

ISSN 1852-4206
www.psych.unc.edu.ar/racc

**Revista Argentina de
Ciencias del Comportamiento
(RACC)**

Bases Neurobiológicas de la Frustración

Ruetti, Eliana^{* a,b} y Justel, Nadia^{a,b}

^a Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada (PSEA), Buenos Aires, Argentina.

^b Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina.

Artículo de Revisión

Resumen

Los fenómenos que implican cambios inesperados del reforzamiento comparten la característica principal de presentar una discrepancia entre la recompensa que los animales esperan y la que efectivamente reciben. En consecuencia, el comportamiento se modifica en función de esta diferencia, y los animales presentan una respuesta emocional ante el cambio sorpresivo del reforzador, comúnmente denominada frustración. Algunos de los paradigmas que se utilizan habitualmente para estudiar estos problemas son: el Contraste Sucesivo Negativo consumatorio y la Extinción consumatoria. En esta revisión se describen los principales trabajos realizados para investigar los mecanismos neuroanatómicos y neurofisiológicos involucrados en estos estudios, y aquellos orientados a la manipulación de drogas que modulan la memoria de los cambios sorpresivos del reforzamiento.

Palabras-chave:

Contraste sucesivo negativo consumatorio; Extinción; Neurotransmisión; Mecanismos neuroanatómicos; Mecanismos neurofisiológicos.

Abstract

Neurobiological basis of frustration: The main feature shared by the phenomena involving unexpected changes of reinforcement is that there is a discrepancy between expected and received reward. Consequently, the behavior is modified according to this difference; the animals have an emotional response to the surprising reward change, called frustration. Some of the paradigms that are commonly used to study these problems are: consummatory Successive Negative Contrast and consummatory Extinction. This review describes the major works that investigate the neuroanatomical and neurophysiological mechanisms involved in these studies, and the main tasks related with the administration of drugs that modulate the memory of the surprising reward changes.

Key Words:

Consummatory successive negative contrast; Extinction; Neurotransmission; Neuroanatomical mechanisms; Neurophysiological mechanisms.

Recibido el 30 de Mayo de 2010; Recibido la revisión el 28 de Junio de 2010; Aceptado el 30 de Agosto de 2010

1. Introducción

Los animales aprenden a establecer expectativas sobre los distintos eventos a los que están expuestos, y en base a ello dirigen su comportamiento actual o futuro (Elliot, 1928; Tolman, 1932, 1959). A través de la comparación entre aquello que los animales esperan y lo que efectivamente ocurre, pueden surgir emociones tales como la desilusión, la frustración o la euforia (Amsel, 1992; Flaherty, 1996). Ya en el año 1928, Tinklepaugh, reconoció estos comportamientos en monos que recibían una recompensa menos preferida (lechuga) cuando esperaban hallar un reforzador de mayor valor, como por ejemplo, una banana (Tinklepaugh, 1928). Luego, estos fenómenos en los

cuales ocurre una violación de las expectativas, comienzan a estudiarse en distintas especies a través de diversos procedimientos experimentales para comprender los mecanismos de comparación o predicción que los animales hacen de los reforzadores. Una manera de hacerlo es a través del estudio de los cambios sorpresivos del reforzamiento (Papini & Dudley, 1997). Dentro de este conjunto de fenómenos, el contraste sucesivo negativo consumatorio (CSNc) es un procedimiento en el cual un grupo de animales recibe una solución de sacarosa al 32% en 10 sesiones de 5 minutos cada una (fase de precambio), y luego se les presenta una solución al 4%, durante 5 sesiones (i.e.

* Enviar correspondencia a: Dra. Ruetti, Eliana
E-mail: elianaruetti@gmail.com

fase de postcambio). En esta segunda fase, el consumo de la solución 4% es significativamente menor que el consumo de un grupo control que en ambas fases recibe la solución al 4% (i.e. efecto de CSNc; Crespi, 1942; Flaherty 1996; Mellgren, 1972). La respuesta de los animales gradualmente alcanza los niveles de consumo del grupo control entre la segunda y la quinta sesión posterior al cambio del reforzador. La reacción emocional que presentan los sujetos que reciben el reforzador devaluado se denomina “efecto de frustración” (Amsel, 1958).

Otro de los fenómenos que se encuentra dentro de los cambios sorpresivos del reforzamiento es la extinción, en la cual un organismo aprende que un estímulo condicionado (EC) o una respuesta condicionada (RC), ya no están asociados a la presentación de un estímulo incondicionado (EI), y por lo tanto, se produce una disminución de la conducta (Bouton, 2004; Pavlov, 1927). Aunque la extinción implica un decremento en la respuesta, usualmente se considera que produce un nuevo aprendizaje más que un desaprendizaje (Bouton, 2004; Rescorla, 2001). Una variación del proceso de extinción es la extinción consumatoria (Ec), que ocurre cuando los animales tienen la expectativa de recibir un reforzador apetitivo, y en lugar de ello no reciben ningún reforzador. Los primeros antecedentes sobre este tema utilizan agua como recompensa en animales privados, y en la fase de extinción el reforzador se les retira (Bialik, Pappas & Puszay, 1982; Soubrie, Thiebot, Simon & Boissier, 1978). Este procedimiento se profundizó también en nuestro laboratorio (Mustaca, Freidin & Papini, 2002), utilizando soluciones de sacarosa como reforzadores. En una primera fase de adquisición, los animales tienen acceso a un reforzador apetitivo (i.e. solución de sacarosa al 32%) durante varias sesiones; y en la fase de extinción, se omite por completo la presentación del reforzador (bebedero vacío). En este caso, los animales suprimen de manera abrupta la respuesta consumatoria: por ejemplo, reducen la cantidad de lameteos (licking) que realizan en el bebedero, o también disminuyen drásticamente el tiempo que permanecen en contacto con el bebedero que previamente contenía el reforzador (goal tracking time).

En ambos procedimientos que implican una devaluación o una omisión sorpresiva del reforzamiento, los animales presentan respuestas de frustración, que es un constructo teórico definido como un estado del organismo provocado cuando se disminuye u omite la cantidad o calidad de un reforzador apetitivo en presencia de una expectativa de reforzadores de mayor magnitud (Amsel, 1958, 1992).

La característica principal que comparten estos fenómenos es que existe una discrepancia entre la recompensa esperada y la recibida durante el entrenamiento. En consecuencia, los animales modifican su comportamiento en función de esta diferencia, y presentan una reacción emocional ante la devaluación o pérdida del reforzador. Los efectos de la frustración incluyen, entre otros, el aumento de los niveles de corticosterona (Flaherty, Becker & Pohorecky, 1985), cambios en el sistema opioide (Pellegrini, Wood, Daniel & Papini, 2005), alteraciones en la percepción del dolor (Mustaca & Papini, 2005), etc. A nivel comportamental, se observan respuestas como llantos en bebés, aumento de la actividad locomotriz, rechazo a consumir el reforzador devaluado, respuestas de evitación y escape, y conductas agresivas hacia el entorno o hacia otros animales (Papini, Wood, Daniel & Norris, 2006). En relación a esto, se observó un aumento en la frecuencia y duración de las respuestas de ataque en la fase de extinción (Papini & Dudley, 1997), alteraciones en el comportamiento sexual (Freidin & Mustaca, 2004), aumento de las conductas de sometimiento en ratas (Mustaca, Martínez & Papini, 2000), etc.

En el CSNc la devaluación del reforzador esperado produce una disminución del consumo, que usualmente es transitoria, dado que los animales frustrados suelen alcanzar los niveles de respuesta de los controles no devaluados luego de pocas sesiones de entrenamiento. Por el contrario, en la extinción los animales suprimen de manera abrupta la respuesta consumatoria, y se trata de un fenómeno relativamente permanente (Flaherty, 1990). Se habla de que estos cambios son relativos, y no absolutos, ya que hay varios fenómenos que demuestran que la respuesta puede retornar luego de haber sido extinguida, como por ejemplo, la recuperación espontánea o la renovación, solo por nombrar algunos (Bouton, 2004; Pavlov, 1927; Rescorla, 2001). En el primero de estos fenómenos, la respuesta reaparece tras un período de descanso, mientras que en el segundo, la respuesta vuelve a mostrarse al cambiar al animal del contexto en donde experimentó la extinción.

En el caso de los mamíferos, los cambios sorpresivos del reforzador comparten algunas características comportamentales, por ejemplo, el contraste negativo es más largo y la extinción es más abrupta, cuanto mayor es la magnitud del reforzador que los animales reciben durante la adquisición (Flaherty, 1996; Mustaca et al., 2002). Por otro lado, un programa de reforzamiento intermitente durante la adquisición retrasa la extinción de la respuesta (Gray,

Davis, Feldon, Rawlins & Owen 1981; Mackintosh, 1974) y reduce el efecto de contraste (Flaherty, 1982).

En esta revisión se describen los principales estudios realizados para investigar los mecanismos neuroanatómicos y neurofisiológicos involucrados en los cambios sorprendidos del reforzamiento. Además, se analizan las investigaciones más relevantes orientadas al estudio del efecto de fármacos que modulan la memoria de estos fenómenos. En primer lugar se señalan los antecedentes referidos al CSNc, y en segunda instancia, aquellos concernientes a la extinción, en particular a la Ec.

2. Contraste Sucesivo Negativo consumatorio

2.1. Bases neuroanatómicas

Las bases neurales del comportamiento se pueden estudiar de manera indirecta a través de técnicas de lesión cerebral, que permiten identificar las regiones neuroanatómicas que potencialmente estarían implicadas en un determinado fenómeno de aprendizaje. Con este método el experimentador puede seleccionar una región cerebral específica y correlacionar el efecto de esa lesión con el comportamiento que desea estudiar.

A continuación se detalla una breve recopilación de los trabajos realizados acerca de las bases neuroanatómicas del CSNc. En primer lugar, la amígdala, el núcleo pontino parabraquial y el tálamo gustativo conforman un sistema que participa en el procesamiento de los cambios sorprendidos de los reforzadores en un paradigma consumatorio (Becker, Jarvis, Wagner & Flaherty, 1984; Capobianco & Hamilton, 1973; Flaherty & Hamilton, 1971; Reilly & Trifunovic, 2003; Sastre & Reilly, 2006). Asimismo, la mayoría de estas regiones están involucradas en aprendizajes gustativos (Bielavska & Roldan, 1996; Sakai & Yamamoto, 1998). Específicamente, lesiones electrolíticas del área central de la amígdala bloquean completamente la aparición del CSNc, y lesiones del área basolateral de la amígdala reducen este efecto (Becker et al., 1984).

En el mismo sentido, las lesiones del núcleo pontino parabraquial eliminan el CSNc (Grigson, Spector & Norgren, 1994). Según los autores la relevancia de esta área se debe a que en el sistema gustativo de los roedores, esta zona es un relevo obligatorio entre el tronco cerebral, el tálamo cortical y el sistema límbico (el cual envía proyecciones a la amígdala). Varios estudios indican que las lesiones en el tálamo gustativo previenen la ocurrencia de CSNc y de contraste negativo anticipatorio, cuando los animales reciben una solución de sacarosa durante la fase de

precambio, y luego reciben sacarina durante el postcambio (Sastre & Reilly, 2006). Por otro lado, existen datos que indican que las ratas con lesiones en la corteza insular no presentan contraste al recibir una devaluación de una solución de sacarosa a una de sacarina, sin que la lesión afecte el consumo de los sujetos antes del cambio de soluciones (Lin, Roman & Reilly, 2009). Los autores explican estos resultados señalando que los animales lesionados tienen afectados los mecanismos de comparación de los reforzadores. En el primer caso, las lesiones del tálamo gustativo producen que los animales respondan ante el reforzador devaluado de acuerdo a su valor absoluto, es decir, rápidamente ajustan su respuesta al nivel del grupo control (Sastre & Reilly, 2006). En cambio en el segundo caso, las lesiones en la corteza insular provocan que los animales respondan al reforzador novedoso como si fuese familiar, y por ello presentan una disminución gradual de la respuesta ante el reforzador de la fase de postcambio (Lin et al., 2009).

Flaherty, Coppotelli, Hsu y Otto (1998) encontraron que las lesiones bilaterales del hipocampo no afectan el contraste consumatorio. En el mismo sentido, las lesiones en la corteza entorrinal tampoco afectan el CSNc (Flaherty, Otto, Hsu & Coppotelli, 1995). Por lo que las lesiones del sistema septohipocámpal no parecerían estar implicadas en el desarrollo de este fenómeno (Flaherty et al., 1998). Por otro lado, se considera que el núcleo accumbens participa en la generación de expectativas. Sin embargo, las lesiones en este núcleo muestran resultados similares a los hallados luego de lesiones hipocámpales, ya que no modifica el efecto de CNSc (Leszczuk & Flaherty, 2000).

2.2. Bases neurofisiológicas

Otra manera importante de estudiar las bases neurobiológicas de la conducta es a través de la administración de drogas. Los estudios neurofarmacológicos permiten identificar o alterar el funcionamiento de un determinado sistema de neurotransmisores, para inferir los mecanismos implicados en un determinado aprendizaje.

En adelante, se señalan los principales trabajos realizados para estudiar el efecto de la administración aguda de determinadas drogas sobre la disminución sorprendente de un reforzador apetitivo. En particular, se mencionan los estudios realizados para analizar el efecto de distintos tratamientos ansiolíticos, como las benzodiazepinas, los barbitúricos, el etanol y la testosterona; el efecto de la administración de monoaminas como la dopamina, noradrenalina y serotonina, y el papel del sistema opioide, sobre el

CSNc y la Ec. Por otro lado, se describen los principales aportes acerca de la influencia del sistema colinérgico, adrenérgico y glutamatérgico sobre las respuestas de frustración de los animales, utilizando estos procedimientos.

2.2.1. Efectos de los tratamientos ansiolíticos

Los ansiolíticos como las benzodiazepinas facilitan la recuperación del contraste negativo en ratas. La utilización de clordiazepóxido (CDP; Rosen & Tessel, 1970), flurazepan (Flaherty, 1990) y midazolam (Becker, 1986; Flaherty, 1990) reduce el contraste de manera dosis-dependiente, cuando las drogas se administran antes de la segunda sesión de postcambio. La recuperación más rápida del contraste luego de la administración de estas drogas, sugeriría que atenúan la reacción emocional ante el cambio del reforzador. En otro trabajo se encuentra que el CDP atenúa el efecto de contraste provocado por reducciones repetidas de los reforzadores en el CSNc, tanto cuando se administra antes del primero como del segundo ensayo de postcambio. Sin embargo, esta droga produce además un efecto estimulante del consumo en los animales controles no devaluados, por lo que la atenuación del contraste en el grupo experimental podría ser explicado por el mayor consumo per se (Flaherty, Coppotelli & Potaki, 1997). Aunque datos más recientes muestran que el CDP reduce el contraste en el primer ensayo de la fase de postcambio (Genn, Tucci, Parikh & File, 2004). Las diferencias halladas entre estos trabajos pueden deberse a la dosis utilizada, ya que Flaherty y colaboradores (1997) usaron dosis de 6 y 8 mg/kg, mientras que Genn, Tucci y colaboradores (2004) utilizaron una dosis menor (5 mg/kg). Se observan resultados similares utilizando otro programa de reforzamiento en ratas. Pellegrini, Muzio, Mustaca y Papini (2004) muestran que el efecto de CSNc se atenúa con un programa de reforzamiento parcial, en el cual los animales son reforzados en el 50% de los ensayos de la fase de precambio. Esta atenuación del contraste se elimina si los animales reciben la administración de CDP antes de los ensayos no reforzados.

Por otro lado, se encuentra un efecto similar sobre las respuestas de frustración utilizando otro ansiolítico como el diazepam (DZP). La administración intra-amígdala de DZP reduce el CSNc en forma dosis-dependiente, tanto cuando es administrado antes del primero como del segundo ensayo de postcambio, mientras que las infusiones intra-hipocámpicas no producen modificaciones en la respuesta de contraste de los animales (Liao & Chuang, 2003). En nuestro laboratorio se hallaron resultados similares, pero utilizando ratones en lugar de ratas como sujetos. La

administración sistémica de DZP reduce el contraste en el segundo ensayo de postcambio, en comparación con animales controles inyectados con vehículo (Mustaca, Bentosela & Papini, 2000).

La administración de barbitúricos también atenúa el efecto de frustración. Por ejemplo, el amobarbital sódico reduce el CSNc tanto cuando se administra antes del primero como del segundo ensayo de la fase de postcambio (Flaherty, Becker & Driscoll, 1982). Pero esta droga no afecta el contraste si se administra durante las fases de pre y postcambio de manera conjunta (Morrow, Suzdak & Paul, 1988).

El etanol también tiene un efecto ansiolítico sobre el comportamiento de los animales. La administración de etanol reduce el contraste de manera dosis-dependiente (Becker & Flaherty, 1982) si se realiza antes del segundo ensayo de la fase de postcambio, pero es inefectivo cuando se administra antes del primer ensayo. Además, la administración conjunta de etanol y CDP antes del segundo ensayo de postcambio, posee un efecto aditivo y ambas drogas reducen sustancialmente el contraste negativo (Becker & Flaherty, 1983). El etanol también reduce el efecto de CSNc si los mismos sujetos se exponen a administraciones de solución salina y etanol en forma alternada. Además, el etanol disminuye el efecto del reforzamiento parcial sobre el CSNc y retrasa la recuperación de la respuesta consumatoria (Kamenetzky, 2008).

En el mismo sentido, diversas investigaciones muestran que el tratamiento con testosterona causa efectos ansiolíticos en roedores machos, ya sea liberada de manera endógena como administrada en forma exógena (Justel, Bentosela & Mustaca, 2009; Justel, Bentosela & Ruetti, 2010). Datos en preparación de nuestro laboratorio indican que la administración crónica de testosterona atenúa los efectos de frustración en las ratas macho, utilizando un procedimiento de CSNc.

2.2.2. Efecto de las monoaminas

En este apartado se describen los principales trabajos que estudian el efecto de la dopamina, la noradrenalina y la serotonina sobre el CSNc. Los resultados obtenidos en estos estudios son algo contradictorios, pero a pesar de ello, arrojan luz sobre los mecanismos neurales implicados en estos fenómenos. En primer lugar, se sabe que las drogas neurolepticas, como la amilsupramida, que modulan la neurotransmisión dopaminérgica, atenúan los efectos reforzantes del alimento (Beninger & Phillips, 1980; Ettenberg & Camp, 1986) y del agua (Gerber, Sing & Wise, 1981). Existen datos que señalan que la administración de neurolepticos, como la clorpromazina

o haloperidol administrados tanto antes del primero como del segundo ensayo de la fase de postcambio, no produce ninguna modificación sobre el CSNc (Flaherty, Becker, Checke, Rowan & Grigson, 1992). En este sentido, se sabe que la dopamina (DA) está implicada en la motivación que produce en los animales los valores de incentivo de los reforzadores (Phillips, Vacca & Ahn, 2008), ya que los mismos provocan cambios en la concentración extracelular de DA. Se encuentra que los aspectos apetitivos o placenteros del reforzamiento activan las neuronas dopaminérgicas, mientras que los aspectos aversivos reducen la tasa de disparo de las mismas (Tobler, Fiorilo & Schultz, 2005). En relación a esto, Genn, Ahn y Phillips (2004) estudiaron el flujo de DA en el núcleo accumbens en las ratas luego de la devaluación del reforzador y observaron que se produce una disminución del mismo. Además, una dosis alta (60 mg/kg) de amisulprida, un antipsicótico con afinidad por los receptores de DA, reduce el contraste, administrado antes del primer ensayo de postcambio, pero este efecto no se observa cuando se utiliza una dosis menor (10 mg/kg; Genn, Barr & Phillips, 2002).

En segundo lugar, las sustancias noradrenérgicas suelen utilizarse habitualmente en los tratamientos antidepresivos. Al estudiar el papel de la noradrenalina (NA) en el fenómeno de CSNc, se encuentra que la clonidina (agonista noradrenérgico) no tiene efecto sobre el contraste si se administra antes del segundo ensayo de la fase de postcambio (Flaherty, Grigson & Demetrikopoulos, 1987). Además, en este trabajo se encuentra que dosis bajas de esta droga no afectan el contraste, mientras que las dosis demasiado elevadas reducen el consumo de sacarosa tanto en los animales frustrados, como en los controles no devaluados. Sin embargo, un estudio posterior, muestra que las infusiones intra-amígdala de propanolol, un antagonista β -noradrenérgico, luego de la devaluación del incentivo, disminuyen el contraste en comparación con la administración de una sustancia vehículo (Salinas, Intrioni-Collinson, Dalmaz & McGaugh, 1997).

El papel del sistema serotoninérgico en el CSNc también se estudió en varios trabajos en los que se encuentran resultados contradictorios. Por una parte, los agonistas serotoninérgicos como la buspirona y gepirona, que a la vez poseen un efecto ansiolítico, no tienen efecto sobre el CSNc, tanto cuando se administran antes del primero como del segundo ensayo de postcambio. Cuando la buspirona se administra de manera crónica (i.e. durante pre y post cambio) tampoco afecta el contraste, ya que disminuye la conducta consumatoria, independientemente de la concentración de sacarosa que reciben los animales. Por

otro lado, los antagonistas serotoninérgicos como la ketanserina y la ritanserina, no afectan el contraste, ya sea administrados antes del primero o del segundo ensayo de postcambio, pero tampoco alteran la conducta consumatoria (Flaherty et al., 1990). Sin embargo, no todos los agentes serotoninérgicos son inefectivos sobre el contraste. La administración de antagonistas serotoninérgicos, como la cinanserina y la ciproheptadina, reducen el contraste cuando se administra antes del segundo ensayo de la fase de postcambio (Becker, 1986). Acorde a este dato, Grigson y Flaherty (1991) también mostraron que el efecto de contraste se puede prevenir con la administración de un antagonista serotoninérgico, como la ciproheptadina.

2.2.3. Efecto de las sustancias opioides

Se realizaron diversos trabajos para analizar el papel del sistema opioide sobre las respuestas de frustración de los animales. Por ejemplo, un agonista opioide como la morfina, disminuye el efecto de CSNc tanto cuando se administra antes del primero como del segundo ensayo de postcambio. A su vez, esta reducción del contraste que provoca la morfina se puede revertir con la administración de un antagonista opioide, como el naloxone administrado antes del primero o del segundo ensayo de postcambio (Rowan & Flaherty, 1987).

Pellegrini y colaboradores (2005) mostraron en una serie de experimentos que la administración de naloxone, durante los ensayos posteriores a la reducción del incentivo, prolonga el CSNc. De manera más delimitada, el DPDPE (i.e. agonista específico del receptor δ opioide) atenúa el efecto de la devaluación del reforzador en el primer ensayo de postcambio, pero no tiene efecto si se administra antes del segundo (Wood, Daniel & Papini, 2005). En el sentido opuesto, la administración de naltrindol, un antagonista selectivo del receptor δ opioide, aumenta la magnitud del contraste si se administra antes del primer ensayo de postcambio, pero no si se administra antes del segundo (Pellegrini et al., 2005).

2.2.4. Neurotransmisión colinérgica

El sistema colinérgico tiene un papel fundamental en los procesos de memoria y aprendizaje. Por ejemplo, la administración de drogas colinérgicas (i.e. fisostigmina y oxotremorina) aumenta la memoria en un paradigma de evitación pasiva en ratones (Taylor, 1990). Por el contrario, las drogas que interfieren la actividad colinérgica deterioran la consolidación de nuevos aprendizajes y disminuyen la ejecución de respuestas previamente aprendidas.

Se realizaron diversos estudios para evaluar el efecto de las drogas colinérgicas sobre el CSNc. La

escopolamina, un antagonista colinérgico, administrada 20 minutos antes del primer ensayo de postcambio, no afecta el CSNc (Flaherty & Meinrath, 1979). La administración postentrenamiento de atropina (i.e. antagonista colinérgico) y fisostigmina (i.e. agonista colinérgico) no afecta el CSNc, cuando las drogas se inyectan después de la última sesión de precambio o después de la primera sesión de postcambio (Bentosela, et al., 2005).

2.2.5. Neurotransmisión adrenérgica: Papel de la corticosterona

Existen investigaciones que señalan que las hormonas adrenales, como la corticosterona, y los glucocorticoides, modulan la memoria de distintas tareas de aprendizaje aversivo (Roosendaal, 2000). En este sentido, Bentosela, Ruetti, Muzio, Mustaca y Papini (2006) mostraron que la administración de corticosterona, inmediatamente después del primer ensayo de devaluación del reforzador, provoca un efecto de contraste más intenso y de mayor duración, en comparación con animales controles que fueron inyectados con vehículo. Este efecto ocurre cuando los animales reciben una devaluación de una solución de sacarosa al 32% a una al 4%, pero no cuando el cambio es de una solución del 8% al 4%, lo cual indica que el deterioro en la recuperación del CSNc ocurre ante una mayor discrepancia entre los reforzadores de la fase de pre y postcambio (Ruetti, Justel, Mustaca & Papini, 2009). Estos datos no pueden explicarse por el desarrollo de una aversión condicionada y este efecto no se presenta solamente ante el mero cambio de los reforzadores como ocurre por ejemplo en otro tipo de contraste como el anticipatorio (Ruetti et al., 2009).

2.2.6. Neurotransmisión glutamatérgica: Papel de los receptores NMDA

Los receptores de N-methyl-D-aspartato (NMDA) participan en la modulación de la memoria. Al estudiar el papel que tienen sobre los cambios sorpresivos del reforzamiento se encuentra que la administración de D-cycloserine (DCS, agonista de los receptores de NMDA) prolonga la recuperación del contraste cuando se administra antes o después de la devaluación de una solución 32% a una 4%. Un efecto menor ocurre cuando el cambio es de una solución 32% a una 6%. Estos efectos no fueron producidos por una aversión condicionada, lo cual sugiere que la supresión del consumo no se debe al rechazo de la solución novedosa (Norris, Ortega & Papini, datos inéditos). Estos resultados indican que la neurotransmisión glutamatérgica se encuentra involucrada en el efecto de devaluación del incentivo. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender la influencia de los

receptores NMDA sobre las respuestas de frustración, y en particular, sobre el CSNc.

Hasta aquí se resumieron por un lado, los principales estudios centrados en la utilización de drogas para modificar los efectos emocionales que se producen en el fenómeno de CSNc. En síntesis, las drogas que poseen efectos ansiolíticos como las benzodiacepinas, los barbitúricos, el etanol, los opioides y algunos antidepresivos, atenúan o eliminan el efecto de CSNc, cuando se administran antes del primer o segundo ensayo de postcambio. Por otro lado, también se desarrollaron trabajos que investigan el papel de fármacos que modulan la memoria de la devaluación de un reforzador. Estos hallazgos sugieren que la neurotransmisión colinérgica no estaría implicada en la consolidación del recuerdo de la devaluación del reforzador, en este procedimiento consumatorio. En relación a la neurotransmisión adrenérgica, la administración de corticosterona inmediatamente después de la disminución del reforzador, incrementa y prolonga el efecto de CSNc. Finalmente, son escasos los datos reportados acerca del papel de los receptores NMDA sobre el CSNc. Los resultados mencionados sugieren que la neurotransmisión glutamatérgica se encontraría implicada en el fenómeno de devaluación del incentivo, ya que la administración de DCS prolonga la recuperación del contraste, tanto si se administra antes o después del primer ensayo de la fase de postcambio. La Tabla 1 resume los principales hallazgos mencionados sobre el efecto que la administración de diversas drogas tiene sobre el procedimiento de CSNc. En los siguientes apartados se describen los principales datos encontrados en la literatura sobre el sustrato neurobiológico de la extinción en general, y de la Ec en particular.

3. Extinción consumatoria

3.1. Bases neuroanatómicas

Son escasos los datos hallados en la literatura sobre las áreas cerebrales involucradas en la extinción de una respuesta consumatoria. Debido a ello, en este apartado se incluyen también algunos resultados de procedimientos que utilizaron la extinción de distinta variedad de tareas. En primer lugar, la eliminación del hipocampo provoca un incremento en las respuestas realizadas durante la extinción instrumental y produce una mayor resistencia a la extinción de la conducta (Douglas, 1967). En este sentido, los animales con lesiones hipocámpales aprenden a recorrer un corredor recto para recibir el reforzador, pero en cambio, presentan un deterioro severo en suprimir esta respuesta luego de la administración de descargas eléctricas en la

caja-meta (Isaacson & Wickelgren, 1962; Winocur & Bindra, 1976) o cuando se retira el reforzador durante la extinción (Jarrard & Isaacson, 1965; Winocur & Bindra, 1976).

Además, los animales con este tipo de lesiones, a diferencia de los controles y de animales con lesiones corticales, no aprenden a alternar entre velocidad rápida y lenta al atravesar un corredor recto para ser reforzados o no reforzados (Franchina & Brown, 1970), lo que señalaría que la lesión genera la persistencia de una estrategia conductual incorrecta. En este trabajo también se muestra que los animales con lesiones hipocampales son más resistentes a la extinción de una respuesta, en comparación con los animales controles.

En el mismo sentido, las lesiones hipocampales no

afectan la adquisición de un condicionamiento de aversión gustativa inducido por cloruro de litio (Kimble, Bremiller, Schroeder & Smotherman, 1979), pero producen una extinción más lenta, en comparación con los controles y con animales lesionados en el neopallium. Estos resultados son acordes con la idea de que las lesiones en el hipocampo no interfieren con la formación de las asociaciones entre un estímulo condicionado gustativo y el malestar intestinal. Sin embargo, estos datos contradicen a los hallados por Miller, Elkins, Fraser, Peacock y Hoobs (1975) quienes encontraron que las lesiones hipocampales no afectan el desarrollo del condicionamiento pero sí hacen más rápida la extinción de una aversión al sabor.

Tabla 1.

Principales hallazgos mencionados sobre el efecto que la administración de diversas drogas tiene sobre el procedimiento de CSNc

Fármaco	Momento de Administración	Procedimiento	Efecto	Referencias	
<i>Tratamientos</i>					
<i>Ansiolíticos</i>					
CDP	Antes ensayo 1 post-cambio	CSNc	Atenúa	Genn y cols., 2004; Flaherty y cols., 1997	
	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Atenúa	Rosen y Tessel, 1970	
	Antes ensayo 2 post-cambio	RP y CSNc	Atenúa	Pellegrini y cols., 2004	
	Extinción	Ei	Retrasa	Heise y cols., 1970	
	Extinción	RP y Ei	Retrasa	Feldon y Gray, 1981	
	Extinción	Ei	Retrasa	Feldon y Gray, 1981	
	Extinción	Ei	Acelera	Williams y cols., 1990	
	Extinción	Ec	Retrasa	Soubrie y cols., 1978; Bialik y cols., 1982; Flaherty, 1990	
	Flurazepan	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Atenúa	Flaherty, 1990; Flaherty y cols., 1992
	Midazolam	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Atenúa	Becker, 1986; Flaherty, 1990
Diacepam	Antes ensayo 1 post-cambio	CSNc	Atenúa	Liao y Chuang, 2003	
	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Atenúa	Liao y Chuang, 2003; Mustaca y cols., 2000	
TP13	Extinción	Ei	Retrasa	Thiebot y cols., 1983	
	Extinción	Ec	Retrasa	Soubrie y cols., 1978; Bialik y cols., 1982	
	Extinción	Ec	Acelera	Ruetti y cols., XII Reunión AACC	
L-838,417	Extinción	Ei	Acelera	Leslie y cols., 2004; McCabe y cols., 2004	
Lorazepan	Extinción	Ei	Acelera	Leslie y cols., 2004; McCabe y cols., 2004	
Amobarbital sódico	Extinción	Ec	Retrasa	Soubrie y cols., 1978; Bialik y cols., 1982	
	Antes ensayo 1 post-cambio	CSNc	Atenúa	Flaherty y cols., 1982	
	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Atenúa	Flaherty y cols., 1982	
	Pre y Post-cambio	CSNc	Sin efecto	Morrow y cols., 1988	
Fenobarbital	Extinción	Ei	Retrasa	Heise y cols., 1970	
	Extinción	Ei	Sin efecto	Heise y cols., 1970	
Pentobarbital	Extinción	Ei	Sin efecto	Heise y cols., 1970	
	Extinción	Ei	Sin efecto	Heise y cols., 1970	
Etanol	Antes ensayo 1 post-cambio	CSNc	Sin efecto	Becker y Flaherty, 1982	
	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Atenúa	Becker y Flaherty, 1982	
	Ensayos no reforzados	RP y CSNc	Atenúa	Kamenetzky, 2008	
Etanol + CDP	Extinción	Ei	Retrasa	Barry y cols., 1962; Devenport, 1984	
	Extinción	Ec	Acelera	Kamenetzky y cols., 2008	
	Extinción	Ec	Acelera	Kamenetzky y cols., 2008	
Testosterona	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Atenúa	Becker y Flaherty, 1983	
Testosterona	Crónica. Pre y postcambio	CSNc	Atenúa	Justel y cols., XXII Congreso de Ps. Comp. España	
	Adquisición y Extinción	Ec	Realza	Justel y cols., XXII Congreso de Ps. Comp. España	
<i>Neurolépticos</i>					
Clorpromazina	Antes ensayo 1 post-cambio	CSNc	Sin efecto	Flaherty y cols., 1992	
	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Sin efecto	Flaherty y cols., 1992	
Haloperidol	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Sin efecto	Flaherty y cols., 1992	
	Extinción	Ei	Sin efecto	Genn y cols., 2002	
Amilsuprida	Antes ensayo 1 post-cambio	CSNc	Atenúa	Horvitz y Ettenberg, 1989	

Continúa en la próxima página

Continuación de Tabla 1.

Principales hallazgos mencionados sobre el efecto que la administración de diversas drogas tiene sobre el procedimiento de CSNc

<i>Noradrenérgicos</i>				
Clonidina	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Sin efecto	Flaherty y cols., 1987
Propranolol	Luego ensayo 1 post-cambio	CSNc	Atenúa	Salinas y cols., 1997
<i>Serotoninérgicos</i>				
Buspirona	Antes ensayo 1 post-cambio	CSNc	Sin efecto	Flaherty y cols., 1990
	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Sin efecto	Flaherty y cols., 1990
	Crónica. Pre y postcambio	CSNc	Sin efecto	Flaherty y cols., 1990
	Extinción	Ei	Atenúa	McCabe y cols., 2004
Gepirona	Antes ensayo 1 post-cambio	CSNc	Sin efecto	Flaherty y cols., 1990
	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Sin efecto	Flaherty y cols., 1990
Ketanserina	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Sin efecto	Flaherty y cols., 1990
Ritanserina	Antes ensayo 1 post-cambio	CSNc	Sin efecto	Flaherty y cols., 1990
	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Sin efecto	Flaherty y cols., 1990
Cinanserina	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Atenúa	Becker, 1986
Cyproheptadina	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Atenúa	Becker, 1986
Amitriptilina	Adquisición y Extinción	Ei	Retrasa	Egan y cols., 1979
Mianserin	Adquisición y Extinción	Ei	Retrasa	Egan y cols., 1979
Desmetilipramina	Adquisición	Ei	Retrasa	Willner y cols., 1981
	Adquisición y Extinción	Ei	Sin efecto	Egan y cols., 1979
<i>Opioides</i>				
Morfina	Antes ensayo 1 post-cambio	CSNc	Atenúa	Rowan y Flaherty, 1987
	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Atenúa	Rowan y Flaherty, 1987
Naloxone	Antes ensayo 1 post-cambio	CSNc	Realza	Pellegrini y cols., 2005
	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Realza	Pellegrini y cols., 2005
	Adquisición y Extinción	Ei	Retrasa	Hernández y Powell, 1980
	Extinción	Ei	Acelera	Norris y cols., 2009
	Extinción	Ec	Acelera	Norris y cols., 2009
DPDPE	Antes ensayo 1 post-cambio	CSNc	Atenúa	Wood y cols., 2005
	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Sin efecto	Wood y cols., 2005
Naltrindol	Antes ensayo 1 post-cambio	CSNc	Realza	Pellegrini y cols., 2005
	Antes ensayo 2 post-cambio	CSNc	Sin efecto	Pellegrini y cols., 2005
<i>Colinérgicos</i>				
Escopolamina	Antes ensayo 1 post-cambio	CSNc	Sin efecto	Flaherty y Meinrath, 1979
	Extinción	Ei	Acelera	Prado-Alcalá y cols., 1994
Atropina	Luego de último ensayo de pre-cambio	CSNc	Sin efecto	Bentosela y cols., 2005
	Luego de ensayo 1 de post-cambio	CSNc	Sin efecto	Bentosela y cols., 2005
Fisostigmina	Luego de último ensayo de pre-cambio	CSNc	Sin efecto	Bentosela y cols., 2005
	Luego de ensayo 1 de post-cambio	CSNc	Sin efecto	Bentosela y cols., 2005
<i>Adrenérgicos</i>				
Corticosterona	Luego de ensayo 1 de post-cambio	CSNc	Realza	Bentosela y cols., 2006; Ruetti y cols., 2009
	Extinción	Ei	Acelera	Tomie y cols., 2004
	Extinción	Ec	Acelera	Ruetti et al., 2009
Dexametasona	Adquisición	Ei	Acelera	Zorawsky y Killcross, 2002
Cortisona	Adquisición	Ei	Acelera	Bohus y Lissák, 1968
<i>Glutamatergicos</i>				
DCS	Antes ensayo 1 post-cambio	CSNc	Realza	Norris y cols., datos inéditos
	Luego de ensayo 1 de post-cambio	CSNc	Realza	Norris y cols., datos inéditos

Además, los animales con este tipo de lesiones, a diferencia de los controles y de animales con lesiones corticales, no aprenden a alternar entre velocidad rápida y lenta al atravesar un corredor recto para ser reforzados o no reforzados (Franchina & Brown, 1970), lo que señalaría que la lesión genera la persistencia de una estrategia conductual incorrecta. En este trabajo también se muestra que los animales con lesiones hipocámpales son más resistentes a la extinción de una respuesta, en comparación con los animales controles.

En el mismo sentido, las lesiones hipocámpales no afectan la adquisición de un condicionamiento de

aversión gustativa inducido por cloruro de litio (Kimble, Bremiller, Schroeder & Smotherman, 1979), pero producen una extinción más lenta, en comparación con los controles y con animales lesionados en el neopallium. Estos resultados son acordes con la idea de que las lesiones en el hipocampo no interfieren con la formación de las asociaciones entre un estímulo condicionado gustativo y el malestar intestinal. Sin embargo, estos datos contradicen a los hallados por Miller, Elkins, Fraser, Peacock y Hoobs (1975) quienes encontraron que las lesiones hipocámpales no afectan el desarrollo del condicionamiento pero sí hacen más

rápida la extinción de una aversión al sabor.

En resumen, las lesiones hipocampales no afectan la adquisición de un aprendizaje sino que deterioran la inhibición de un comportamiento adquirido y reforzado previamente. Como consecuencia, se observa que en la extinción los animales lesionados persisten en su respuesta aunque no sea reforzada. Sin embargo, en contra de este cúmulo de evidencias, Williams, Gray, Sinden, Buckland y Rawlins (1990) hallaron que la hipocampectomía (i.e. la eliminación del hipocampo) produce en los animales una facilitación de la extinción, en tareas de presión de palanca. Estos resultados son similares a los que encontraron con lesiones en el área septal lateral.

3. 2. Bases neurofisiológicas

3.2.1. Efectos de los tratamientos ansiolíticos

Al igual que ocurre en el CSNc, la administración de sustancias que poseen efectos ansiolíticos durante la extinción, atenúan la respuesta emocional de los animales ante la devaluación o pérdida del reforzador apetitivo esperado. Por ejemplo, la administración de CDP (7.5 y 15 mg/kg) aumenta las respuestas durante la extinción de una tarea de presión de palanca en un procedimiento operante discreto cuando es administrada durante la fase de extinción (Heise, Laughlin & Keller, 1970). El CDP también retrasa la extinción de la respuesta de las ratas en un corredor recto al ser administrado durante la fase de extinción (5 mg/kg; Feldon & Gray, 1981; McNaughton, 1984), y además retarda la extinción de una respuesta de presionar una palanca para obtener el reforzador a través de auto-estimulación cerebral (15 mg/kg; Gandelman & Trowill, 1968). Asimismo, la administración de DZP durante la fase de extinción (2 mg/kg) aumentó la respuesta de presión de palanca durante la extinción, luego de un entrenamiento en operante libre (Thiebot, Childs, Soubrie & Simon, 1983). Sin embargo, datos más actuales arrojan resultados contradictorios acerca del efecto de los ansiolíticos en la extinción. Williams y colaboradores (1990) hallaron que la administración de CDP a las ratas antes de las sesiones de extinción reduce la resistencia a la extinción utilizando un procedimiento de presión de palanca. Los mismos resultados se replican al administrar a los ratones diversas drogas con efectos ansiolíticos: dos tipos de benzodiacepinas y buspirona (Leslie, Shaw, McCabe, Reynolds & Dawson, 2004; McCabe et al., 2004).

En relación a la extinción consumatoria, Soubrie y colaboradores (1978) encontraron que la administración de CDP (8 mg/kg), de DZP (2 y 4 mg/kg) y de loracepan (0.25 y 0.50 mg/kg) aumenta las respuestas durante la extinción ante un bebedero vacío, que

previamente contenía agua como reforzador. Los mismos resultados se encontraron al administrar 8 mg/kg de CDP (Bialik et al., 1982). Por otra parte, son escasos los datos en relación a la extinción de una respuesta consumatoria utilizando soluciones de sacarosa como reforzadores. Por ejemplo, en un trabajo no publicado, Flaherty y Hrabinski encontraron que la administración de CDP (8 mg/kg) aumenta la respuesta consumatoria, durante los primeros 5 minutos de un período de 20 minutos ante un bebedero vacío, que previamente contenía una solución de sacarosa al 32% (Flaherty, 1990). Sin embargo, datos en preparación de nuestro laboratorio indican que en ratas la administración de DZP (4 mg/kg) antes de las sesiones de extinción, acelera la supresión de la respuesta consumatoria.

También se hallan resultados opuestos en relación al estudio del efecto de los barbitúricos sobre la extinción, en función de la tarea de aprendizaje que se está evaluando. Por un lado, se encuentra que la administración de amobarbital sódico (17.5 o 20 mg/kg) aumenta la resistencia a la extinción en un corredor recto (Barry, Wagner & Miller, 1962; Ison & Rosen, 1967; McNaughton, 1984). Pero la administración de fenobarbital (20 y 30 mg/kg) y pentobarbital (5 y 10 mg/kg) no aumenta la resistencia a la extinción en una tarea operante discreta de presión de palanca (Heise et al., 1970).

El efecto del etanol sobre la extinción también varía de acuerdo a si se utiliza un procedimiento instrumental o consumatorio. La administración de etanol (1.5 y 2 g/kg) aumenta la resistencia a la extinción de una respuesta instrumental (Barry et al., 1962; Devenport, 1984). Sin embargo, en relación a la Ec, el etanol acelera la supresión de una respuesta consumatoria (Kamenetzky, Mustaca, Pedrón, Cuenya & Papini, 2008). Específicamente, en este estudio la administración de etanol (0.75 y 1.0 g/kg) antes de los ensayos de extinción, provoca que los animales extingan más rápidamente la respuesta de acercamiento a un bebedero que previamente contenía una solución azucarada como reforzador. Se encuentran resultados similares con otros tratamientos ansiolíticos, por ejemplo, la administración de la hormona sexual masculina, testosterona, en un procedimiento de Ec produce un efecto similar al que se encuentra con etanol. En un trabajo en preparación de nuestro laboratorio, se encuentra los animales que reciben el tratamiento crónico con esta hormona muestran una extinción más rápida de la respuesta consumatoria, en comparación con los sujetos inyectados con vehículo. En resumen, el efecto de los tratamientos ansiolíticos

sobre la extinción presenta resultados opuestos en función del procedimiento que se utilice (instrumental o consumatorio), y en algunos casos se encuentra un retraso del proceso de extinción, mientras que en otros se halla una facilitación de la supresión de la respuesta ante la omisión del reforzador esperado.

3.2.2. Efectos de las monoaminas

A pesar de que son pocos los trabajos sobre el efecto de la administración de aminas biógenas, en general se encuentra que deterioran la extinción de una repuesta.

Existen evidencias que señalan que la actividad noradrenérgica en la amígdala se encuentra relacionada con algunos aspectos del procesamiento de la información y de la extinción de la respuesta (Ellis, 1984), ya que la manipulación noradrenérgica en la amígdala deteriora la extinción de un aprendizaje de evitación pasiva.

En relación al efecto de los agentes serotoninérgicos, se encuentra que la administración crónica de amitriptilina (10 mg/kg) y mianserina (15 mg/kg) durante 12 días, aumenta la resistencia a la extinción en un corredor recto (Egan, Earley & Leonard, 1979). Por el contrario, la administración de desmetilimipramina (7.5 mg/kg) no afecta la extinción de una respuesta de presión de palanca cuando la droga se inyecta durante la adquisición y la extinción de la tarea. Sin embargo, la resistencia a la extinción aumenta si la droga se retira tres días antes del inicio de la extinción (Willner, Montgomery & Bird, 1981).

3.2.3. Efectos de las sustancias opioides

Los trabajos realizados para estudiar el papel del sistema opioide sobre la extinción también presentan evidencias opuestas. En un estudio realizado con conejos, Hernández y Powell (1980) muestran que el naloxone no tiene efecto sobre la adquisición de un condicionamiento aversivo, pero sí sobre la extinción de la respuesta. Específicamente, estos autores observan que la administración de la droga durante las fases de adquisición y extinción incrementa la respuesta de los animales durante la fase de extinción, es decir, retrasa la supresión de la respuesta. Por el contrario, Norris, Pérez-Acosta, Ortega y Papini (2009) muestran que la administración de dosis bajas y elevadas de naloxone, facilita la extinción de un condicionamiento apetitivo en el cual los animales son reforzados por presionar una palanca (utilizando soluciones de sacarosa o alimento sólido como reforzadores). El mismo resultado se halla si se administra naloxone durante la extinción de un paradigma consumatorio (Norris et al., 2009).

3.2.4. Neurotransmisión colinérgica

Son escasos los antecedentes que evalúan los

efectos de las drogas colinérgicas en un paradigma consumatorio. Sin embargo, en un sentido más amplio se encuentra que la administración de escopolamina, antes de la extinción de una tarea de evitación pasiva, revierte la extinción de la respuesta, es decir, aumenta la latencia de los animales para ingresar a un lugar oscuro en el que previamente habían recibido descargas eléctricas (Prado-Alcalá, Haiek, Rivas, Roldan-Roldan & Quitarte, 1994).

3.2.5. Neurotransmisión adrenérgica

La administración sistémica de glucocorticoides facilita la extinción de un aprendizaje de evitación en ratas (Bohus & Lissák, 1968). Las inyecciones de corticosterona antes de la sesión de extinción, reduce el número de presiones de palanca y acelera la extinción de la respuesta instrumental (Tomie, Tirado, Yu & Pohorecky, 2004). En el mismo sentido, la administración de un corticoide sintético como la dexametasona (1.2 mg/kg) produce una mayor supresión de la respuesta de presión de palanca durante la extinción (Zorawsky & Killcross, 2002). Además, en relación a la Ec la administración postentrenamiento de corticosterona (3 mg/kg) facilita la extinción de la respuesta consumatoria ante un bebedero vacío que previamente contenía una solución de sacarosa como reforzador (Ruetti et al., 2009).

3.2.6. Neurotransmisión glutamatérgica

Las infusiones intra-amígdala de AP5 (i.e. antagonista de los receptores de NMDA) antes de la extinción de un condicionamiento de miedo, deterioran la extinción de manera dosis-dependiente (Falls, Miserendino & Davis, 1992). Por otro lado, tanto la administración sistémica como intra-amígdala de DCS facilita la extinción del condicionamiento de miedo en ratas (Ledgerwood, Richardson & Cranney, 2005; Walker, Ressler, Lu & Davis, 2002). A su vez, este efecto puede bloquearse con la administración de un antagonista de los receptores de NMDA. Estos efectos muestran ser específicos del contexto, ya que esta droga no previene la recuperación de las respuestas extinguidas (Bouton, Vurbic & Woods, 2008). Sin embargo, en la literatura se encuentran evidencias opuestas, es decir, que la administración de DCS no facilita la extinción del condicionamiento del miedo (Guastella, Lovibond, Dadds, Mitchell & Richardson, 2007). Debido a que estos resultados muestran efectos contradictorios, son necesarias futuras investigaciones para dilucidar el papel de los receptores NMDA sobre la extinción de una respuesta.

En los apartados anteriores se describen los efectos que diversas drogas poseen sobre el proceso de extinción. La Tabla 1 también presenta una breve

síntesis de los efectos que la administración de diversa drogas produce sobre los procedimientos de extinción instrumental y consumatoria. De manera resumida, se sabe que las drogas con efectos ansiolíticos, como las benzodiacepinas, los barbitúricos, el etanol y la testosterona tienen efectos opuestos sobre la extinción. Por un lado, existe evidencia que señala que provocan un retraso en la extinción de una respuesta instrumental; pero por otra parte, facilitan la supresión de una respuesta previamente reforzada, tanto en tareas instrumentales como en consumatorias. El papel de las monoaminas y del sistema opioide sobre la extinción ha sido escasamente estudiado. Sin embargo, existen varios estudios orientados a dilucidar el papel de los sistemas colinérgico, adrenérgico y glutamatérgico sobre la extinción, y en general se encuentra que la administración de estas drogas facilita la supresión de la respuesta de los animales, tanto en paradigmas instrumentales como en consumatorios.

4. Conclusiones

En esta revisión se desarrollan los principales antecedentes acerca del sustrato neuroanatómico y neurobiológico del CSNc y de la Ec. Se puede concluir que las áreas cerebrales que están involucradas ante la devaluación sorpresiva de los reforzadores en un paradigma consumatorio son la amígdala, el núcleo pontino parabraquial y el tálamo gustativo (Becker et al., 1984; Capobianco & Hamilton, 1973; Flaherty & Hamilton, 1971). Además, el hipocampo es la región cerebral que está fundamentalmente implicada en la extinción de respuestas previamente reforzadas. Se observó que la eliminación de esta estructura provoca un incremento en las respuestas realizadas durante la extinción (Douglas, 1967), es decir, los animales con lesiones hipocámpales presentan una mayor resistencia a la extinción de la conducta. Sin embargo, existen datos que demuestran que los animales hipocampectomizados muestran una facilitación de la extinción en un procedimiento instrumental (Williams et al., 1990). Por lo tanto, si bien es indudable que el hipocampo es una estructura involucrada en el proceso de extinción, aún no está claro el papel que representa.

Todas las áreas implicadas en modular la respuesta de los animales ante una disminución u omisión sorpresiva de un reforzador, se encuentran íntimamente relacionadas, ya que median las respuestas de los animales entre la percepción del sabor y la devaluación de incentivo. Específicamente, la amígdala funciona como un mediador tanto en aprendizajes apetitivos como en aversivos, también es sensible a los cambios en el valor de incentivo de los reforzadores, y juega un

papel importante en el mantenimiento de la palatabilidad. Su función es la integración del sistema límbico (regulador de las emociones) con el sistema cardiovascular. Hay gran cantidad de sinapsis recíprocas entre el núcleo central de la amígdala y los centros de integración cardiovascular de la corteza cerebral y del troncoencefálico. Por otra parte, los circuitos parabraquiales son responsables de los componentes emocional, autonómico y neuroendocrino del dolor, y por estar estratégicamente situados, desde el punto de vista anatómico, influyen tanto en la transmisión como en el control del dolor. Por su parte, la corteza insular se encuentra relacionada con el hipotálamo lateral, núcleo parabraquial, el núcleo del tracto solitario y sistema límbico, y esto sugiere un papel fundamental en el control cardiovascular. Por ejemplo, existen neuronas individuales en la corteza insular que son sensibles a estimulaciones de diversos tipos, como por ejemplo, el consumo de sacarosa, cambios en la presión sanguínea, y la presión en la cola de los animales (tail pinch). Otras evidencias indican que la corteza insular media el valor de incentivo, ya que los animales con lesiones en esta región no modifican su respuesta ante las devaluaciones de incentivos en una variedad de procedimientos (Pecoraro & Dallman, 2005; Pecoraro, de Jong & Dallman, 2009).

En relación a las bases neurofisiológicas de estos fenómenos, se observa claramente que los tratamientos con efectos ansiolíticos eliminan o atenúan el efecto de contraste, como por ejemplo el CDP o el etanol. Sin embargo, no es tan claro el papel de estos agentes en la extinción, ya que se encuentra evidencia de que los mismos pueden retrasar la extinción o facilitarla, por ejemplo el CDP retrasa la extinción o puede acelerarla, tanto en paradigmas instrumentales como consumatorios. Con respecto al sistema opioide, se observa que la administración de antagonistas opioides como el naloxone, prolonga el efecto de contraste, mientras que en la extinción se encuentran evidencias controvertidas, ya que se observa tanto una facilitación como una persistencia de la respuesta.

Los datos encontrados señalan que el sistema colinérgico no modula el CSNc, y no se hallaron trabajos del efecto de las drogas colinérgicas sobre la Ec. Por otro lado, la neurotransmisión adrenérgica, por ejemplo la administración postentrenamiento de corticosterona aumenta el CSNc (Bentosela et al., 2006) y facilita la extinción de la respuesta consumatoria (Ruetti et al., 2009). Existen datos aún no publicados que señalan que la activación de la neurotransmisión glutamatérgica produce un contraste de mayor duración,

y a su vez acelera la extinción de una respuesta consumatoria.

La mayoría de las investigaciones señaladas descartan que las respuestas de los animales ante los cambios sorpresivos del reforzamiento sean debido a un deterioro en la palatabilidad de las soluciones, o por el desarrollo de neofobia ante el reforzador devaluado. También se elimina la posibilidad que la disminución en el consumo luego de la devaluación no sea consecuencia del desarrollo de una aversión gustativa hacia la solución de la fase de postcambio, sobre todo en los estudios en los cuales los animales reciben administraciones de una droga antes o inmediatamente después de recibir una solución de sacarosa como reforzador.

Sin embargo, un estudio más reciente señala que los fenómenos de contraste negativo requieren de la participación de áreas cerebrales que también se hallan implicadas en el desarrollo de la neofobia y de un aprendizaje de aversión gustativa (Lin et al., 2009; Sastre & Reilly, 2006). Por ejemplo, se encontró que lesiones en la corteza insular impiden el desarrollo de neofobia hacia un sabor, y el condicionamiento de aversión gustativa cuando se utiliza un sabor novedoso para los animales. En este sentido, los autores señalan que la neofobia podría tener un papel importante en los fenómenos de contraste. Se necesitan más estudios para clarificar esta relación, ya que sólo existe un trabajo en el cual se estudió el papel de la neofobia en los cambios sorpresivos del reforzamiento (Flaherty & Meinrath, 1979), y en el mismo, la explicación del contraste por un efecto de neofobia fue descartada muy rápidamente. Algunas evidencias indirectas de que la reducción en el consumo luego de la devaluación del reforzador, no puede explicarse por neofobia a la solución de la fase de postcambio, provienen del hecho de que la neofobia suele durar un único ensayo, y en los ensayos siguientes los animales gradualmente aumentan el consumo o el contacto con la solución novedosa. Sin embargo, el efecto de contraste negativo suele durar entre dos y cuatro ensayos, mostrando una reducción más permanente de la conducta consumatoria (Flaherty, 1996).

Por otro lado, es interesante evaluar las respuestas alternativas que pueden desarrollar los animales cuando son expuestos al reforzador devaluado o al bebedero vacío (en el caso de la extinción). Se sabe que los animales aumentan las respuestas de acicalamiento y de pararse en dos patas, durante el primer ensayo en el cual reciben el reforzador devaluado, o cuando se les retira la recompensa (Pellegrini & Mustaca, 2000). En el mismo sentido, existen antecedentes que muestran que

la experiencia con el no-refuerzo genera que los animales aprendan a escapar del lugar asociado a la frustración. Sin embargo, este conjunto de evidencias permite comprender que no se trata de una respuesta unívoca de frustración (en el sentido más comúnmente utilizado de reducción del consumo del reforzador), sino que los animales presentan distintos indicadores comportamentales, fisiológicos, bioquímicos y neuroendócrinos, relacionados con el cambio sorpresivo en el reforzador apetitivo esperado. Se necesitan más investigaciones para seguir comprendiendo los fenómenos que implican cambios sorpresivos de un reforzador apetitivo esperado, ya que las evidencias halladas no muestran una total concordancia en relación a la dirección de la influencia de los distintos sistemas de neurotransmisores sobre estos fenómenos.

Agradecimientos

Las autoras agradecen especialmente el apoyo de CONICET y a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, a través de los proyectos PICT 2004 número 25335 y PICT 2005 número 38020, y a UBACyT, Argentina.

Referencias

- Amsel, A. (1958). The role of frustrative nonreward in noncontinuous reward situations. *Psychological Bulletin*, 55, 102-119.
- Amsel, A. (1992). *Frustration theory: An analysis of dispositional learning and memory*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Barry, H., Wagner, A. R. & Miller, N. E. (1962). Effects of alcohol and amobarbital on performance inhibited by experimental extinction. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 55, 464-468.
- Becker, H. C. (1986). Comparison of the effects of the benzodiazepine midazolam and three serotonin antagonists on a consummatory conflict paradigm. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24, 1057-1064.
- Becker, H. C. & Flaherty, C. F. (1982). Influence of ethanol on contrast in consummatory behaviour. *Psychopharmacology*, 77, 253-258.
- Becker, H. C. & Flaherty, C. F. (1983). Chlordiazepoxide and ethanol additively reduce gustatory negative contrast. *Psychopharmacology*, 80, 35-37.
- Becker, H. C., Jarvis, M., Wagner, G. & Flaherty, C. F. (1984). Medial and lateral amygdala lesions differentially influence contrast with sucrose solutions. *Physiology & Behavior*, 33, 707-712.
- Beninger, R. J. & Phillips, A. G. (1980). Possible involvement of serotonin in extinction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 10, 37-41.
- Bentosela, M., D'Ambros, M. A., Altamirano, A., Muzio, R. N., Baratti, C. M. & Mustaca, A. E. (2005). Posttrial

- administration of cholinergic drugs does not affect consummatory successive negative contrast in rats. *International Journal of Comparative Psychology*, 18, 91-99.
- Bentosela, M., Ruetti, E., Muzio, R. N., Mustaca, A. E. & Papini, M. R. (2006). Administration of corticosterone after the first downshift trial enhances consummatory successive negative contrast. *Behavioral Neuroscience*, 120, 371-376.
- Bialik, R. J., Pappas, B. A. & Puszay, W. (1982). Chlordiazepoxide-induced released responding in extinction and punishment-conflict procedures is not altered by neonatal forebrain norepinephrine depletion. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 16, 279-283.
- Bielavska, E. & Roldan, G. (1996). Ipsilateral connections between the gustatory cortex, amygdala and parabrachial nucleus are necessary for acquisition and retrieval of conditioned taste aversion in rats. *Behavioral Brain Research*, 81, 25-31.
- Bohus B. & Lissák, K. (1968). Adrenocortical hormones and avoidance behaviour of rats. *International Journal of Neuropharmacology*, 7, 301-306.
- Bouton, M. E. (2004). A general Role for Early Onset Cues and Intra-event Learning: Comment on McDonald and Siegel (2004). *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 12, 18-19.
- Bouton, M.E., Vurbic, D. & Woods, A. M. (2008). d-Cycloserine facilitates context-specific fear extinction learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 90, 504-510.
- Capobianco, S. & Hamilton, L. W. (1973). Increased activity following fornix transection in the female rat. *Physiology & Behavior*, 11, 407-410.
- Crespi, L. P. (1942) Quantitative variation in incentive contrast studies involving discrete-trial procedures. *American Journal of Psychology*, 55, 467-517.
- Devenport, L. D. (1984). Extinction-induced spatial dispersion in the radial arm maze: Arrest by ethanol. *Behavioural Neuroscience*, 80, 979-985.
- Douglas, R. J. (1967). The hippocampus and behavior. *Psychological Bulletin*, 67, 416-442.
- Egan, J., Earley, C. J. & Leonard, B. E. (1979). The effect of amitriptyline and mianserine (Org. GB94) on food motivated behaviour of rats trained in a runway: Possible correlation with biogenic amine concentration in the limbic system. *Psychopharmacology*, 61, 143-147.
- Elliott, M. (1928). The effect of change of reward on the maze performance of rats. *University of California Publications in Psychology*, 4, 19-30.
- Ellis, M. E. (1984). Manipulation of the amygdala noradrenergic system impairs extinction of passive avoidance. *Brain Research*, 324, 129-133.
- Ettenberg, A. & Camp, C. (1986). Haloperidol induces a partial reinforcement extinction effect in rats: Implications for a dopamine involvement in food reward. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 25, 813-821.
- Falls, W. A., Miserendino, M. J. D. & Davis, M. (1992). Extinction of fear-potentiated startle: blockade by infusion of an NMDA antagonist into the amygdala. *Journal of Neuroscience*, 12, 854-963.
- Feldon, J. & Gray, J. (1981). The partial reinforcement extinction effect after treatment with chlordiazepoxide. *Psychopharmacology*, 73, 269-275.
- Flaherty, C. F. (1996). *Incentive relativity*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Flaherty, C. F. (1982). Incentive contrast: A review of behavioural changes following shift in reward. *Animal Learning and Behavior*, 10, 409-440.
- Flaherty, C. F. (1990). Effect of anxiolytics and antidepressants on extinction and negative contrast. *Pharmacology & Therapeutics*, 46, 309-320.
- Flaherty, C. F., Becker, H., Checke, S., Rowan, G. & Grigson, P. (1992). Effect of chlorpromazine and haloperidol on negative contrast. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 42, 111-117.
- Flaherty, C. F., Becker, H. & Driscoll, C. (1982). Conditions under which amobarbital sodium influences consummatory contrast. *Physiological Psychology*, 10, 122-128.
- Flaherty, C. F., Becker, H. C. & Pohorecky, L. (1985). Correlation of corticosterone elevation and negative contrast varies as a function of postshift day. *Animal Learning and Behavior*, 13, 309-314.
- Flaherty, C. F., Coppotelli, C., Hsu, D. & Otto, T. (1998). Excitotoxic lesions of the hippocampus disrupt runway but not consummatory contrast. *Behavioural Brain Research*, 93, 1-9.
- Flaherty, C. F., Coppotelli, C. & Potaki, J. (1997). Effect of chlordiazepoxide in free-fed rats exposed to repeated reward reduction. *Physiology & Behavior*, 60, 1291-1298.
- Flaherty, C. F., Grigson, P. S. & Demetrikopoulos, M. K. (1987). Effect of clonidine on negative contrast and novelty-induced stress. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 27, 659-664.
- Flaherty, C. F., Grigson, P. S., Demetrikopoulos, M. K., Weaver, M. S., Krauss, K. L. & Rowan, G. A. (1990). Effect of serotonergic drugs on negative contrast in consummatory behaviour. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 36, 799-806.
- Flaherty, C.F. & Hamilton, L.W. (1971). Responsivity to decreasing sucrose concentration following septal lesions in the rat. *Physiology & Behavior*, 11, 625-631.
- Flaherty, C. F. & Meinrath, A. (1979). Influence of scopolamine on sucrose intake under absolute and relative test conditions. *Physiological Psychology*, 7, 412-418
- Flaherty, C. F., Otto, T., Hsu, D. & Coppotelli, C. (1995). Lesions of the hippocampus or entorhinal cortex differentially influence instrumental and consummatory behavior. Publicación presentada en el Eastern Psychological Association, Boston, MA, EE. UU.

- Franchina, J. J. & Brown, T. S. (1970). Response patterning and extinction in rats with hippocampal lesions. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 70, 66-72.
- Freidin, E. & Mustaca, A.E. (2004). Frustration and sexual behavior in male rats. *Learning and Behavior*, 32, 311-320.
- Gandelman, R. & Trowill, J. (1968). Effects of chlordiazepoxide on ESB-reinforcement behaviour and subsequent extinction. *Journal of Comparative Pshysiological Psychology*, 66, 753-755.
- Genn, R. F., Ahn, S. & Phillips, A. G. (2004). Attenuated dopamine efflux in the rat nucleus accumbens during successive negative contrast. *Behavioral Neuroscience*, 118, 869-873.
- Genn, R. F., Barr, A. M. & Phillips, A. G. (2002). Effects of amisulpride on consummatory negative contrast. *Behavioural Pharmacology*, 13, 659-662.
- Genn, R. F., Tucci, S., Parikh, S. & File, E. E. (2004). Effects of nicotine and a cannabinoid receptor agonist on negative contrast: Disctinction between anxiety and disappointment? *Psychopharmacology*, 177, 93-99.
- Gerber, G. J., Sing, J. & Wise, R. A. (1981). Pimozide attenuates lever pressing for water reinforcement in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 14, 201-205.
- Gray, J. A., Davis, N., Feldon, J., Rawlins, J. & Owens, S. (1981). Animal models and anxiety. *Progress in Neuropsychopharmacology*, 92, 491-504.
- Grigson, P. & Flaherty, C. F. (1991). Cyproheptadine prevents the initial occurrence of successive negative contrast. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 40, 433-442.
- Grigson, P. S., Spector, A.C. & Norgren, R. (1994). Lesions of the pontine parabrachial nuclei eliminate successive negative contrast effects in rats. *Behavioral Neuroscience*, 108, 714-723.
- Guastella, A. J., Lovibond, P. F, Dadds, M. R., Mitchell, P. & Richardson, R. (2007). A randomized controlled trial of the effect of d-cycloserine on extinction and fear conditioning in humans. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 663-672.
- Heise, G. A., Laughlin, N. & Keller, C. (1970). A behavioural and pharmacological analysis of reinforcement withdrawal. *Psychopharmacology*, 16, 345-368.
- Hernández, L. & Powell, D. (1980). Effects of naloxone on pavlovian conditioning of eyeblink and heart rate responses in rabbits. *Life Sciences*, 27, 863-869.
- Isaacson, R. L. & Wickelgren, W. O. (1962). Hippocampal ablation and passive avoidance. *Science*, 138, 1104-1106.
- Ison, J. R. & Rosen, A. J. (1967). The effects of amobarbital sodium of differential instrumental conditioning and subsequent extinction. *Psychopharmacology*, 10, 417-425.
- Jarrard, L. E. & Isaacson, R. L. (1965). Runway response perseveration in the hippocampectomized rat: determined by extinction variables. *Nature*, 207, 109-110.
- Justel, N., Bentosela, M. & Mustaca A. (2009). Comportamiento sexual y ansiedad. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 41, 429-444.
- Justel, N., Bentosela, M. & Ruetti, E. (en prensa). Testosterona, emoción y cognición: estudios en animales castrados. *Interdisciplinaria*.
- Kamenetzky, G. (2008). *Etanol y omisión sorpresiva del reforzador*. Disertación doctoral, Facultad de Psicología. Universidad de Córdoba, Argentina.
- Kamenetzky, G., Mustaca, A., Pedrón, V., Cuenya, L. & Papini, M. (2008). Ethanol facilitates consummatory extinction. *Behavioural Processes*, 82, 352-354.
- Kimble, D., Bremiller, R., Schroeder, L. & Smotherman, W. (1979). Hippocampal lesions slow extinction of a conditioned taste aversion in rats. *Physiology & Behavior*, 23, 217-222.
- Ledgerwood, L., Richardson, R. & Cranney, J. (2005). d-cycloserine facilitates extinction of learned fear: Effects on reacquisition and generalized extinction. *Biological Psychiatry*, 57, 841-847.
- Leslie, J., Shaw, D., McCabe, C., Reynolds, D. & Dawson, G. (2004). Effects of drugs that potentiate GABA on extinction of positively-reinforced operant behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 229-238.
- Leszczuk, M. H. & Flaherty, C. F. (2000). Lesions of nucleus accumbens reduce instrumental but not consummatory negative contrast in rats. *Behavioural Brain Research*, 116, 61-79.
- Liao, R. M. & Chuang, F. J. (2003). Differential effects of diazepam infused into the amygdala and hippocampus on negative contrast. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 74, 953-960.
- Lin, J., Roman, C. & Reilly, S. (2009). Insular cortex and consummatory successive negative contrast in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 123, 810-814.
- Mackintosh, N. J. (1974). *The psychology of animal learning*. New York: Academic Press.
- McCabe, C., Shaw, D., Atack, J., Street, L., Wafford, K., Dawson, G., Reynolds, D. & Leslie, J. (2004). Subtype-selective GABAergic drugs facilitate extinction of mouse operant behavior. *Neuropharmacology*, 46, 171-178.
- McNaughton, N. (1984). Effects of anxiolytic drugs on the partial reinforcement extinction effect in runway and Skinner box. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 36B, 319-330.
- Mellgren, R. L. (1972). Positive and negative contrast effects using delayed reinforcement. *Learning and Motivation*, 3, 185-193.
- Miller, C. R., Elkins, R. L., Fraser, J., Peacock, L. J. & Hoobs, S. H. (1975). Taste aversion and passive avoidance in rats with hippocampal lesions. *Physiological Psychology*, 3, 123-126.
- Morrow, A. L., Suzdak, P. D. & Paul, S. M. (1988).

- Benzodiazepine, barbiturate, ethanol and hypnotic steroid hormone modulation of GABA-mediated chloride-ion transport in rat brain synaptoneuroosomes. En G. Biggio & E. Costa (Eds.), *Chloride channels and their modulation by neurotransmitters and drugs* (pp. 247-261). New York: Raven Press.
- Mustaca, A. E., Bentosela, M. & Papini, M. R. (2000). Consummatory successive negative contrast in mice. *Learning & Motivation, 31*, 272-282.
- Mustaca, A. E., Freidin, E. & Papini, M. R. (2002). Extinction of consummatory behavior in rats. *International Journal of Comparative Psychology, 15*, 1-10.
- Mustaca, A. E., Martínez, C. & Papini, M. R. (2000). Surprising nonreward reduces aggressive behavior in rats. *International Journal of Comparative Psychology, 13*, 91-100.
- Mustaca, A. E. & Papini, M. (2005). Consummatory successive negative contrast induces hypoalgesia. *International Journal of Comparative Psychology, 18*, 333-339.
- Norris, J., Ortega, L. & Papini, M. *D-cycloserine enhances the egocentric memory of an incentive downshift event*. Manuscrito no publicado.
- Norris, J. N., Pérez-Acosta, A., Ortega, L. A., & Papini, M. R. (2009). Naloxone facilitates appetitive extinction and eliminates escape from frustration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 94*, 81-87.
- Papini, M. R. & Dudley, R. T. (1997). Consequences of surprising reward omissions. *Review of General Psychology, 3*, 275-285.
- Papini, M., Wood, M., Daniel, A. & Norris, J. (2006). Reward loss as psychological pain. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy, 6*, 189-213.
- Pavlov, I. (1927). *Conditioned reflexes*. London: Oxford University Press.
- Pecoraro, N. & Dallman, M. F. (2005). C-Fos after incentive shifts: Expectancy, incredulity, and recovery. *Behavioral Neuroscience, 119*, 366-387.
- Pecoraro, N., de Jong, H. & Dallman, M. F. (2009). An unexpected reduction in sucrose concentration activates the HPA axis on successive post shift days without attenuation by discriminative contextual stimuli. *Physiology & Behavior, 96*, 651-661.
- Pellegrini, S. & Mustaca, A. E. (2000). Consummatory successive negative contrast with solid food. *Learning & Motivation, 31*, 200-209.
- Pellegrini, S., Muzio, R. N., Mustaca, A. E., & Papini, M. R. (2004). Successive negative contrast after partial reinforcement in the consummatory behavior of rats. *Learning & Motivation, 35*, 303-321.
- Pellegrini, S., Wood, M., Daniel, A. M. & Papini, M. R. (2005). Opioid receptors modulate recovery from consummatory successive negative contrast. *Behavioural Brain Research, 164*, 239-249.
- Phillips, A. G., Vacca, G. & Ahn, S. (2008). A top-down perspective on dopamine, motivation and memory. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 90*, 236-249.
- Prado-Alcalá, R. A., Haiek, M., Rivas, S., Roldan-Roldan, G. & Quitarte, G. L. (1994). Reversal of extinction by scopolamine. *Physiology & Behavior, 56*, 27-30.
- Reilly, S. & Trifunovic, R. (2003). Gustatory thalamus lesions eliminate successive negative contrast in rats: Evidence against a memory deficit. *Behavioral Neuroscience, 117*, 606-615.
- Rescorla, R. (2001). Retraining of extinguished pavlovian stimuli. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 27*, 115-124.
- Rooszendaal, B. (2000). Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology, 25*, 213-238.
- Rosen, A. J. & Tessel, R. E. (1970). Chorpromazine, chlordiazepoxide and incentive shift performance in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 72*, 257-262.
- Rowan, G. A. & Flaherty, C. F. (1987). Effect of morphine on negative contrast in consummatory behaviour. *Psychopharmacology, 93*, 51-58.
- Ruetti, E., Justel, N., Mustaca, A. & Papini, M. (2009). Posttrial corticosterone administration enhances the effects of incentive downshift: exploring the boundaries of this effect. *Behavioral Neuroscience, 123*, 137-144.
- Sakai, N. & Yamamoto, T. (1998). Role of the medial and lateral parabrachial nucleus in acquisition and retention of conditioned taste aversion in rats. *Behavioral Brain Research, 93*, 63-70.
- Salinas, J. A., Introini-Collison, I. B., Dalmaiz, C. & McGaugh, J. L. (1997). Posttraining intraamygdala infusions of oxotremorine and propranolol modulate storage of memory for reductions in reward magnitude. *Neurobiology of Learning and Memory, 68*, 51-59.
- Sastre, A. & Reilly, S. (2006). Excitotoxic lesions of the gustatory thalamus eliminate consummatory but not instrumental successive negative contrast in rats. *Behavioural Brain Research, 170*, 34-40.
- Soubrie, P., Thiebot, P., Simon, P. & Boissier, J. R. (1978). Benzodiazepines and behavioural effects of reward (water) omission in the rats. *Psychopharmacology, 59*, 95-100.
- Taylor, P. (1990). Anticholinesterase agents. En A. Goodman Gilman, T. W. Rall, A. S. Nies and P. Taylor (Eds). *The Pharmacological basis of therapeutics*. New York: Pergamon Press.
- Thiebot, M. H., Childs, M., Soubrie, P. & Simon, P. (1983). Diazepam-induced release of behaviour in an extinction procedure: its reversal by Ro 15-1788. *European Journal of Pharmacology, 88*, 111-116.
- Tinklepaugh, O. L. (1928). An experimental study of representative factors in monkeys. *Journal of Comparative Psychology, 8*, 197-236.
- Tobler, P. N., Fiorilo, C. & Schultz, W. (2005). Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science, 307*, 1642-1645.

- Tolman, E. C. (1932). *Purposive behavior in animals and men*. New York: Century.
- Tolman, E. C. (1959). Principles of purposive behavior. En S. Koch (Ed.). *Psychology: A study of a science*. Volume 2. General systematic formulation, learning, and special processes (pp. 92-157). New York: McGraw-Hill.
- Tomie, A., Tirado, A., Yu, L. & Pohorecky, L. (2004). Pavlovian autoshaping procedures increase plasma corticosterone and levels of norepinephrine and serotonin in prefrontal cortex in rats. *Behavioral Brain Research*, 153, 97-105.
- Walker, D. L., Ressler, K. J., Lu, K. -T. & Davis, M. (2002). Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *Journal of Neuroscience*, 22, 2343-2351.
- Williams, J., Gray, J., Sinden, J., Buckland, C. & Rawlins, J. (1990). Effects of GABAergic drugs, fornixotomy, hippocampectomy, and septal lesions on the extinction of a discrete-trial fixed ratio 5 lever-press response. *Behavioural Brain Research*, 41, 129-150.
- Willner, P., Montgomery, T. & Bird, D. (1981). Behavioral changes during withdrawal from desmethylimipramine (DMI). II. Increased resistance to extinction. *Psychopharmacology*, 75, 60-64.
- Winocur, G. & Bindra, D. (1976). Effects of additional cues on passive avoidance learning and extinction in rats with hippocampal lesions. *Physiology & Behavior*, 17, 915-920.
- Wood, M., Daniel, A. M. & Papini, M. R. (2005). Selective effects of the δ -opioid receptor agonist DPDPE on consummatory successive negative contrast. *Behavioral Neuroscience*, 119, 446-454.
- Zorawski, M. & Killcross, S. (2002). Postraining glucocorticoid receptor agonist enhances memory in appetitive and aversive pavlovian discrete-cue conditioning paradigms. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 458-464.