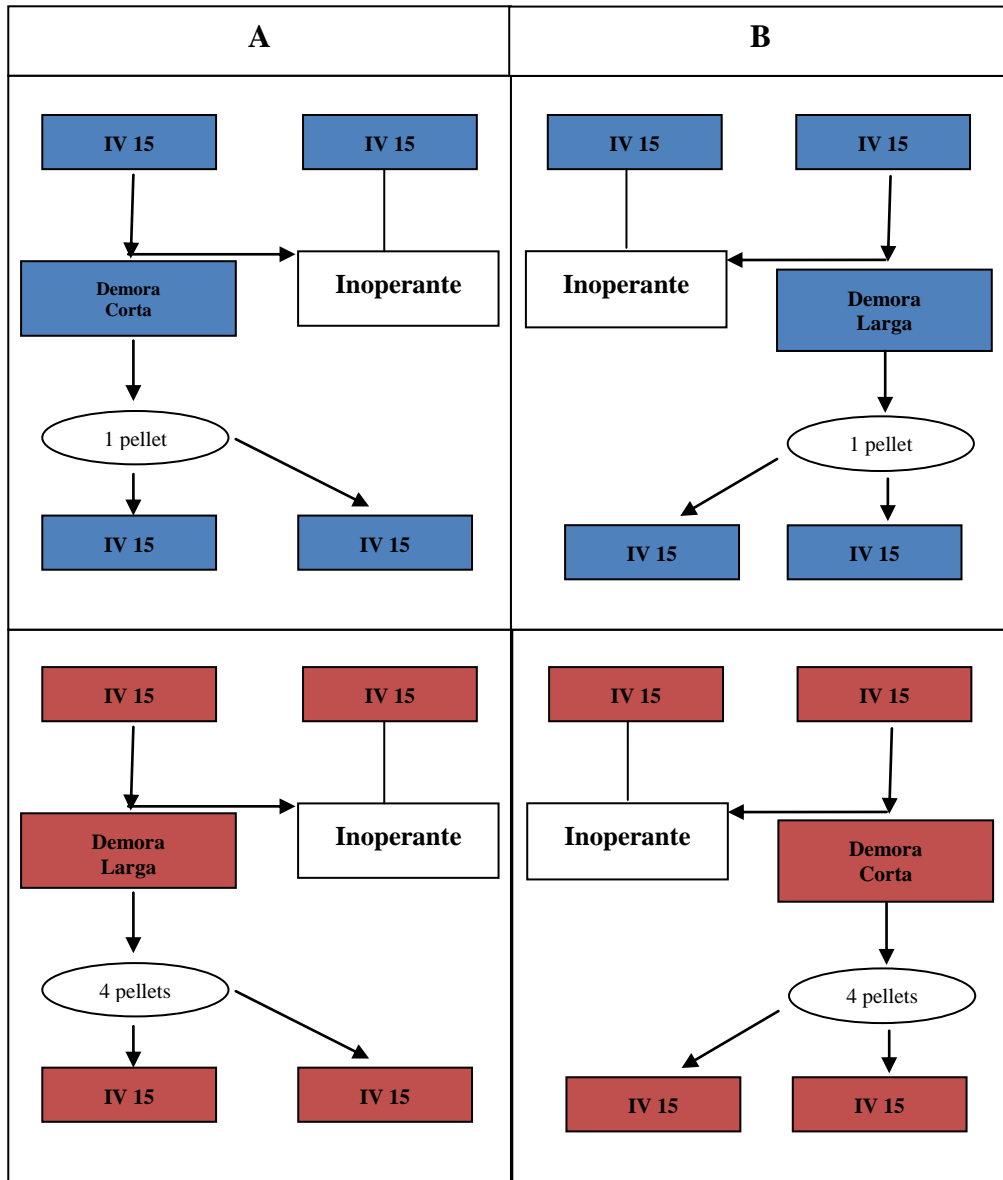
Posteriormente los sujetos eran sometidos a un programa múltiple concurrente encadenado, mediante el cual se evaluó la sensibilidad a la demora y su posible interacción con la magnitud.

En este programa se alternaban dos componentes (ver Figura 1), en cada uno de ellos se presentaba un programa concurrente encadenado señalado por determinado estímulo discriminativo; uno de ellos fue asociado con la luz izquierda/roja (componente rojo) del triple estimulador visual y el otro con la luz derecha/azul (componente azul). La



discriminación se basó en la posición del estímulo en el triple estimulador visual, pero el describirlo con los colores permite mayor entendimiento del procedimiento.

Los componentes se alternaban en bloques de 12 ensayos, separados por un intervalo entre componentes de 2 minutos, hasta obtener 48 reforzadores o completar 90 minutos desde el inicio de la sesión, lo que ocurriera primero.



**Figura 1.** Diagrama del Programa Múltiple Concurrente Encadenado. El panel izquierdo (A) representa la secuencia de eventos dada al elegir la alternativa izquierda. El panel derecho representa la secuencia de eventos dada al elegir la alternativa derecha. En la parte superior se presenta el componente azul y en la parte inferior el componente rojo.

El componente de inicio fue alternado diariamente, es decir, un día el rojo, un día azul. Los eslabones iniciales fueron programas no independientes IV 15 s, con una demora de cambio de 2 s como penalización por alternar entre las alternativas (Mazur, 1998); supongamos que el reforzador se encuentra disponible en la alternativa derecha y el sujeto se encuentra respondiendo en la alternativa izquierda, si entonces el sujeto comienza a responder a la alternativa derecha, las respuestas dadas no serán reforzadas durante dos segundos.

Los eslabones terminales fueron señalados mediante la intermitencia del estímulo visual asociado al eslabón inicial (.25 s encendido y .25 s apagado). Al entrar al eslabón terminal la otra palanca y el estímulo asociado eran apagados. Los valores de los programas asociados a los eslabones terminales fueron manipulados a lo largo de 5 condiciones (ver Tabla 1), los programas de los eslabones iniciales fueron iguales a lo largo de las 5 condiciones (IV 15) para ambos componentes. Se corrieron 20 sesiones de cada condición; el orden en el que se presentaban a lo largo del experimento fue contrabalanceado.

Las diferencias entre el componente azul y el rojo fueron: a) la magnitud del reforzador: en el componente rojo se entregaban 4 pellets y en el componente azul 1 pellet y b) la alternativa con menor demora se presenta en posiciones opuestas, por ejemplo durante la condición 1 la demora de 2 s fue asignada a la palanca izquierda y la demora de 28 s a la palanca derecha en el componente rojo, mientras que en el componente azul la demora de 2 s fue presentada en la palanca derecha y la de 28 s en la palanca izquierda.

Tabla1. Condiciones para el programa múltiple concurrente encadenado.

	COMPONENTE ROJO				COMPONENTE AZUL			
CONDICIÓN	EI	ET <sub>I</sub> IF	ET <sub>D</sub> IF	MAG (Pellets)	EI	ET <sub>I</sub> IF	ET <sub>D</sub> IF	MAG (Pellets)
1	15	2	28	4	15	28	2	1
2		6	24			24	6	
3		15	15			15	15	
4		24	6			6	24	
5		6	24			2	28	

EI: Eslabón Inicial;ET<sub>I</sub>: Alternativa Izquierda en Eslabón Terminal;ET<sub>D</sub>: Alternativa Derecha en Eslabón Terminal; Mag: Magnitud del Reforzador.

### ANÁLISIS DE DATOS.

Nos interesaba saber si los sujetos habían sido capaces de discriminar entre condiciones, componentes y eslabones. Para responder esta pregunta analizamos la tasa absoluta de respuestas para cada una de las alternativas en los eslabones inicial y terminal, en ambos componentes; los datos considerados para el análisis fueron siempre de las últimas cinco sesiones de cada condición. Los datos fueron sometidos a un Análisis de Varianza (ANOVA), a fin de conocer si existían diferencias significativas entre eslabones, condiciones, componentes y cepas.

Posteriormente, se analizó la preferencia por la alternativa izquierda en el eslabón inicial, esto mediante la tasa relativa de respuesta para cada una de las

alternativas, definida como la tasa de respuesta en la alternativa a calcular entre la tasa de respuesta a ambas alternativas ( $B_I/B_{I+D}$ ); estos datos fueron graficados en función de la inmediatez relativa de reforzamiento en los eslabones terminales, con la finalidad de observar si existía igualdad, subigualdad o sobreigualdad.

Siguiendo la lógica de la Ley de Igualación Generalizada utilizamos la razón de respuesta ( $B_I/B_D$ ) para analizar la preferencia por la alternativa izquierda, esta razón fue sometida a una transformación logarítmica ( $\log [B_I/B_D]$ ) y se graficaron como una función del logaritmo de la razón de inmediatez programada ( $\log [(1/D_1)/(1/D_2)]$ ) en los eslabones terminales de cada condición. Esto a fin de poder realizar una regresión lineal que permitiera cuantificar el sesgo (intercepto) y la sensibilidad a la demora (pendiente).

A los datos de cada sujeto se les realizó una regresión lineal para cada uno de los componentes, el logaritmo de la razón de respuesta en el eslabón inicial es igual a la sensibilidad a la demora por el logaritmo de la razón de inmediatez programada en el eslabón terminal más el sesgo, siendo la ecuación:

$$\text{Log } (B_I/B_D) = k + [\text{Log}(1/D_1)/(1/D_2)]$$

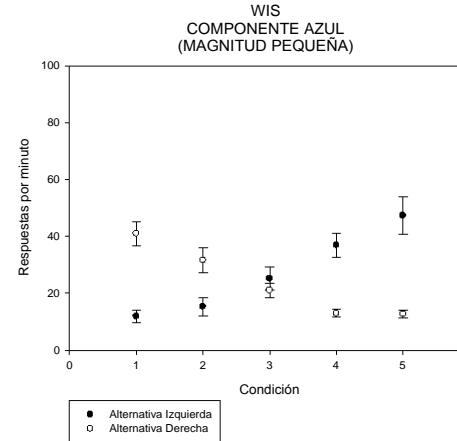
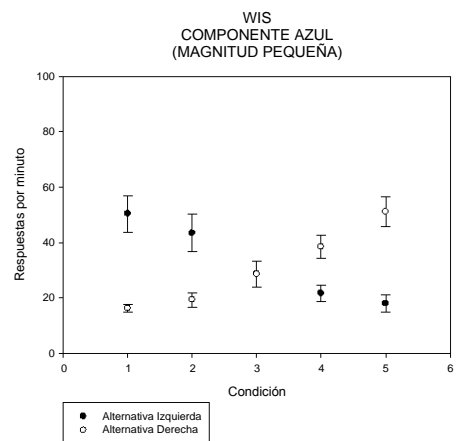
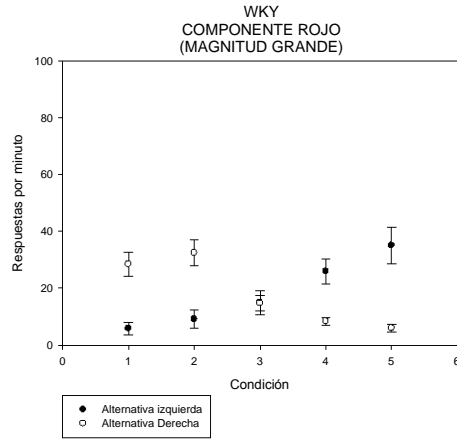
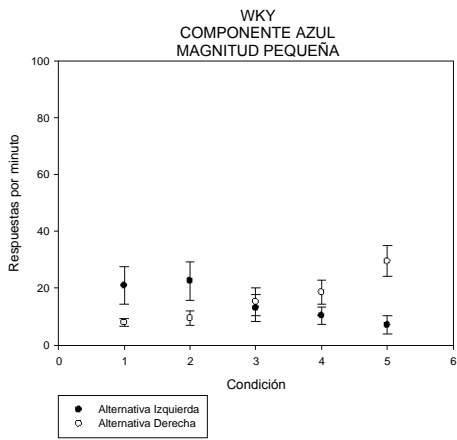
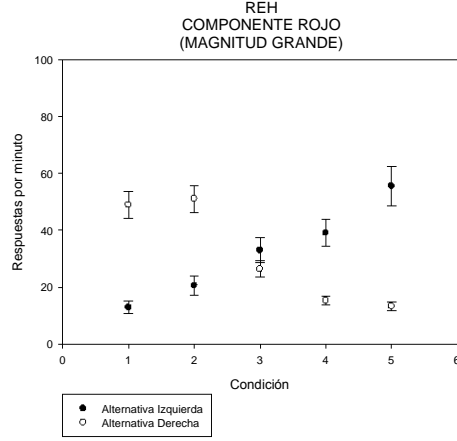
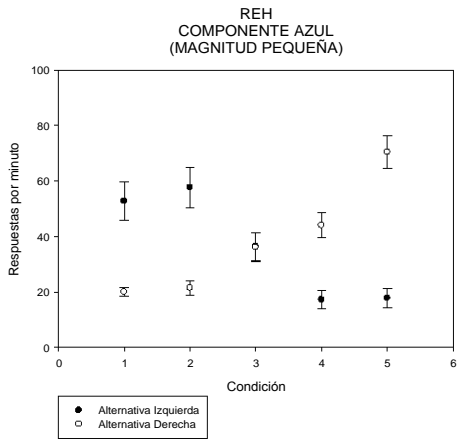
Los parámetros obtenidos se analizaron mediante un ANOVA mixto, tomando la magnitud de reforzamiento como factor intrasujetos y la cepa (REH, WIS O WKY) como factor entre sujetos.

## **RESULTADOS**

Se analizaron los datos de 23 sujetos, ya que la rata 03REH murió antes de concluir las cinco condiciones experimentales. Dada la compleja naturaleza del

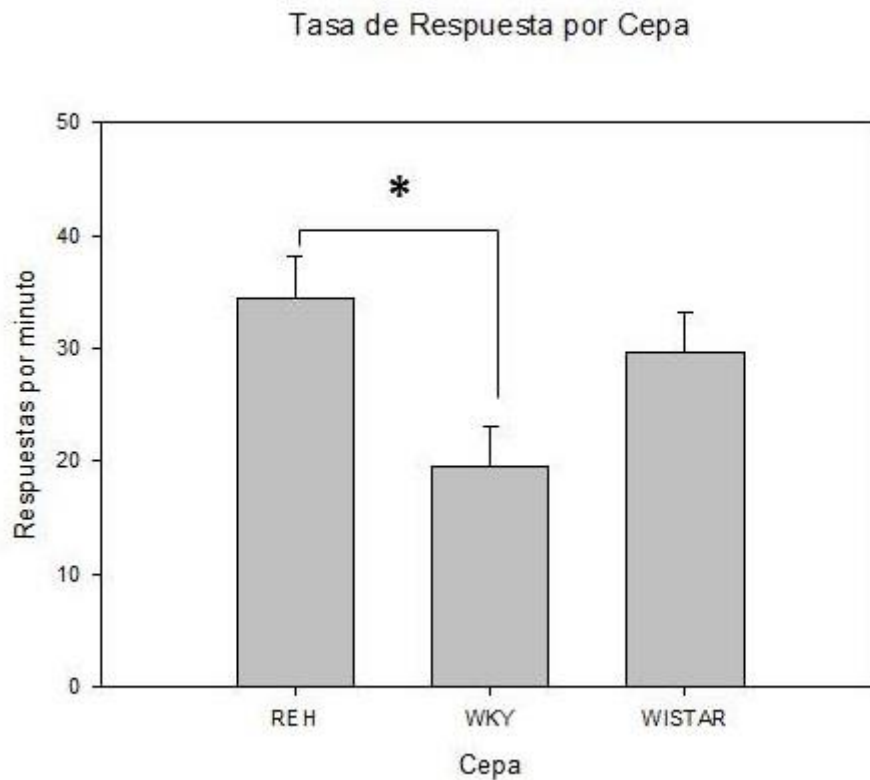
procedimiento empleado, la primera pregunta a responder fue si los sujetos habían logrado discriminar entre componentes, condiciones y alternativas; por tanto se analizó la tasa absoluta de respuesta en cada una de las alternativas durante las últimas cinco sesiones de cada condición. Se calculó la tasa de respuesta de cada una de las cepas en los eslabones iniciales para cada una de las alternativas, al analizar estas tasas se observó cómo cambiaba la respuesta conforme cambiaba la inmediatez de reforzamiento en los eslabones terminales a lo largo de las condiciones (Figura 2). Podemos ver que la tasa de respuesta es mayor para la alternativa con la demora más corta y conforme la demora de reforzamiento de esa alternativa aumenta, la tasa de respuesta disminuye. La condición control es la 3, donde la demora de reforzamiento es la misma en las dos opciones y encontramos que la tasa de respuesta es prácticamente la misma en ambas. Este patrón de respuesta es el mismo para ambos componentes, lo cual nos indica que los sujetos fueron capaces de discriminar entre alternativas y condiciones, pues la tasa de respuesta a cada una de las alternativas cambiaba dependiendo de la condición. La respuesta se distribuye de manera similar para las tres cepas, la diferencia se encuentra en la tasa de respuesta: las WKY presentan la tasa de respuesta más baja, después se encuentran las Wistar y, finalmente las REH que muestran la tasa de respuesta más alta.

Además, los sujetos pudieron discriminar entre componentes, por ejemplo, en la condición 1, durante el componente azul, la alternativa izquierda era la que tenía asociada la menor demora de reforzamiento y la tasa de respuesta era alta; cuando se cambiaba al componente rojo, las demoras en los eslabones terminales se revertían y la demora de dos segundos se asociaba a la alternativa derecha, cuando esto pasaba, la tasa de respuesta era más alta para la alternativa derecha que para la izquierda.



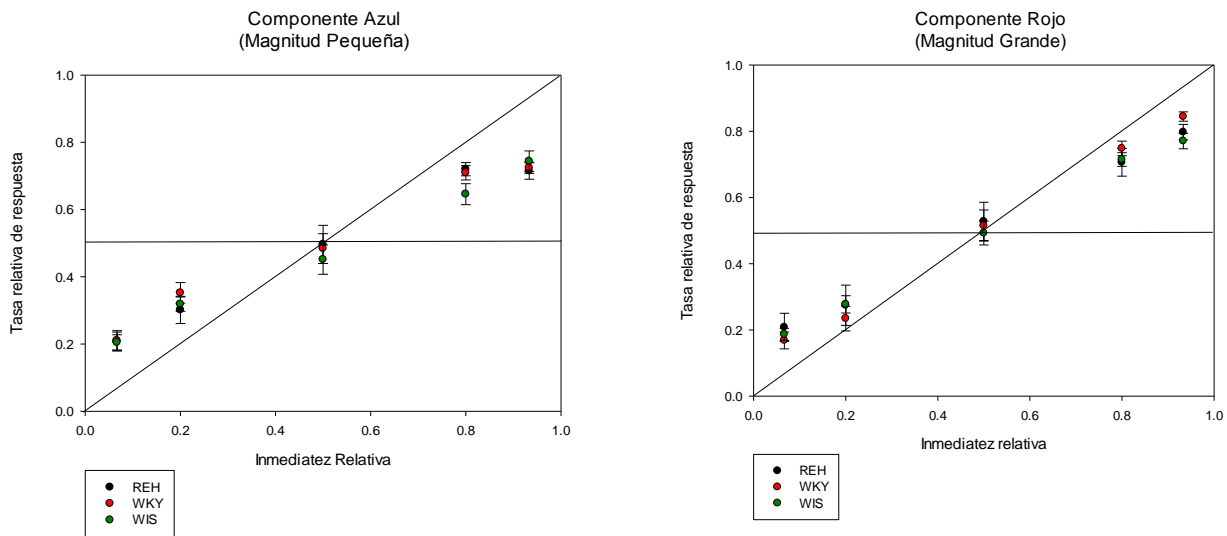
**Figura 2.** Promedio de la tasa de respuesta en los eslabones iniciales para cada una de las condiciones. Se muestran el promedio por cepa para cada uno de los componentes, en la parte superior se encuentran los datos de las REH, en medio para las WKY y en la parte inferior las Wistar. Los círculos negros representan las respuestas para la alternativa izquierda, los círculos blancos representan las respuestas para la alternativa derecha.

Nos interesaba analizar las diferencias en la tasa de respuesta entre cepas (Figura 3), debido a que esto nos habla de la hiperactividad en las REH, un ANOVA mostró diferencias significativas ( $F(2, 20)=4.4721$ ,  $p=.02481$ ), la prueba post hoc de Scheffé mostró que estas diferencias se encontraban entre las REH y las WKY.



**Figura 3.** Promedio de respuestas por minuto para cada una de las cepas. Se encuentran diferencias significativas entre REH y WKY (\*  $F(2, 20)=4.4721$ ,  $p=.02481$ ).

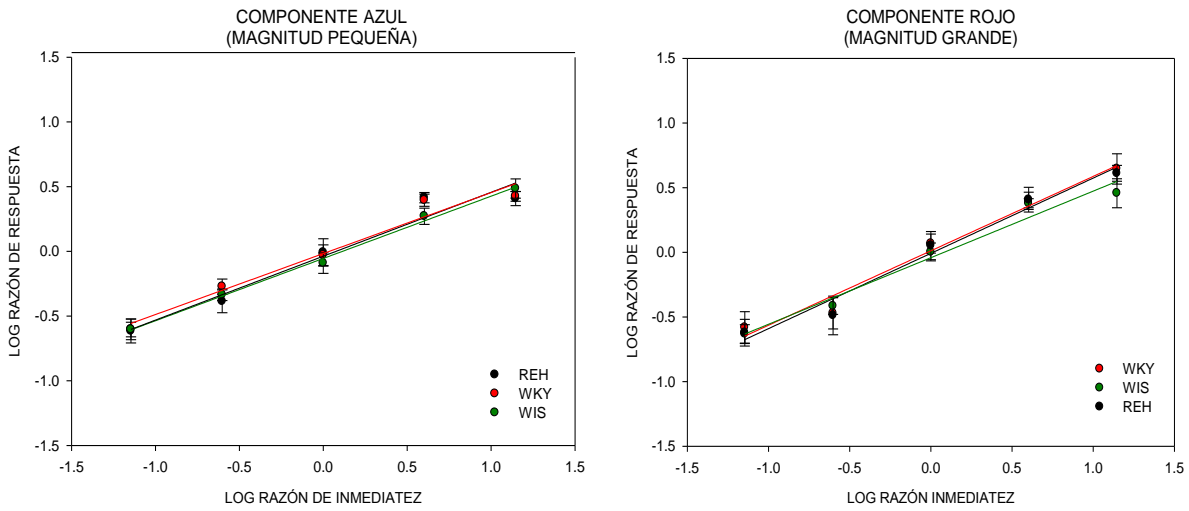
En la Figura 4 se muestra, tanto para el componente rojo como para el componente azul, la tasa de respuesta relativa en los eslabones iniciales en función de la inmediatez relativa programada en los eslabones terminales. En ambos casos hay subigualación.



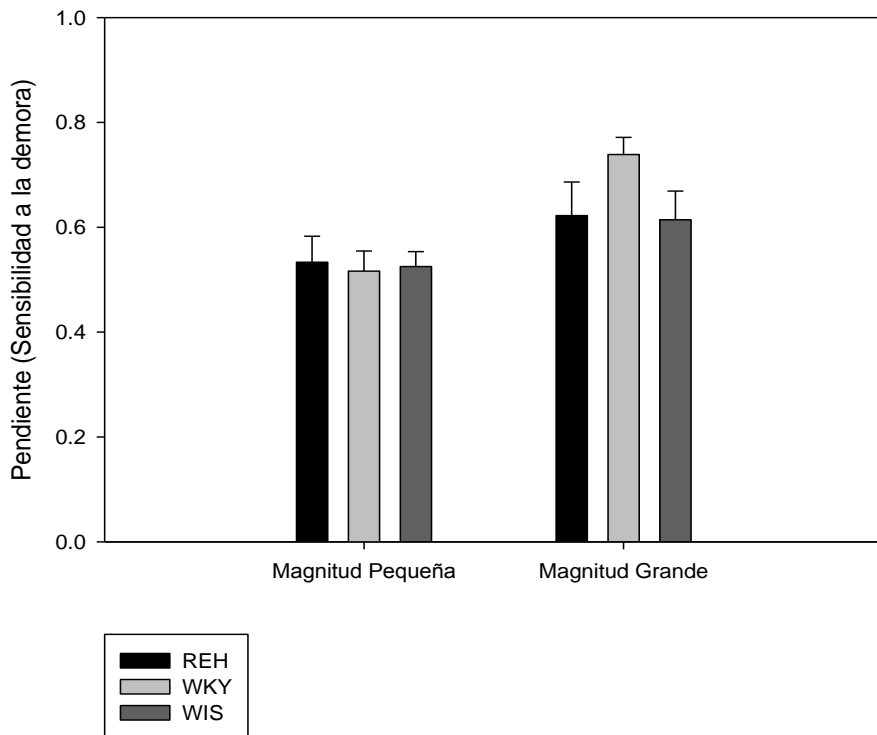
**Figura 4.** Promedio de la tasa relativa de respuesta en los eslabones iniciales en función de la inmediatez relativa programada en los eslabones terminales. En el panel de la izquierda vemos los datos para el Componente Azul (magnitud pequeña), en el panel de la derecha vemos los datos para el Componente Rojo (magnitud grande). Los puntos negros representan los datos para las REH, los puntos rojos los de WKY y los verdes los de las ratas Wistar. La línea horizontal señala la indiferencia y la diagonal la perfecta igualdad.

Con el objetivo de cuantificar el grado de subigualación sugerido por la Figura 4, se realizó una conversión logarítmica y se graficó la razón de respuesta en los eslabones iniciales como una función de la razón de inmediatez programada en los eslabones terminales (Figura 5). Con estos datos se realizó una regresión lineal, lo cual dio como resultado dos parámetros: pendiente (sensibilidad a la demora), e intercepto (sesgo), además del nivel de varianza explicada por el modelo utilizado. Estos datos fueron obtenidos para cada sujeto y para cada componente, y fueron sometidos a un ANOVA con cepa como factor entre sujetos y magnitud como factor intrasujeto. No se encontró que la cepa tuviera un efecto significativo ( $F(2,20)=.83789$ ,  $p=.44725$ ), ni la interacción entre magnitud y cepa (ver Figura 6,  $F(2, 20)=2.4573$ ,  $P=.11111$ ), sin embargo, la magnitud mostró tener un efecto significativo (ver Figura 7,  $F(1, 20)=22.399$ ,  $p=.00013$ )

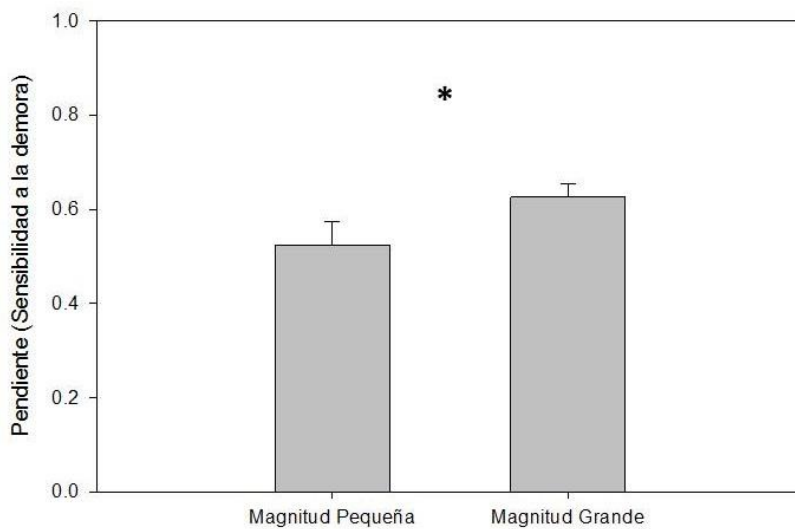




**Figura 5.** Logaritmo de la razón de respuestas en los eslabones iniciales en función del logaritmo de la razón de inmediatez programada en los eslabones terminales. En el panel de la izquierda vemos los datos para el Componente Azul (magnitud pequeña), en el panel de la derecha los datos para el Componente Rojo (magnitud grande). Las líneas roja, negra y verde representan el ajuste de la regresión lineal para las REH, WKY y Wistar, respectivamente.

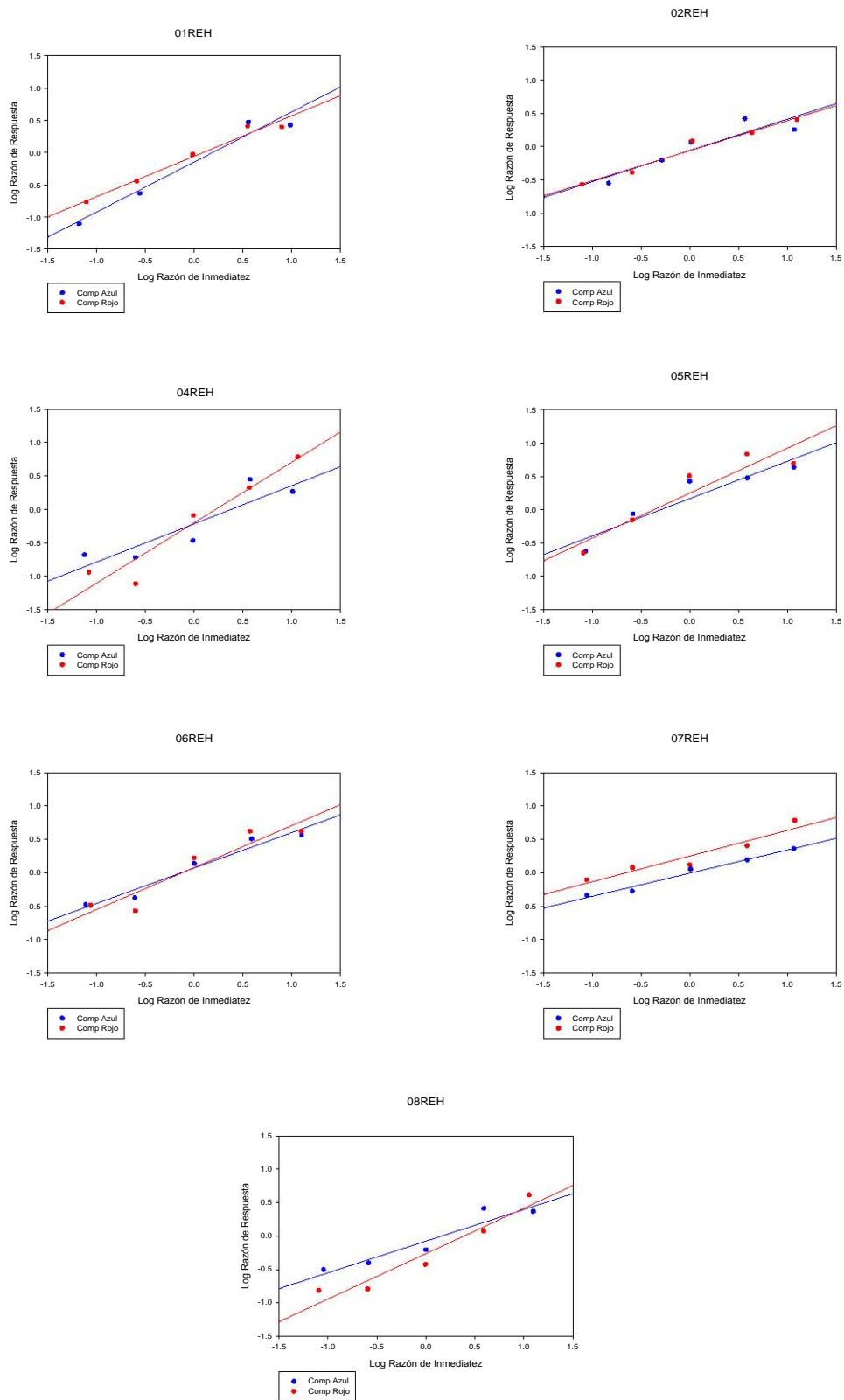


**Figura 6.** Promedio del valor de la pendiente (sensibilidad a la demora) para cada una de las cepas en cada uno de los componentes. Los círculos negros representan los datos de las REH, los rojos a las WKY y los verdes a las WIS.

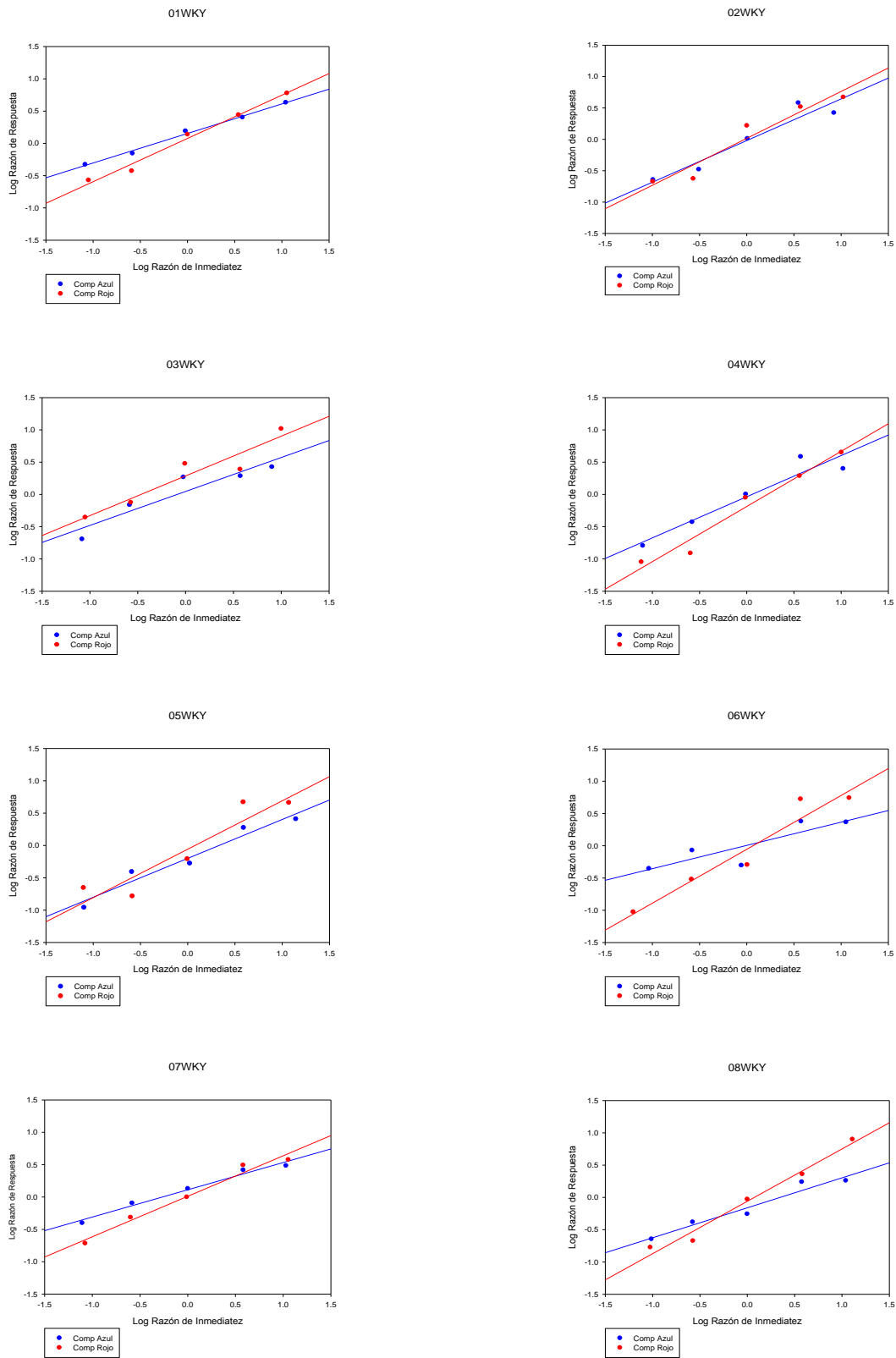


**Figura 7.** Valor de la pendiente (sensibilidad a la demora) para cada una de las magnitudes de reforzamiento. Se encuentran diferencias significativas entre magnitud pequeña y magnitud grande ( $F(1, 20)=22.399$ ,  $p=.00013$ ), siendo mayor la pendiente para magnitud grande.

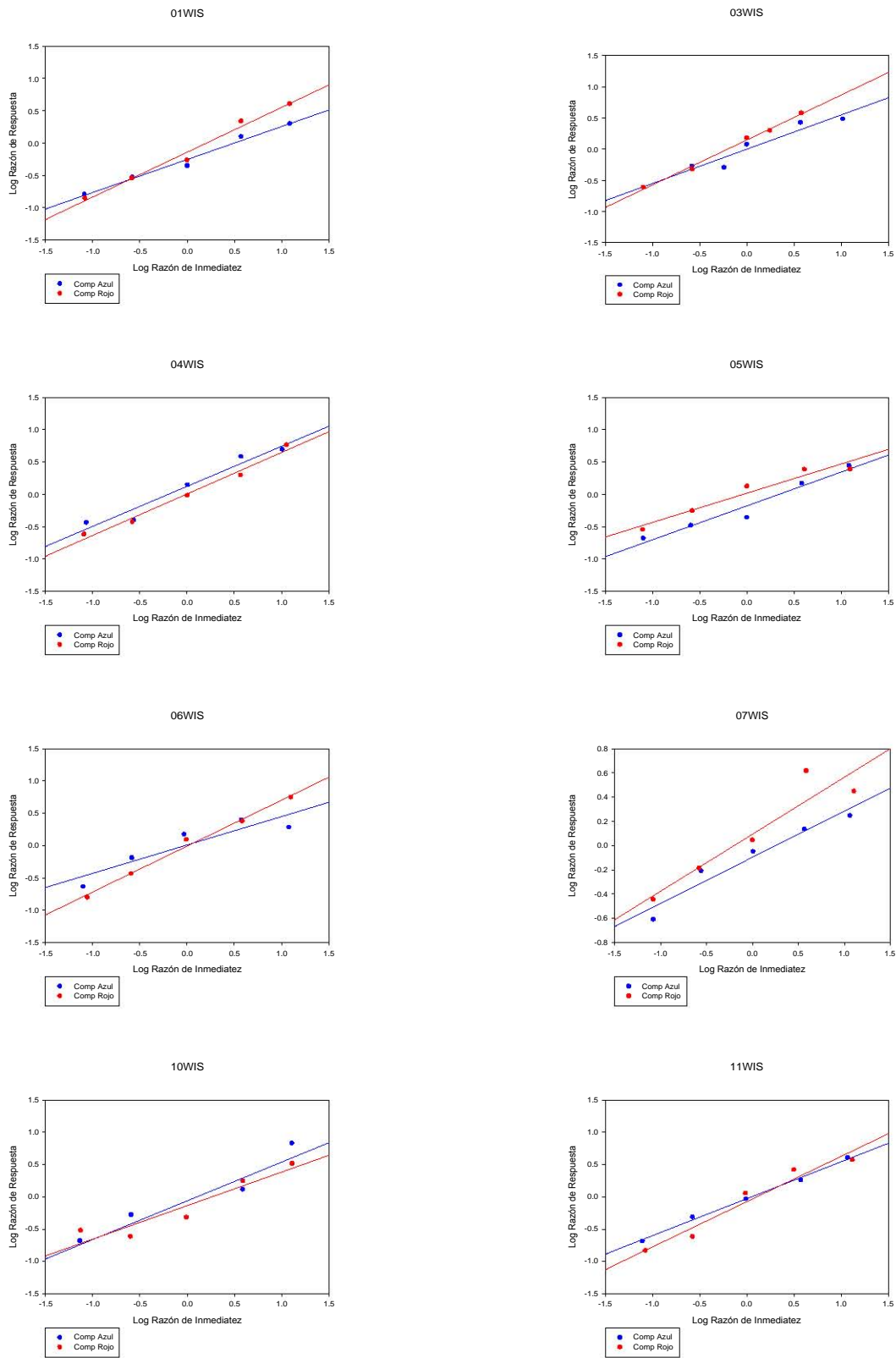
Se realizó también el análisis de los datos individuales (Figuras 10, 11 y 12). Al observar los parámetros para cada uno de los sujetos (Tabla 1), podemos ver que en todos los casos, para ambos componentes, la pendiente (sensibilidad) es menor a 1, lo cual es consistente con la subigualación observada. En la mayoría de los casos la sensibilidad fue mayor para el componente con mayor magnitud, exceptuando las ratas 01REH, 02REH, 05WIS y 10WIS. En cuanto al intercepto, los valores varían de -0.062 a 0.2473. La varianza explicada ( $R^2$ ) fue alta para todos los sujetos en ambos componentes, siendo el promedio 0.9138 para el componente azul y 0.9389 en el componente rojo.



**Figura 10.** Regresiones individuales para las REH. Se graficó el logaritmo de la razón de respuesta en función del logaritmo de la razón de inmediatez, cada círculo representa el logaritmo de la razón de las respuestas para cada una de las condiciones y las líneas representan el ajuste de la regresión lineal. En color rojo vemos los datos que corresponden al componente de magnitud grande (rojo) y en color azul los datos que corresponden al componente de magnitud pequeña (azul).



**Figura 11.** Regresiones individuales para las ratas WKY. Se graficó el logaritmo de la razón de respuesta en función del logaritmo de la razón de inmediatez, cada círculo representa el logaritmo de la razón de las respuestas para cada una de las condiciones y las líneas representan el ajuste de la regresión lineal. En color rojo vemos los datos que corresponden al componente de magnitud grande (rojo) y en color azul los datos que corresponden al componente de magnitud pequeña (azul).



**Figura 12.** Regresiones individuales para las ratas Wistar. Se graficó el logaritmo de la razón de respuesta en función del logaritmo de la razón de inmediatez, cada círculo representa el logaritmo de la razón de las respuestas para cada una de las condiciones y las líneas representan el ajuste de la regresión lineal. En color rojo vemos los datos que corresponden al componente de magnitud grande (rojo) y en color azul los datos que corresponden al componente de magnitud pequeña (azul).

**Tabla 1.** Se muestran los parámetros obtenidos mediante la regresión lineal para los datos individuales:  
pendiente, intercepto y varianza explicada.

Sujeto	Pendiente		Intercepto		R <sup>2</sup>	
	Magnitud Pequeña	Magnitud Grande	Magnitud Pequeña	Magnitud Grande	Magnitud Pequeña	Magnitud Grande
01REH	.7775	.6277	-.1523	-.062	.9507	.973
02REH	.4703	.452	-.0578	-.0612	.8222	.9669
04REH	.5719	.9063	-.2215	-.2069	.8025	.921
05REH	.5608	.6764	.1658	.2473	.8767	.8697
06REH	.5309	.6288	.0682	.0743	.9512	.8825
07REH	.3477	.3847	-.006	.2505	.9763	.9134
08REH	.4739	.6795	-.0783	-.2668	.9011	.9275
<b>PROMEDIO</b>	<b>.5332</b>	<b>.622</b>	<b>-.0402</b>	<b>-.0035</b>	<b>.8972</b>	<b>.922</b>
<b>EEM</b>	<b>.0497</b>	<b>.0640</b>	<b>.0494</b>	<b>.0722</b>	<b>.0253</b>	<b>.0146</b>
01WKY	.4574	.6704	.1535	.0764	.9927	.986
02WKY	.6638	.7476	-.0197	.016	.9111	.9321
03WKY	.5236	.6161	.0464	.2871	.8736	.9
04WKY	.638	.855	-.0355	-.1869	.9093	.9649
05WKY	.6015	.7487	-.1997	-.0575	.9506	.874
06WKY	.3606	.8349	.0057	-.0552	.742	.933
07WKY	.4213	.6256	.1118	.0116	.9786	.9763
08WKY	.464	.8113	-.1612	-.0601	.9477	.9707
<b>PROMEDIO</b>	<b>.5162</b>	<b>.7387</b>	<b>-.0123</b>	<b>.0039</b>	<b>.9132</b>	<b>.9421</b>
<b>EEM</b>	<b>.0385</b>	<b>.0329</b>	<b>.0432</b>	<b>.0488</b>	<b>.0280</b>	<b>.0140</b>
01WIS	.5107	.6942	-.2566	-.1446	.9829	.9839
03WIS	.5506	.7223	-.0014	.1461	.9045	.9933
04WIS	.6201	.6425	.1198	.0018	.9512	.9813
05WIS	.5255	.4529	-.1807	.0154	.9522	.9417
06WIS	.4394	.711	.008	-.0106	.8326	.9904
07WIS	.3809	.4708	-.0974	.0925	.9408	.8798
10WIS	.6	.5194	-.0644	-.138	.8718	.8859
11WIS	.5731	.7021	-.0296	-.0759	.9953	.9492
<b>PROMEDIO</b>	<b>.5250</b>	<b>.6144</b>	<b>-.0627</b>	<b>-.0141</b>	<b>.9289</b>	<b>.9506</b>
<b>EEM</b>	<b>.0286</b>	<b>.0404</b>	<b>.0413</b>	<b>.0364</b>	<b>.0196</b>	<b>.0162</b>

## DISCUSIÓN

Como se mencionó en la introducción, el TDAH es un problema que ha cobrado relevancia en los últimos años. De acuerdo a la APA es el trastorno más diagnosticado en niños que además de afectar la calidad de vida de quien lo padece, impacta en la calidad de vida de los familiares del paciente.

El estudio del TDAH mediante un modelo animal es importante debido a que permite eliminar ciertas variables de confusión que se presentan al hacer estudios con humanos y permite la manipulación de variables de interés. Las Ratas Espontáneamente Hipertensas (REH) son el modelo más utilizado en el estudio del trastorno, y por ello resulta importante evaluar su validez; este modelo debería capturar los síntomas del trastorno: inatención, hiperactividad e impulsividad.

En el procedimiento empleado en el presente trabajo, un organismo impulsivo debería mostrar mayor preferencia por la opción de reforzamiento con la demora más corta; al integrar los datos de las cinco condiciones, la impulsividad se manifestaría en una mayor sensibilidad a la demora, indicada por la pendiente de la línea de regresión. Antes de hacer el análisis de este tema, es importante discutir la discriminación de los diferentes aspectos del programa múltiple concurrente encadenado. Al analizar los datos obtenidos podemos ver que los sujetos fueron capaces de discriminar perfectamente entre componentes, condiciones y alternativas. En la Figura 2 observamos cómo se distribuyen las respuestas de los sujetos para cada una de las condiciones; la tasa de respuestas a cada una de las alternativas se encuentra en función de la inmediatez relativa de reforzamiento. Cuando en el componente azul la alternativa izquierda es la rica (demora corta), la tasa de respuesta es alta; en el componente rojo esta opción es la pobre (demora larga) y la tasa de respuesta es baja. Conforme la inmediatez cambia a lo

largo de las condiciones, los sujetos son capaces de ajustar la tasa de respuesta para cada una de las alternativas. En el caso de la condición 3, que funciona como control y en la que la inmediatez de reforzamiento es la misma para ambas opciones, se da prácticamente la misma tasa de respuesta a ambas alternativas. Podemos observar que las tres cepas distribuyen su conducta de forma similar, la única diferencia es la tasa de respuesta, que es más alta para las REH, después se encuentran las ratas Wistar y finalmente las WKY.

Una vez que los datos nos permiten ver que los sujetos fueron capaces de desempeñarse adecuadamente en el procedimiento, toca responder las preguntas importantes para la investigación. Una de ellas se refería a si las REH capturan la hiperactividad que se presenta en el TDAH. Uno de los principales temas de discusión en la investigación indica que la hiperactividad observada en las REH se debe al grupo control utilizado, las ratas WKY, una cepa que se caracteriza por su baja actividad, y que por ello ha sido utilizada como un modelo de depresión (Alsop, 2007). En la Figura 3 se muestra la gráfica de la tasa absoluta de respuesta para cada una de las cepas, se encontraron diferencias significativas y la prueba post hoc de Scheffé mostró que éstas se encontraban entre las REH y las WKY. Esto apoya el punto planteado anteriormente en la investigación; la hiperactividad en las REH podría deberse a diferencias que se ven exacerbadas por la baja actividad de las WKY, que como se observa tuvieron menor tasa de respuestas que el otro grupo control, las ratas Wistar, lo cual sugiere que las ratas WKY no son un grupo control adecuado.

Además de la hiperactividad, otro de los síntomas del trastorno es la impulsividad, que puede ser definida de muchas maneras, pero los intentos de evaluarla experimentalmente pueden dividirse principalmente en dos categorías: a) la evaluación



de las fallas en los procesos de inhibición y b) la evaluación de la sensibilidad a la demora de reforzamiento.

Con relación al inciso A, parece ser claro que las REH presentan altos niveles de impulsividad definida como la falla en los procesos de inhibición de respuesta; entre las tareas que se han utilizado para evaluar este supuesto se encuentra el Reforzamiento Diferencial de Tasas Bajas. Al comparar REH con ratas Wistar y WKY se encontró mayor tasa de respuestas en REH y tiempos entre respuesta cortos en comparación con los grupos control, sin embargo estas diferencias desaparecían al final del entrenamiento (Orduna *et al.*, 2009). En otro experimento que utilizaba el mismo procedimiento se comparó a las REH con WKY y Long-Evans (LE) y se encontró mayor impulsividad en las REH en comparación con ambos grupos control (Sanabria & Killeen, 2008).

El programa intervalo fijo mínimo es otra tarea que evalúa la capacidad de inhibición de respuesta; el reforzamiento se da cuando el sujeto es capaz de retener una respuesta durante cierto intervalo de tiempo. Mazur y colaboradores (2014) compararon el desempeño de REH y WKY en este procedimiento. Los intervalos iniciaban al presionar una palanca (respuesta inicial) y finalizaban con la entrada de la cabeza en la tolva de comida (respuesta terminal). Al comparar los datos de ambas cepas no se encontraron diferencias significativas en la inhibición de respuesta.

En cuanto a la impulsividad en tareas de elección intertemporal se han reportado resultados no concluyentes. La impulsividad podría ser explicada por una mayor sensibilidad a la demora y en este experimento nos valimos de la Ley de Igualación Generalizada para obtener una medición objetiva de dicha sensibilidad, al manipular la inmediatez de reforzamiento se puede realizar una regresión lineal a los datos y la sensibilidad a la demora de reforzamiento es representada por la pendiente. Primero se graficó, para cada una de las cepas, el promedio de la tasa relativa de respuesta en

función de la inmediatez relativa de reforzamiento, y como muestra la Figura 4 hubo subigualación. Para cuantificar la subigualación se realizó una conversión logarítmica que permitió realizar una regresión lineal y obtener la pendiente y el intercepto (sensibilidad a la demora y sesgo, respectivamente, ver Figura 5).

Al comparar la sensibilidad a la demora de reforzamiento, no se encontraron diferencias significativas entre cepas, esto nos lleva a rechazar la hipótesis principal del estudio. Este resultado es compatible con otros resultados reportados en la literatura. Adriani (Adriani *et al.*, 2003) reporta que al comparar las pendientes (parámetro que mide impulsividad) en REH y ratas WKY no encontraron diferencias significativas, sin embargo, señala que dentro de las REH había dos subgrupos, uno de ellos tenía una pendiente muy pronunciada y el otro una pendiente más bien plana, ambos subgrupos mostraron diferencias significativas al ser comparados con las ratas WKY. En nuestro experimento no encontramos evidencia de dos subpoblaciones de REH.

García y Kirkpatrick (2013) compararon cuatro cepas de ratas, Lewis (LEW) vs. Wistar (WIS) y REH vs. WKY. Lo que se evaluaba en este experimento era la preferencia por la recompensa grande demorada, el análisis de resultados no mostró que la preferencia por la recompensa LL difiriera significativamente entre cepas, esto sugiere que las REH no son más impulsivas que las WKY.

Por otro lado, existen reportes de mayor impulsividad en REH en tareas de elección intertemporal. Fox, Hand y Reilly (2008) reportaron diferencias significativas al comparar REH y WKY. El procedimiento que utilizaron presentaba dos opciones, una de ellas entrega un pellet inmediatamente y la otra daba tres pellets con cierta demora. Ambas cepas mostraron un decremento por la preferencia de la alternativa grande demorada conforme la demora incrementaba, además, la elección de esta alternativa fue significativamente menor cuando las demoras fueron presentadas en

orden descendente, la cepa también mostró tener un efecto estadístico significativo. Sin embargo, en este experimento no se reporta que existiera contrabalanceo en el orden que se presentaron las condiciones, este podría ser un factor que explicara los resultados obtenidos, además las ratas que participaron en el experimento habían sido utilizadas en otros procedimientos en los que la demora era una de las variables importantes. Los autores mencionan que la baja impulsividad de las WKY en conjunto con la alta impulsividad de las REH podría causar que las diferencias entre los grupos se vieran exageradas. En nuestro experimento utilizamos dos grupos control y no encontramos diferencias significativas. Si bien no encontramos mayor sensibilidad a la demora, una explicación alternativa para la impulsividad podría ser una menor sensibilidad a la magnitud, por lo que valdría la pena investigar sobre este punto. Partiendo de esta idea de insensibilidad a la magnitud, una alternativa que da un pellet tendría el mismo valor que una que da tres, y la elección quedaría en función de la demora, los sujetos escogerían la alternativa con la demora corta.

Las diferencias entre estudios pueden deberse a diferentes factores, entre ellos las demoras utilizadas, los niveles de privación y la edad de los sujetos. Otro de los factores propuestos como explicación para las discrepancias en los resultados al evaluar impulsividad en las REH es la diferencia entre los procedimientos, algunos de los utilizados son elección intertemporal, reforzamiento diferencial de tasas bajas, entre otros; esto se debe a las diferentes definiciones de impulsividad. Los diferentes resultados acerca de la impulsividad en las REH no necesariamente indican que el modelo sea malo, ya que de hecho se ha observado en humanos con TDAH que no siempre se comportan impulsivamente en comparación con su grupo control.

Ya que el TDAH resulta ser un padecimiento cuyos síntomas varían a lo largo de la población, parece complicado que un modelo animal capture estas características. Al

analizar nuestros resultados, resulta especialmente relevante el comparar con poblaciones humanas, ya que, finalmente, los modelos animales, son una herramienta que permite el mejor entendimiento de los trastornos en humanos. Si bien se ha reportado mayor sensibilidad a la demora en pacientes con TDAH (Luman, Oosterlaan, & Sergeant, 2005), otros estudios no han encontrado diferencias significativas entre pacientes con TDAH y sujetos control. En una tarea de elección intertemporal se observó que los niños con TDAH descontaban recompensas monetarias de manera similar a niños no afectados (Scheres *et al.*, 2006), como posible explicación fue sugerido que la preferencia por recompensas pequeñas inmediatas dependiera de varios factores como la ganancia máxima total o el uso de demoras variables o fijas. El análisis de la literatura sugiere que solamente algunos subtipos de TDAH presentan una mayor  $k$ , este parámetro se relaciona con impulsividad, rasgo que se distribuye a lo largo de la población y en algunos casos resulta ser mayor que en otros, así, dentro de los individuos con el trastorno, la severidad de este característica puede variar e incluso ser dependiente de la situación o tarea en que se encuentra el sujeto. El hecho de que el DSM-IV mencione diferentes subtipos de TDAH (predominantemente inatento, predominantemente hiperactivo/impulsivo y combinado), nos habla de cómo los síntomas se presentan en diferentes niveles. Si algunos modelos animales no son capaces de capturar todos los síntomas del TDAH, tal vez puedan ayudar en la investigación de alguno de los subtipos del trastorno, por ejemplo, al no capturar la impulsividad, podrían servir como modelo del TDAH predominantemente inatento.

Hasta donde sabemos, no se ha evaluado a humanos en una tarea similar a la que usamos en nuestro procedimiento, si esto se hiciera se podría comparar directamente el desempeño en la tarea de pacientes con TDAH y sujetos control y evaluar cómo se comporta la pendiente y si difieren significativamente, además de compararlo

directamente con los datos obtenidos en nuestro experimento. Analizando los hallazgos experimentales podemos ver que todo apunta a que las REH presentan impulsividad vista en términos de problemas de inhibición de respuesta; sin embargo, cuando hablamos de impulsividad en términos de preferencia por alternativas pequeñas inmediatas, no parece que exista una respuesta clara.

Nuestros datos también muestran interacción entre la magnitud y la demora de reforzamiento, hay mayor sensibilidad a la demora en el componente con mayor magnitud de reforzamiento, esto también podría dar cuenta de los resultados contrarios en el área, ya que usualmente se usan diferentes magnitudes de reforzamiento.

Como objetivo secundario nos interesaba la interacción entre la magnitud y la demora de reforzamiento. De acuerdo a La Ley de Igualación Concatenada Generalizada las características de los reforzadores (magnitud, frecuencia de reforzamiento e inmediatez), se combinan para dar un valor a cada una de las alternativas, el modelo asume que estas características son independientes y es el valor relativo, no el absoluto, el que determina la preferencia. Sin embargo, algunas investigaciones han encontrado un fenómeno que se ha denominado descuento dependiente de cantidad.

Lo que se ha observado es que en humanos existe un mayor descuento temporal cuando se trata de magnitudes pequeñas, en el caso de animales no humanos como palomas y ratas hay mayor descuento temporal con magnitudes de reforzamiento grandes. El presente experimento nos permitía evaluar esto debido a que en el procedimiento contábamos con dos componentes, la inmediatez de reforzamiento era la misma en ambos pero diferían en magnitud de reforzamiento. Lo que encontramos es que existe mayor descuento temporal en el componente con la mayor magnitud de reforzamiento, es decir existe interacción entre la magnitud y la demora. Esto coincide

con otros resultados reportados (Ong & White, 2004; Orduna *et al.*, 2013), además, Gaytán (2014) utilizó el programa múltiple concurrente encadenado en una tarea con ratas manteniendo la magnitud de reforzamiento constante en ambos componentes, pero variando la demora entre uno y otro, en esta manipulación se encontró mayor sensibilidad a la magnitud en el componente con demora larga, lo cual nos habla de interacción entre las características del reforzador, contrario a la independencia asumida por la Ley de Igualación Concatenada Generalizada.

El ver que la sensibilidad a la demora se ve afectada por la magnitud y viceversa, nos muestra la importancia de evaluar cómo se combinan las características de los reforzadores. Se han reportado diferencias en el descuento temporal entre especies, esto podría deberse a la presión evolutiva, puesto que el ambiente al que se enfrentan una especie y otra es completamente diferente. Podría ser que las presiones de este ambiente también influyan en la relación que mantienen las características de los reforzadores; para algunas especies en su ambiente natural podría ser fundamental la magnitud de los reforzadores o en otros casos la demora y esto influiría en qué característica será la determinante para asignar un valor y en qué tanto éste puede verse modificado.

Futuros experimentos deberían evaluar la importancia de estas relaciones entre las características de los reforzadores, cómo esto determina nuestra elección y las diferencias que existen entre una especie y otra. Resulta fundamental entender estos puntos dada la implicación teórica en los modelos de descuento temporal y en la revisión de la Ley de Igualación Generalizada; el objetivo final es dar cuenta de la elección, un fenómeno que es de suma importancia en nuestra vida diaria.

Los resultados de nuestra investigación no apoyan la validez de las REH como un modelo de TDAH dado que no presentan mayor sensibilidad a la demora al ser

comparadas con WKY y WIS. En cuanto a la hiperactividad, las REH difieren significativamente con las WKY, esto podría deberse a la baja actividad de las WKY, algo que ya ha sido sugerido anteriormente en la literatura y que en base a nuestros datos parece ser un grupo control no adecuado. Aunque no encontramos diferencias significativas en sensibilidad a la demora, y de hecho los datos reportados en la literatura no son concluyentes, debemos considerar que tampoco los sujetos humanos presentan conducta impulsiva todo el tiempo, el que este rasgo aparezca podría depender de las características de la situación y/o reforzador que se presenta, por tanto, podríamos considerar modelos animales para determinados rasgos o subtipos del trastorno, esto requiere un mayor análisis del modelo animal y de las características propias de los pacientes con TDAH.

## REFERENCIAS

- Adriani, W., Caprioli, A., Granstrem, O., Carli, M., y Laviola, G. (2003). The spontaneously hypertensive-rat as an animal model of ADHD: evidence for impulsive and non-impulsive subpopulations. *Neurosci Biobehav Rev*, 27(7), 639-651.
- Aguilar, V. D. (2012). *Elección, preferencias y la ley de igualación: una investigación sobre la interacción entre la demora al reforzador y la sensibilidad a la magnitud de reforzamiento*. Licenciatura, UNAM.
- Almasy, L., y Blangero, J. (2001). Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: Rationale and study design. *American Journal of Medical Genetics*, 105(1), 42-44.
- Alsop, B. (2007). Problems with spontaneously hypertensive rats (SHR) as a model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *J Neurosci Methods*, 162(1-2), 42-48.
- Archer, T., Danysz, W., Fredriksson, A., Jonsson, G., Luthman, J., Sundstrom, E., y Teiling, A. (1988). Neonatal 6-hydroxydopamine-induced dopamine depletions: motor activity and performance in maze learning. *Pharmacol Biochem Behav*, 31(2), 357-364.
- Aspide, R., Gironi Carnevale, U. A., Sergeant, J. A., y Sadile, A. G. (1998). Non-selective attention and nitric oxide in putative animal models of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Behavioural Brain Research*, 95(1), 123-133.
- Baum, W. M. (1974). 2 Types of Deviation from Matching Law - Bias and Undermatching. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 22(1), 231-242.
- Baum, W. M., y Rachlin, H. C. (1969). Choice as Time Allocation. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 12(6), 861-&.
- Berquin, P. C., Giedd, J. N., Jacobsen, L. K., Hamburger, S. D., Krain, A. L., Rapoport, J. L., y Castellanos, F. X. (1998). Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder - A morphometric MRI study. *Neurology*, 50(4), 1087-1093.



- Bidwell, L. C., Willcutt, E. G., DeFries, J. C., y Pennington, B. F. (2007). Testing for neuropsychological endophenotypes in siblings discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 62(9), 991-998.
- Biederman, J., Petty, C. R., Evans, M., Small, J., y Faraone, S. V. (2010). How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Res*, 177(3), 299-304.
- Bosse, R., Fumagalli, F., Jaber, M., Giros, B., Gainetdinov, R. R., Wetsel, W. C., Caron, M. G. (1997). Anterior pituitary hypoplasia and dwarfism in mice lacking the dopamine transporter. *Neuron*, 19(1), 127-138.
- Braun, J. M., Kahn, R. S., Froehlich, T., Auinger, P., y Lanphear, B. P. (2006). Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in US children. *Environmental Health Perspectives*, 114(12), 1904-1909.
- Bull, E., Reavill, C., Hagan, J. J., Overend, P., y Jones, D. N. (2000). Evaluation of the spontaneously hypertensive rat as a model of attention deficit hyperactivity disorder: acquisition and performance of the DRL-60s test. *Behavioural Brain Research*, 109(1), 27-35.
- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Eckburg, P., Marsh, W. L., Vaituzis, A. C., Kaysen, D., Rapoport, J. L. (1994). Quantitative Morphology of the Caudate-Nucleus in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 151(12), 1791-1796.
- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Vaituzis, A. C., Dickstein, D. P., Rapoport, J. L. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53(7), 607-616.
- Catania, A. (1992). *Learning* (3rd ed.). New York: Prentice Hall.
- Catania, A. C., Sagvolden, T., y Keller, K. J. (1988). Reinforcement schedules: Retroactive and proactive effects of reinforcers inserted into fixed-interval performances. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 49(1), 49-73.
- Conger, R., y Killeen, P. R. (1974). Use of concurrent operants in small group research: A demonstration. *Pacific Sociological Review*, 17, 399-416.
- Cook, E. H., Jr., Stein, M. A., Krasowski, M. D., Cox, N. J., Olkon, D. M., Kieffer, J. E., y Leventhal, B. L. (1995). Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet*, 56(4), 993-998.

- Chronister, R. B., Palmer, G. C., y Gerbrandt, L. (1980). Alteration in adenylate cyclase response to aminergic stimulation following neonatal x-irradiation. *Brain Res Bull*, 5(6), 649-651.
- Chung, S. H., y Herrnstein, R. J. (1967). Choice and delay of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 10(1), 67-74.
- Daruna, J. H., y Barnes, P. A. (1993). A neurodevelopmental view of impulsivity. In J. L. J. W. G. McCown, & M. B. Shure (Ed.), *The impulsive client: Theory, research, and treatment*. (pp. 23-37). Washington, DC: American Psychological Association.
- Davison, M., y Jenkins, P. E. (1985). Stimulus Discriminability, Contingency Discriminability, and Schedule Performance. *Animal Learning & Behavior*, 13(1), 77-84.
- Decker, M. J., Hue, G. E., Caudle, W. M., Miller, G. W., Keating, G. L., y Rye, D. B. (2003). Episodic neonatal hypoxia evokes executive dysfunction and regionally specific alterations in markers of dopamine signaling. *Neuroscience*, 117(2), 417-425.
- Delamater, A. R., y Oakeshott, S. (2007). Learning about multiple attributes of reward in Pavlovian conditioning. *Reward and Decision Making in Corticobasal Ganglia Networks*, 1104, 1-20.
- Dell'Anna, M. E., Calzolari, S., Molinari, M., Iuvone, L., y Calimici, R. (1991). Neonatal anoxia induces transitory hyperactivity, permanent spatial memory deficits and CA1 cell density reduction in developing rats. *Behavioural Brain Research*, 45(2), 125-134.
- Di Chiara, G., y Imperanto, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats.
- Diaz-Granados, J. L., Greene, P. L., y Amsel, A. (1994). Selective activity enhancement and persistence in weanling rats after hippocampal X-irradiation in infancy: possible relevance for ADHD. *Behav Neural Biol*, 61(3), 251-259.
- Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)*, 146(4), 348-361.
- Fan, X., Bruno, K. J., y Hess, E. J. (2012). Rodent models of ADHD. *Curr Top Behav Neurosci*, 9, 273-300.

- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., y Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1313-1323.
- Filipek, P. A., SemrudClikeman, M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Kennedy, D. N., y Biederman, J. (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*, 48(3), 589-601.
- Fischer, M., Barkley, R. A., Smallish, L., y Fletcher, K. (2007). Hyperactive children as young adults: driving abilities, safe driving behavior, and adverse driving outcomes. *Accid Anal Prev*, 39(1), 94-105.
- Fox, A. T., Hand, D. J., y Reilly, M. P. (2008). Impulsive choice in a rodent model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*, 187(1), 146-152.
- Gainetdinov, R. R., y Caron, M. G. (2001). Genetics of childhood disorders: XXIV. ADHD, part 8: hyperdopaminergic mice as an animal model of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(3), 380-382.
- Gainetdinov, R. R., Jones, S. R., Fumagalli, F., Wightman, R. M., y Caron, M. G. (1998). Re-evaluation of the role of the dopamine transporter in dopamine system homeostasis. *Brain Res Brain Res Rev*, 26(2-3), 148-153.
- Gainetdinov, R. R., Wetsel, W. C., Jones, S. R., Levin, E. D., Jaber, M., y Caron, M. G. (1999). Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*, 283(5400), 397-401.
- Garcia, A., y Kirkpatrick, K. (2013). Impulsive choice behavior in four strains of rats: evaluation of possible models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res*, 238, 10-22.
- Gaytán, M. (2014). *Sensibilidad a la magnitud del reforzador en un modelo animal de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad*. Licenciatura, UNAM, México.
- Gazzara, R. A., y Altman, J. (1981). Early postnatal x-irradiation of the hippocampus and discrimination learning in adult rats. *J Comp Physiol Psychol*, 95(3), 484-495.
- Giros, B., Jaber, M., Jones, S. R., Wightman, R. M., y Caron, M. G. (1996). Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, 379(6566), 606-612.

- Gonzalez-Lima, F., y Sadile, A. G. (2000). Network operations revealed by brain metabolic mapping in a genetic model of hyperactivity and attention deficit: the naples high- and low-excitability rats. *Neurosci Biobehav Rev*, 24(1), 157-160.
- Grace, R. C. (1999). The Matching Law and amount-dependent exponential discounting as accounts of self-control choice. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 71(1), 27-44.
- Gramatte, T., y Schmidt, J. (1986). The effect of early postnatal hypoxia on the development of locomotor activity in rats. *Biomed Biochim Acta*, 45(4), 523-529.
- Gray, J. A., Feldon, J., Rawlins, J. N. P., Smith, A. D., y Hemsley, D. R. (1991). The Neuropsychology of Schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences*, 14(1), 1-19.
- Green, L., y Myerson, J. (1993). Alternative frameworks for the analysis of self control. *Behavior and Philosophy*, 21, 37-47.
- Green, L., y Myerson, J. (1996). Exponential versus hyperbolic discounting of delayed outcomes: Risk and waiting time. *American Zoologist*, 36(4), 496-505.
- Green, L., Myerson, J., y McFadden, E. (1997). Rate of temporal discounting decreases with amount of reward. *Mem Cognit*, 25(5), 715-723.
- Herrnstein, R. J. (1961). Relative and absolute strength of response as a function of frequency of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 4, 267-272.
- Herrnstein, R. J. (1970). On the law of effect. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 13(2), 243-266.
- Hess, E. J., Collins, K. A., y Wilson, M. C. (1996). Mouse model of hyperkinesis implicates SNAP-25 in behavioral regulation. *J Neurosci*, 16(9), 3104-3111.
- Hess, E. J., Jinnah, H. A., Kozak, C. A., y Wilson, M. C. (1992). Spontaneous locomotor hyperactivity in a mouse mutant with a deletion including the Snap gene on chromosome 2. *J Neurosci*, 12(7), 2865-2874.
- Heyser, C. J., Wilson, M. C., y Gold, L. H. (1995). Coloboma hyperactive mutant exhibits delayed neurobehavioral developmental milestones. *Brain Res Dev Brain Res*, 89(2), 264-269.
- Highfield, D. A., Hu, D., y Amsel, A. (1998). Alleviation of x-irradiation-based deficit in memory-based learning by D-amphetamine: suggestions for attention deficit-hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(10), 5785-5788.

- Hill, D. E., Yeo, R. A., Campbell, R. A., Hart, B., Vigil, J., y Brooks, W. (2003). Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuropsychology*, *17*(3), 496-506.
- Johansen, E. B., Aase, H., Meyer, A., y Sagvolden, T. (2002). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) behaviour explained by dysfunctioning reinforcement and extinction processes. *Behavioural Brain Research*, *130*(1-2), 37-45.
- Jones, M. D., y Hess, E. J. (2003). Norepinephrine regulates locomotor hyperactivity in the mouse mutant coloboma. *Pharmacol Biochem Behav*, *75*(1), 209-216.
- Jones, M. D., Williams, M. E., y Hess, E. J. (2001). Abnormal presynaptic catecholamine regulation in a hyperactive SNAP-25-deficient mouse mutant. *Pharmacol Biochem Behav*, *68*(4), 669-676.
- Jones, S. R., Gainetdinov, R. R., Wightman, R. M., y Caron, M. G. (1998). Mechanisms of amphetamine action revealed in mice lacking the dopamine transporter. *J Neurosci*, *18*(6), 1979-1986.
- Kavelaars, A., Cobelens, P. M., Teunis, M. A., y Heijnen, C. J. (2005). Changes in innate and acquired immune responses in mice with targeted deletion of the dopamine transporter gene. *J Neuroimmunol*, *161*(1-2), 162-168.
- Killeen, P. R. (1999). Modeling modeling. *J Exp Anal Behav*, *71*(2), 275-280; discussion 293-301.
- Kohlert, J. G., y Bloch, G. J. (1993). A rat model for attention deficit-hyperactivity disorder. *Physiol Behav*, *53*(6), 1215-1218.
- Krajnc, D., Wemlinger, T. A., Neff, N. H., y Hadjiconstantinou, M. (1994). Neonatal hypoxia: early neurotransmitter responses and the consequences of treatment with GM1 ganglioside. *J Pharmacol Exp Ther*, *271*(3), 1299-1305.
- Logue, A. W. (1988). Research on Self-Control - an Integrating Framework. *Behavioral and Brain Sciences*, *11*(4), 665-678.
- Logue, A. W. (1998). Laboratory research of self-control: applications to administration. *Review of General Psychology*, *2*(2), 221-238.
- Luman, M., Oosterlaan, J., y Sergeant, J. A. (2005). The impact of reinforcement contingencies on AD/HD: a review and theoretical appraisal. *Clin Psychol Rev*, *25*(2), 183-213.

- Luthman, J., Fredriksson, A., Lewander, T., Jonsson, G., y Archer, T. (1989). Effects of D-Amphetamine and Methylphenidate on Hyperactivity Produced by Neonatal 6-Hydroxydopamine Treatment. *Psychopharmacology*, 99(4), 550-557.
- Malkesman, O., Braw, Y., Zagoory-Sharon, O., Golan, O., Lavi-Avnon, Y., Schroeder, M., Weller, A. (2005). Reward and anxiety in genetic animal models of childhood depression. *Behavioural Brain Research*, 164(1), 1-10.
- Mazur, G. J., Wood-Isenberg, G., Watterson, E., y Sanabria, F. (2014). Detrimental effects of acute nicotine on the response-withholding performance of spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 231(12), 2471-2482.
- Mazur, J. (1998). *Learning and Behavior*. New Jersey: Prentice Hall.
- Mazur, J. E. (1984). Tests of an Equivalence Rule for Fixed and Variable Reinforcer Delays. *Journal of Experimental Psychology-Animal Behavior Processes*, 10(4), 426-436.
- Mazur, J. E. (2000). Two- versus three-alternative concurrent-chain schedules: A test of three models. *Journal of Experimental Psychology-Animal Behavior Processes*, 26(3), 286-293.
- Mick, E., Biederman, J., y Faraone, S. (2002). Risk of attention-deficit/hyperactivity disorder associated with low birth weight and maternal substance use during pregnancy. *American Journal of Epidemiology*, 155(11), s88-s88.
- Moore, B. R. (2004). The evolution of learning. *Biological Reviews*, 79(2), 301-335.
- Moran-Gates, T., Zhang, K., Baldessarini, R. J., y Tarazi, F. I. (2005). Atomoxetine blocks motor hyperactivity in neonatal 6-hydroxydopamine-lesioned rats: implications for treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 8(3), 439-444.
- Mostofsky, S. H., Cooper, K. L., Kates, W. R., Denckla, M. B., y Kaufmann, W. E. (2002). Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 52(8), 785-794.
- Mostofsky, S. H., Reiss, A. L., Lockhart, P., y Denckla, M. B. (1998). Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology*, 13(9), 434-439.
- Nigg, J. (2010). Attention-deficit/hyperactivity disorder: endophenotypes, structure, and etiological pathways. *Current Directions in Psychological Science*, 1(19), 24-29.

- Nigg, J., Nikolas, M., y Burt, S. A. (2010). Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 49*(9), 863-873.
- Nigg, J. T., Knottnerus, G. M., Martel, M. M., Nikolas, M., Cavanagh, K., Karmaus, W., y Rappley, M. D. (2008). Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biol Psychiatry, 63*(3), 325-331.
- Nijmeijer, J. S., Minderaa, R. B., Buitelaar, J. K., Mulligan, A., Hartman, C. A., y Hoekstra, P. J. (2008). Attention-deficit/hyperactivity disorder and social dysfunctioning. *Clin Psychol Rev, 28*(4), 692-708.
- Ong, E. L., y White, K. G. (2004). Amount-dependent temporal discounting? *Behav Processes, 66*(3), 201-212.
- Orduna, V., Garcia, A., y Hong, E. (2010). Choice behavior in spontaneously hypertensive rats: variable vs. fixed schedules of reinforcement. *Behav Processes, 84*(1), 465-469.
- Orduna, V., Valencia-Torres, L., y Bouzas, A. (2009). DRL performance of spontaneously hypertensive rats: dissociation of timing and inhibition of responses. *Behav Brain Res, 201*(1), 158-165.
- Orduna, V., Valencia-Torres, L., Cruz, G., y Bouzas, A. (2013). Sensitivity to delay is affected by magnitude of reinforcement in rats. *Behav Processes, 98*, 18-24.
- Pliszka, S. R., Liotti, M., y Woldorff, M. G. (2000). Inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biol Psychiatry, 48*(3), 238-246.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., y Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry, 164*(6), 942-948.
- Purvis, K. L., y Tannock, R. (2000). Phonological processing, not inhibitory control, differentiates ADHD and reading disability. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 39*(4), 485-494.
- Rachlin, H. (1995). Behavioral economics without anomalies. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 64*(3), 397-404.

- Raff, H., Jacobson, L., y Cullinan, W. E. (2003). Elevated corticosterone and inhibition of ACTH responses to CRH and ether in the neonatal rat: effect of hypoxia from birth. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 285(5), R1224-1230.
- Robbins, T. W., y Everitt, B. J. (1996). Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(2), 228-236.
- Row, B. W., Kheirandish, L., Neville, J. J., y Gozal, D. (2002). Impaired spatial learning and hyperactivity in developing rats exposed to intermittent hypoxia. *Pediatric Research*, 52(3), 449-453.
- Rubia, K., Smith, A., y Taylor, E. (2007). Performance of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on a test battery of impulsiveness. *Child Neuropsychol*, 13(3), 276-304.
- Russell, V. A., Sagvolden, T., y Johansen, E. B. (2005). Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behavioral and Brain Functions*, 1, 9.
- Sadile, A. G., Lamberti, C., Siegfried, B., y Welzl, H. (1993). Circadian activity, nociceptive thresholds, nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic activity in the Naples High- and Low-Excitability rat lines. *Behavioural Brain Research*, 55(1), 17-27.
- Sagvolden, T. (2000). Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24(1), 31-39.
- Sagvolden, T., Aase, H., Zeiner, P., y Berger, D. (1998). Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research*, 94(1), 61-71.
- Sagvolden, T., y Johansen, E. B. (2012). Rat models of ADHD. *Curr Top Behav Neurosci*, 9, 301-315.
- Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H., y Russell, V. A. (2005). A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behavioral and Brain Sciences*, 28(3), 397-419; discussion 419-368.
- Sagvolden, T., y Sergeant, J. A. (1998). Attention deficit/hyperactivity disorder--from brain dysfunctions to behaviour. *Behavioural Brain Research*, 94(1), 1-10.



- Sagvolden, T., Slatta, K., y Arntzen, E. (1988). Low-Doses of Methylphenidate (Ritalin) May Alter the Delay-of-Reinforcement Gradient. *Psychopharmacology*, 95(3), 303-312.
- Sanabria, F., y Killeen, P. R. (2008). Evidence for impulsivity in the Spontaneously Hypertensive Rat drawn from complementary response-withholding tasks. *Behavioral and Brain Functions*, 4, 7.
- Scheres, A., Dijkstra, M., Ainslie, E., Balkan, J., Reynolds, B., Sonuga-Barke, E., y Castellanos, F. X. (2006). Temporal and probabilistic discounting of rewards in children and adolescents: effects of age and ADHD symptoms. *Neuropsychologia*, 44(11), 2092-2103.
- Schultz, W. (1997). Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 191-197.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80(1), 1-27.
- Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36(2), 241-263.
- Schultz, W., Dayan, P., y Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306), 1593-1599.
- Shaywitz, B. A., Klopper, J. H., y Gordon, J. W. (1978). Methylphenidate in 6-hydroxydopamine-treated developing rat pups. Effects on activity and maze performance. *Arch Neurol*, 35(7), 463-469.
- Shaywitz, B. A., Yager, R. D., y Klopper, J. H. (1976). Selective brain dopamine depletion in developing rats: an experimental model of minimal brain dysfunction. *Science*, 191(4224), 305-308.
- Shimomura, C., y Ohta, H. (1988). Behavioral abnormalities and seizure susceptibility in rat after neonatal anoxia. *Brain Dev*, 10(3), 160-163.
- Silverstein, F. S., Buchanan, K., y Johnston, M. V. (1986). Perinatal hypoxia-ischemia disrupts striatal high-affinity [3H]glutamate uptake into synaptosomes. *Journal of Neurochemistry*, 47(5), 1614-1619.
- Solanto, M. V., Abikoff, H., Sonuga-Barke, E., Schachar, R., Logan, G. D., Wigal, T., . . . Turkel, E. (2001). The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *J Abnorm Child Psychol*, 29(3), 215-228.

- Sonuga-Barke, E. J. S. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD - a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioural Brain Research*, 130(1-2), 29-36.
- Speiser, Z., Korczyn, A. D., Teplitzky, I., y Gitter, S. (1983). Hyperactivity in rats following postnatal anoxia. *Behavioural Brain Research*, 7(3), 379-382.
- Taylor, E. (1998). Clinical foundations of hyperactivity research. *Behavioural Brain Research*, 94(1), 11-24.
- Teicher, M. H., Ito, Y., Glod, C. A., y Barber, N. I. (1996). Objective measurement of hyperactivity and attentional problems in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(3), 334-342.
- Toplak, M. E., Dockstader, C., y Tannock, R. (2006). Temporal information processing in ADHD: findings to date and new methods. *J Neurosci Methods*, 151(1), 15-29.
- van den Bergh, F. S., Bloemarts, E., Chan, J. S. W., Groenink, L., Olivier, B., y Oosting, R. S. (2006). Spontaneously hypertensive rats do not predict symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 83(3), 380-390.
- van der Kooij, M. A., y Glennon, J. C. (2007). Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31(4), 597-618.
- Viggiano, D., Vallone, D., Ruocco, L. A., y Sadile, A. G. (2003). Behavioural, pharmacological, morpho-functional molecular studies reveal a hyperfunctioning mesocortical dopamine system in an animal model of attention deficit and hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 27(7), 683-689.
- Vogel, G. (1997). Neurodevelopment - Cocaine wreaks subtle damage on developing brains. *Science*, 278(5335), 38-39.
- Weissman, M. M., Warner, V., Wickramaratne, P. J., y Kandel, D. B. (1999). Maternal smoking during pregnancy and psychopathology in offspring followed to adulthood. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38(7), 892-899.
- Willner, P. (1986). Validation criteria for animal models of human mental disorders: learned helplessness as a paradigm case. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 10(6), 677-690.

- Winstanley, C. A., Eagle, D. M., y Robbins, T. W. (2006). Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: Translation between clinical and preclinical studies. *Clinical Psychology Review*, .26(4), pp.
- Yeo, R. A., Hill, D. E., Campbell, R. A., Vigil, J., Petropoulos, H., Hart, B., Brooks, W. M. (2003). Proton magnetic resonance spectroscopy investigation of the right frontal lobe in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42(3), 303-310.
- Zhang, K., Tarazi, F. I., y Baldessarini, R. J. (2001). Role of dopamine D(4) receptors in motor hyperactivity induced by neonatal 6-hydroxydopamine lesions in rats. *Neuropsychopharmacology*, 25(5), 624-632.