

# POLIDIPSIA INDUCIDA POR PROGRAMA: III MECANISMOS NEUROENDOCRINOS<sup>1</sup>

PILAR FLORES\* Y RICARDO PELLÓN\*\*

\*Universidad de Almería

\*\*Universidad Nacional de Educación a Distancia (Madrid)

## Resumen

El objetivo de este artículo es ofrecer una revisión de los estudios que han analizado las bases anatómicas y fisiológicas de la polidipsia inducida por programa. El total de estos trabajos se agrupa en dos amplios apartados. El primero recoge todas aquellas investigaciones que tratan de buscar los sustratos neurales de la bebida inducida, y el segundo implica al eje pituitario-adrenal en la adquisición y mantenimiento de dicha conducta de ingestión polidíptica. El hipotálamo fue la primera estructura postulada como base neural de la polidipsia inducida por programa, pero fue rápidamente descartada como tal debido a la fuerte implicación de esta estructura en la regulación de la sed. Posteriormente, el descubrimiento de las lesiones con neurotoxinas trajo consigo la posibilidad de lesionar vías específicas. Se encontró que la vía dopaminérgica mesolímbica está implicada en el desarrollo de la polidipsia inducida por programa, pero no afecta a la bebida de carácter regulatorio. Una de las explicaciones de carácter más adaptativo para las conductas inducidas ha sido la que postula que las conductas adjuntivas tienen la función de reducir el estrés (medido a través del nivel de glucocorticoides en sangre) producido por los programas de liberación intermitente de comida en animales hambrientos. Sin embargo, esta hipótesis es cuanto menos controvertida. Parece que varios sistemas, entre ellos el dopaminérgico, el serotoninérgico y el endocrino regulan las conductas adjuntivas, aunque la manera en que lo hacen no haya sido aun claramente establecida.

**Palabras clave:** Polidipsia inducida por programa, sistema dopaminérgico, sistema serotoninérgico, eje pituitario-adrenal.

## Abstract

This article reviews the studies that have addressed the anatomical and physiological basis of schedule-induced polydipsia. The studies are presented in two major sections. First, research aimed to look for the neural substrates of adjunctive drinking, and second, the involvement of the pituitary-adrenal axis in the acquisition and maintenance of adjunctive drinking. The hypothalamus was first postulated as the neural substrate of schedule-induced polydipsia, but its contribution was soon rejected given its implication in thirst regulation. The implementation of lesion techniques with neurotoxins brought the possibility to affect specific neural pathways. The mesolimbic dopamine pathway has been involved in the development of schedule-induced polydipsia, but not on regulatory drinking. Alternatively, adjunctive behaviour can serve the function of reducing the stress produced by intermittent schedules of food reinforcement. This implies changes in the levels of glucocorticoids, but the evidence is at least controversial. It seems as if various systems, dopaminergic, serotonergic and endocrine, are involved in the regulation of adjunctive behaviour, but it is still to be elucidated the specific manner in which they are involved and interrelated.

**Key words:** Schedule-induced polydipsia, dopaminergic system, serotonergic system, pituitary-adrenal axis

<sup>1</sup> Financiado por el proyecto PS95-0091(MEC:DGES)

## 1.- Definición de polidipsia inducida por programa

Cuando una rata es privada de comida y sometida a un programa de reforzamiento intermitente, si se le facilita a la vez agua, el animal bebe grandes cantidades de líquido concurrentemente con su ejecución en el programa de reforzamiento. A esta conducta se le ha denominado polidipsia inducida por programa (Falk, 1961). Este comportamiento no parece obedecer a ningún tipo de regulación fisiológica de líquidos, y se ha propuesto como prototipo de una serie de conductas inducidas, también denominadas conductas adjuntivas, cuyo patrón característico es aparecer al principio del intervalo entre reforzamientos, justo tras la aparición del reforzador, producirse a una tasa significativamente mayor que en línea base, y presentar una curva de U invertida a medida que se incrementa el intervalo entre reforzamientos (Falk, 1971). Para que este tipo de conductas se produzcan sólo son necesarias dos condiciones: que los animales estén privados de comida y que la comida se presente de forma intermitente (Falk, 1969).

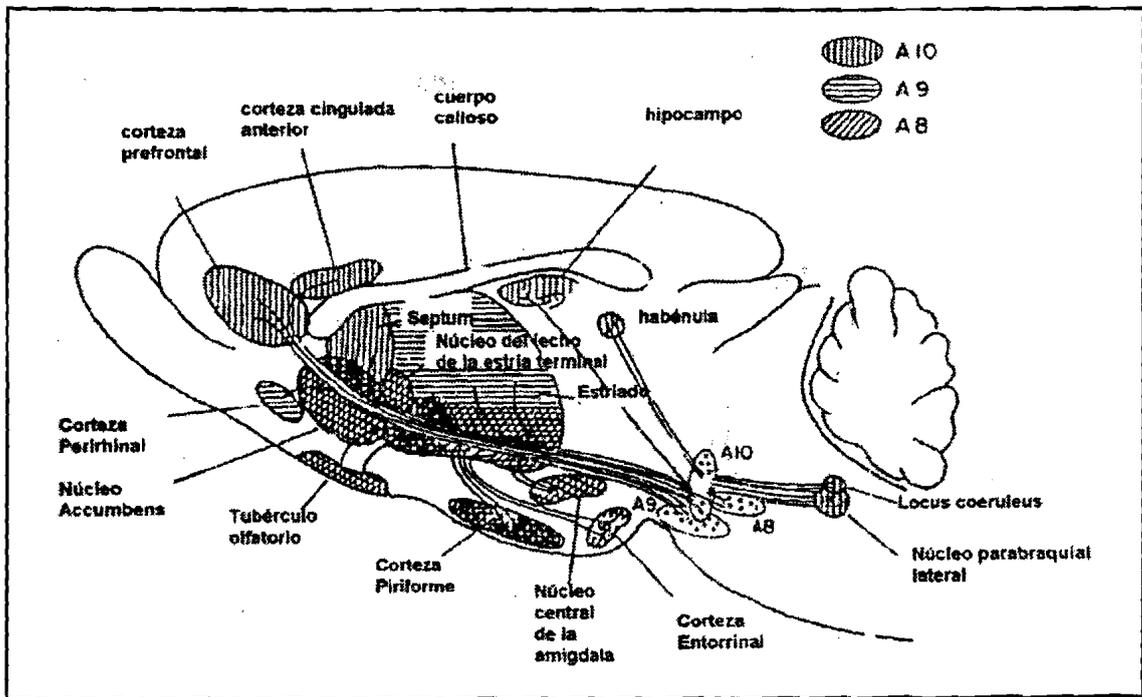
Las conductas adjuntivas han sido y continúan siendo un problema para la psicología del aprendizaje, ya que aunque parecen ser conductas susceptibles de ser modificadas por sus consecuencias, dichas consecuencias no han logrado ser descritas con claridad (Pellón, Flores y Blackman, 1998). Además de los trabajos que han intentado conocer la naturaleza de las conductas inducidas desde una perspectiva conductual, sobre los cuales se pueden consultar las revisiones en español de Pellón (1990, 1992) existen otra serie de trabajos donde se intenta determinar los mecanismos neurales y endocrinos que subyacen a este tipo de conductas. Estos tratan de complementar los trabajos conductuales y son de los que nos vamos ocupar a continuación.

## 2.- Mecanismos neurales de la polidipsia inducida por programa

Pocos estudios han investigado los efectos de una manipulación neural determinada sobre el total de las conductas que ocurren durante los programas de presentación periódica de comida. Sin embargo, afortunadamente gran parte de estos trabajos han tenido como objetivo el estudio de las conductas adjuntivas, especialmente de la polidipsia inducida por programa. Los primeros trabajos sobre los mecanismos neurales de la polidipsia inducida por programa se centraron en el papel del hipotálamo ventromedial (Kulkosky, Moe, Woods y Riley, 1975) y lateral (Wayner, Loullis y Barone, 1977). Las lesiones electrolíticas del hipotálamo ventromedial impiden la adquisición de bebida inducida, y las lesiones bilaterales del hipotálamo lateral reducen drásticamente la polidipsia inducida por programa y la presión operante de la palanca. Sin embargo, existen abundantes datos experimentales que demuestran que el hipotálamo es una de las estructuras neurales implicadas en la regulación del consumo de comida y bebida (Kupfermann, 1991), lo que pone en entredicho la especificidad de los efectos de la lesión de esta estructura sobre la polidipsia inducida por programa.

La investigación más reciente implica en la génesis y mantenimiento de la polidipsia inducida por programa a una proyección dopaminérgica denominada sistema mesolímbico (Haz A10). Esta proyección tiene su origen en el área tegmental ventral e inerva estructuras límbicas tales como el núcleo accumbens, el septum, la amígdala y el tubérculo olfatorio, entre otras (véase la Figura 1). Los diversos estudios farmacológicos han demostrado que los agonistas dopaminérgicos afectan a la polidipsia inducida por programa a dosis que no alteran otro tipo de conductas. La administración periférica de agonistas dopaminérgicos, tales como apomorfina (Snodgrass y Allen, 1987) y d-anfetamina (Flores y Pellón, 1995; Pellón, Mas y Blackman 1992; Robbins, Roberts y Koob, 1983; Sanger, 1977; Wayner, Greenberg y Trowbridge, 1973; Williams y White, 1984) reducen la polidipsia inducida por programa a dosis que no alteran las tasas

de conducta operante ni la bebida regulatoria en sujetos no privados. La vía neural responsable de estos efectos resulta aún desconocida, pero se ha investigado ampliamente la proyección dopaminérgica mesolímbica, en concreto el núcleo accumbens y el córtex prefrontal. Así, empiezan a aparecer estudios de lesiones de distintas áreas dopaminérgicas.



**Figura 1.- Sistema dopaminérgico mesotelencefálico. La proyección dopaminérgica implicada en la génesis y el mantenimiento de la polidipsia inducida por programa es el sistema mesolímbico, también denominado Haz A10. Adaptado de Chen (1993)**

Robbins y Koob (1980) destruyeron las terminales dopaminérgicas del núcleo accumbens-septum y del turbéculo olfatorio mediante inyecciones bilaterales de 6-hidroxidopamina (6-OHDA, un neurotóxico) en la región del núcleo accumbens-septum. Las ratas de control recibieron inyecciones de vehículo (0.2% de ácido ascórbico en 0.9 % de salino). Tras 10 días de sesiones experimentales de adquisición de polidipsia inducida por programa, las ratas de control llegaron a beber una media de 9 ml por sesión (30 min), mientras que las ratas lesionadas no pasaron de, aproximadamente, 2 ml de agua por sesión. Se puede afirmar entonces, que las

lesiones con 6-OHDA en la región del núcleo accumbens-septum impidieron la adquisición de polidipsia inducida por programa, sin embargo, no alteraron la bebida inducida por la privación de agua durante 23 h. Los autores concluyen que la reducción de la bebida adjuntiva no puede ser explicada por un déficit en la bebida consumatoria, pero sí correlaciona con una reducción en la activación motivacional, medida a través de la actividad locomotora y de los cambios en el tiempo asignado a las diferentes conductas que ocurren en un programa de presentación intermitente de comida.

Wallace, Singer, Finlay y Gibson (1983) encontraron resultados parecidos en una serie de cuatro experimentos donde fueron exploradas las relaciones entre las lesiones con 6-OHDA del núcleo accumbens-septum, las conductas inducidas por programa y los niveles de corticosterona en plasma. Los datos de su primer experimento mostraron una disminución significativa en la ingestión de agua de las ratas lesionadas, comparada con la ingestión de agua de las ratas de control y de las no operadas, mientras que la ingestión de agua en las jaulas-hogar fue la misma para los tres grupos de ratas. En el segundo experimento se observaron reducciones similares en la actividad inducida por programa cuando se comparó el grupo de ratas experimentales lesionadas con el grupo de ratas de control con lesión simulada. Los datos del tercer experimento mostraron la existencia de incrementos significativos en los niveles de corticosterona de las ratas que pasaron por un programa de reforzamiento intermitente con comida al compararlas con las ratas que no fueron sometidas a dicha programación. Por último, en un cuarto experimento Wallace y cols. (1983) demostraron que las lesiones con 6-OHDA del núcleo accumbens-septum eliminaron el incremento de los niveles de corticosterona en las ratas sometidas a un programa de reforzamiento intermitente con comida. Estos resultados confirman los encontrados por Robbins y Koob (1980), y muestran que la interrelación de las vías dopaminérgicas del núcleo accumbens-septum con los cambios en los niveles plasmáticos de corticosterona es una aproximación más completa a los sustratos neurales de la conducta adjuntiva. Este aspecto será abordado con mayor amplitud en el siguiente apartado de la presente revisión.

En la misma línea Mittleman y Valenstein (1986) investigaron el efecto de las lesiones unilaterales de la sustancia negra sobre la polidipsia inducida por programa. La sustancia negra es el lugar de donde parte el sistema nigroestriado (Haz A9 de la Figura 1), otro de los sistemas que utilizan dopamina como neurotransmisor y que está implicado en la producción de estereotipias inducidas por estimulantes, y su degeneración es la responsable del parkinson. Los resultados demostraron que las lesiones unilaterales de la sustancia negra con 6-OHDA reducen significativamente la polidipsia inducida por programa, y la reducen independientemente de que el hemisferio lesionado sea el dominante o el no dominante (la determinación del estriado dominante se realiza mediante una prueba de rotación inducida por anfetamina, el hemisferio contralateral a la dirección preferida se asigna como dominante). También estos autores apuestan por la hipótesis que la lesión de este sistema reduce el nivel o la duración de la activación inducida por la presentación intermitente de comida.

Taghzouti, Simon, Tazi, Dantzer y LeMoal (1985) investigaron el efecto de las lesiones de las terminales dopaminérgicas del septum lateral por 6-OHDA sobre la adquisición de polidipsia inducida por programa. Los resultados indicaron que los animales lesionados en el septum lateral mostraron un incremento significativo en la ingestión de agua, durante la adquisición de polidipsia inducida por un programa de liberación intermitente de comida. Experimentos adicionales realizados con estos animales mostraron que las lesiones no tuvieron efecto, sin embargo, en la bebida espontánea, en la cantidad de bebida después de 24 h de privación de agua o comida, en la ingestión de agua tras una inyección de suero salino hipertónico, en la conducta de comer con y sin privación de agua y en la actividad locomotora espontánea. Los autores afirman que el incremento en la ingestión de agua tras las lesiones dopaminérgicas del septum lateral puede

ser el resultado de un incremento de la activación conductual debida a la hipersensibilidad a una situación conflictiva o aversiva, ya que la inervación dopaminérgica del septum lateral media el control de las situaciones aversivas o estresantes. Estos resultados, lejos de contradecir los expuestos sobre la implicación del sistema dopaminérgico, los avalan, demostrando que el sistema dopaminérgico mesolímbico puede mediar tanto la motivación positiva como la motivación negativa (Salamone, Cousins y Snyder, 1997). Sin embargo, nos crea un conflicto para explicar qué mantiene la polidipsia inducida por programa ya que los estudios de Robbins y Koob (1980) y el de Wallace y cols. (1983) apoyarían la hipótesis de que la polidipsia es fruto de una activación motivacional positiva relacionada con la aparición periódica de la comida, mientras que el estudio de Taghzouti y cols. (1985) mantendría la posibilidad de que la polidipsia fuera debida a la activación motivacional negativa producida por una situación aversiva como lo puede ser para una rata hambrienta la presentación periódica de comida.

También se ha investigado el papel del córtex prefrontal en la polidipsia inducida por programa. El córtex prefrontal medial recibe aferencias dopaminérgicas del área tegmental ventral y envía proyecciones excitatorias al núcleo accumbens-septum y al área tegmental ventral. Christie, Beart, Louis, Gibson, Singer y Pappasava (1986) investigaron el papel del córtex prefrontal medial en la adquisición de bebida inducida por programa destruyendo las terminales dopaminérgicas con 6-OHDA y lesionando el córtex prefrontal medial con N-metil-D-aspartato (NMDA, una excitotoxina). El consumo de agua inducido por programa, determinado a lo largo de 11 días consecutivos durante 1 h diaria de sesiones experimentales, no fue significativamente distinto en ninguno de los tres grupos: control, lesión con 6-OHDA y lesión con NMDA. Así pues, estos resultados sugieren que la proyección dopaminérgica mesocortical y las proyecciones recíprocas desde el córtex prefrontal medio al núcleo accumbens y al área tegmental ventral, no son esenciales para la adquisición de bebida inducida por programa. Además, estos resultados son consistentes con los datos que sugieren que las neuronas dopaminérgicas que proyectan desde el área tegmental ventral al núcleo accumbens-septum, son distintas a las que proyectan desde el área tegmental ventral al córtex prefrontal medial, tanto anatómicamente como funcionalmente (Bannon y Roth, 1983). No obstante, este resultado es cuanto menos controvertido ya que Jones, Hooks, Juncos y Justice (1994) utilizando la administración de cocaína intracerebral confirman la implicación del córtex prefrontal medial en la polidipsia inducida por programa. Sus resultados demuestran que la administración de cocaína en el núcleo accumbens y en el córtex prefrontal medial reducen la polidipsia inducida por programa de forma dependiente de la dosis, y la magnitud de este efecto es igual para las dos regiones. Pero mientras que la administración de cocaína en el córtex prefrontal medial no afectó a la actividad locomotora, la administración de esta sustancia en el núcleo accumbens sí que incrementó dicha actividad. De lo que parece deducirse que la reducción de la polidipsia inducida por programa por la administración de cocaína en el córtex prefrontal medial parece específica, mientras que la reducción de bebida inducida por la administración de cocaína en el núcleo accumbens puede ser mediada por el incremento en la actividad locomotora.

Mittleman, Whishaw, Jones, Koch y Robbins (1990) realizaron un experimento que puede considerarse una síntesis de los principales resultados encontrados sobre las estructuras neurales implicadas en las conductas inducidas. Este experimento es un intento de validar, estableciendo sus bases neurales, el esquema propuesto por Staddon (1977) acerca de que las conductas que ocurren en los intervalos entre reforzamientos pueden ser subdivididas en tres categorías: de intermedio, facultativas y terminales (véase Pellón, 1990). Para ello se midieron las siguientes conductas: la ocurrencia de lametones (de intermedio), la actividad locomotora (facultativa), las entradas en el comedero (presión de la portezuela que cubre el comedero) y la presión no reforzada de una palanca (ambas conductas terminales), todas ellas generadas por un programa

de presentación periódica e intermitente de comida tiempo fijo 60 s. (TF 60 s). El desarrollo de estos patrones de comportamiento fue medido durante 20 días en diferentes grupos de ratas que recibieron: aspiraciones del hipocampo, pequeñas lesiones del córtex parietal (grupo control de la lesión del hipocampo), decorticación, o lesiones con 6-OHDA del núcleo accumbens y del núcleo caudado, y un grupo de control no operado. Los resultados del experimento justifican el valor heurístico de la división del intervalo entre reforzadores en tres porciones: de intermedio, facultativa y terminal, y parece que los patrones conductuales generados durante la liberación intermitente de comida dependen para su expresión de un gran número de sistemas neurales.

Las conductas adjuntivas mostraron cambios debidos a dos sistemas neurales. En primer lugar, las ratas decorticadas y lesionadas en el núcleo caudado mostraron cambios en la tasa de lametones y en el consumo de líquido que parecían reflejar problemas motores. Las ratas decorticadas mostraron reducciones en el consumo de agua, a pesar de que la tasa de lametones fue mayor que en el grupo de control. Estos resultados sugieren que el efecto de estas lesiones sobre la bebida produce un déficit motor, como lo confirma la reducción en la eficacia de los lametones. Una interpretación motora similar puede ser aplicada para los cambios que se produjeron en las ratas con lesiones en el núcleo caudado. Sin embargo, su desajuste motor se compensó por un incremento en la tasa de lametones que dio lugar a niveles normales de consumo de agua. En segundo lugar, a pesar de que las ratas lesionadas en el hipocampo exhiben también problemas en la eficacia de su conducta de lamer, sus niveles reducidos de lametones dan lugar a un descenso significativo en el consumo de líquido. Un resultado similar se encuentra en las ratas con lesiones del núcleo accumbens por 6-OHDA, las cuales no muestran, sin embargo, problemas en la eficacia de su conducta de lamer. Este resultado es semejante al encontrado con anterioridad por Robbins y Koob (1980), y por Wallace y cols. (1983). Sin embargo, los resultados de Mittleman y cols. (1990) amplían los anteriores, ya que demuestran que esta reducción está confinada a aquella parte del intervalo entre pellets donde ocurre la mayor cantidad de bebida

Todos los grupos de animales incrementaron su actividad locomotora (conducta facultativa) durante las porciones medias del intervalo entre reforzadores. Dicho efecto se registró de forma significativamente más marcada en el grupo de ratas decorticadas, ya que en este grupo hubo incrementos inmediatos y persistentes en la actividad locomotora que superaron a los que se registraron en los demás grupos, sugiriendo la posibilidad de que la inducción de hiperactividad por programas de reforzamiento pudiera estar limitada por una acción inhibitoria del córtex (Whishaw, 1990).

Mientras que las ratas decorticadas redujeron su conducta apetitiva de acercamiento al comedero, probablemente debido a la competición de esta conducta con los altos niveles de actividad locomotora, las ratas con lesiones en el núcleo caudado, en el núcleo accumbens, en el hipocampo y en el córtex parietal sí que incrementaron dicha conducta de acercamiento al comedero.

Por tanto, los resultados de este estudio sugieren la existencia de dos tipos de problemas conductuales, en lo que a las conductas adjuntivas se refiere, que parecen ser debidos a diferentes tipos de lesión cerebral. El primero puede describirse como un desajuste motor para beber que afecta a la lengua y a la boca. Este déficit se produce tras la decorticación y por la depleción de la dopamina en el núcleo caudado. El segundo tipo de problema es de naturaleza motivacional, pero no está relacionado con déficit en la bebida consumatoria. Aparentemente, los déficit motivacionales se producen por la hipocampectomía y por la depleción de dopamina en el núcleo accumbens.

Un par de trabajos relativamente recientes han tratado de determinar la estructura neuroquímica que subyace al desarrollo y mantenimiento de la polidipsia inducida por programa. Hooks, Jones,

Juncos, Neill y Justice (1994) parten de las diferencias que exhiben las ratas en su respuesta a la novedad, dividiendo a los sujetos en ratas que muestran alta respuesta locomotora a la novedad (HR) y ratas que muestran baja respuesta a la novedad (LR). En primer lugar demuestran que estos dos grupos de ratas difieren en la cantidad de polidipsia inducida por programa que adquieren. Las ratas HR adquieren más polidipsia inducida por programa que las LR. Sin embargo, las LR muestran un mayor nivel de acercamiento al comedero que las HR. No hubo diferencias entre las ratas LR y HR en la actividad locomotora. A pesar de que se encontraron un gran número de diferencias neuroquímicas entre los dos grupos de ratas, no se encontró un claro patrón de diferencias. La concentración de dopamina en caudado-putamen posterior fue mayor en las LR que en las HR, y hubo un incremento selectivo de la razón DOPAC/Dopamina en las HR. A diferencia de la dopamina, la serotonina parece disminuir en anticipación a la presentación de comida. La administración de bloqueadores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina no sólo incrementan la serotonina extracelular, también reducen la ingestión de comida (Clifton, Barnfield y Philcox, 1989). Esto podría indicar que incrementos en serotonina reducen el deseo de comer, mientras que en este experimento se ha demostrado que las disminuciones en serotonina están asociadas con una alta anticipación de la comida.

Pero no todos los resultados son positivos para la implicación de la dopamina mesolímbica y el núcleo accumbens en la polidipsia inducida por programa. Weissenborn, Blaha, Winn y Phillips (1996) han investigado el papel de la dopamina en la polidipsia inducida por programa, midiendo los niveles de dopamina en el núcleo accumbens antes, durante y después de la adquisición de la bebida inducida y mediante la lesión excitotóxica del núcleo (*core*) del núcleo accumbens en la adquisición de dicha conducta. Los datos obtenidos mediante la técnica de voltametría en vivo indican que existen incrementos en los niveles de dopamina extracelulares en el núcleo accumbens durante el curso de una sesión de polidipsia inducida por programa. Sin embargo, no hay una relación entre la adquisición de la bebida en un programa de reforzamiento intermitente y la liberación de dopamina, ya que cuando el agua no estaba disponible en la caja operante la liberación de dopamina incrementaba igual que cuando al animal le era posible beber, disociando así el incremento de dopamina y la conducta de beber. Estos resultados pueden responder a dos hipótesis explicativas. Puede ser que el incremento de dopamina durante las sesiones de polidipsia sea debido al incremento en la actividad producida por la presentación intermitente de comida. O bien, puede ser que los incrementos en dopamina sean necesarios para que ocurra la bebida (por eso las lesiones con 6-OHDA impiden la adquisición de polidipsia inducida por programa). Pero elevados niveles de dopamina pueden reflejar la necesidad del animal de escoger entre distintas actividades en una situación caracterizada por altos niveles de motivación. Por ejemplo, Salamone y cols., (1997) defienden que los sistemas dopaminérgicos están más implicados en los cambios de actividad que en la motivación positiva o negativa. Weissenborn y cols. (1996) demostraron además que las lesiones con NMDA en el núcleo (*core*) del núcleo accumbens no afectan a la bebida inducida, sugiriendo que esta estructura no es necesaria para el desarrollo de polidipsia inducida por programa. Las ratas lesionadas no difirieron de las controles en la ingestión de agua, la duración del lametón, la latencia a presionar la palanca o la latencia para empezar a beber. Sin embargo, sí se redujo el número de presiones al panel por minuto. Esto sugiere que el desarrollo de polidipsia inducida por programa puede ser fraccionado y que diferentes sistemas neurales controlan diferentes aspectos de su expresión.

Inciendo en estos resultados negativos, el trabajo de Mittleman, Rosner y Schaub (1994) demuestra que los sistemas dopaminérgicos están principalmente implicados en aspectos motores o de actuación de la polidipsia inducida por programa, más que en aspectos motivacionales. Esta afirmación se avala por el hecho de que agonistas y antagonistas dopaminérgicos tienen

el mismo efecto reductor sobre la polidipsia inducida por programa. Los mecanismos de esta reducción, sin embargo, parecen ser distintos. Los agonistas dopaminérgicos (d-anfetamina, SKF-82958) reducen la polidipsia inducida por programa al incrementar la actividad de los animales, conducta que compite con beber. Los antagonistas dopaminérgicos (haloperidol y SKF 83566), algunos agonistas como el quinpirole, y otras sustancias no dopaminérgicas como el diazepam, reducen la polidipsia al causar impedimentos en la iniciación o ejecución de las conductas: reducen la actividad locomotora, reducen las entradas al comedero, incrementan la latencia de coger la comida y reducen también la bebida.

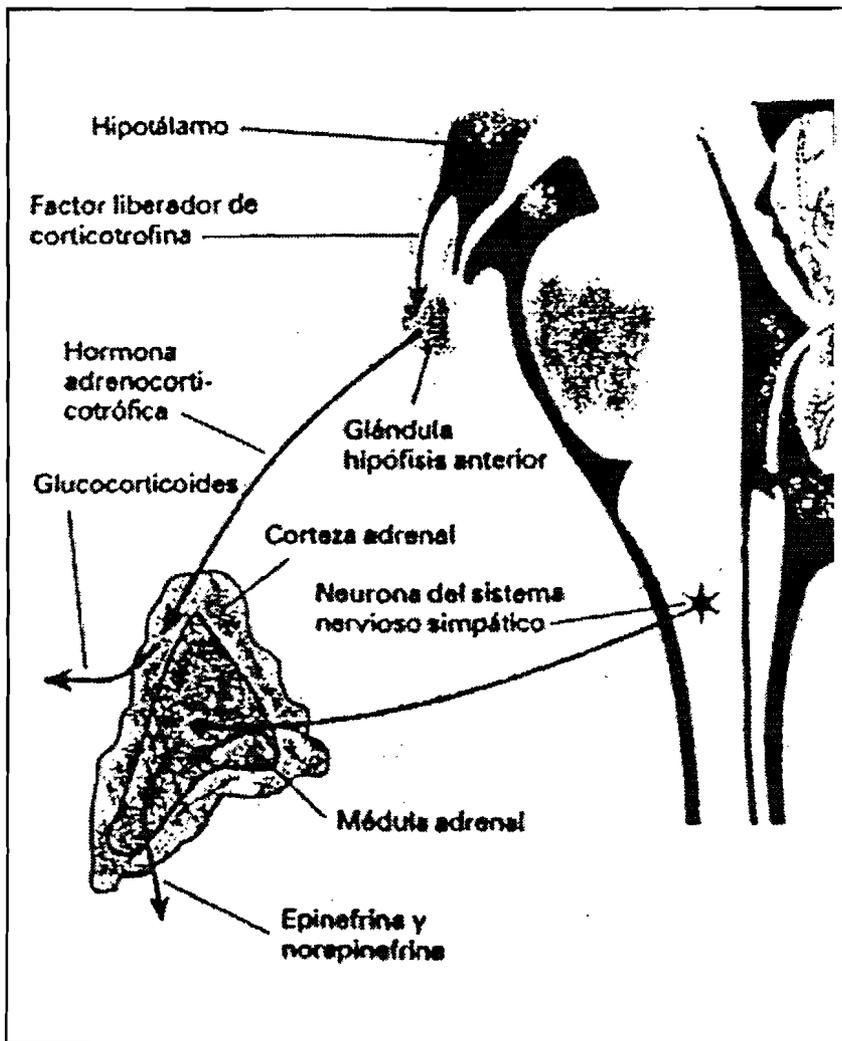
Estos resultados negativos han llevado a los investigadores a explorar otros sistemas de neurotransmisión que pudieran estar implicados en la bebida inducida. Lu, Tseng, Wan, Yin y Tung (1992) investigaron el papel del locus coeruleus y el efecto de sustancias serotoninérgicas sobre la polidipsia inducida por programa, ya que existe evidencia electrofisiológica de que la serotonina pudiera tener una influencia inhibitoria en la descarga de las neuronas del locus coeruleus, y esta regulación parece mediada por receptores  $5\text{-HT}_2$  extracoeruleares. Midieron la ingestión de agua y los lametones por minuto como índices de la polidipsia adquirida mediante un programa de intervalo fijo (IF 1 min) de reforzamiento con comida. Los resultados muestran que la lesión térmica del locus coeruleus disminuye la polidipsia inducida por programa. Además, la bebida resultó disminuida por la administración de 2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina, un agonista de los receptores  $5\text{-HT}_2$  de serotonina, y aumentada por la administración de ritanserín, un antagonista de dichos receptores. El aumento de la polidipsia inducida por programa debido a la administración de ritanserín no se produjo cuando se inyectó en las ratas lesionadas en el locus coeruleus. Estos datos sugieren que el locus coeruleus está implicado en la integración central de la polidipsia inducida por programa, y que los efectos moduladores de las sustancias que actúan a través de los receptores  $5\text{-HT}_2$  dependen de la integridad de la función del locus coeruleus.

Una serie de trabajos recientes han demostrado que diversas sustancias que incrementan la función de las vías serotoninérgicas (HP184, Amperozide y Besipirdine (HP 749)) reducen la polidipsia inducida por programa sin causar disfunción motora (Smith, Woods-Kettelberger, Corbett, Chesson, Bores, Petko, Roehr y Kongsamut 1996; Tung, Wu, Tseng y Yin, 1994; Woods-Kettelberger, Smith, Corbett, Szewczak, Roehr, Bores, Klein y Kongsamut, 1996). También se ha demostrado que inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina reducen la polidipsia inducida por programa después de la segunda o tercera semana de administración, al mismo tiempo que estos agentes tienen su efecto sobre los trastornos obsesivo compulsivos (Woods, Smith, Szewczak, Dunn, Cornfeldt y Corbett, 1993). Es más, la coadministración de antagonistas de los receptores  $5\text{-HT}_{1A}$  junto con la administración aguda de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, potencia la supresión de la bebida adjuntiva causada por estos últimos (Overshiner y Leander, 1999). Por último, se ha demostrado que agonistas de los receptores  $5\text{-HT}_{2C}$  reducen también la polidipsia inducida por programa (Martín, Bos, Jenck, Moreau, Mutel, Sleight, Wichmann, Andrews, Berendsen, Broekkamp, Ruigt, Kohler y Delft, 1998). Todos estos trabajos mantienen la hipótesis de que la polidipsia inducida por programa pudiera ser un buen modelo de los trastornos obsesivos compulsivos, ya que la mayoría de las sustancias utilizadas en su tratamiento disminuyen también la polidipsia inducida por programa.

### 3.- Mecanismos pituitario-adrenales de la polidipsia inducida por programa

Devenport (1978) defendió la idea de que el desarrollo de polidipsia inducida por programa estaba relacionado con el peso de la glándula adrenal. Las *ratios* adrenales (peso de la glándula adrenal/peso del animal) de los animales polidípsicos fueron mayores que las de los sujetos

no polidípsicos. La adrenalectomía, pero no la demedulación, aceleró el desarrollo de bebida adjuntiva, y la corticosterona exógena invirtió este efecto. Si las secreciones adrenocorticales tienen una acción inhibitoria sobre el desarrollo de la polidipsia inducida por programa, y esta acción es mediada por el hipocampo, los esteroides deben facilitar la aparición de ritmos hipocampales inhibitorios, pensó Devenport (1978). Y efectivamente observó que las lesiones hipocampales aceleraron el desarrollo de la polidipsia inducida por programa, por lo que concluyó que el hipocampo y la corteza adrenal interactúan y el equilibrio establecido en ese sistema se refleja en la conducta adjuntiva de cada sujeto. Tang, Wallace, Singer y Mackenzie (1984) no encontraron aceleración de la polidipsia inducida por programa debida a lesiones en el hipocampo, sin embargo observaron que la lesiones produjeron un incremento significativo de los niveles de corticosterona.



**Figura 2.- Control de la secreción de glucocorticoides por la corteza adrenal y de catecolaminas por la médula adrenal. Adaptado de Carlson (1998)**

En la actualidad existe abundante evidencia experimental que implica al eje pituitario adrenal en la adquisición y el mantenimiento de la polidipsia inducida por programa (Véase Figura 2). A ello han contribuido los trabajos de Levine y cols. (Brett y Levine, 1979, 1981; Brett, Patterson y Levine, 1982; Levine y Levine, 1989). Estos trabajos están basados en la hipótesis de que la polidipsia inducida por programa tiene el papel de reducir el *arousal* generado por las situaciones de presentación intermitente de comida a animales hambrientos. Así, los efectos de la polidipsia inducida por programa sobre la actividad pituitario-adrenal, medida a través de los niveles de corticosterona, se examinaron en una serie de experimentos realizados por Brett y Levine (1979). Se utilizaron machos para los Experimentos 1 y 3 y hembras en el Experimento 2. A todos los sujetos se les redujo su peso al 80% de su peso normal y se les indujo polidipsia a través de un programa de TF 60 s. La mitad de los sujetos en cada experimento tenía agua disponible durante las sesiones experimentales (grupo experimental), la otra mitad no (grupo control). En el Experimento 1, se tomaron muestras de sangre después de las siguientes situaciones: el consumo de comida en la caja, la sesión experimental y una sesión en la cual había 30 bolitas de comida disponibles en la caja experimental. En el Experimento 2, las muestras de sangre se tomaron antes y después de la sesión experimental y de una sesión con 90 bolitas de comida en la caja experimental. Por último, en el Experimento 3 se tomaron muestras de sangre antes y después de la sesión experimental (igual que en el Experimento 2). Después, se retiró la oportunidad de beber para los animales que la habían tenido, y se examinó el efecto sobre los niveles de corticosterona. Los resultados indicaron que los grupos experimental y de control no difirieron en sus niveles de corticosterona antes de la sesión experimental, sin embargo, las ratas polidípsicas experimentaron una reducción significativa en sus niveles de corticosterona durante la sesión experimental de presentación intermitente de comida, mientras que para el grupo de ratas de control no hubo variación en sus niveles de corticosterona. Además, los niveles de corticosterona retornaron a sus valores presesión cuando se retiró el agua de la caja experimental. Se puede interpretar, por tanto, que los animales polidípsicos experimentan una supresión activa de la actividad pituitario-adrenal y que la polidipsia inducida por programa tiene propiedades reductoras del estrés (producido por la situación de liberación intermitente de comida para animales hambrientos), las cuales contribuyen al desarrollo y mantenimiento de esta conducta.

Las mismas autoras (Brett y Levine, 1981) realizan otra serie de dos experimentos con el fin de replicar sus resultados, y de demostrar que el efecto de la polidipsia inducida por programa sobre los niveles de corticosterona refleja factores psicológicos y no factores fisiológicos periféricos, es decir, que la disminución de corticosterona en sangre pudiera ser sólo un efecto de la hemodisolución de dicha sustancia debido a la gran cantidad de agua que ingiere el animal en una situación de inducción polidípsica. Esta hipótesis resultó rechazada tras los resultados encontrados en estos experimentos. En el Experimento 1, los niveles de corticosterona en las ratas polidípsicas fueron determinados a los 0, 10, 20 y 30 min durante la sesión experimental de presentación intermitente de comida, con el fin de evaluar el efecto de la polidipsia inducida por programa sobre los niveles de corticosterona en el transcurso del tiempo. Efectivamente, se encontró que los niveles de corticosterona fueron significativamente más bajos a medida que avanzó la sesión experimental. En el Experimento 2 se redujo el consumo de líquido en las ratas polidípsicas mediante la presentación de una solución de sacarina que previamente había sido emparejada con cloruro de litio, mediante un procedimiento de aversión condicionada al sabor. Los resultados de ambos experimentos indicaron la existencia de reducciones significativas en los niveles de corticosterona desde los niveles anteriores a la sesión experimental incluso aunque la cantidad de agua ingerida fuera relativamente pequeña.

Este grupo de investigadores también se ha interesado por los efectos de la estimulación aversiva previa sobre desarrollo de polidipsia inducida por programa. Brett y cols. (1982) de-

mostraron que las ratas expuestas a una descarga eléctrica anterior al desarrollo de polidipsia inducida por programa difieren en dos aspectos de los animales de control (no expuestos a descarga previa) cuando son sometidos a una situación de inducción polidíptica. Primero, los animales sometidos a descarga previa desarrollaron una cantidad significativamente menor de bebida, aunque llegaron a ser polidípticos. Segundo, estos mismos sujetos, a diferencia de los animales de control, fueron aparentemente incapaces de beneficiarse de las propiedades reductoras del estrés de esta conducta. Así, los sujetos de control mostraron una disminución en los niveles de corticosterona durante la sesión experimental, mientras que los sujetos sometidos a descarga previa no experimentaron dicha reducción. Los autores enfatizan que la menor cantidad de bebida desarrollada por los animales con descarga previa no explica, por sí misma, la diferencia observada entre los dos grupos en los niveles de corticosterona medidos tras la sesión experimental. Se ha puesto de manifiesto anteriormente que los tratamientos con descarga previa interfieren tanto en la adquisición de respuestas instrumentales (Maier y Seligman, 1976; Overmier y Seligman, 1967), como en la actuación en otro tipo de situaciones (p.ej. agresión: Maier, Anderson y Lieberman, 1972). Pudiera ser que la menor cantidad de bebida alcanzada por los sujetos sometidos a descargas previas fuera una manifestación de este tipo de «indefensión aprendida». Si esto fuera así, los datos sobre los corticoides son doblemente interesantes ya que sugieren que aunque los animales emitan una respuesta con el fin de reducir el estrés, ésta no es «psicológicamente» efectiva.

Levine y Levine (1989), en su último trabajo, investigan el papel de las hormonas pituitario-adrenales en la adquisición de polidipsia inducida por programa. La adrenalectomía, contrariamente a lo publicado por Devenport (1978), previno (en lugar de facilitar) la adquisición normal de polidipsia inducida por programa. Este efecto no estuvo relacionado con el incremento de adrenocorticotropina (ACTH), que se sabe está asociado con la adrenalectomía. Las ratas con niveles muy bajos de ACTH debido a un tratamiento con dexametasona (glucocorticoide sintético, se trata de un potente inhibidor de la liberación de ACTH), adquieren polidipsia inducida por programa. A su vez, los animales adrenalectomizados a los cuales se les reemplazó la corticosterona, también adquirieron polidipsia inducida por programa y mostraron un progresivo incremento de esta conducta con el paso del tiempo. Sin embargo, el tratamiento con dexametasona en los animales adrenalectomizados sólo incrementó ligeramente la bebida inducida, pero no la restauró a los niveles normales como es el caso para la corticosterona. Los autores justifican la diferencia en la habilidad de estas dos sustancias glucocorticoides en afectar a la polidipsia inducida por programa a la luz de la evidencia reciente sobre los receptores de glucocorticoides en el SNC. Se han descrito dos tipos de receptores de glucocorticoides en el SNC de la rata (Reul y De Kloet, 1985). El receptor tipo I, que es estructuralmente idéntico al receptor de mineralocorticoides del riñón, está anatómicamente restringido al septum lateral y al hipocampo, y el receptor tipo II, que es el mismo que el receptor de glucocorticoides del hígado, tiene una amplia distribución en el SNC. La dexametasona es más específica de los receptores tipo II, y la afinidad de la corticosterona para los receptores tipo II es de 6 a 10 veces más baja que para los receptores tipo I. Todos estos resultados sugieren fuertemente que la corticosterona desempeña una función muy importante en la adquisición y en el desarrollo normal de la polidipsia inducida por programa.

Los trabajos del grupo francés encabezado por Dantzer (Dantzer y Mormède, 1981; Dantzer, Terlouw, Mormède y Le Moal, 1988a; Dantzer, Terlouw, Tazi, Koolhaas, Bohus, Koob y Le Moal, 1988b; Tazi, Dantzer, Mormède y Le Moal, 1986) han estado dirigidos, principalmente, a replicar y ampliar los hallazgos del grupo encabezado por Levine. En el primero de sus trabajos, estos autores advierten que es algo sorprendente la poca atención que se ha prestado a los correlatos del eje pituitario-adrenal en otras clases de actividades adjuntivas, así como con otro

tipo de sujetos experimentales, con el fin de evaluar la generalidad de los resultados hallados sobre las bases endocrinas de las conductas adjuntivas. Así, Dantzer y Mormède (1981) utilizaron cerdos como sujetos experimentales y les sometieron a un programa de reforzamiento intermitente con comida donde se les permitía roer una cadena durante los intervalos entre reforzamientos. Se apreció la existencia de una relación positiva entre la actividad de roer la cadena y los niveles de cortisol después de la sesión experimental, los animales que resultaron más activos tuvieron mayores niveles de cortisol en plasma que aquellos que roían la cadena menos intensamente. Estos datos sugieren que las consecuencias endocrinas de la actividad física desarrollada, cuando los animales realizan una actividad inducida por programa, pueden interferir con la evaluación de tales conductas como reductoras de la ansiedad.

Sobre la base de los resultados anteriores, Tazi y cols. (1986) diseñaron un experimento con el propósito de evaluar los correlatos pituitario-adrenales de la polidipsia inducida por programa como una actividad de bajo coste, y de correr por una rueda como una actividad de alto coste. Las ratas fueron sometidas a un programa de TF 60 s de presentación de comida con libre acceso a agua o a una rueda de actividad. Los resultados indicaron que la bebida inducida por programa estuvo acompañada de una reducción significativa en los niveles de corticosterona (Brett y Levine, 1979, 1981), mientras que la actividad desarrollada en la rueda dio lugar a un incremento de las concentraciones de corticosterona en plasma. Esta diferencia entre las consecuencias pituitario-adrenales de la polidipsia inducida por programa y la actividad en la rueda no fue debida a diferencias funcionales entre las dos conductas, ya que ésta última ha demostrado poseer todas las características de las conductas inducidas por programa: conducta excesiva, forma de U invertida a lo largo del intervalo, y dependencia del nivel de privación y de la tasa de liberación de la comida. Si las dos actividades son funcionalmente equivalentes, es lógico preguntarse por qué tienen correlatos opuestos en lo que se refiere al eje pituitario-adrenal. La explicación que aducen los autores es que el correr por la rueda de actividad gasta energía y requiere la liberación de glucocorticoides. Por tanto, estos resultados sugieren que el uso de los niveles de corticosterona como índice de reducción del estrés en situaciones aversivas puede no ser adecuado, debido a que éste puede variar en función de los requerimientos metabólicos de la respuesta conductual bajo estudio, especialmente cuando conlleva ejercicio intenso, conclusión semejante a la aducida en el experimento de Dantzer y Mormède (1981).

Existen tres trabajos de un grupo de autores australianos que han demostrado que la actividad inducida por programa resulta suprimida por la adrenalectomía (Lin, Singer y Papasava, 1988) y por la hipofisectomía (Lin, Singer e Irby, 1990). En los dos casos, la implantación de corticosterona revierte los efectos de la adrenalectomía y de la hipofisectomía, de forma total en el primer caso y parcial pero significativamente en el segundo. A pesar de que la bebida inducida por programa se ha relacionado con la función de la médula adrenal (Wright y Kelso, 1981), los resultados de estos experimentos implican a la corteza adrenal en la actividad inducida por programa. Por un lado, el hecho de que el efecto supresor de la adrenalectomía sea completamente revertido por la corticosterona implantada, y por otro, el que la hipofisectomía (la cual interfiere con las secreciones de la corteza pero no de la médula) también suprima la actividad inducida, implica que las secreciones medulares no juegan un papel significativo en la actividad inducida. A su vez, estos autores también han demostrado que la implantación de corticosterona en ratas intactas no afecta la adquisición y desarrollo de la actividad inducida (Lin y Singer, 1990).

Los dos últimos trabajos del grupo francés (Dantzer y cols., 1988a, 1988b) están basados en la existencia de diferencias individuales en la propensión a desarrollar polidipsia inducida por programa en presencia de las condiciones estímulares apropiadas. Ha habido intentos de explorar qué factores pudieran ser los responsables de las diferencias entre los animales que desarrollan

polidipsia y los que no lo hacen. Estos animales han sido comparados tanto en las sesiones experimentales generadoras de polidipsia, así como en otros procedimientos experimentales. El principal resultado de estos estudios ha sido el descubrimiento de una relación entre la propensión a responder comiendo o bebiendo tras la estimulación eléctrica del hipotálamo lateral y la predisposición a desarrollar polidipsia inducida por programa (Mittleman y Valenstein, 1984). Además, estos mismos autores han puesto de manifiesto que las diferencias en la predisposición a desarrollar polidipsia inducida por programa y/o bebida inducida por la estimulación eléctrica del hipotálamo lateral, pudieran estar relacionadas con las diferencias individuales en la responsividad de los sistemas dopaminérgicos (Mittleman y Valenstein, 1985; Mittleman, Castañeda, Robinson y Valenstein, 1986). Por ejemplo, los animales que desarrollan polidipsia y beben tras la estimulación eléctrica del hipotálamo lateral, desarrollan mayor sensibilización a la administración repetida de amfetamina y muestran una actividad más amplia de los sistemas dopaminérgicos en respuesta al estrés producido por una descarga eléctrica (Mittleman y Valenstein, 1985; Mittleman y cols., 1986). Además, los animales que no beben tras la estimulación eléctrica del hipotálamo lateral llegan a emitir dicha conducta tras inyecciones repetidas de amfetamina (Mittleman y Valenstein, 1985). También se ha informado que las lesiones con 6-OHDA de los núcleos caudado y accumbens del hemisferio dominante alteran el beber y el comer evocados por la estimulación eléctrica del hipotálamo lateral (Mittleman, Fray y Valenstein, 1985).

Dantzer y cols. (1988a) investigaron los cambios plasmáticos de corticosterona, prolactina y catecolaminas en ratas que habían desarrollado polidipsia inducida por programa (polidipsia inducida por programa positiva) y en ratas que no habían desarrollado dicha conducta (polidipsia inducida por programa negativa). Los autores encontraron que las ratas que bebieron agua de forma excesiva disminuyeron sus niveles de corticosterona e incrementaron sus niveles de prolactina durante el curso de las sesiones experimentales, al compararlas con las ratas que no adquirieron dicha conducta de forma excesiva. No hubo, sin embargo, diferencias entre los grupos en los niveles de catecolaminas. Las diferencias observadas entre ratas que desarrollaron o no polidipsia fueron específicas de la bebida, ya que éstas desaparecieron en ausencia del acceso al agua. En conclusión, el patrón neuroendocrino de respuesta a la polidipsia inducida por programa consiste en una disminución de la actividad pituitario-adrenal y en un incremento de la liberación de prolactina, sin ningún cambio concomitante en los niveles plasmáticos de catecolaminas. Sin embargo, no es posible determinar si estas variaciones hormonales son la expresión de un patrón integrado de respuesta o reflejan la operación de diferentes mecanismos.

En la misma línea que el anterior experimento, Dantzer y cols. (1988b) demuestran que las ratas que desarrollan una gran cantidad de polidipsia inducida por programa son capaces de desarrollar un aprendizaje más rápido de la evitación activa en una caja de salto, y se muestran menos inmóviles cuando son confrontadas con un macho residente agresivo en una prueba de defensa, en comparación con los animales que apenas desarrollan dicha conducta. Los autores argumentan que estos resultados, junto con los anteriormente expuestos, sugieren que la predisposición a desarrollar polidipsia inducida por programa es una faceta de un perfil más general de reactividad neuroquímica y conductual, que pudiera estar relacionada con los sistemas dopaminérgicos (Mittleman y Valenstein, 1985; Mittleman y cols., 1986). El factor básico subyacente a las diferencias entre los animales que desarrollan o no polidipsia inducida por programa pudiera ser la habilidad para cambiar de una conducta a otra dentro de los programas de reforzamiento, es decir, la flexibilidad conductual. Generalmente, las ratas que no desarrollan una gran cantidad de polidipsia inducida por programa son animales que desarrollan cierta cantidad de bebida pero que se muestran flexibles en su conducta y no desarrollan rutinas. Por el contrario, los animales que desarrollan gran cantidad de polidipsia son animales cuyos patrones

de bebida se vuelven estereotipados a medida que van desarrollando la conducta. De la misma forma, las ratas Roman de Alta Evitación (RAE) tienen conductas más estereotipadas y menos flexibles que las ratas Roman de Baja Evitación (RBE).

Mittleman, Jones y Robbins, (1988) ponen en duda la hipótesis de que la polidipsia inducida por programa sea reductora del estrés tras demostrar que, si bien es cierto que existe una relación inversa entre los niveles de corticosterona en plasma y la polidipsia inducida por programa, dichos niveles de corticosterona son significativamente más altos que los basales tras una sesión de polidipsia inducida por programa con agua disponible que sin agua disponible. Este último dato es contrario a los resultados encontrados por Brett y Levine (1979) y por Tazi y cols. (1986). Ambos estudios informaron del aumento en los niveles de corticosterona tras la retirada del agua en las sesiones experimentales. Sin embargo, los resultados del Experimento 3 de Brett y Levine (1979), como ellos admiten, están confundidos con la disminución en la línea base de los niveles de corticosterona. Los resultados del Experimento 1 de Tazi y cols. (1986) son menos equívocos.

Con el fin de proponer una hipótesis alternativa a la desarrollada por Brett y Levine (1979), Mittleman, Blaha y Phillips, (1992) han llevado a cabo una serie de 5 experimentos con los que intentan dar una solución a esta confusión de datos.

Existen dos hipótesis que enfatizan los factores motivacionales de la polidipsia inducida por programa y que sugieren distintos sustratos neuropsicológicos para dicha conducta. Una explicación relaciona la conducta adjuntiva con las propiedades motivacionales del incentivo que supone la liberación de bolitas de comida (Killeen, Hanson y Osborne, 1978). De acuerdo con esta hipótesis, tales conductas son engendradas por la excitación motivacional que acompaña a la liberación de cada bolita de comida, potenciando actividades alternativas que resultan evocadas por los estímulos ambientales disponibles. Estas conductas se realizan vigorosamente hasta que son interrumpidas por respuestas competidoras emitidas en anticipación a la siguiente bolita de comida. Un posible sustrato neurofisiológico subyacente a la adquisición de polidipsia inducida por programa y, probablemente, a otras formas de conducta adjuntiva es el núcleo accumbens, y más específicamente la proyección dopaminérgica mesolímbica. Las lesiones neurotóxicas selectivas de esta estructura interfieren con la adquisición de polidipsia inducida por programa, pero no alteran la ingestión de comida y bebida regulatorias (Koob, Riley, Smith y Robbins, 1978; Mittleman y cols., 1990; Robbins y Koob, 1980; Wallace y cols., 1983).

De acuerdo con la segunda hipótesis, las situaciones que evocan las conductas adjuntivas son altamente estresantes y la expresión de dichas conductas es un medio para reducir dicha situación de estrés (Brett y Levine, 1979, 1981). En apoyo a esta hipótesis se ha puesto de manifiesto, como ya describimos anteriormente, que esta conducta puede modular la actividad del eje pituitario-adrenal. Por ejemplo, se han demostrado reducciones de los niveles de corticosterona en plasma sanguíneo tras la inducción de polidipsia inducida por programa (Brett y Levine, 1979, 1981; Dantzer y cols., 1988a; Levine y Levine, 1989). Además, cuando se les retira la botella de agua a animales polidípsicos, sus niveles de corticosterona se elevan al compararlos con su línea base o con los que tenían en una sesión de polidipsia (Tazi y cols., 1986).

En el primer experimento, Mittleman y cols. (1992) probaron los efectos de la reducción de corticosterona en plasma sobre la adquisición de polidipsia inducida por programa. Los animales fueron adrenalectomizados o tratados con metyrapone (sustancia que reduce los niveles de corticosterona en plasma), también hubo un grupo inyectado con vehículo. La adrenalectomía y la administración de metyrapone redujeron los niveles de corticosterona en plasma. Las ratas a las que se les administró vehículo desarrollaron bebida adjuntiva normalmente, las ratas adrenalectomizadas y las tratadas con 25 mg/kg de metyrapone desarrollaron niveles significativamente más bajos de polidipsia comparadas con las ratas inyectadas con vehículo.

Por último, el tratamiento con 50 mg/kg de metyrapone produjo los menores niveles de polidipsia. Los resultados fueron los mismos, tanto para la variable mililitros consumidos, como para el total de lametones. No se encontraron efectos sobre la ingestión de comida y agua de carácter consumatorio.

En un segundo experimento, Mittleman y cols. (1992) estudiaron los efectos del incremento de corticosterona en plasma en la adquisición de polidipsia inducida por programa. Para ello utilizaron 3 grupos de sujetos inyectados con 3.0, 5.5 ó 9.0 mg/kg de corticosterona, un grupo inyectado con vehículo y otro grupo de control no inyectado. La inyección de corticosterona, efectivamente, incrementó los niveles de corticosterona en plasma, aunque sólo fue significativo este incremento con la dosis de 9.0 mg/kg. Todos los grupos adquirieron polidipsia inducida por programa, sin embargo, la dosis de 5.5 mg/kg produjo una menor adquisición sólo en los días 6 y 7, en el día 10 no hubo diferencias entre el grupo inyectado con vehículo y los grupos inyectados con 3.0 y 5.5 mg/kg de corticosterona. La dosis de 9.0 mg/kg de corticosterona sí que produjo una menor adquisición de polidipsia desde el día 6 hasta el mismo día 10. Tampoco en este caso la bebida y la comida de carácter regulatorio se vieron afectadas por el tratamiento.

En el tercer experimento (Mittleman y cols., 1992), se probaron los efectos de la reducción de corticosterona en plasma sobre el mantenimiento de la polidipsia inducida por programa. Los animales adrenalectomizados continuaron mostrando polidipsia al nivel asintótico que habían alcanzado antes de la adrenalectomía y lo mantuvieron hasta el final. Los animales de control, por el contrario, incrementaron su bebida, existiendo diferencias significativas entre los dos grupos al final de las sesiones experimentales.

En un cuarto experimento, Mittleman y cols. (1992) evaluaron los efectos del incremento de corticosterona sobre el mantenimiento de la polidipsia inducida por programa. Los animales se dividieron en dos grupos en función de su línea base de ingestión de líquido, y se encontró que el grupo con bajo consumo de agua incrementó dicho consumo con una dosis de 3.0 mg/kg de corticosterona. Por el contrario, el grupo de alto consumo de agua incrementó el mismo con la dosis de 9.0 mg/kg. Así pues, parece que los efectos de la corticosterona en el mantenimiento de la polidipsia dependen del nivel de línea base de ingestión de agua.

En el último de su serie de experimentos, Mittleman y cols. (1992) evaluaron, por determinación electroquímica *in vivo*, los efectos de incremento o disminución de los niveles de corticosterona sobre el flujo de dopamina en el núcleo accumbens. Encontraron que las concentraciones extracelulares de dopamina en el núcleo accumbens posteromedial revelaron un incremento dependiente de la dosis en el flujo de dopamina después de la administración de corticosterona (3.0, 5.5 y 9.0 mg/kg). Estos efectos estimulatorios de la corticosterona sobre la dopamina en el núcleo accumbens son similares a los observados tras la administración sistémica de 1.0 mg/kg de *d*-anfetamina. Por otro lado, la administración de metyrapone (25.0 mg/kg) indujo una reducción pequeña pero significativa de la dopamina. Los autores proponen el siguiente mecanismo neural de acción: «La evidencia acumulada sugiere que los incrementos en la corticosterona plasmática pueden facilitar la liberación de dopamina, y es posible que este efecto resulte mediado por los glucocorticoides que actúan directamente sobre los sinaptosomas reduciendo la recaptación de dopamina. Es posible que la corticosterona actúe directamente sobre los receptores de glucocorticoides en los cuerpos celulares del área tegmental ventral. Alternativamente, como la administración de glucocorticoides puede alterar otros sistemas de neurotransmisión, tales como monoaminas y acetilcolina, es posible que los cambios en estos sistemas puedan interactuar con la neurotransmisión dopaminérgica. Entonces, las alteraciones de la corticosterona en plasma pueden afectar a la dopamina por alguno o por todos los mecanismos mencionados más arriba, la forma precisa por la cual esto ocurre es aún desconocida» (Mittleman y cols., 1992, p. 418).

De todos estos experimentos se puede concluir que, puesto que tanto los incrementos como las reducciones de corticosterona estuvieron asociados con la reducción en la adquisición de polidipsia inducida por programa, no existe una relación consistente entre la actividad pituitario-adrenal y el desarrollo de polidipsia y, por tanto, la hipótesis de que las conductas adjuntivas tienen la función de reducir el estrés parece inconsistente con estos resultados. Sin embargo, los efectos de la manipulación de los niveles de corticosterona fueron diferentes cuando se evaluaron sobre el mantenimiento de la polidipsia. La adrenalectomía bloqueó el posterior desarrollo de polidipsia y el incremento de corticosterona incrementó la bebida dependiendo de los niveles de línea base de consumo de agua.

Por último, Mittleman y cols. (1992) proponen la hipótesis de que pudiera haber diferencias en los mecanismos que controlan la adquisición y el mantenimiento de la polidipsia inducida por programa, ya que la adquisición de polidipsia resulta afectada por la depleción de dopamina en el núcleo accumbens (Mittleman y cols., 1990; Robbins y Koob, 1980; Wallace y cols., 1983) y esta depleción no afecta en la misma intensidad al mantenimiento de la polidipsia (Robbins y cols., 1983). Por otro lado, el incremento de la corticosterona afecta al mantenimiento de la polidipsia dependiendo de los niveles de línea base de bebida. Pudiera ser entonces que el sustrato fisiológico de la adquisición de polidipsia estuviera en la proyección mesolímbica, mientras que el mecanismo fisiológico del mantenimiento fuera de carácter endocrino. Sin embargo, esta hipótesis, como tal, debiera ser ratificada con más trabajos experimentales.

#### 4.- Conclusiones

En la presente revisión hemos repasado los mecanismos neurales y endocrinos de la polidipsia inducida por programa. Existe cierto consenso sobre la implicación del sistema dopaminérgico en la polidipsia inducida por programa, sistema que tiene que ver con la activación y el refuerzo. Las lesiones de las neuronas dopaminérgicas que proyectan desde el área tegmental ventral al núcleo-accumbens-septum afectan a la bebida adjuntiva (Mittleman y cols., 1990; Robbins y Koob, 1980; Wallace y cols., 1983). No se ha observado, sin embargo, una implicación similar de las neuronas dopaminérgicas que conectan el área tegmental ventral con la corteza prefrontal (Christie y cols., 1986). Se han registrado incrementos en los niveles de dopamina extracelulares en el núcleo accumbens durante el desarrollo de la polidipsia inducida por programa (Weissenborn y cols., 1996), aunque queda por determinar la especificidad de dichos cambios. También queda por determinar las partes del núcleo accumbens que tienen una mayor implicación en la polidipsia inducida por programa, ya que las lesiones del núcleo (*core*) del núcleo accumbens no se han demostrado suficientes para reducir específicamente la conducta adjuntiva de beber en el único estudio publicado hasta la fecha (Weissenborn y cols., 1996).

No está claro si las manipulaciones dopaminérgicas afectan sólo a cuestiones motoras o también motivacionales y, si son estas últimas las que resultan afectadas, si la motivación que mantiene esta conducta es apetitiva o aversiva. También habría que preguntarse si se pueden separar los componentes motivacionales de los motores en una respuesta (Salamone y cols., 1997). Estos problemas no son exclusivos de la polidipsia inducida por programa, son cuestiones que aluden con un carácter más general a la motivación, al refuerzo y a la implicación del sistema dopaminérgico en dichos procesos. Actualmente existe un amplio debate sobre si la dopamina simplemente media el valor reforzante de los estímulos (Wise, 1982), o informa de un error en la predicción temporal del refuerzo (Hollerman y Schultz, 1998; Mirenowicz y Schultz, 1996). También se postula la idea de que la dopamina esté implicada en la evaluación de la relación coste/beneficios de la respuesta, independientemente de que la motivación sea apetitiva o

aversiva (Salamone y cols., 1997; Redgrave, Prescott y Gurney, 1999). Y por último, también se relaciona a la dopamina con la conducta apetitiva más que con la consumatoria (Nader, Bechara y van der Kooy., 1997). Todo este debate puede tener importantes consecuencias en el estudio de las conductas adjuntivas, tanto en la evaluación de la motivación que las mantiene, como en la descomposición de los componentes motivacionales y motores de dichas conductas.

También se ha estudiado el efecto de la manipulación de los sistemas que tienen que ver con la ansiedad y el estrés en la polidipsia inducida por programa, tanto a nivel central (sistema serotoninérgico) como a nivel periférico (corticosterona). Los datos neuroendocrinos sobre la implicación del eje pituitario-adrenal en la polidipsia inducida por programa son relativamente confusos. Se ha informado de que el desarrollo de bebida adjuntiva lleva emparejadas disminuciones en los niveles de corticosterona (Brett y Levine, 1979, 1981; Dantzer y cols., 1988a; Tazi y cols., 1986). Por el contrario, también se ha observado una mayor disminución de corticosterona en animales sometidos a sesiones experimentales sin agua disponible (Mittleman y cols., 1988). Es más, los correlatos endocrinos de conductas adjuntivas como correr por un rueda son totalmente contrarios, ya que normalmente se acompañan de incrementos en los niveles de corticosterona en plasma (Tazi y cols., 1986). Finalmente, también se ha demostrado que tanto la reducción como el incremento de corticosterona reducen la adquisición de polidipsia inducida por programa, sin embargo, dicha manipulación de los niveles de corticosterona tiene efectos diferentes sobre el mantenimiento de la bebida adjuntiva. Es decir, la reducción de corticosterona bloquea el desarrollo de la polidipsia inducida por programa, mientras que el incremento de corticosterona incrementa la bebida inducida ya adquirida (Mittleman y cols., 1992).

La actividad serotoninérgica también se ha implicado en la conducta adjuntiva de beber. La administración de agonistas selectivos y de inhibidores de la recaptación de serotonina disminuyen selectivamente la polidipsia inducida por programa, que se ve aumentada tras la administración de antagonistas selectivos de serotonina (Woods y cols., 1993). Desde esta perspectiva se postula que la polidipsia inducida por programa puede ser un buen modelo del trastorno obsesivo-compulsivo, ya que nuevos fármacos serotoninérgicos actúan del mismo modo sobre este trastorno que sobre la polidipsia inducida por programa.

Las conclusiones de las investigaciones sobre los mecanismos neuroendocrinos de la polidipsia inducida por programa son aún bastante controvertidas. Existen importantes avances ya que actualmente casi nadie duda, y nosotros hemos contribuido experimentalmente a esta opinión, de que las conductas inducidas en general, y la polidipsia inducida por programa en particular sean conductas mantenidas por sus consecuencias (Flores y Pellón, 1995, 1998; Pellón y cols., 1998). No obstante, quedan aún muchas cuestiones por resolver, por ejemplo, que tipo de motivación la mantiene, si cumple una o varias funciones a lo largo de su desarrollo, y si cumple la misma función en animales con altos niveles de polidipsia que en animales con bajos niveles de polidipsia. Respondiendo a estas preguntas puede que encontremos que son varios los mecanismos implicados en la génesis y el mantenimiento de esta conducta.

## 5.- Referencias

- Bannon, M.J. y Roth, R.H. (1983) Pharmacology of mesocortical dopamine neurons. *Pharmacological Review*, 35, 53-68
- Brett, L.P. y Levine, S. (1979) Schedule-induced polydipsia suppresses pituitary-adrenal activity in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 93, 946-956
- Brett, L.P. y Levine, S. (1981) The pituitary-adrenal response to "minimized" schedule-induced drinking. *Physiology and Behavior*, 26, 153-158.
- Brett, L.P., Patterson, J. y Levine, S. (1982) Adjunctive drinking and the pituitary-adrenal response: effects of prior aversive stimulation (preshock). *Physiology and Behavior*, 29, 219-223.

- Carlson, N.R. (1998) *Fundamentos de psicología fisiológica*. México, Prentice-Hall.
- Chen, J. (1993) Dopaminergic mechanisms and brain reward. *Seminars in the neurosciences*, 5, 315-320.
- Christie, M.J., Beart, P.M., Louis, W.J., Gibson, S.J., Singer, G. y Papasava, M. (1986) 6-Hydroxydopamine and excitotoxin lesions of medial prefrontal cortex fail to affect schedule-induced drinking in the rat. *Behavioral Brain Research*, 19, 183-186.
- Clifton, P.G., Barnfield, A.M.C. y Philcox, L. (1989) A behavioural profile of fluoxetine-induced anorexia. *Psychopharmacology*, 97, 89-95.
- Dantzer, R. y Mormède, P. (1981) Pituitary-adrenal correlates of adjunctive activities in pigs. *Hormones and Behavior*, 16, 78-92
- Dantzer, R., Terlouw, C., Mormède, P. y Le Moal, M. (1988a) Schedule-induced polydipsia experience decreases plasma corticosterone levels but increases plasma prolactin levels. *Physiology and Behavior*, 43, 275-279
- Dantzer, R., Terlouw, C., Tazi, A., Koolhaas, J.M., Bohus, B., Koob, G.F. y Le Moal (1988b) The propensity for schedule-induced polydipsia is related to differences in conditioned avoidance behaviour and in defense reactions in a defeat test. *Physiology and Behavior*, 43, 269-273.
- Devenport, L.D. (1978) Schedule-induced polydipsia in rats: adrenocortical and hippocampal modulation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92, 651-660.
- Falk, J.L. (1961) Production of polydipsia in normal rats by intermittent food schedule. *Science*, 133, 195-196.
- Falk, J.L. (1969) Conditions producing psychogenic polydipsia in animals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 157, 569-593.
- Falk, J.L. (1971) The nature and determinants of adjunctive behavior. *Physiology and Behavior*, 6, 577-588.
- Flores, P. y Pellón, R. (1995) Rate-dependency hypothesis and the rate-decreasing effects of d-amphetamine on schedule-induced drinking. *Behavioural Pharmacology*, 6, 16-23.
- Flores, P. y Pellón, R. (1998) Effects of d-amphetamine, diazepam, and buspirone on schedule-induced polydipsia suppressed by response-dependent and response-independent shock. *Behavioural Pharmacology*, 9, 127-135
- Hollerman, J.R. y Schultz, W. (1998) Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nature Neuroscience*, 1, 304-309.
- Hooks, M.S., Jones, G.H., Juncos, J.L., Neill, D.B. y Justice, J.B. (1994) Individual differences in schedule-induced and conditioned behaviors. *Behavioral Brain Research*, 60, 199-209.
- Jones, G.H., Hooks, M.S., Juncos, J.L. y Justice, J.B. (1994) Effects of cocaine microinjections into the nucleus accumbens and medial prefrontal cortex on schedule-induced behavior: comparison with systemic cocaine administration. *Psychopharmacology*, 115, 375-382.
- Killeen, P.R., Hanson, S.J. y Osborne, S.R. (1978) Arousal: its genesis and manifestation as response rate. *Psychological Review*, 85, 571-581.
- Koob, G.F., Riley, S.J., Smith, S.C. y Robbins, T.W. (1978) Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi and olfactory tubercle on feeding, locomotor activity and amphetamine anorexia in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92, 917-927.
- Kulkospy, P.J., Moe, K.E., Woods, S.C. y Riley, A.L. (1975) Effects of ventromedial hypothalamic lesions on schedule-induced polydipsia. *Physiological Psychology*, 3, 172-174.
- Kupfermann, I. (1991) Hypothalamus and limbic system: motivation. En Kandel, E.R., Schwartz, J.H. y Jessell, T.H. (Eds.) *Principles of neural science*. New York, Elsevier, pp. 750-760.
- Levine, R. y Levine, S. (1989) Role of the pituitary-adrenal hormones in the acquisition of schedule-induced polydipsia. *Behavioral Neuroscience*, 103, 621-637.
- Lin, W. Y Singer, G. (1990) The effects of corticosterone implantation on schedule-induced wheelrunning and HPA function in intact rats. *Life Sciences*, 46, 1451-1456.
- Lin, W., Singer, G. e Irby, D. (1990) Effect of hypophysectomy on schedule-induced wheelrunning. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 35, 739-742.
- Lin, W., Singer, G. y Papasava, M. (1988) The role of adrenal corticosterone in schedule-induced wheelrunning. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 30, 101-106.
- Lu, C.C., Tseng, C.J., Wan, F.J., Yin, T.H. y Tung, C.S. (1992) Role of locus coeruleus and serotonergic drug actions on schedule-induced polydipsia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 43, 255-261.
- Maier, S.F., Anderson, C. y Lieberman, D.A. (1972) Influence of control of shock on subsequent shock-elicited aggression. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 81, 94-100.
- Maier, S.F. y Seligman, M.E.P. (1976) Learned helplessness: theory and evidence. *Journal of Experimental Psychology (General)*, 105, 3-46
- Martin, J.R., Bos, M., Jenck, F., Moreau, J., Mutel, V., Sleight, A.J., Wichmann, J., Andrews, J.S., Berendsen, H.H., Broekkamp, C.I., Ruigt, G.S., Kohler, C. y Delft, A.M. (1998) 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists: pharmacological characteristics and therapeutic potential. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286, 913-924.
- Mirenovic, J. y Schultz, W. (1996) Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature*, 379, 449-451.
- Mittleman, G., Blaha, C.D. y Phillips, A.G. (1992) Pituitary-adrenal and dopaminergic modulation of schedule-induced polydipsia: behavioral and neurochemical evidence. *Behavioral Neuroscience*, 106, 408-420.
- Mittleman, G., Castañeda, E., Robinson, T.E. y Valenstein, E.S. (1986) The propensity for nonregulatory ingestive behavior is related to differences in dopamine systems: behavioral and biochemical evidence. *Behavioral Neuroscience*, 100, 213-220.
- Mittleman, G., Fray, P.J. y Valenstein, E.S. (1985) Asymmetry in the effects of unilateral 6-OHDA lesions

- on eating and drinking evoked by hypothalamic stimulation. *Behavioral Brain Research*, 15, 263-267.
- Mittleman, G., Jones, G.H. y Robbins, T.W. (1988) The relationship between schedule-induced polydipsia and pituitary-adrenal activity: pharmacological and behavioral manipulations. *Behavioral Brain Research*, 28, 315-324.
- Mittleman, G., Rosner, A.I. y Schaub, C.I. (1994) Polydipsia and dopamine: behavioral effects of dopamine D1 and D2 receptors agonists and antagonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 271, 638-650.
- Mittleman, G. y Valenstein, E.S. (1984) Ingestive behavior evoked by hypothalamic stimulation and schedule-induced polydipsia are related. *Science*, 224, 415-417
- Mittleman, G. y Valenstein, E.S. (1985) Individual differences in non-regulatory ingestive behavior and catecholamine systems. *Brain Research*, 348, 112-117.
- Mittleman, G. y Valenstein, E.S. (1986) Unilateral substantia nigra lesions and schedule-induced polydipsia. *Physiology and Behavior*, 36, 437-440.
- Mittleman, G., Wishaw, I.Q., Jones, G.H., Koch, M. y Robbins, T.W. (1990) Cortical hippocampal and striatal mediation of schedule-induced behaviors. *Behavioral Neuroscience*, 104, 399-409.
- Nader, K., Bechara, y Van Der Kooy, D. (1997) Neurobiological constraints on behavioral models of motivation. *Annual Review of Psychology*, 48, 85-114.
- Overmier, J. B. y Seligman, M.E.P. (1967) Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance learning. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 63, 23-33.
- Overshiner C.D. y Leander, J.D. (1999) Schedule-induced polydipsia in rats: effects of antidepressants and co-administration of 5-HT<sub>1A</sub> antagonists. *Behavioural Pharmacology*, 10, S69.
- Pellón, R. (1990) Polidipsia inducida por programa: I definición y marco conceptual. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 43, 313-326.
- Pellón, R. (1992) Polidipsia inducida por programa: II variables motivacionales. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 45, 251-266.
- Pellón, R., Flores, P. y Blackman, D.E. (1998) Influencias ambientales sobre la conducta inducida por programa. En: R. Ardila (Ed.) *Manual de análisis experimental del comportamiento*. Madrid, Biblioteca Nueva, pp. 309-331.
- Pellón, R., Mas, B. y Blackman, D.E. (1992) Effects of d-amphetamine and of diazepam on non-punished and punished schedule-induced drinking in rats. *Behavioral Pharmacology*, 3, 75-81.
- Redgrave, P., Prescott, T.J. y Gurney, K. (1999) Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error? *Trends in Neurosciences*, 22, 146-151.
- Reul, J.M. y De Kloet, E.R. (1985) Two receptors systems for corticosteroids in the brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117, 2505-2511.
- Robbins, T.W. y Koob, G.F. (1980) Selective disruption of displacement behavior by lesions of the mesolimbic dopamine system. *Nature*, 285, 409-412.
- Robbins, T.W., Roberts, D.C.S. y Koob, G.F. (1983) Effects of d-amphetamine and apomorphine upon operant behavior and schedule-induced licking in rats with 6-hydroxydopamine-induced lesions of the nucleus accumbens. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 224, 662-673.
- Salamone, J.D., Cousins, M.S. y Snyder, B.J. (1997) Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neurosciences and Biobehavioral Reviews*, 21, 341-359.
- Sanger, D.J. (1977) d-Amphetamine and adjunctive drinking in rats. *Psychopharmacology*, 54, 273-276.
- Smith, C.P., Woods-kettelberger, A.T., Corbett, R., Chesson, S.M., Bores, G.M., Petko, W.W., Roehr, J.E. y Kongsamut, S. (1996) Serotonergic activity of HP 184: Does spontaneous release have a role? *Neurochemical Research*, 21, 575-583.
- Snodgrass, S.H. y Allen, J.D. (1987) Effect of dopamine agents on schedule- and deprivation-induced drinking in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 27, 463-475.
- Staddon, J.E.R. (1977) Schedule-induced behavior. En: Honig, W.K. y Staddon, J.E.R. (Eds.) *Handbook of operant behavior*. Englewood Cliffs, New Jersey, Prentice-Hall, pp. 125-152.
- Taghzouti, K., Simon, H., Tazi, A., Dantzer, R. y Le Moal, M. (1985) The effect of 6-OHDA lesions of the lateral septum on schedule-induced polydipsia. *Behavioral Brain Research*, 15, 1-8.
- Tang, C., Wallace, M., Singer, G. y Mackenzie, L. (1984) Resistance of schedule-induced behaviours to hippocampal lesions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 20, 537-541.
- Tazi, A., Dantzer, R., Mormede, P. y Le Moal, M. (1986) Pituitary-adrenal correlates of schedule-induced polydipsia and wheel running in rats. *Behavioral Brain Research*, 19, 249-256.
- Tung, C., Wu, W., Tseng, C. y Yin, T. (1994) Effects of amperozide on schedule-induced polydipsia in rats. *European Journal of Pharmacology*, 256, 193-200.
- Wallace, M., Singer, G. Finlay, J. y Gibson, S. (1983) The effects of 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septum on schedule-induced drinking, wheelrunning and corticosterone levels in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 18, 129-136.
- Wayner, M.J., Greenberg, I. y Trowbridge, J. (1973) Effects of d-amphetamine on schedule-induced polydipsia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1, 109-111.
- Wayner, M.J., Loullis, C.C. y Barone, F.C. (1977) Effects of lateral hypothalamic lesions on schedule dependent and schedule induced behavior. *Physiology and Behavior*, 18, 503-511.
- Weissenborn, R., Blaha, C.D., Winn, P. y Phillips, A.G. (1996) Schedule-induced polydipsia and the nucleus accumbens: electrochemical measurements of dopamine efflux and effects of excitotoxic lesions in the core. *Behavioral Brain Research*, 75, 147-158.
- Whishaw, I.Q. (1990) The decorticate rat. En: Kolb, B. y Tees, R.C. (Eds.) *The neocortex of the rat*. MA, Cambridge, MIT Press.

- Williams, J.I y White, J.M. (1984) The effects of amphetamine and scopolamine on adjunctive drinking and wheel-running in rats. *Psychopharmacology*, 82, 360-367.
- Wise, R.A. (1982) Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. *Behavioral and Brain Science*, 5, 39-87.
- Woods-kettelberger, A.T., Smith, C.P., Corbett, R., Szewczak, M.R., Roehr, J.E., Bores, G.M., Klein, J.T. y Kongsamut, S. (1996) Besipirdine (HP 749) reduces schedule-induced polydipsia in rats. *Brain Research Bulletin*, 41, 125-130.
- Woods, A.T., Smith, C.P., Szewczak, M.R., Dunn, R.W., Cornfeldt, y Corbett, R. (1993) Selective serotonin reuptake inhibitors decrease schedule-induced polydipsia in rats: a potential model for obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology*, 112, 195-198.
- Wright, J.W. y Kelso, S. (1981) Adrenal demedullation suppresses schedule-induced polydipsia in rats. *Physiology and Behavior*, 26, 1-5.