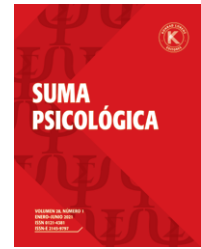




SUMA PSICOLÓGICA

<http://sumapsicologica.konradlorenz.edu.co>



La administración de nicotina aguda retarda la extinción en automoldeamiento pavloviano: un estudio preliminar

Daniela A. Ramírez y Leonardo A. Ortega *

Fundación Universitaria Konrad Lorenz, Bogotá, Colombia

Recibido el 22 de abril de 2020; aceptado el 17 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Automoldeamiento, adquisición, extinción, nicotina, motivación de incentivo

Resumen **Introducción y objetivo:** Los procesos de aprendizaje y motivación han sido centrales para la comprensión de los mecanismos que subyacen al tabaquismo. En particular, existe evidencia creciente sobre la importancia de valores motivacionales de incentivo para entender el inicio y mantenimiento del tabaquismo. El objetivo general de este experimento fue evaluar el papel de la nicotina aguda sobre el valor de incentivo de una recompensa natural, (comida) asociada con un estímulo ambiental, (palanca experimental). **Método:** Se utilizaron ratas Wistar. Se administró nicotina (0.4 mg/kg) de manera aguda en momentos específicos del entrenamiento, utilizando un procedimiento de diez sesiones de adquisición y cuatro sesiones extinción en una tarea pavloviana de automoldeamiento. El diseño experimental incluyó tres grupos, el grupo control de solución salina y grupos de nicotina durante la adquisición y la extinción. **Resultados:** Se encontró que la administración aguda de nicotina, de manera específica y en comparación con los otros dos grupos experimentales, resultó en un efecto de retardo durante la fase de extinción, y que una administración similar de nicotina no resultó en efectos observables durante el desempeño comportamental en adquisición. **Conclusiones:** Estos resultados apoyan el papel de la nicotina como fortalecedora del valor de incentivo de las claves ambientales durante la extinción para una tarea de automoldeamiento.

© 2021 Fundación Universitaria Konrad Lorenz. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Acute nicotine administration retards extinction from pavlovian autoshaping: A preliminary study

KEYWORDS

Autoshaping, acquisition, extinction, nicotine, incentive motivation

Abstract **Introduction and goal:** Learning and motivational processes have been central for a modern understanding of tobacco addiction. There is evidence that supports the importance of incentive motivational processes for the maintenance of tobacco addiction. The main goal of the present experiment was to evaluate the effects of acute nicotine on the incentive value of a natural reward, (food) paired with an environmental cue (pressing lever). **Method:** Wistar rats were used. Acute nicotine (0.4 mg/kg) was administered on key sessions, using a pavlovian autoshaping procedure involving ten acquisition and four extinction sessions. The experimental design included three groups, a saline administration control group and groups

* Autor de correspondencia.

Correo electrónico: leonardoa.ortegam@konradlorenz.edu.co

with specific nicotine administration during either acquisition or extinction. **Results:** We found that acute administration of nicotine, in contrast with saline only or previous nicotine administration during acquisition, had an enhancing effect on responding for the environmental cue during autoshaping extinction, but we did not find evidence that acute nicotine affected acquisition performance. **Conclusion:** Our results are consistent with a role of nicotine enhancing the incentive value of stimuli during extinction from a pavlovian autoshaping task.

© 2021 Fundación Universitaria Konrad Lorenz. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Teorías actuales sobre adicción a las sustancias se han centrado en procesos de aprendizaje y motivación, procesos que se han propuesto como esenciales para la iniciación y el mantenimiento de las dependencias a las drogas (e.g., Bechara et al., 2019; Everitt & Robbins, 2016; Flagel & Robinson, 2017; Pitchers et al., 2018; Robinson & Berridge, 2000; Uhl et al., 2019). De manera consistente con estas aproximaciones, variados estudios sugieren que el papel complejo y multifactorial que tiene la nicotina en la adicción puede ser entendido a partir de la utilización de procesos de aprendizaje y de motivación. Una gran parte de la literatura se ha enfocado en la investigación de la nicotina como reforzador primario, un papel que ha sido ampliamente estudiado en relación con su capacidad para mantener comportamientos operantes en procedimientos de autoadministración de nicotina (Corrigall & Coen, 1989) y el condicionamiento pavloviano de estímulos contextuales que pueden ganar la función de reforzadores condicionales (Fudala & Iwamoto, 1986). No obstante, la nicotina administrada por sí misma parece ser un reforzador relativamente débil (Donny et al., 2003). Por ejemplo, Palmatier et al. (2006) reportaron que un reforzador combinado que incluía nicotina más un estímulo visual resultaba en un desempeño comportamental superior, cuando se comparaba con el desempeño asociado con la presentación de la nicotina o el estímulo visual ofrecidos de manera individual. Adicionalmente, ha sido reportado que la presencia de estímulos sensoriales con un valor motivacional neutro puede facilitar la autoadministración de nicotina (Sorge et al., 2009). En conjunto, esta evidencia sugiere que factores sutiles de tipo no farmacológico, relacionados con otras fuentes de recompensa que se presentan de manera concurrente en el contexto en el que la nicotina es administrada, también pueden jugar un papel significativo para la adicción a la nicotina (Bevins & Palmatier, 2004; Donny et al., 2003). Estas nociones han estimulado investigaciones en donde se evalúa experimentalmente un segundo papel de reforzamiento de la nicotina: el reforzamiento relacionado con el establecimiento y mantenimiento de propiedades de incentivo y refuerzo de estímulos con valor de reforzador natural (i.e., comida o agua). De acuerdo con estas aproximaciones, los efectos psicobiológicos de la nicotina en la adicción se entienden de manera más adecuada por medio de un modelo de reforzamiento dual, en el cual la nicotina tiene la capacidad de actuar al mismo tiempo como un reforzador primario y como un potenciador de reforzadores naturales (Chaudhri et al., 2006).

Procedimientos pavlovianos como el automoldeamiento han sido ampliamente utilizados para la comprensión del abuso de sustancias (Berridge & Robinson 2016; Loney et al., 2019; Robinson et al., 2019; Tomie et al., 2008), así como

de los procesos de incentivo que subyacen a los efectos potenciadores de la nicotina sobre los reforzadores naturales (Bevins & Palmatier, 2004). La investigación sobre el valor de incentivo de la nicotina sobre los reforzadores naturales usualmente se realiza durante la fase de adquisición del entrenamiento en automoldeamiento. Durante esta fase, un estímulo condicional (EC) y un estímulo incondicional (EI) se presentan de manera conjunta, y el efecto de la asociación se evalúa sobre las respuestas condicionales (RC). La administración de nicotina durante o antes del entrenamiento parece potenciar el valor de incentivo de las asociaciones EC-EI, como lo sugieren reportes de niveles mayores de RC asociadas con tal administración (Olausson et al., 2004a, 2004b). No obstante, se ha investigado menos sobre los efectos de la nicotina en el valor de incentivo de un EC asociado con un EI, cuando el valor de incentivo se evalúa posteriormente en la ausencia del EI (i.e., extinción). Investigación previa sugiere que la nicotina puede potenciar el valor de los EC, pero todas las evaluaciones comportamentales se han realizado durante la presentación concurrente de EC-EI. La administración de nicotina durante un procedimiento de extinción, en el cual el EC condicional es presentado individualmente después del entrenamiento, evaluaría directamente la habilidad de la nicotina de fortalecer la RC sin la presencia concurrente del EI natural. Se sugiere que un papel de la nicotina en el valor de incentivo del EC individual y no contaminado por las respuestas potencialmente inducidas por el EI por sí solo está sustentada por: (1) los efectos de potenciadores de la nicotina en la relación EC-EI, previamente mencionados, comparables con reportes de fortalecimiento de respuesta en tareas de automoldeamiento por la administración de nicotina (Guy & Fletcher, 2014; Olausson et al., 2004a, 2004b; Palmatier et al., 2013); (2) investigación previa con procedimientos operantes en donde se reporta que la administración de nicotina durante la adquisición y la extinción fortalecieron los niveles de respuestas de extinción incrementando las tasas de respuesta (Barret & Bevins, 2013; pero ver resultados negativos en Raiff & Dallery, 2008); (3) respuestas de restablecimiento fortalecidas después de la extinción en una tarea pavloviana (Guy & Fletcher, 2014); y (4) efectos complejos de modulación de la extinción de miedo condicional por la administración simultánea de nicotina (Elias et al., 2010; Tian et al., 2008). De igual forma, es necesaria investigación adicional para la comprensión de las características de los efectos de la nicotina durante la fase de adquisición en los procedimientos de automoldeamiento. Por ejemplo, un estudio previo reportó la no existencia de un efecto estable de la administración de nicotina aguda en adquisición (Palmatier et al., 2013).

En este sentido, el presente experimento tuvo dos objetivos. El primero es evaluar el efecto de nicotina aguda directamente durante la fase de extinción del procedimiento de automoldeamiento. Esto proporcionará la oportunidad novedosa de evaluar los efectos de la nicotina aguda en el valor de reforzador de un EC sin un EI concurrente, así como evaluar si la administración aguda de nicotina logra modular el comportamiento durante el procedimiento de extinción. El segundo objetivo se centra en evaluar los efectos de la nicotina administrada de manera aguda en la creación de valor de reforzador de comida como reforzador natural en su valor asociado a la palanca como EC, utilizando la fase de adquisición de una tarea pavloviana de automoldeamiento.

Método

Sujetos

Se emplearon 30 ratas macho de cepa Wistar, provenientes del Instituto Nacional de Salud de Colombia. Los animales tenían aproximadamente 105 días de edad al inicio del experimento y tenían un promedio de peso de 499 gramos. Fueron alojadas de manera individual en cajas de policarbonato en una colonia, bajo condiciones controladas de luz (ciclo de 12:12 horas), humedad (50%) y temperatura ($22 \pm 1^\circ\text{C}$). Durante la fase de habituación, tres semanas antes del experimento, el agua y el alimento se proporcionaron *ad libitum*. Se administró alimentación específica para ratas (Labdiet). Posteriormente y durante los procedimientos experimentales, los animales comenzaron la fase de privación alimenticia en la cual fueron mantenidos al 85% de su peso corporal con respecto a la línea de base. Los animales eran pesados diariamente y la comida fue administrada diariamente en la fase *ad libitum*, y por lo menos una hora después de los procedimientos experimentales. El protocolo experimental fue aprobado por el Comité para Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio.

Aparatos

Los sujetos fueron entrenados en cajas de condicionamiento (32 cm x 25 x 25 cm, largo x alto x ancho; MED Associates). Cada caja contaba con un suelo conformado de rejillas de acero superiores y una bandeja de acero inferior. Adicionalmente, las cajas tenían un dispensador automático de *pellets* de 45-mg (Bio Serv), un recipiente de comida en donde se liberan los *pellets*, un generador de estímulo de sonido, una palanca de presión estándar para rata y un generador de luz. Las cajas de condicionamiento, así como la recolección de datos, fueron controladas por un computador localizado en la misma sala experimental.

Procedimiento

El entrenamiento consistió en 15 sesiones, una por día (10 de adquisición y 5 de extinción). Cada sesión estuvo conformada por 10 ensayos. La sesión se iniciaba cuando la luz de la caja se encendía y terminaba cuando la luz se apagaba. El intervalo entre ensayos fue de 90 segundos en promedio,

con un intervalo de 60 a 120 segundos. Antes del inicio del primer ensayo y después del final del último, se mantuvo un intervalo constante de 90 segundos. Cada ensayo individual se definió como la inserción de la palanca en la caja de condicionamiento durante 10 segundos, tiempo durante el cual las respuestas de palanqueo fueron contabilizadas por el computador. Durante las 10 sesiones de adquisición, cada ensayo terminaba con la liberación de 5 *pellets* de comida en el recipiente correspondiente al retraerse la palanca, y de manera independiente al comportamiento del animal. Las cajas experimentales eran limpiadas con una solución de alcohol inmediatamente después de cada sesión experimental. Las condiciones durante las 5 sesiones de extinción fueron las mismas, con la diferencia de que al finalizar cada ensayo no se entregaron los *pellets*.

Los animales fueron asignados a tres grupos experimentales ($n = 10$ para cada grupo) y se controló, por el peso de los sujetos, solución salina (S/S), nicotina adquisición (N/S) y nicotina extinción (S/N). A los animales en el grupo S/S se les administró solución salina antes de las sesiones 1-3 de adquisición y 1-4 de extinción. Los animales en el grupo N/S recibieron nicotina antes de los ensayos de adquisición 1-3 y se les administró salina antes de las sesiones 1-4 de extinción. Finalmente, para el grupo S/N, la solución salina fue administrada antes de las sesiones 1-3 de adquisición y la nicotina antes de las sesiones 1-4 de extinción.

Administración de nicotina

A los sujetos experimentales se les administró sal de tartrato de hidrógeno de nicotina (Glenthams Life Sciences; Corsham, U. K.), disuelta en solución salina isotónica, la que fue utilizada también como sustancia control. Siguiendo la asignación grupal, las inyecciones se realizaron 10 minutos antes del inicio de las sesiones 1-3 de adquisición o 1-4 de extinción, de manera subcutánea (SC). La dosis de nicotina fue de 0.4 mg/kg (reportado como base libre) y las inyecciones tuvieron un volumen de 1 ml/kg. El cálculo de la dosis y el tiempo de las inyecciones antes del entrenamiento fueron seleccionados sobre la base de estudios previos en los cuales se relacionan los efectos de la nicotina, la pérdida de la recompensa y el aprendizaje asociativo (Barret & Bevins, 2013; Besheer et al., 2004).

Análisis de datos

Los análisis estadísticos se hicieron de manera independiente para las fases de adquisición y extinción. Para la fase de adquisición se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas de grupos (S/S, N/S, S/N) por sesiones (1-10). En tareas de automoldeamiento pavloviano es extremadamente común encontrar animales que no responden a la palanca, además de los animales que aprenden a palanquear, los que se han denominado en la literatura en inglés *goal trackers* y *sign trackers*, respectivamente. En el presente estudio no se puede hacer esta distinción de perfiles comportamentales para el análisis de los efectos de la nicotina durante la adquisición, dado que la misma administración de la droga antes de las primeras sesiones de entrenamiento podría afectar el desempeño comportamental. No obstante, se reportará un análisis similar adicional de adquisición

solo para los animales que aprendieron a palanquear para comprobar su forma de adquisición. Para la fase de extinción se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas de grupos (S/S, N/S, S/N) por sesiones (1-4 de extinción). El desempeño comportamental fue evaluado en términos de una comparación del desempeño durante extinción y el desempeño terminal durante adquisición, como se realiza típicamente en estudios en donde se evalúan fenómenos de extinción de manera comparable en condiciones de adquisición diferenciales (e.g., comparar extinción de programas con distintos niveles de reforzamiento, Wagner, 1961). Para esto, las respuestas de palanqueo obtenidas por cada animal, en cada sesión de extinción, fueron restadas de la respuesta de palanqueo del mismo animal durante la última sesión de adquisición (sesión 10). El cálculo de puntajes de diferencia también permite hacer futuras comparaciones con estudios posteriores en donde los niveles de desempeño de adquisición puedan ser diferentes. De manera adicional y similar al análisis reportado por Ortega et al. (2014), las respuestas durante extinción se analizaron solamente para los animales que tuvieron respuestas en cada una de las últimas tres sesiones de adquisición (sesiones 8-10), teniendo en cuenta que el análisis de respuestas de extinción solo puede hacerse para animales que mostraron algún nivel de adquisición de la respuesta de automoldeamiento. El número final de animales por grupo para este análisis puede verse en la figura 1, parte inferior. Finalmente, para aclarar la fuente de las diferencias encontradas entre los grupos, se realizó un análisis de varianza por cada sesión seguido de un análisis pareado con la prueba *post hoc* LSD.

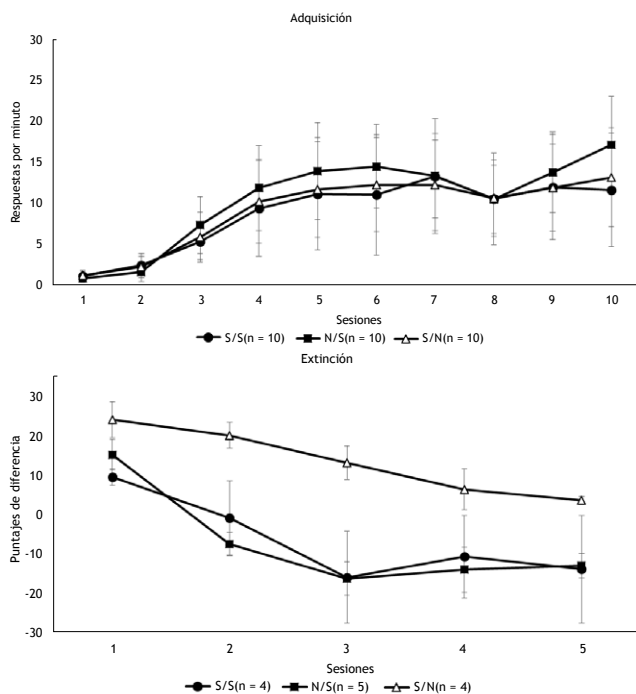


Figura 1. Superior: Promedio (\pm SEM) de palanqueos por minuto durante la adquisición en el procedimiento de automoldeamiento. Inferior: Promedio (\pm SEM) de los puntajes de diferencia para la extinción. Los animales recibieron 0.4 mg/kg (reportado como base libre) de nicotina de acuerdo con las condiciones experimentales: Solución salina (S/S), Nicotina Adquisición (N/S) y Nicotina extinción (S/N).

Resultados

Los datos de desempeño comportamental durante la adquisición se presentan en la figura 1, parte superior. De manera grupal, el comportamiento de palanquear fue aumentando de manera gradual a lo largo de las sesiones, lo que sugiere que hubo aprendizaje durante la adquisición. Esto es soportado por un efecto significativo de sesión, $F(9, 243) = 6.107, p < 0.01, \eta_p^2 = 0.18$. La adquisición del aprendizaje de palanquear pareció ser similar para todos los grupos, como lo indican efectos no significativos para Grupo y para la interacción de Grupo por Sesión, $F_s < 1$. Análisis adicionales específicos (datos no mostrados en las gráficas) para los animales que aprendieron la tarea mostraron un patrón similar de adquisición de la tarea, efecto de grupo, $F(9, 90) = 7.753, p < 0.01, \eta_p^2 = 0.44$, y no diferencias para el factor Grupo y la interacción de Grupo por Sesión, $F_s < 1$.

Los datos del desempeño comportamental durante extinción se presentan en la figura 1, parte inferior. Una inspección visual de la gráfica sugiere que, aunque existió una tendencia general de disminución de palanqueos durante la extinción para todos los animales, el grupo S/N mantuvo mayores niveles de palanqueo durante secciones de la extinción, cuando se compara el número promedio de palanqueo en cada sesión con los dos grupos experimentales S/S y N/S. La interpretación visual propuesta se confirma con efectos significativos para Sesión, $F(4,40) = 13.996, p < 0.01, \eta_p^2 = 0.58$, y Grupo, $F(2,10) = 5.552, p < 0.024, \eta_p^2 = 0.58$, y un efecto no significativo en la interacción Grupo por Sesión, $F < 0.928$. Al comparar las diferencias sesión por sesión, se encontraron diferencias significativas para las sesiones 1 y 3, $F_s > 5.3, p_s < 0.027$, diferencias que el análisis LSD indica para la comparación entre el Grupo S/N contra los dos grupos N/S y S/S, $p_s < 0.03$. El conjunto de resultados parece mostrar un efecto de retardo de extinción para el grupo que recibió nicotina de manera específica durante extinción, grupo S/N, considerando el mayor número de palanqueos de este grupo en conjunto con las diferencias particulares de este grupo con los otros dos para sesiones específicas.

Discusión

En las presentes condiciones experimentales, la administración de nicotina aguda no tuvo efectos observables durante la fase de adquisición. La investigación previa sobre los efectos de la nicotina aguda durante adquisición ha llevado a resultados no sistemáticos. Por ejemplo, nuestro hallazgo difiere con investigaciones previas que reportan que la administración de nicotina, tanto de manera aguda como de manera crónica previa y concurrente, puede aumentar las respuestas de aproximación pavloviana dependiendo de las condiciones experimentales (Guy & Fletcher, 2013, 2014; Olausson et al., 2003; Palmatier et al., 2013). Varias diferencias procedimentales podrían estar relacionadas con los hallazgos diferenciales. Los estudios varían ampliamente en el uso (agua vs. *pellets*), el número de ensayos y sesiones de entrenamiento, en las mediciones comportamentales (e.g., palanqueo vs. aproximación al dispensador de comida), y en el tipo de administración de la nicotina (crónica vs. aguda). Esta variedad de resultados sugiere la importancia de investigación paramétrica futura en tér-

minos tanto procedimentales como de dosis de la droga, así como utilizando distintos tipos de estímulos apetitivos como el sexual o social, sobre las condiciones particulares en las cuales la nicotina puede actuar como un fortalecedor del valor de incentivo en tareas de automoldeamiento.

En la revisión hecha por los autores, este es el primer estudio en donde se evalúan específica y directamente los efectos de la nicotina aguda sobre el valor de una recompensa natural durante la fase de extinción en una tarea de automoldeamiento. La administración de nicotina aguda fortaleció las respuestas de palanqueo sin necesidad de la presencia concurrente de un EI, la recompensa natural, como lo sugiere el retraso del desempeño durante extinción. De esta manera, el valor de incentivo del EC parece ser modulado de manera específica por la nicotina cuando deja de existir la asociación con el EI. Aunque investigación previa sugería indirectamente que la nicotina puede incrementar de manera específica el valor de incentivo de EC (Olausson, et al., 2004a, 2004b), estos estudios presentaban la limitación procedimental de que el EI estaba presente de manera concurrente cuando se evaluaba la RC sobre el EC. Al evaluar el efecto de la nicotina directamente sobre el EC durante la extinción, también es posible descartar la posibilidad de que el papel de la nicotina es explicado completamente por un incremento general en el valor de incentivo, ya que no es posible fortalecer directamente la motivación por el EI (recompensa primaria) en los ensayos de extinción en donde no se presenta el EI. Proponemos que los resultados del presente experimento pueden interpretarse con la idea de que la nicotina tiene la capacidad de incrementar las RC por dos vías: aumentando el valor motivacional de EC mismo o aumentando los vínculos asociativos entre el EI y el EC sin la presencia del EI. Será necesaria investigación adicional para aclarar si la nicotina logra modular de manera directa el valor de incentivo del EC, o la traza del valor asociativo EC-EI, o si afecta a los dos al mismo tiempo. Una forma de realizar estas investigaciones es incluir en el diseño experimental un grupo adicional de presentación no pareada de los EI y EC. Otro punto interesante para notar tiene que ver con que la nicotina retrasó el desempeño en extinción solo cuando se administró de manera concurrente a la extinción y no cuando solo se administró de manera previa (grupo N/S), ello sugiere la necesidad de la presencia concurrente de nicotina para lograr un papel durante los procesos de extinción.

Finalmente, para el caso de la administración aguda de nicotina, los resultados del presente experimento no logran ser explicados simplemente por la hiperactividad generalizada inducida por la nicotina (e.g., Clarke & Kumar, 1983). Esto se debe a que los efectos diferenciales de la droga fueron dependientes de la fase de entrenamiento, adquisición o extinción. Si la administración de nicotina aguda hubiera causado hiperactividad generalizada durante el entrenamiento, el efecto fortalecedor en las RC debería haberse visto durante las dos fases de entrenamiento, pero este efecto no se encontró. Adicionalmente, Palmatier et al. (2013) reportaron que dosis comparables de nicotina lograron efectos específicos en aproximación anticipatoria pavloviana controlada por estímulos con valor de incentivo. La posibilidad de un papel de la hiperactividad generalizada inducida por la nicotina sobre los efectos de fortalecimiento de incentivos se hace menos probable teniendo en cuenta

investigación previa en tareas operantes (Barret & Bevins, 2013) o en tareas pavlovianas (presente estudio).

Por otra parte, las limitaciones del presente estudio sugieren temas interesantes de investigación futura. En particular, el reporte de un único experimento y la cantidad de animales que pudieron ser utilizados para análisis durante la fase de extinción sugieren que los resultados expuestos aquí deben verse como preliminares. Por lo tanto, para lograr determinar los detalles y mecanismos asociados con el efecto de la nicotina sobre EC durante la fase de extinción, es necesario que en estudios futuros se replique directamente el efecto de retardo durante la extinción, bajo condiciones adicionales de dosis de nicotina y procedimentales de automoldeamiento. Otra característica del experimento se refiere al alojamiento individual de los animales en este estudio, lo que se definió siguiendo el tipo de alojamiento de varios estudios preliminares. Una hipótesis interesante de comprobar en el futuro es si cambios que disminuyan el estrés posible por el alojamiento individual pueden afectar los distintos aspectos de los efectos de la nicotina en la presente tarea.

En resumen, el presente experimento sugiere la utilidad de una línea futura de investigación sobre el valor de incentivo de la nicotina aguda considerando una disociación entre los efectos de incentivo durante la adquisición y la extinción. De manera adicional, sería interesante enfocarse en los efectos de la nicotina sobre otras combinaciones de EC y EI previamente asociados con nicotina, estimando el efecto que se reporta en el presente estudio de la nicotina en EC previamente asociados con recompensas naturales como la comida. Los resultados presentados y la potencial investigación futura podrían fortalecer la aproximación a la importancia de las propiedades motivacionales de incentivo de la nicotina para la comprensión del mantenimiento del tabaquismo, vía mecanismos de incentivo no asociativos que están siempre presentes en el contexto del fumar. Esto, a su vez, está de acuerdo con el modelo de reforzamiento dual propuesto para el valor motivacional de recompensas naturales y otros estímulos presentes durante el consumo de nicotina o tabaco. Como lo sugieren Perkins et al. (2017), investigación clínica futura en humanos podría evaluar y aclarar los factores que ayudan a determinar cuáles tipos de recompensas pueden ser fortalecidas motivacionalmente por la nicotina.

Agradecimientos

El apoyo financiero para la presente investigación fue de la Fundación Universitaria Konrad Lorenz. Los autores agradecen a Angelo Cardona por su apoyo en la realización del experimento.

Referencias

- Barret, S. T., & Bevins, R. A. (2013). Nicotine enhances operant responding for qualitatively distinct reinforcers under maintenance and extinction conditions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *114*, 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.10.012>
- Bechara, A., Berridge, K. C., Bickel, W. K., Morón, J. A., Williams, S. B., & Stein, J. S. (2019). A neurobehavioral approach to addiction: Implications for the opioid epidemic and the psychol-

- ogy of addiction. *Psychological Science in the Public Interest*, 20, 96-127. <https://doi.org/10.1177/1529100619860513>
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2016). Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *American Psychologist*, 71, 670. <https://doi.org/10.1037/amp0000059>
- Besheer, J., Palmatier, M. I., Metschke, D. M., & Bevins, R. A. (2004). Nicotine as a signal for the presence or absence of sucrose reward: A Pavlovian drug appetitive conditioning preparation in rats. *Psychopharmacology*, 172, 108-117. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1621-9>
- Bevins, R. A., & Palmatier, M. I. (2004). Extending the role of associative learning processes in nicotine addiction. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3, 143-158. <https://doi.org/10.1177/1534582304272005>
- Chaudhri, N., Caggiula, A. R., Donny, E. C., Palmatier, M. I., Liu, X., & Sved, A. F. (2006). Complex interactions between nicotine and nonpharmacological stimuli reveal multiple roles for nicotine in reinforcement. *Psychopharmacology*, 184, 353-366. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0178-1>
- Clarke, P. B. S., & Kumar, R. (1983). Characterization of the locomotor stimulant action of nicotine in tolerant rats. *British Journal of Pharmacology*, 80, 587-594. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1983.tb10733.x>
- Corrigall, W. A., & Coen, K. M. (1989). Nicotine maintains robust self-administration in rats on a limited-access schedule. *Psychopharmacology*, 99, 473-478. <https://doi.org/10.1007/BF00589894>
- Donny, E. C., Chaudhri, N., Caggiula, A. R., Evans-Martin, F. F., Booth, S., Gharib, M. A., Clements, L. A., & Sved, A. F. (2003). Operant responding for a visual reinforcer in rats is enhanced by noncontingent nicotine: Implications for nicotine self-administration and reinforcement. *Psychopharmacology*, 169, 68-76. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1473-3>
- Elias, G. A., Gulick, D., Wilkinson, D. S., & Gould, T. J. (2010). Nicotine and extinction of fear conditioning. *Neuroscience*, 165, 1063-1073. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.11.022>
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2016). Drug addiction: Updating actions to habits to compulsions ten years on. *Annual Review of Psychology*, 67, 23-50. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033457>
- Flagel, S. B., & Robinson, T. E. (2017). Neurobiological basis of individual variation in stimulus-reward learning. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 13, 178-185. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.12.004>
- Fudala, P. J., & Iwamoto, E. T. (1986). Further studies on nicotine-induced conditioned place preference in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 25, 1041-1049. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(86\)90083-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90083-3)
- Guy, E. G., & Fletcher, P. J. (2013). Nicotine-induced enhancement of responding for conditioned reinforcement in rats: Role of prior nicotine exposure and $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptors. *Psychopharmacology*, 225, 429-440. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2832-8>
- Guy, E. G., & Fletcher, P. J. (2014). The effects of nicotine exposure during Pavlovian conditioning in rats on several measures of incentive motivation for a conditioned stimulus paired with water. *Psychopharmacology*, 231, 2261-2271. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3375-3>
- Loney, G. C., Angelyn, H., Cleary, L. M., & Meyer, P. J. (2019). Nicotine Produces a High-Approach, Low-Avoidance Phenotype in Response to Alcohol-Associated Cues in Male Rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 43, 1284-1295. <https://doi.org/10.1111/acer.14043>
- Olausson, P., Jentsch, J. D., & Taylor, J. R. (2003). Repeated nicotine exposure enhances reward-related learning in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1264-1271. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300173>
- Olausson, P., Jentsch, J. D., & Taylor, J. R. (2004a). Nicotine enhances responding with conditioned reinforcement. *Psychopharmacology*, 171, 173-178. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1575-y>
- Olausson, P., Jentsch, J. D., & Taylor, J. R. (2004b). Repeated nicotine exposure enhances responding with conditioned reinforcement. *Psychopharmacology*, 173, 98-104. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1702-9>
- Ortega, L. A., Norris, J. N., Lopez-Seal, F., Ramos, T., & Papini, M. R. (2014). Correlates of recovery from incentive downshift: A preliminary selective breeding study. *International Journal of Comparative Psychology*, 27, 160-186. <https://escholarship.org/uc/item/4t47w0rr>
- Palmatier, M. I., Evans-Martin, F. F., Hoffman, A., Caggiula, A. R., Chaudhri, N., Donny, E. C., Liu, X., Booth, S., Gharib, M., Craven, L., & Sved, A. F. (2006). Dissociating the primary reinforcing and reinforcement-enhancing effects of nicotine using a rat self-administration paradigm with concurrently available drug and environmental reinforcers. *Psychopharmacology*, 184, 391-400. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0183-4>
- Palmatier, M. I., Marks, K. R., Jones, S. A., Freeman, K. S., Wissman, K. M., & Sheppard, A. B. (2013). The effect of nicotine on sign-tracking and goal-tracking in a Pavlovian conditioned approach paradigm in rats. *Psychopharmacology*, 226, 247-259. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2892-9>
- Perkins, K. A., Karelitz, J. L., & Boldry, M. C. (2017). Nicotine acutely enhances reinforcement from non-drug rewards in humans. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 65. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00065>
- Pitchers, K. K., Sarter, M., & Robinson, T. E. (2018). The hot 'n' cold of cue-induced drug relapse. *Learning & Memory*, 25, 474-480. <http://www.learnmem.org/cgi/doi/10.1101/lm.046995.117>
- Raiff, B. R., & Dallery, J. (2008). The generality of nicotine as a reinforcer enhancer in rats: Effects on responding maintained by primary and conditioned reinforcers and resistance to extinction. *Psychopharmacology*, 201, 305-314.
- Robinson, M. J., Clibanoff, C., Freeland, C. M., Knes, A. S., Cote, J. R., & Russell, T. I. (2019). Distinguishing between predictive and incentive value of uncertain gambling-like cues in a Pavlovian autoshaping task. *Behavioural Brain Research*, 371, 111971. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111971>
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2000). The psychology and neurobiology of addiction: An incentive-sensitization view. *Addiction*, 95, 91-117. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.95.8s2.19.x>
- Sorge, R. E., Pierre, V. J., & Clarke, P. B. (2009). Facilitation of intravenous nicotine self-administration in rats by a motivationally neutral sensory stimulus. *Psychopharmacology*, 207, 191. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1647-8>
- Tian, S., Gao, J., Han, L., Fu, J., Li, C., & Li, Z. (2008). Prior chronic nicotine impairs cued fear extinction but enhances contextual fear conditioning in rats. *Neuroscience*, 153, 935-943. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.03.005>
- Tomie, A., Grimes, K. L., & Pohorecky, L. A. (2008). Behavioral characteristics and neurobiological substrates shared by Pavlovian sign-tracking and drug abuse. *Brain Research Reviews*, 58, 121-135. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.12.003>
- Uhl, G. R., Koob, G. F., & Cable, J. (2019). The neurobiology of addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451, 5-28. <https://doi.org/10.1111/nyas.13989>
- Wagner, A. R. (1961). Effects of amount and percentage of reinforcement, and number of acquisition trials, on conditioning and extinction. *Journal of Experimental Psychology*, 62, 234-242. <https://doi.org/10.1037/h0042251>