

01921
180



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

PARTICIPACIÓN DE LOS MECANISMOS DOPAMINÉRGICOS
Y SEROTONÉRGICOS EN LA DISCRIMINACIÓN
TEMPORAL

T E S I S

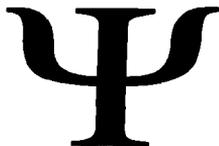
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

LICENCIADA EN PSICOLOGIA

P R E S E N T A :

ARMINDA OSORIO NAVA

DIRECTOR DE TESIS: DR. DAVID N. VELAZQUEZ MARTINEZ
REVISORA DE TESIS: MTRA. GABRIELA OROZCO CALDERON
COMITE: MTRO. OSCAR ZAMORA ARÉVALO
LIC. CÉSAR CASASOLA CASTRO
LIC. HUGO SÁNCHEZ CASTILLO



MEXICO, D.F.

MARZO, 2003

1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dedicatoria

A mis padres por su amor:

Mamá: Gracias por tu ejemplo de lucha, por tu entrega constante, por el cariño y la comprensión. Por ser mi cómplice y escucha de aventuras y proyectos.

Papá: Por tu presencia silenciosa y por ser parte esencial de mi pequeña fortaleza, por inculcarme con tu ejemplo lo importante que es hacer bien nuestro trabajo. Por no perder la fe. Por tus cuidados y porque ahora me dejas caminar sola.

*"Porque sin su apoyo, no lo habría logrado.
Por tratar de entenderme y dejarme elegir".*

A mis hermanos por creer en mí:

Mathy: por ser el experimento (ni modo, uno no escoge), por tus cuidados "pequeños"; por mi gusana Kari y por el friolento Alberto.

Ana D.(Boia): por su apoyo incondicional, por ser uno de los pilares más fuertes que eh conocido y por permitirse ser sensible.

Rafael (enano): por tu ejemplo, por haber errado un poco para después esforzarte y hacer tanto..... por dejarme involucrar con el pequeño "Raf-alej".

Alex: (Alita!): por adherirte a la familia, por ser la más pequeña y a veces la más consciente y madura. Por el pequeño Eduardo, porque hay mucho que aprender de él.

Un abrazo especial para Alejandra Camarena José Soto y Eduardo Borja. Por su apoyo y ánimo para terminar esta tesis.

¡Cuiden a los que quiero!.

"Este trabajo es de ustedes también".

A mis Abuelas Dolores Soto y Casimira Velázquez: Por que han sido ejemplo de fortaleza y valentía, por ser verdaderamente fuertes y grandes mujeres.

A los abuelos Ezequiel Nava y Aurelio Osorio: por ser tan necesarios aún.

A la familia Nava Mejía: Por compartir y por su afecto.

A mi querido Isra.: Por los buenos y malos momentos que nos han guiado para recuperar el amor, por aprender a caminar juntos, por los miedos, por un buen amor y por alentarme a continuar y finalizar este trabajo (B'B')..... te quiero.....

"el amor tiene formas complicadas de expresarse".

A la Familia Morales Pérez.- Por la confianza, la libertad, el cariño y sobre todo por la oportunidad de compartir experiencias.

A Alice Merlos: por su amistad incondicional y por tanto corazón compartido....

Agradecimientos

A mis amigas del mal y a los amigos del bien:

Fabiola Rodríguez: Por tu compañía y apoyo firme, por tu enorme y grandiosa amistad, por tu gran valor como persona.
Alejandra Ruiz: Gracias por compartir pensamientos, por ser mi amiga desde hace mucho tiempo (cuatro años??) y por tener tantos desacuerdos, pero sobre todo por ilustrarme!

Yuritzi Barrera: Por tu un ejemplo de lucha y confianza, por tu amistad a muchos kilómetros y por estar siempre presente.
Mi querida Grissa: un saludo especial para alguien especial, sabes que el cariño y el agradecimiento son enormes

Juan Manuel Sánchez: Por compartir el gusto por la investigación y por ayudarme a dar los primeros pasos en este grandioso camino.

Gabriel Luna (cuatísimo!!!): Por las discusiones esporádicas pero verdaderamente prolongadas. Por la llamada asertiva.

A toda la "banda caribeña":

Nadia García (Nadita!!! amiga) por tu valiosa amistad, Angel Rangel (tu te titulas primero!), Luis Barreto, Consuelo Flores (Prima*), Alejandra Santiago, (por tu entusiasmo!), Dulce Rosario y Sergio Burgoa (por su amistad a pesar de los años).

Marco Antonio: Por tu amistad, por tus locuras y por el apoyo para la realización de esta tesis.

Diana Herrera (Dianita) Por tus opinión y sugerencias para este trabajo, por las coincidencias y por tu ejemplo de tenacidad por hacer bien las cosas.

Anayeli: Gracias por hacer emerger lo que estaba escondido .

A los amigos de la Investigación básica, por haber compartido pensamientos, momentos y alguno que otro malestar. Por sus valiosos conocimientos:

Gaby Orozco (Gaba) por tu amistad, por lo aprendido juntas y por la ayuda constante.

Jana Toiber (Janita!!) por ser una chica poderosa y muy inteligente. Ricardo Reyes (Richard!!) por la buena platica y por tus llaves Cesar Casasola por el apoyo y la critica constructiva. Hugo Sánchez (Huga!!) por el interés en la finalización de este trabajo. Ayleen Castañeda (Aylina) por compartir el trabajo del laboratorio. Florencio Miranda (FLOWER) por la camaraderia y la buena critica. Gaby Castillo (More), por las buenas chelas. Olga Rojas, por el apoyo y la confianza. Oscar Zamora por la guía para finalizar este trabajo y Felipe Cruz por la amistad.

Un agradecimiento muy especial al Dr. David Velázquez, por la oportunidad de haber sido parte de su equipo de investigación, por las grandes enseñanzas, por el apoyo y la confianza brindados a lo largo de mi estancia en su laboratorio. Por motivarme a seguir adelante.

Por supuesto un agradecimiento especial al los sinodales por su tiempo y por sus importantes sugerencias en la revisión de este trabajo.

Dr. David N. Velázquez Martínez. Por la oportunidad de aprender

Mtra. Gabriela Orozco Calderón. Por su interés en la conclusión de esta tesis

Mtro. Oscar Zamora Arévalo. Por su gran conocimiento sobre el tema y por sus acertados comentarios

Lic. César Casasola Castro. Por sus correcciones

Lic. Hugo Sánchez Castillo. Por su tiempo y su preocupación por la finalización de esta tesis.

A la "Fundación UNAM" por haber sido parte esencial para mi formación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Este trabajo fue apoyado por DGAPA con los proyectos IN2298999 e IN208201.

RESUMEN	1
Estimación Circadiana y Estimación Temporal	2
Teorías de Estimación Temporal	4
Teorías de Expectancia Escalar (SET)	5
Teoría Conductual de la Estimación Temporal (BeT)	7
Programas para el estudio de la Estimación temporal	9
Límen, punto de bisección y fracción de Weber	10
Estimación Temporal y Farmacología Conductual	11
Serotonina	12
Metabolismo de la Serotonina	14
Subtipos al receptor 5-HT	16
Serotonina y Estimación Temporal	21
Dopamina	25
Metabolismo de la Dopamina	26
Subtipos al receptor DA	28
Dopamina y Estimación Temporal	30
METODO	
Planteamiento del Problema	33
Objetivo	34
Sujetos	34
Aparatos	35
PROCEDIMIENTO	
Fase de Moldeamiento	36
Fase de Entrenamiento	37
Fase de Generalización	38
Análisis de Datos	39
RESULTADOS	40
DISCUSION	46
PERSPECTIVAS	49
REFERENCIAS	51

RESUMEN

Se ha propuesto que los mecanismos serotoninérgicos así como los dopaminérgicos participan en la estimación temporal. Las aproximaciones teóricas de reloj interno postulan un mecanismo que produce valores temporales subjetivos que soportan de forma ordenada una relación con el tiempo real. En el presente estudio el objetivo fue examinar la participación diferencial de la dopamina y de la serotonina sobre la discriminación temporal con el agonista 5-HT_{1A} 8-OHDPAT (0.03, 0.1 y 0.3 mg/kg) y el agonista D₂ amfetamina (0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg). Ambos fármacos fueron administrados de forma aguda por vía intraperitoneal en ratas (n=20) entrenadas en la tarea de Bisección Temporal. En esta tarea se entrenó a los sujetos a responder diferencialmente a estímulos (tonos) estándar (2 seg ó 8 seg). Una vez que los sujetos aprendieron a emitir la respuesta correcta se presentó una variación de la duración de los estímulos dentro del rango de los estímulos estándar. Los resultados que se obtuvieron en el presente trabajo no mostraron resultados significativos en punto de bisección (PB), limen (L) y fracción de Weber (FW) en ninguna de las dosis administradas. Los resultados muestran que los subtipos 5-HT_{1A} y D₂ no afectan la discriminación temporal con la tarea de bisección temporal. Sin embargo existe evidencia de que la 5-HT puede tener un efecto facilitador en la discriminación temporal, mientras que la DA administrada de forma aguda la dificulta. Por lo que los resultados reafirman la propuesta de que los diferentes mecanismos neuroquímicos que están involucrados en la estimación temporal son sensibles al procedimiento utilizado.

La importancia de la investigación radica que si bien no se encontraron resultados significativos en la evaluación específica de estos subtipos, nos permite continuar con la exploración de otros subtipos tanto de la 5-HT como de la DA en los procesos de estimación temporal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Estimación Circadiana y Estimación Temporal.

A través de observaciones en la naturaleza, se ha sugerido que la ritmicidad es una propiedad fundamental de la materia viva, presente tanto en los organismos simples como en los más complejos (Granados, Salazar, Vergara, Calderón, Vega, y Aguilar, 1995), los cuales son capaces de adaptar su conducta a la regularidad temporal de los eventos ambientales. Los ritmos circadianos son el ejemplo más fehaciente. La mayoría de los seres vivos contienen un "ritmo interno", un reloj biológico con un periodo que se aproxima a las 24 horas y denominado ritmo circadiano o reloj circadiano, el cual les permite realizar una actividad en el mismo horario o tiempo cada día. Por ejemplo, los murciélagos cazan a sus presas en la oscuridad de la noche y se mantienen en reposo (dormir) durante el día, esta conducta permanece durante el resto de su vida y es esencial para su supervivencia.

Las funciones principales del sistema circadiano son realizar conductas específicas en el tiempo (horario) más apropiado del día, organizar los procesos fisiológicos y conductuales temporalmente y por último, obtener una óptima adaptación al medio ambiente (Shettleworth, 1998). Se ha propuesto que la "ritmicidad" de la conducta diaria es controlada por un generador de pulsos interno o *pacemaker* que a pesar de su naturaleza endógena, requiere ajustarse constantemente a ciclos ambientales tales como el de luz-oscuridad (Granados y cols. 1995; Shettleworth, 1998).

Retomando las funciones del sistema circadiano, surge una pregunta -¿es posible que estén implicados procesos cognoscitivos como el aprendizaje y la memoria en

la sincronización de los ritmos circadianos y las señales ambientales?.- Generalmente los ritmos circadianos no se consideran como parte de la cognición, pero Shettleworth (1998), menciona tres aspectos en los que retoma la posible relación entre ritmos circadianos y cognición:

1.- La forma en que se sincronizan los ritmos circadianos con el ciclo luz-oscuridad, es un ejemplo de plasticidad conductual dada a través del aprendizaje. Los ritmos circadianos ilustran la propuesta realizada por Augusto Forel a principios del siglo XIX donde menciona que los animales poseen una memoria temporal (*Zeitgedachtnis* o *zeitgebers*) la cual puede ser modificada de una forma adaptativa a través de la experiencia (o el aprendizaje).

2.- Los animales aprenden a detectar eventos que ocurren diariamente y por tanto a detectar el estado de su reloj circadiano.

3.- El conocimiento sobre los mecanismos de la estimación de eventos que ocurren en periodos de 24 horas o **estimación circadiana**, puede guiar hacia un mayor entendimiento de porque la estimación de periodos en rangos de segundos a minutos (**estimación temporal**), requiere de mecanismos diferentes.

En la **estimación circadiana** existe un oscilador o generador de pulsos que corre libremente en forma predecible, por lo que los experimentos que se realizan en este contexto, utilizan periodos de +/- 24 horas, utilizando el ciclo luz-oscuridad como estímulo de sincronización. Por ejemplo, en estudios de conducta anticipatoria al alimento (con programas que restringen la ingesta por un periodo largo del día), la actividad conductual típica (como palanquear) se incrementa justo antes de la disponibilidad del alimento (Crystal, 2001). Por el contrario, en la

estimación temporal (Timing), el control de la conducta ocurre a partir de eventos considerablemente más cortos (de minutos a segundos) que un día y con una periodicidad arbitraria.

Los procedimientos que se utilizan para estudiar la estimación temporal se basan principalmente en programas de condicionamiento operante bajo condiciones de laboratorio (Shettleworth, 1998), tales como la tarea de bisección temporal y el procedimiento de pico.

Una gran cantidad de estudios han demostrado que una amplia variedad de animales (e.g. pichones, ratas, chimpancés, algunas especies de peces, tortugas y humanos) son sensibles a detectar intervalos cortos (de segundos a minutos) que transcurren de un evento a otro. Esto sugiere que la habilidad para detectar, aprender y utilizar la información temporal es un proceso básico y esencial en la conducta y el aprendizaje animal (Higa y Staddon, 1997).

Teorías de Estimación Temporal

Las teorías sobre el proceso de estimación temporal se han enfocado en separar el proceso de estimación propiamente de los factores que lo afectan (Stubbs, Dreyfus y Fetterman, 1984). En el estudio de la estimación temporal con animales destacan dos teorías: La Teoría de Expectancia Escalar (SET, por sus siglas en inglés: Scalar Timing Theory) propuesta por Gibbon y Church en 1984 y la Teoría Conductual de la Estimación Temporal (BeT, por sus siglas en inglés: Behavioral Theory of Timing) propuesta por Killeen y Fetterman en 1988.

Teoría de Expectancia Escalar (SET).

SET es un modelo cuantitativo que se ha utilizado extensamente para analizar aspectos preceptuales en la estimación temporal (Church, 1997). Se basa en tres procesos o niveles cognitivos que interactúan: **1) el reloj, 2) la memoria y 3) el proceso de decisión.**

Esta teoría propone la existencia hipotética de **un reloj interno** en los organismos, que mide el tiempo transcurrido entre eventos mediante **un generador de pulsos** (o *pacemaker*) y los envía a **un acumulador** para una representación cuantitativa de la percepción del tiempo (Gibbon, Church y Meck, 1984). **El generador de pulsos es un oscilador** que emite pulsos en el tiempo mientras que **el acumulador es un contador** de la suma de los pulsos (Church, 1997). El generador de pulsos puede estar continuamente corriendo sin que los pulsos se adicionen en el acumulador, pues entre el generador de pulsos y el acumulador se encuentra **un interruptor** (o switch). Si el interruptor está abierto, los pulsos no pasan y por tanto no se suman al acumulador. En cambio, si está cerrado, los pulsos sí se adicionan al acumulador (Church, 1997). El cierre del interruptor es provocado por información temporal significativa, y su apertura se presenta cuando un episodio temporal ha finalizado. (Church, 1984). Cuando inicia el estímulo ocurre un periodo latente antes de que el animal calcule la duración del estímulo ya que, tanto el cierre como la apertura del interruptor pueden ocurrir con alguna demora después del inicio y de la finalización del estímulo.

Church (1997), menciona que las ratas pueden aprender a controlar la forma en que la opera el reloj interno a través del control del interruptor. Por ejemplo, las ratas pueden aprender a calcular la duración de un tono a través de

los denominados "modos del interruptor": correr, detener y reiniciar el reloj (Roberts y Church, 1978).

El nivel de **memoria** incluye a la **memoria de trabajo**¹ y la **memoria de referencia**², la memoria de trabajo en algunos modelos se le ha considerado funcionalmente como equivalente al acumulador (Lejeune, 1998), pues retiene brevemente la información que esta situada en el acumulador cuando se presenta una demora.

Dentro de esta teoría, la **memoria de referencia** tiene un papel crítico. Se asume que esta memoria se compone de la distribución de valores (cada valor representa el tiempo transcurrido o duración del evento presentado) de los conteos hechos por el acumulador (Church, 1997), se encarga de monitorear el estado del acumulador y de esta forma, su contenido puede ser comparado continuamente con el valor estimado del evento anterior.

Meck en 1983 desarrollo el concepto de *Almacenamiento constante de memoria*, K^* , para explicar el hecho de que los animales pueden recordar intervalos del tiempo tanto largos como cortos (*memoria temporal*). Cuando se entrega un reforzador, el conteo en el acumulador (un valor) es multiplicado por un número constante (K^*) y este número se introduce en la distribución de valores de la memoria de referencia. Este concepto se refiere a que se puede presentar un error constante el cual sirve como control y por lo tanto no afecta a la estimación.

Por último, Church (1997), menciona que el hecho de que un sujeto responda o no en un instante particular ocurre en el **proceso de decisión** por la

¹ La memoria de trabajo opera como un sistema para retener y manipular información solo el tiempo el tiempo suficiente para completar una tarea en particular (Domjan, 1998)

² La memoria de referencia es la retención a largo plazo de información necesaria para el uso acertado de la información entrante y recién adquirida (Domjan, 1998).

comparación del tiempo actualmente percibido (el número de conteos en el acumulador) con una muestra del tiempo recordado (una muestra de la memoria de referencia). Es decir, cuando existe una diferencia entre el tiempo percibido y el valor de la muestra en la memoria de referencia y esta diferencia es menor al **umbral** del animal, el interruptor permite que el sujeto cambie de un estado de **no** respuesta a uno de **sí** respuesta (Ver Fig. 1). La variación de cualquiera de los procesos (el reloj, la memoria y el comparador) puede determinar una variación en la estimación que un animal realiza del paso del tiempo (Higa y Staddon, 1997).

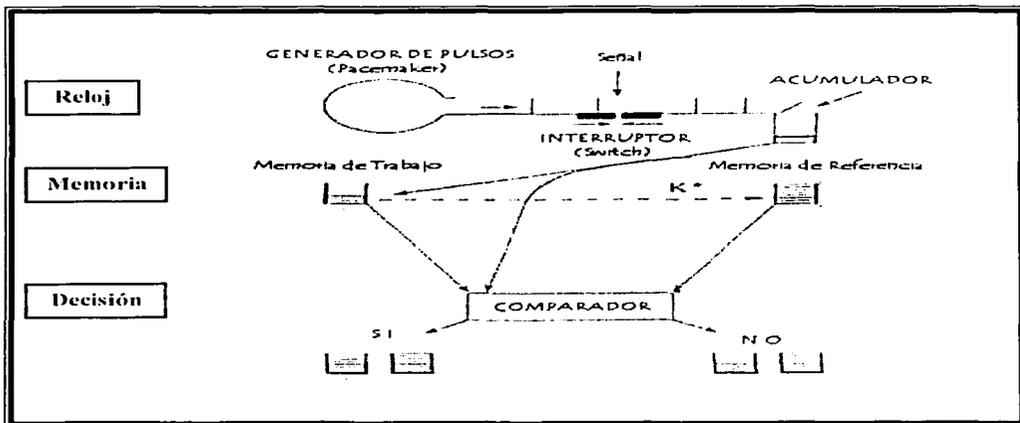


Fig. 1.-Diagrama de la Teoría de la Expectancia Escalar (Adaptado de Lejeune, 1998).

La Teoría Conductual de la Estimación Temporal (BeT).

En esta teoría propuesta por Killeen y Fetterman en 1988, se expone que la transición entre estados conductuales se debe a pulsos que son emitidos por un **generador de pulsos** u **oscilador** hipotético, el cual provoca que el animal se mueva dentro de una secuencia de estados conductuales. La teoría se basa en

que cada pulso emitido por el generador de pulsos está asociado con un estado conductual (Church, 1997). Es decir, la conducta del sujeto sirve por sí misma como una señal del paso del tiempo y puede mediar la discriminación temporal. Por ejemplo, una rata que ha sido entrenada a presionar una palanca bajo un programa de reforzamiento de Intervalo Fijo (IF), después de que se entrega la comida, el primer pulso del generador hace que la rata empiece a comer, en el segundo pulso ésta puede tomar un poco de agua, en el siguiente pulso la rata puede moverse dentro de la caja y en el último pulso de la secuencia conductual (que podría funcionar como conducta discriminativa para emitir la conducta necesaria y así obtener un reforzador), la rata puede presionar la palanca. Debido a que en esta teoría se propone que los pulsos ocurren en intervalos aleatorios, cada una de las conductas puede ocurrir exactamente en un tiempo diferente después de la última comida obtenida (Church, 1997). BeT asume que cada estado no es necesariamente observable y que la conducta asociada a cada estado tampoco es necesariamente distinguible. Por lo tanto, cada pulso del generador provoca el avance del número de un estado y cada estado se asocia con alguna conducta en particular.

En BeT se asume que la media de la tasa de pulsos derivados del generador de pulsos es controlada por el **umbral** del sujeto. Sin embargo, muchas variables tanto ambientales como farmacológicas pueden afectar dicho umbral. Esta teoría se basa en que los estímulos que señalan una recompensa, generan respuestas (Killeen y Fetterman, 1988). Por lo tanto, la tasa de reforzamiento es una de las variables de mayor relevancia, ya que incrementa la tasa del generador de pulsos. Un segundo efecto de la tasa de reforzamiento es el reforzar una

secuencia particular de conductas que han ocurrido. Es decir, lo que se refuerza es la secuencia de conductas y no los estados.

Es importante mencionar que este trabajo se basara en la SET mas que en la BET para la discusión de los resultados que se obtuvieron.

Programas para el estudio de la Estimación Temporal.

Hay tres tipos de programas que permiten estudiar la estimación temporal cada uno depende de la ubicación temporal del objeto o evento a estimar, ya sea si se encuentra en el *pasado inmediato (estimación retrospectiva)*, en el *futuro (estimación prospectiva)*, o bien, que el sujeto deba ajustar su conducta según sean los *eventos que están ocurriendo (estimación inmediata)*. Estos programas permiten estudiar dos procesos importantes en la estimación temporal: el proceso de *Discriminación Temporal* que se refiere al proceso a través del cual se estima el tiempo transcurrido y se comparan eventos de duraciones diferentes (Bradshaw, 1998) y el proceso de *Diferenciación Temporal* que se refiere a la capacidad del sujeto para emitir la respuesta correcta en el momento adecuado (Bradshaw, 1998). A continuación se describe brevemente los programas de estimación temporal.

1.-Programas de estimación inmediata: El animal realiza el monitoreo de un intervalo que está transcurriendo en el momento actual. La conducta de diferenciación temporal es emitida durante el intervalo. Los procedimientos que más se utilizan en los estudios que emplean este programa son el de operante libre y el procedimiento de pico. Con este tipo de programas se estudia el proceso de diferenciación temporal.

2.-Programas de estimación retrospectiva: El sujeto tiene que estimar la duración de un evento anterior. En estos programas se estudia la respuesta que nos indica que el sujeto es capaz de atender a estímulos de diferente duración que ya han ocurrido. El procedimiento que más se utiliza en estos estudios es el de bisección temporal. Con este tipo de programas se estudia el proceso de discriminación temporal.

3.-Programas de estimación prospectiva: La respuesta discriminativa se realiza antes del intervalo a estimar. Usualmente, este procedimiento se utiliza en programas de autocontrol. Los procedimientos que más frecuentemente se utilizan son el de tasas bajas (DRL) conocido ahora como procedimiento de intervalo entre respuestas ($IRT > t$) y los programas en los que los sujetos estiman densidades diferentes de eventos.

Una característica importante de los sistemas de estimación temporal es su flexibilidad para iniciar y detenerse después de un amplio rango de eventos ocurridos. Dicha flexibilidad puede reducir la precisión en la medición de los datos (Gibbon Malapani, Dale y Gallistel, 1997). Para cuantificar este problema, dentro de la investigación de estimación temporal se han retomado tres mediciones basadas en la psicofísica las cuales se describen a continuación.

Limén, punto de bisección y fracción de Weber.

El *limén (L)*, el *punto de bisección (PB)* (conocido también como Punto de Igualdad Subjetiva) y la *fracción de Weber (FW)*, se obtienen a partir de la media y la varianza de la distribución de respuestas en el tiempo. *Limén* (que en

latín significa umbral) se refiere al grado de variación necesario de un estímulo físico para producir una diferencia apenas perceptible en la sensación del sujeto (Schiffman, 1997). Es decir, es una medición de la capacidad y precisión del sujeto para discriminar entre dos magnitudes de un estímulo. El **PB** es una medida psicofísica que se relaciona con el **L** y se define como la magnitud de un estímulo que al ser comparada con otro que sirve como estándar, tiene las mismas probabilidades de ser juzgado como mayor o menor que el estándar (Schiffman, 1997). En la práctica, el **PB** se localiza en el punto medio entre el estímulo estándar (o de entrenamiento) y el estímulo apenas perceptible como mayor o menor al estándar. Otra forma de definirlo en una tarea operante concurrente es mencionar que se refiere al punto en el cual la probabilidad de respuestas es igual (%50) tanto para la palanca asociada con el estímulo (luz o tono) de corta duración (e.g. 2 seg) como para el estímulo de larga duración (e.g. 8 seg). Schiffman (1997) menciona que la **FW** hace referencia a que el grado de cambio (aumento o decremento) necesario para que un estímulo pueda ser detectado como diferente de otro, es proporcional a la magnitud del estímulo. Se dice que mientras más pequeña es la fracción, mayor es la capacidad discriminativa del observador para dicha tarea.

Estimación Temporal y Farmacología Conductual

El área de farmacología conductual es la integración de la psicología experimental con la farmacología. Tiene como objetivo la descripción de los mecanismos conductuales por medio de los cuales los fármacos alteran la

conducta (Honig y Staddon, 1983; Odum, 2002a). La farmacología conductual ha retomado propuestas teórico-experimentales que permiten hacer un análisis conductual más detallado. Una de estas propuestas es la anteriormente detallada, la aproximación teórica llamada estimación temporal (**Timing**), que se refiere a un amplio rango de conductas que pueden reflejar tanto la sensibilidad del sujeto a aprender la duración de estímulos discriminativos (e.g. luz, tonos, etc.) como a reconocer el tiempo entre eventos sucesivos (Higa y Staddon, 1997).

El análisis de los mecanismos neuroquímicos centrales de la estimación temporal ha referido la participación de los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico (Rapp y Robbins, 1976; Meck, 1996; Xiaoqing, Strecker y Brener, 1998), el serotoninérgico (Wogar, Bradshaw y Szabadi, 1992; Morrissey, Wogar, Bradshaw y Szabadi, 1993; Graham, Ho, Bradshaw y Szabadi, 1994; Al-Zahrani, Ho, Bradshaw y Szabadi, 1996) y el colinérgico (Meck, 2002pendiente; Odum, 2002a), principalmente.

Serotonina.

La serotonina fue aislada por primera vez en el periodo de los años 30's por Erspamer y Vialli en células enterocromafines de la mucosa gástrica e intestinal. (Whitaker-Azmitia, 1999). Estos investigadores se interesaron en la habilidad de la serotonina para contraer el músculo liso, por lo que inicialmente se le denominó enteramina. En el mismo periodo, Rapport y su equipo de investigación, aislaron y caracterizaron una sustancia en el suero que causaba vasoconstricción, a la que

denominaron serotonina (Leonard, 1994; Kema, de Vries y Muskiet, 2000). Posteriormente se demostró que la serotonina era idéntica tanto químicamente como farmacológicamente a la enteramina.

En 1951 Hamlin y Fisher sintetizaron por primera vez la serotonina. Tres años después Twarog y Page demostraron su presencia y su distribución heterogénea en el cerebro de mamíferos, siendo detectadas concentraciones significativas en diferentes regiones cerebrales como la corteza, el hipocampo, el núcleo del rafe y el septum lateral por lo que se le propuso como un neurotransmisor³ del sistema nervioso central (Jacobs y Azmitia, 1992). En los humanos, el 90% de la serotonina está distribuido en células enterocromafines: en plaquetas de la sangre se encuentra un 8% y en el sistema nervioso central se encuentra sólo un 2% (Radja, Laporte, Daval, Vergé y Gozlan, 1991 citado en Orozco, 1996). En 1986 fue revisada la farmacología de la serotonina (conocida también como 5-Hydroxitriptamina ó 5-HT) reconociéndose la existencia de tres familias de receptores serotoninérgicos (5-HT₁ - 5HT₃). Posteriormente, a partir de estudios con técnicas de biología molecular, se propusieron nuevas familias de receptores (Ver Fig. 2), siendo divididas en siete familias (5-HT₁ - 5-HT₇), abarcando un total de 14 distintos subtipos al receptor 5-HT (Barnes y Sharp, 1999; Hoyer, Clarke, Forzard, Hartig, Martin, Mylecharane, y Saxena, 1994; Hoyer y Martin, 1997). En seis de las familias su mecanismo de transducción es metabotrópico y solo en una de las familias, la 5HT₃, su mecanismo de transducción es ionotrópico.

³ Es una sustancia producida por una neurona capaz de alterar el funcionamiento de otra célula de manera breve o prolongada por la ocupación de receptores específicos y por la activación de mecanismos iónicos y/o metabólicos. (Brailowsky, 1998)

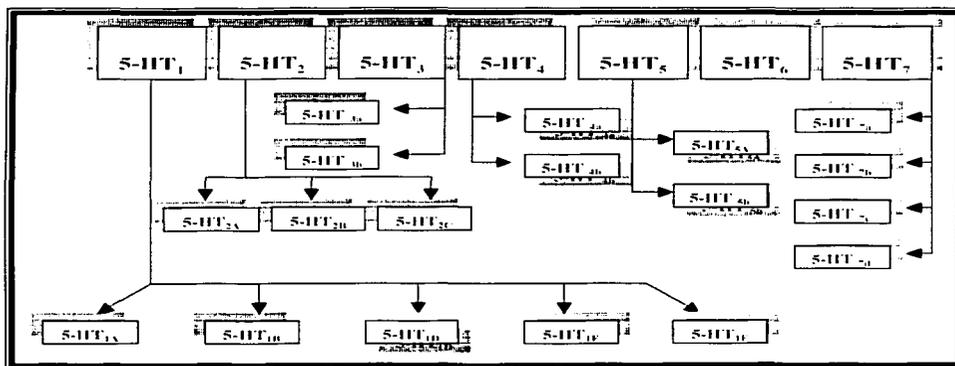


Fig. 2. Clasificación de los subtipos de receptores serotoninérgicos (Tomada de Orozco, 2000).

Metabolismo de Serotonina.

La serotonina (5-HT) se sintetiza a partir del aminoácido L-triptofano. Este aminoácido se encuentra en alimentos con alto contenido proteico y en frutas como plátano, piña y nuez. La biosíntesis de la 5-HT en el cuerpo humano representa una ruta metabólica menor en la que se transforma sólo un 2% del triptofano ingerido (Kema y cols. 2000) es decir, no todas las células que contienen 5-HT lo sintetizan (Siegel, Agranoff y Albers 1999). La primera enzima que transforma al aminoácido es la triptofano hidroxilasa, la cual añade un grupo hidroxilo (OH) transformando al triptofano en L-5-hidroxitriptofano (5-HTP). Esta enzima es sintetizada en los cuerpos neuronales del núcleo del Rafé y se encuentra sólo en las células que sintetizan serotonina, además es la enzima limitante en la regulación de la síntesis de este neurotransmisor (Siegel y cols. 1999). La descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC) actúa sobre la

5-HTP, liberando un grupo carboxilo (COOH) de la molécula para convertirla en 5-HT (Ver Fig. 3).

La degradación de la 5-HT inicia la enzima monoaminooxidasa (MAO), la cual le quita un grupo amino (NH₃) de la molécula y le dona un oxígeno (es decir, la oxida). La reacción convierte a la 5-HT en 5-hidroxiindoleacetaldehído y este es oxidado (dona un oxígeno) para dar lugar a la formación del principal metabolito de la 5-HT (Siegel y cols. 1999), el ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA). La serotonina al ser convertida en 5-HIAA, pasa al líquido cefalorraquídeo, de ahí a la sangre y posteriormente al riñón para ser desechada finalmente por la orina (Orozco,1996).

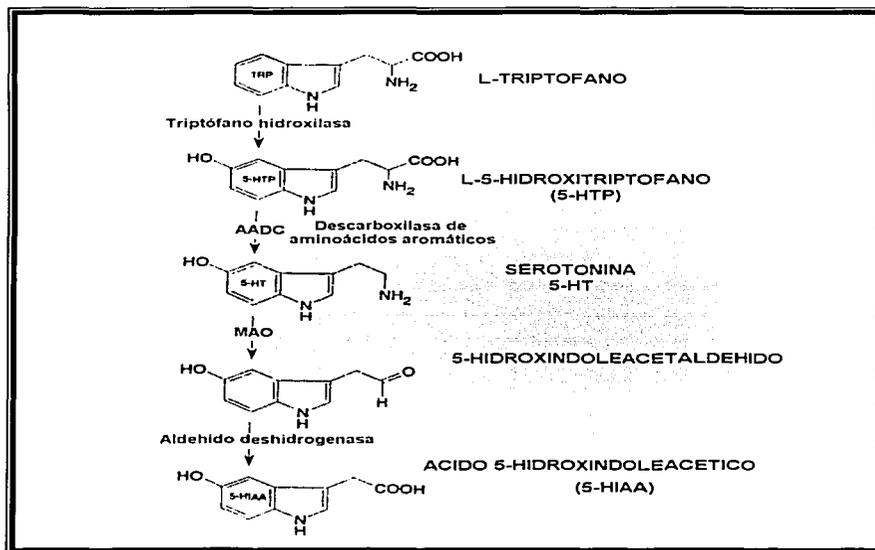


Fig. 3. Esquema de la biosíntesis de serotonina (Adaptado de Kema y cols. 2000).

Una vez establecida como neurotransmisor a nivel central y periférico, se observó que la serotonina modulaba una amplia variedad de procesos fisiológicos y conductuales tales como el aprendizaje y la memoria, la función cardiovascular, el peso corporal, la ingesta de alimentos, la termorregulación, la conducta agresiva, el ciclo sueño-vigilia, la conducta reproductiva, los ritmos circadianos (Aghajanian, 1997; Duncan, Jennes, Jefferson y Brownfield, 2000), la función endócrina, motricidad gastrointestinal, la percepción y la función sensorial (Aghajanian, 1997).

Por otro lado, se han implicado alteraciones de la neurotransmisión serotoninérgica en desordenes psiquiátricos (Costall, Naylor, Y Tyers, 1988; Kennet, 1997; Harro, 2002) como la ansiedad, a nivel de corteza prefrontal (Alcaraz y Gumá, 2001) y la depresión, en hipotálamo y sistema límbico (Rosenzweig y Leiman, 1994).

Subtipos al receptor 5-HT.

Familia 5-HT₁.

Receptor 5-HT_{1A}

Este subtipo al receptor 5-HT en el humano tiene un 89% de homología con el receptor del roedor. Su distribución en cerebro ha sido detectado en grandes cantidades en áreas límbicas, particularmente en hipocampo, septum lateral, núcleo del rafe y amígdala (Barnes y Sharp, 1999; Chaouloff, Aguerre y Mormede, 1998) en áreas corticales (principalmente en corteza cingulada y entorrinal; mientras que en los ganglios basales y cerebelo aparecen niveles bajos (Barnes y Sharp, 1999). Por otro lado, se sabe que el receptor 5-HT_{1A} participa como

autorreceptor somatodendrítico en el núcleo del raquí e hipocampo (Uphouse, 1996), aunque también se localiza en neuronas postsinápticas (Barnes y Sharp, 1999). Se ha demostrado que los agonistas al receptor 5-HT_{1A} inducen un decremento en la liberación de 5-HT. También tiene participación en la conducta sexual, conducta agresiva, hiperfagia, hipotermia, aprendizaje y memoria, funciones cardiovasculares (Barnes y Sharp, 1999; Leonard, 1994) alcoholismo y en el síndrome serotoninérgico. En adición existe una lista larga sobre datos clínicos y de investigación básica en relación a su actividad ansiolítica y antidepresiva (Lucki, 1992; Leonard, 1992).

Receptores 5-HT_{1B}

Los subtipos 5-HT_{1B} se localizan presinápticamente en los núcleos del raquí funcionando como autoreceptores (Pickard y Rea, 1997) y como heteroreceptores en hipocampo, y ganglios basales (Chaouloff y cols. 1998).

Receptores 5-HT_{1D}

Se encuentran abundantemente en, ganglios basales, células de Purkinje del cerebelo y en hipocampo. Este subtipo, al igual que el subtipo 5-HT_{1B} se localiza predominantemente en terminales axónicas y participa en la liberación presináptica de la serotonina y de otros neurotransmisores, se ha identificado su participación en modelos vasculares para el tratamiento de la migraña (Zifa y Fillion, 1992); en aprendizaje y memoria, termorregulación, respiración, incremento de la ansiedad, locomoción, disminución de ingesta de alimento, actividad sexual y en el trastorno obsesivo-compulsivo (Pawels, 1997; Gerhardt y Heerikhuizen; Pregonzer, 1997 citados en Orozco, 2000).

Receptor 5-HT_{1E}

Este subtipo tiene una alta homología con los receptores 5-HT_{1B}, y 5-HT_{1D}. Se ha localizado en altas concentraciones en corteza cerebral y estriado, aunque hay niveles detectables en otras áreas incluyendo hipocampo y amígdala. Sin embargo, se sabe poco acerca de su papel fisiológico (Barnes y Sharp, 1999).

Receptor 5-HT_{1F}

Este subtipo es muy similar a los receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} y 5-HT_{1E}. Se han encontrado altas concentraciones de este receptor en hipocampo (áreas CA1 y CA3), corteza y núcleo del rafé. Se ha especulado sobre su papel como autoreceptor y en funciones visuales y cognoscitivas (Barnes y Sharp, 1999).

Familia 5-HT₂

Receptor 5-HT_{2A}

Esta distribuido ampliamente en corteza prefrontal, claustró, núcleo caudado, núcleo accumbens, tubérculo olfatorio e hipocampo (Barnes y Sharp, 1999). A nivel periférico se encuentra en el tubo digestivo y plaquetas, por lo tanto, participa en funciones periféricas y centrales como la contracción de músculo liso, agregación plaquetaria, control hormonal, liberación de 5-HT, actividad sexual, regulación del sueño, conducta motora, aprendizaje y memoria así como en desordenes psiquiátricos como epilepsia, migraña, ansiedad, depresión, esquizofrenia y alucinaciones (Uphouse, 1996; Orozco, 2000).

Receptores 5-HT_{2B}

Este subtipo se ha localizado en cerebelo, amígdala, septum e hipotálamo. Existen pocos datos sobre sus efectos a nivel central, sin embargo se ha sugerido que tiene una función ansiolítica (Barnes y Sharp, 1999).

Receptores 5-HT_{2c}

Se localiza en el plexo coroideo, núcleo acumbens, hipocampo, amígdala, núcleo caudado y sustancia nigra, tubérculo olfatorio, y corteza cerebral (Barnes y Sharp, 1999; Zifa y Fillion, 1992). Dentro de sus funciones se ha asociado con conducta motora, hipofagia, ansiedad, erección peneal e hipertermia (Barnes y Sharp, 1999), así como con el incremento en el sueño de ondas lentas (Sarpley, Elliott, y Attenburrow, 1994).

Familia 5-HT₃

Este subtipo está situado en el sistema nervioso central y en el tubo digestivo. Se encuentra en mayor cantidad en el área postrema, núcleo del tracto solitario, dentro del complejo dorsal-vagal constituido por núcleo del tracto solitario, área postrema y nervio vago (Kennet, 1997). También se encuentra en niveles altos en el hipocampo, amígdala y en capas superficiales de la corteza cerebral (Kennet, 1997; Barnes y Sharp, 1999). Se ha documentado que la activación de este receptor sobre aferencias vágales en el área postrema, promueve la náusea y el vómito (Watling, 1998). Algunos antagonistas utilizados en modelos de ansiedad muestran una acción ansiolítica. Otras de sus funciones están asociadas con cognición y con la reducción de dolor en ratones *knockout* para el receptor 5-HT₃ (Guy, Malmberg, y Basbaum, 1997 citado en Barnes y Sharp, 1999).

Familia 5-HT₄.

En tejido de ratón, rata y humano se han identificado variantes de este subtipo el 5-HT_{4(a)}, el 5-HT_{4(b)} y el 5-HT_{4(c)}. (Barnes y Sharp, 1999). En el sistema nervioso central este subtipo se ha localizado en ganglios basales, núcleo accumbens, (Kennet, 1997), en el sistema límbico, particularmente en hipocampo. Se ha sugerido su participación en el aprendizaje (Kennet, 1997), la ansiedad (Barnes y Sharp, 1999) y en la motilidad gastrointestinal (Sakurai-Yamashita, Yamashita, Yoshimura, Taniyama, 1999).

Familia 5-HT₅.

Receptor 5-HT_{5A}

Se ha localizado en corteza cerebral, giro dentado, hipocampo, hipotálamo, cerebelo y búlbo olfatorio (Carson, Thomas, Danielson y Sutcliffe, 1996; Barnes y Sharp, 1999).

Receptor 5-HT_{5B}

Su localización se restringe a la región CA1 del hipocampo y en el núcleo del rafé dorsal (Hoyer y Martín, 1997). Existe poca información acerca de sus efectos funcionales, sin embargo, se ha reportado que en ratones *knockout* para el receptor 5-HT₅. Se observa un incremento en actividad locomotora en tareas de conducta exploratoria.

Familia 5-HT₆.

Se han localizado concentraciones altas de este subtipo en el núcleo caudado, tubérculo olfatorio, núcleo accumbens, e hipocampo; mientras que se han identificado concentraciones bajas en estomago y glándulas adrenales (Barnes y

Sharp, 1999). En relación a efectos funcionales se sabe poco y se ha especulado sobre su posible participación en la depresión.

Familia 5-HT₇

Este subtipo se ha detectado en DNAC de varias especies como ratones, ratas, y humanos (Stowe y Barnes, 1998). Las variantes que se han identificado de este subtipo son los subtipos 5-HT_{7a}, 5-HT_{7b}, 5-HT_{7c}, 5-HT_{7d}, los cuales se encuentran distribuidos en diferentes concentraciones en núcleo caudado tálamo, hipocampo, corteza, estriado y cerebelo. También se han detectado niveles de este receptor en corazón y riñones (Heidmann, 1998). Por su distribución en cerebro, se ha sugerido que participa en múltiples papeles centrales como ritmos circadianos, procesamiento sensorial (Vanhoenacker, Haegeman y Leysen, 2000; Stam, Roesink, Garristen, VanHerpen y Olijve, 1997, citado en Orozco, 2000), y en ansiedad y depresión, así como en efectos antipsicóticos (Vanhoenacker y cols. 2000).

Serotonina y Estimación Temporal.

La 5-HT es un neurotransmisor central y periférico que se ha relacionado con una gran diversidad de procesos y funciones, así como con alteraciones psicológicas como la ansiedad y la depresión en las cuales la percepción del tiempo se altera.

En el área de la Psicofarmacología de la estimación temporal, la participación de 5-HT se ha tratado de evaluar con tareas como el procedimiento

de pico y bisección temporal. Dichos procedimientos se apoyan en la relación entre la conducta del organismo y el transcurso del tiempo (Al-Ruwaitea, Al-Zahrani, Ho, Bradshaw y Szabadi, 1997b; Ho, Velázquez-Martínez, Bradshaw y Szabadi, 2002). En relación al objetivo del presente trabajo se mencionarán principalmente los estudios realizados con programas de estimación retrospectiva (debido a que en esta investigación se utilizó la tarea de Bisección temporal) y se continuará con la descripción de los estudios realizados con programas de estimación inmediata y retrospectiva y la 5-HT con el fin de obtener un panorama amplio de esta área de investigación.

Programas de estimación retrospectiva y 5-HT

Morrissey y cols. (1993) y Ho, Al-Zahrani, Velázquez-Martínez, López Cabrera, Bradshaw y Szabadi, (1995), realizaron una lesión con la neurotoxina 5,7DHT (5, 7 dihidroxitriptamina) en las vías ascendentes 5-HTérgicas conformadas por corteza parietal, hipocampo, amígdala, núcleo accumbens e hipotálamo; (Ver Fig. 4.), en ratas entrenadas en una tarea de bisección temporal con duraciones en un rango de segundos. Estos autores reportaron que los sujetos no perdieron su capacidad para discriminar temporalmente, pero presentaron una disminución del punto de bisección, o un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de discriminación temporal en comparación al grupo control (lesión sham). De acuerdo a los modelos donde se propone la participación del generador de pulsos y del acumulador, la ubicación del punto de bisección está determinada por la tasa del generador de pulsos, lo que podría indicar que la disminución de 5-HT puede acelerar la velocidad de dicho generador (Al-Ruwaitea y cols. 1997a,b). Por su parte, Graham y cols. (1994), utilizaron un procedimiento similar pero con

duraciones en un rango de milisegundos (200ms y 800ms), observaron que el punto de bisección no se alteró, por lo tanto, que los sujetos incrementaron su capacidad discriminativa; por lo que propusieron que la disminución de 5-HT puede facilitar la capacidad de discriminación temporal (una tendencia a moverse hacia la palanca apropiada) de los sujetos.

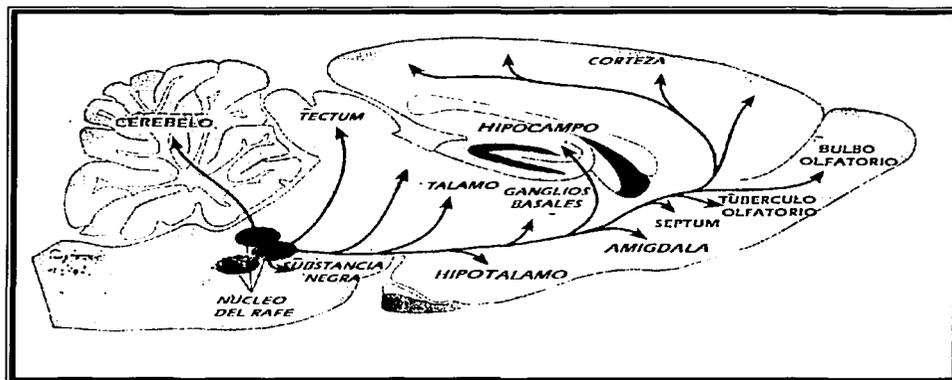


Fig. 4. se muestran las vías ascendentes serotonérgicas en cerebro de ratona (Adaptado de Carlson, 2001).

Sin embargo, en los estudios anteriores se realizaron lesiones totales de la vía serotonérgica, sin hacer una exploración más selectiva. A este respecto Ho, Al-Zahrani, Velázquez-Martínez, López Cabrera, Bradshaw y Szabadi (1996), administraron sistemáticamente fluvoxamina y desipramina, bloqueadores de la recaptura de la serotonina, en un procedimiento de bisección temporal. Estos autores encontraron que dichos agentes no tienen ningún efecto sobre la discriminación temporal, por lo que sugieren que estos fármacos no reflejan una interacción entre la 5-HT y los procesos de estimación temporal. Por su parte, Chiang, Al-Ruwaitea, Mobini, Ho, Bradshaw, y Szabadi., (2000b) administraron de

forma aguda el agonista selectivo al receptor 5-HT_{1A}, el 8-OHDPAT y observaron que esta manipulación incrementa la fracción de Weber sin afectar el punto de bisección. Body, Chiang, Mobini, Ho, Bradshaw y Szabadi, (2001) realizaron un estudio similar y observaron el mismo efecto con el 8-OHDPAT. Contrariamente estos datos indican que la capacidad discriminativa de los sujetos se ve alterada.

Programas de estimación inmediata y 5-HT

Con programas de estimación inmediata Al-Zahrani y cols. (1996), utilizaron el procedimiento de operante libre y observaron que la disminución de 5-HT en los animales provoca un decremento en la habilidad para regular la conducta en el tiempo, es decir, un decremento en la diferenciación temporal; mientras que la habilidad para discriminar la duración de eventos se incrementa. Por lo que Al-Zahrani y cols. (1996), propusieron que el decremento de 5-HT reduce la capacidad de los sujetos para realizar el proceso de diferenciación; mientras que en los programas de discriminación temporal, la disminución de 5-HT incrementa la capacidad discriminativa de los sujetos. Por su parte Wogar y cols. (1992), utilizaron un procedimiento de intervalo entre respuestas ($IRT > t$) y observaron que la disminución de 5-HT si afecta la capacidad de discriminación temporal de los sujetos.

Programas de estimación prospectiva y 5-HT

En estudios con procedimientos de estimación prospectiva se ha utilizado la tarea de igualación a la muestra demorada, en la cual se hace una variación del tiempo de entrega del reforzador. En estos experimentos se ha detectado que los sujetos del grupo con lesión en las vías serotoninérgicas aprenden más rápido una

tarea de discriminación que las no lesionadas (Al-Zahrani, Ho, Al-Ruwaitea, Bradshaw y Szabadi, 1997).

Dopamina.

Hasta hace relativamente poco tiempo, se pensaba que la Dopamina (DA) era sólo un producto intermedio del metabolismo de las catecolaminas (Adrenalina, Noradrenalina y Dopamina). Sin embargo, al observar que su distribución era diferente y más abundante que la de la Noradrenalina a nivel central, se le empezó a considerar como un neurotransmisor independiente (Brailowsky, 1998). Actualmente se sabe que la DA es la catecolamina más abundante dentro del Sistema Nervioso Central de los mamíferos (Missale, Russel Nash, Robinson, Mohamed, y Marc, 1998). A pesar del interés sobre el papel de la dopamina, no fue sino hasta mediados de los años 50's que se demostró formalmente que su distribución no es uniforme en el cerebro. Con la ayuda de estudios farmacológicos, anatómicos y electrofisiológicos la DA se ha detectado en la sustancia nigra, en el área ventral tegmental y en el hipotálamo, dando origen a tres vías principales, la nigroestriatal, la mesolímbocórtica y la tuberoinfundibular (Missale y cols. 1998). Específicamente se ha localizado en caudado-putamen, núcleo accumbens, tubérculo olfatorio, amígdala, cerebelo, hipotálamo, tálamo, hipocampo, corteza, y medula (Strange, 2000; Baena-Trujillo, Flores y Arias-Montaño, 2000).

En 1976, Cools y Van Rossum fueron los primeros en proponer la existencia de más de un tipo de receptor para la dopamina a nivel central (Strange, 2000). Dicha propuesta fue reafirmada por Keibarian y Calne en el año de 1979, quienes sugieren la existencia de dos clases de receptores dopaminérgicos (D_1 y D_2). En 1988, a través del uso de técnicas de clonación, se descubrió que eran cinco tipos de receptores (D_1 - D_5), los cuales han sido divididos a partir de sus similitudes farmacológicas, bioquímicas y estructurales (Sigala, 1997; Strange, 2000; Vallone, Picetti y Borrelli, 2000; Bahena-Trujillo y cols. 2000) dentro de dos subfamilias (Ver Fig. 5), la Familia D_1 -Like (incluye receptores D_1 y D_5) y la Familia D_2 -Like (incluye receptores D_2 , D_3 y D_4). El mecanismo de transducción de los 5 tipos de receptores es metabotrópico.

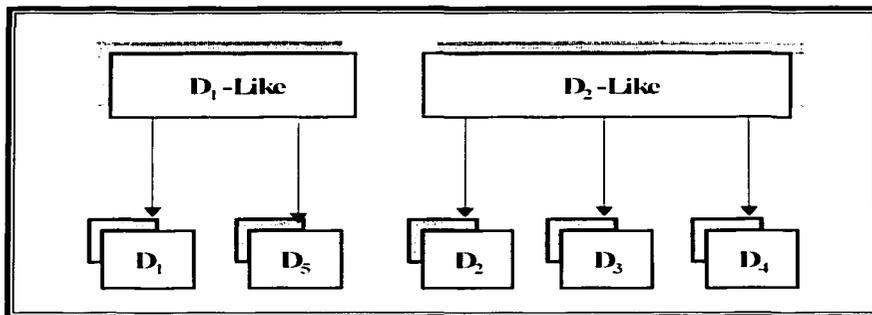


Fig. 5. Clasificación de los subtipos al receptor DA

Metabolismo de Dopamina.

El metabolismo de la dopamina inicia con la Fenilalanina que se encuentra en alimentos ricos en proteínas como la carne roja y los productos lácteos. La fenilalanina se hidroxila por la fenilalanina hidroxilasa, produciendo así La L-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tirosina. Una vez que ha cruzado la barrera hematoencefálica es transformada por la enzima tirosina-hidroxilasa (TH) en L3,4-dihidroxi-L-fenilalanina (L-DOPA), esta enzima le adiciona un grupo OH (hidroxilo) a la tirosina (Ver Fig. 6). Posteriormente, la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC) conocida también como DOPA descarboxilasa, remueve un grupo COOH (carboxilo) y transforma a la molécula en dopamina (DA). La DA, es degradada por la monoamino oxidasa (MAO) para convertirse en ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), el cual es posteriormente transformado en ácido homovanílico (HVA) por la catecol-O-metiltransferasa (COMT).

En el cerebro de rata el DOPAC es el principal metabolito, mientras que en el cerebro de primates el HVA es el metabolito principal (Bahena-Trujillo y cols. 2000). Ambos metabolitos pueden detectarse tanto en líquido cefalorraquídeo como en orina (Brailowsky, 1998).

Una vez establecida como un neurotransmisor el interés por estudiar a la DA se incrementó al observar que tiene un papel importante en la patogénesis y/o en el tratamiento farmacológico de algunos trastornos cerebrales como la enfermedad de Parkinson que se caracteriza por una degeneración de neuronas dopaminérgicas y la esquizofrenia causada por una actividad excesiva de neuronas dopaminérgicas (Carlson, 2001).

También se ha reportado su participación en procesos de aprendizaje y memoria (Missale y cols. 1998) en la regulación de procesos motivacionales (reforzamiento), en conducta motora, regulación neuroendocrina, ingestión de agua y alimentos. En la etiología y en la farmacoterapia del desorden de hiperactividad y déficit de atención (DHDA), el tratamiento de este desorden

usualmente involucra el uso de compuestos psicoestimulantes como el metilfenidato o la d-anfetamina (Bahena y cols. 2000; Vallone y cols. 2000). En el sistema nervioso periférico, es un modulador de la función cardiaca y renal, y participa en la regulación del tono vascular y la motilidad gastrointestinal (Bahena y cols. 2000).

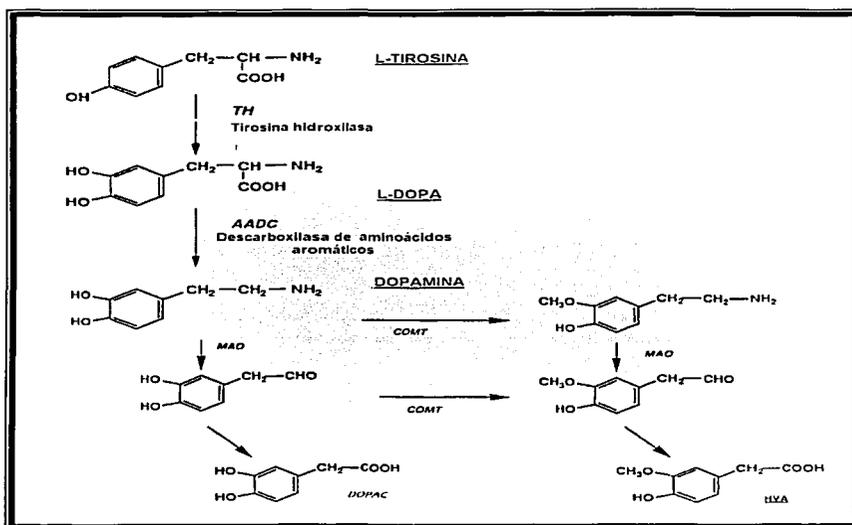


Fig. 6 Metabolismo de la dopamina (Adaptado de Elsworth y Roth, 1997).

Subtipos al Receptor DA.

Familia D₁ -Like.

Receptor D₁

Este subtipo muestra una afinidad relativamente baja por la DA, sin embargo su distribución es la más abundante en el SNC. Las regiones donde se

localiza son el núcleo caudado/putamen, núcleo accumbens, tubérculo olfatorio, amígdala, cerebelo, hipotálamo, tálamo, y corteza frontal. (Bahena-Trujillo y cols. 2000). Se ha reportado que participa en conducta motora (Strange, 2000) y en el mejoramiento del procesos cognoscitivos (Sigala, Missale y Spano, 1997; Missale, y cols. 1998).

Receptor D₅

Su distribución es menor que la del subtipo D₁, y su localización parece restringirse a corteza, hipocampo, núcleo lateral mamilar y tálamo (Missale y cols. 1998; Strange, 2000), sustancia negra, estriado, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio. (Khan, Gutiérrez, Martín, Peñafiel, Rivera y De la Calle, 2000). Las funciones de este subtipo son poco conocidas.

Familia D₂-Like.

Receptor D₂

Este subtipo muestra baja afinidad por la DA. Se han detectado concentraciones en núcleo caudado-putamen, núcleo accumbens, sustancia negra, hipotálamo, amígdala, tubérculo olfatorio y corteza cerebral. Dentro de sus funciones se ha reportado su efecto antipsicótico (Fink-Jensen, Nielsen, Hansen y Scheideler, 1998; Wilson, Sanyal y Van Tol, 1998); también se le ha asociado con el mejoramiento en aprendizaje y memoria (Sigala y cols. 1997). A dosis bajas, agonistas a este subtipo producen una disminución de la locomoción, lo cual podría deberse a una reducción en la liberación de DA (Bahena-Trujillo y cols. 2000). A través de manipulaciones transgénicas la disminución de este receptor provoca un decremento locomotor similar al observado en el mal de Parkinson.

Receptor D₃

La presencia del receptor D₃ fue confirmada a través de clonación molecular en el año de 1990. Este receptor presenta una afinidad mayor por la DA que los receptores D₂. Reportes recientes, indican que los receptores D₃ son los autoreceptores presentes en las terminales dopaminérgicas, donde se regula la síntesis y la liberación de dopamina. Estos receptores se localizan en el núcleo accumbens, tubérculo, bulbo olfatorio, sustancia negra, hipocampo y corteza cerebral. Su activación provoca decremento en la consolidación de memoria (Sigala y cols. 1997). Por otra parte, se le ha considerado participe de la acción de agentes antipsicóticos (Wilson y cols., 1998).

Receptor D₄

Este subtipo fue clonado en 1991, mostrando una afinidad intermedia por la dopamina. Al igual que los subtipos D₂ y D₃, se han detectado concentraciones significativas de este subtipo en corteza frontal, cerebro medio, amígdala, hipocampo, hipotálamo, médula y retina. La activación de ese receptor se ha relacionado con la modulación en la acción de agentes antipsicóticos (Wilson y cols. 1998).

Dopamina y Estimación Temporal.

En la investigación sobre los posibles sustratos neuroconductuales de la estimación temporal, la participación de vías dopaminérgicas ha sido mayormente explorada en comparación con los estudios sobre la participación de la 5-HT.

Programas de estimación retrospectiva e inmediata y DA

Algunos de los primeros estudios realizados fueron los de Stubbs y Thomas (1974), quienes utilizaron un procedimiento denominado selección psicofísica en palomas (actualmente conocido como el procedimiento de bisección temporal) y observaron que la anfetamina agonista a los receptores D_2 , reduce la probabilidad de emitir respuestas correctas conforme la dosis se incrementa. Por otro lado, Rapp y Robbins (1976), mencionan trabajos realizados por Sidman en 1955 y por Dews y Morse en 1961, en los que observaron que la anfetamina provoca un incremento de respuestas prematuras de ratas en una tarea de reforzamiento diferencial de tasas bajas (DRL).

Por otro lado, Maricq y Church (1983) y Meck, (1983), examinaron el efecto de la metanfetamina y el haloperidol (agonista D_2 y antagonista D_2 respectivamente), en programas de estimación retrospectiva e inmediata. Cuando utilizaron el procedimiento de bisección temporal y el procedimiento de pico observaron efectos invertidos sobre la estimación temporal. Es decir, con la metanfetamina la curva de discriminación temporal se desplazó hacia la izquierda, lo que indica una preferencia hacia las duraciones cortas. Este resultado se interpreta como un incremento en la velocidad del generador de pulsos. Mientras que el haloperidol desplazo la curva hacia la derecha provocando así una disminución de la velocidad del generador de pulsos. Después Chiang, Al-Ruwaitea, Mobini, Ho, Bradshaw y Szabadi (2000a), también utilizaron programas de estimación inmediata y retrospectiva y reportaron que la d-anfetamina desplaza la curva de discriminación hacia la izquierda en un procedimiento de operante libre, observándose un incremento de la fracción de Weber. Mientras que con el

procedimiento de bisección temporal, la d-anfetamina no provoca el desplazamiento curva hacia las duraciones cortas, pero sí se muestra un incremento en la fracción de Weber.

También se ha reportado que la lesión de estructuras con una gran cantidad de receptores DA como la sustancia nigra (Ver. Fig. 7) provoca una interrupción de la función del generador de pulsos en un procedimiento de pico (Hinton y Meck, 1997).

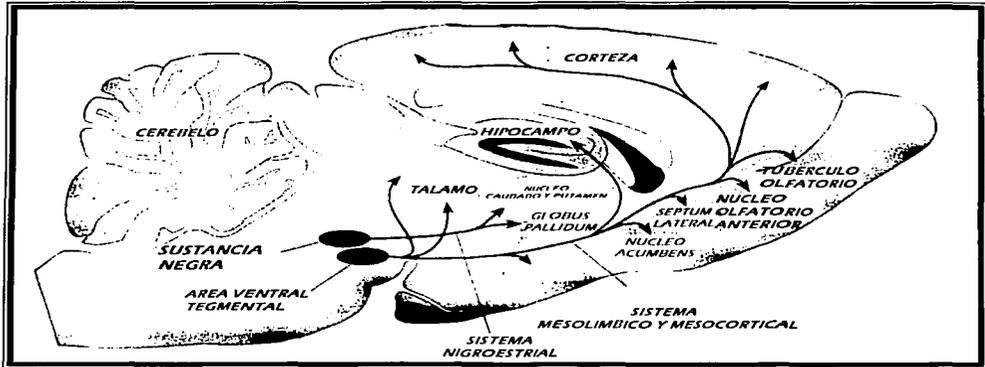


Fig. 7. Vías Dopaminérgicas. (Adaptado de Carlson, 2001).

Posteriormente, Meck (1996), propuso que se presentan cambios sistemáticos en la experiencia subjetiva ante la duración de eventos después de la administración de agentes dopaminérgicos. Es decir, observó una sobrestimación del paso del tiempo provocando que el animal respondiera de forma prematura (Odum, 2002b). El trabajo de Meck fue muy importante ya que propuso la participación de la DA como base neurofarmacológica para la regulación del reloj interno. Allan (1998), reafirma lo propuesto por Meck, pues menciona que la DA

afecta el monitoreo del reloj sobre el tiempo que esta transcurriendo. Varios autores (Odum, 2002b;) Chiang y cols. 2000a), han probado agentes dopaminérgicos (especialmente la anfetamina) tratando de corroborar los datos de Meck (1996), sin embargo se en dichos trabajos se observo que la anfetamina no afecta la regulación del reloj interno.

Programas de estimación prospectiva y DA

Por su parte, Bayley, Bentley y Dawson (1998), utilizaron programas de estimación prospectiva y observaron que la d-anfetamina en un programa de Tiempo entre Respuestas (IRT>t), provoca un decremento en la diferenciación temporal. Es decir, se reduce la capacidad del animal para cambiar la emisión de su respuesta a lo largo del tiempo (mantienen el mismo porcentaje de respuesta).

METODO.

Planteamiento del Problema.

Las evidencias que involucran a la serotonina en la estimación temporal, por un lado, reportan datos un tanto contradictorios, ya que en algunos trabajos se ha propuesto su participación como un facilitador de la discriminación temporal, mientras que en otros se reporta que no tiene efecto sobre la estimación temporal. Por otra parte, la información sobre el papel selectivo de agonistas específicos a los subtipos de receptores 5-HT en la discriminación temporal no es muy amplia.

Con respecto a la DA, nos interesó investigar su participación en la discriminación temporal debido a que también se habían encontrado datos contradictorios

Objetivo:

por lo anterior el objetivo de la presente investigación fue examinar la participación diferencial del receptor dopaminérgico D_2 y el receptor serotoninérgico $5-HT_{1A}$ sobre la discriminación temporal, a través de la tarea de Bisección Temporal. para lo cual se utilizó el **8-OHDPAT** (agonista selectivo a receptores serotoninérgicos $5-HT_{1A}$) y la **anfetamina** (agonista parcial a receptores dopaminérgicos D_2).

Si estos mecanismos participan en la discriminación temporal se proponen las siguientes hipótesis:

Hipótesis.

Hipótesis Alternativa 1: Existe participación del receptor $5-HT_{1A}$ en la discriminación temporal evaluada con una tarea de bisección temporal

Hipótesis Nula 1: No existe participación del receptor $5-HT_{1A}$ en la discriminación temporal con una tarea de bisección temporal

Hipótesis Alternativa 2: Existe participación del receptor D_2 en la discriminación temporal con una tarea de bisección temporal

Hipótesis Nula 2: No existe participación del receptor D_2 en la discriminación temporal con una tarea de bisección temporal

Sujetos.

Se utilizaron 20 ratas macho de la cepa Wistar ingenuas experimentalmente, con un peso entre 250 y 300 g al inicio del experimento. Las

ratas se alojaron individualmente en cajas-habitación, bajo un ciclo luz—oscuridad 12-12 horas, con la temperatura controlada y acceso *ad libitum* al agua y al alimento. Posteriormente, se redujo a todos los sujetos al 80 % de su peso corporal; dicha condición se controló a lo largo de todo el experimento.

Todos los sujetos se obtuvieron del Bioterio de la Facultad de Psicología de la UNAM.

Aparatos.

Los sujetos fueron entrenados en 5 cajas de condicionamiento operante (Laffayette Instruments Inc. USA) con las siguientes medidas: 23cm de alto x 30 cm de ancho x 22cm de profundidad, colocadas dentro de una cámara sono-amortiguadora. Sobre la pared frontal se ubicaron dos palancas retráctiles situadas a 2.5 cm de cada pared lateral y 5 cm por encima del piso. Al centro de las palancas y a 1 cm por encima el piso se situó el dispensador de líquidos con un diámetro de 4cm el cual entregó 0.5ml de una solución, de sucrosa (51.6 g sucrosa / 250 ml agua, 0.6M) como reforzador. Cada palanca se accionaba con una fuerza aproximada de 0.15 N para entregar reforzador.

Sobre cada palanca se colocó un foco de 7 W, el cual se encendió 1 seg antes de la presentación de los tonos. Un tercer foco de 3 W localizado en la pared posterior de la caja de condicionamiento operante proporcionó luz general constante. Una computadora PC386 controló el programa a través del MED-PC (Med Instruments Inc., a de una interfase Laffayette Instruments Inc. Indiana, USA) y registro los datos por sujeto.

PROCEDIMIENTO.

Durante una semana se tomó el peso de todos los sujetos lo que se consideró como la línea base. Posteriormente, se les restringió el acceso libre a comida (5 g de comida por 100 g de peso) con el propósito de reducir al 80% su peso inicial. Esta condición se controló durante todo el experimento.

Las sesiones se realizaron durante 6 días a la semana en el mismo horario cada día. La sesión terminó al presentarse cualquiera de las siguientes condiciones: que transcurrieran 26 minutos desde el inicio de la sesión o que el sujeto obtuviera 50 reforzadores. El procedimiento usado en esta investigación se dividió en fase de moldeamiento, fase de entrenamiento y fase de generalización (sesiones prueba y sesiones con fármaco).

Fase de Moldeamiento:

Cada ensayo inició con la iluminación del foco ubicado arriba de la palanca correcta. En cada ensayo se presentó sólo la palanca correlacionada correctamente con el tono de 2 seg ó de 8 seg. La presentación de los tonos fue aleatoria, con el requisito de no presentar más de tres ensayos seguidos con un tono de igual duración. Cada sesión consistió de 50 ensayos, de los cuales en 25 ensayos se presentó el tono de 8 seg y en los 25 restantes se presentó el tono de 2 seg. Esta fase se mantuvo durante 10 sesiones.

Fase de Entrenamiento:

La fase de entrenamiento inició una vez que los animales aprendieron a presionar correctamente las palancas en relación con el tono presentado. Cada ensayo inició con la iluminación de los focos ubicados arriba de cada palanca retráctil y con la presentación de uno de los tonos. En esta fase, se presentaron

ambas palancas al finalizar el tono (2 seg ó 8 seg). Posteriormente, los sujetos se dividieron en dos grupos para obtener grupos contrabalanceados (Ver Tabla 1): para el Grupo 1 (n= 10 sujetos), una respuesta sobre la palanca A (derecha) era reforzada ante un tono de 2 seg; mientras que una respuesta a la palanca B (izquierda) se reforzó ante un tono de 8 seg. Para el Grupo 2 (n= 10 sujetos), las contingencias se invirtieron.

Grupos	Palanca Tono corto (2 seg)	Palanca Tono largo (8 seg)
Gpo. 1 n= 10	Palanca Derecha	Palanca Izquierda
Gpo. 2 n=10	Palanca Izquierda	Palanca Derecha

Tabla 1. Muestra la distribución de los sujetos para formar grupos contrabalanceados.

Una vez presentado el tono (2 seg ó 8 seg) y ambas palancas, los sujetos tenían 5 seg para responder. Después de una respuesta en cualquiera de las palancas, estas permanecían retraídas durante un intervalo variable semialeatorio de 5 a 25 seg (intervalo inter-ensayo), durante el cual, la caja permanecía sólo con la luz general encendida, hasta el inicio del siguiente ensayo. Cada sesión consistió de 50 ensayos; en 25 ensayos se presentó el tono de 8 seg y en los 25 restantes el tono de 2 seg. La secuencia de presentación de los tonos fue aleatoria, con el requisito de no presentar más de tres ensayos seguidos con un tono de igual duración.

Esta fase se mantuvo durante 60 sesiones en las cuales se estableció el índice de discriminación del 80 % para ambos tonos. En esta fase se tomó como criterio para una discriminación correcta, un 80% de respuestas correctas a ambos tonos durante 5 días continuos.

Fase de Generalización:

Sesiones Prueba.

Cada sesión prueba estuvo conformada por la presentación de 40 a 42 ensayos estándar idénticos a los descritos en la fase de Entrenamiento (20 ó 22 ensayos con un tono de 2 seg. y 20 ó 22 ensayos con un tono de 8 seg), los 8 o 10 ensayos restantes fueron **ensayos prueba** en los cuales se presentaron duraciones intermedias en el rango de 2 seg a 8 seg: **2.5 seg, 3.2 seg, 4.0 seg, 5.0 seg y 6.4 seg.** Estos valores se eligieron porque están dentro del rango de duración de los tonos estándar. Estos ensayos no se reforzaron. Los ensayos prueba se introdujeron de forma aleatoria entre los ensayos estándar. Esta condición se mantuvo durante 5 días consecutivos tanto en la condición control y salina, así como con las diferentes dosis de cada fármaco.

Sesiones con Fármaco.

Las dosis de 8-OHDPAT y anfetamina se administraron siguiendo un orden creciente. La distribución de los sujetos para las diferentes dosis fue contrabalanceada (Ver Tabla1). En bloques de 5 días continuos en la condición de sesiones prueba.

Grupos	Cond. control	Re-entre nam.	Cond. salina	Re-entre nam.	1ª dosis	Re-entre nam.	2ª dosis	Re-entre nam.	3ª dosis	Re-entre nam.
Gpo. 1 n=5 Gpo.2 n=5	5 días	5 días	Salina 1.0 ml/kg	5 días	8OHDPAT 0.03 mg/kg 5 días	5 días	0.1 mg/kg	5 días	0.3 mg/kg	5 días
Gpo. 1 n=5 Gpo.2 n=5	5 días	5 días	Salina 1.0 ml/kg	5 días	anfetamina 0.1 mg/kg 5 días	5 días	0.3 mg/kg	5 días	1.0 mg/kg	5 días

Tabla 2. Se muestra los fármacos, las dosis utilizadas, y el orden de administración de las distintas dosis de cada fármaco.

Se evaluaron las **dosis respectivas de cada fármaco**; entre cada una de ellas, se insertaron cinco sesiones idénticas a las utilizadas en la fase de entrenamiento (**re-entrenamiento**). El mismo procedimiento se utilizó en la **condición Control** y **condición Salina** (solución salina al 0.9%, en un volumen de 1.0 ml/kg). Todos los fármacos fueron administrados vía intraperitoneal (i.p.), 30 minutos antes de iniciar.

Análisis de Datos.

Para la fase de entrenamiento se registró, por grupo, el índice de discriminación para ambas palancas a través de las siguientes fórmulas:

$$\text{Palanca Derecha} = \text{Rs. corr der} / \text{Rs. Cor. der} + \text{Rs. Inc. Der}$$

$$\text{Palanca Izquierda} = \text{Rs. corr Izq} / \text{Rs. Cor. Izq} + \text{Rs. Inc. Izq}$$

Los resultados obtenidos por grupo en la fase de generalización, fueron representados con curvas sinusoidales, ajustadas a través de la siguiente función

$$\%B = 100 / [1 + \exp\{-(d - PB)/\epsilon\}]$$

Eq.(1)

Donde d representa la duración de estímulos (tonos) y \mathcal{E} se refiere a la pendiente de la curva. El **PB** es la duración correspondiente a $\%B = 50\%$.

En las gráficas se contrastó el porcentaje de ensayos en los cuales los sujetos respondieron a la palanca asociada con el estímulo de larga duración $\%B$ (tono de 8 seg) contra los tonos de duración intermedia (*la tasa de respuesta sobre la palanca B, se expresa como el porcentaje de la media de respuestas de ambas palancas*)

Los datos obtenidos en **PB** se analizaron con un ANOVA de una vía para determinar si existieron diferencias dentro de los tratamientos (8-OHDPAT y anfetamina).

También en esta fase se calculó el **L**, que representa la mitad de las diferencias entre $\%B = 75$ y $\%B = 25$; por último se calculó la **FW** que es la división de **L/PB**. Este último se ha utilizado como un índice de precisión en la discriminación temporal. Estos datos se analizaron con un ANOVA de una vía para determinar diferencias dentro de los tratamientos (8-OHDPAT y anfetamina).

RESULTADOS.

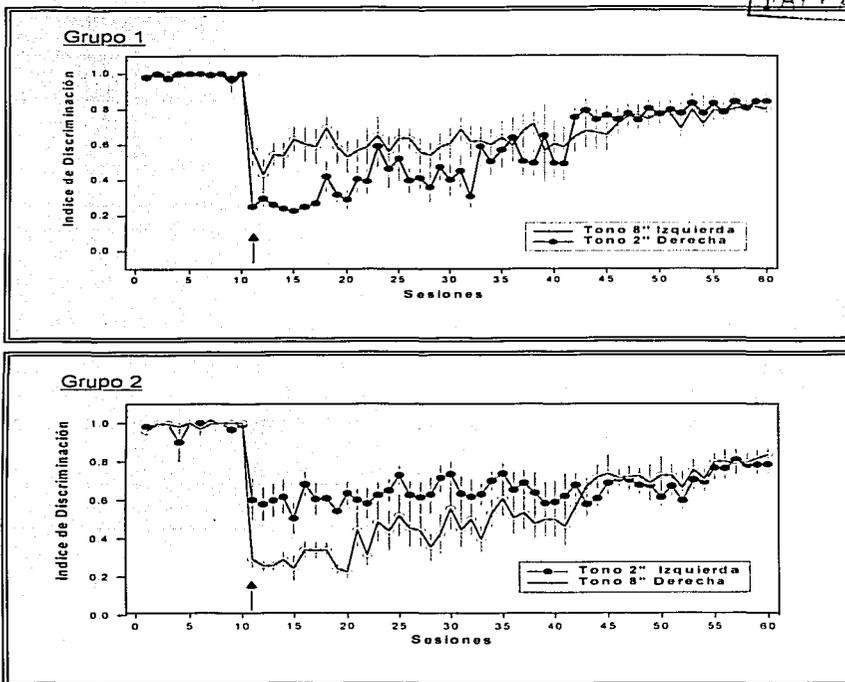
Fase de Entrenamiento. Adquisición de la respuesta de discriminación temporal.

En la Gráfica 1 y 2 se muestra la adquisición de la respuesta de discriminación temporal (Índice de Discriminación, I.D.) en la fase de entrenamiento para los grupos contrabalanceados (Grupos 1 y 2). Se observa que

el índice del 80% de respuestas correctas a la palanca izquierda y a la palanca derecha fue alcanzado después de 55 sesiones en esta fase.

Grupos Contrabalanceados

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

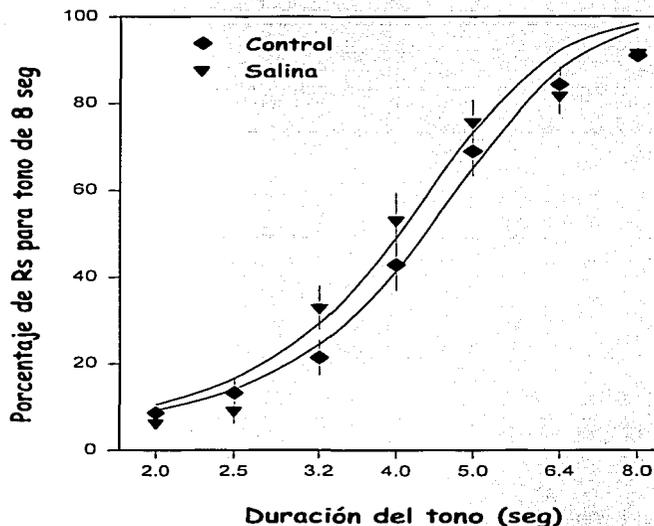


Graf. 1 y2. Adquisición de la respuesta en la Fase de Entrenamiento. Se representa el promedio de la discriminación temporal de los grupos contrabalanceados. En el eje de las ordenadas se representa el I.D. a ambas palancas y en el eje de las abscisas se representan las sesiones. La flecha indica que de la sesión 1 a la 10 se presentó únicamente la palanca correcta; de la sesión 11 en adelante se presentaron simultáneamente las dos palancas para que el sujeto eligiera la palanca según el tono que se le presentó.

Fase de Generalización. Condición Control y Condición Salina.

En la Gráfica 3 se muestra el porcentaje de respuestas sobre la palanca asociada con el estímulo de larga duración para cada variación en la duración de

los tonos, en las condiciones control y salina. Se observó que en ambas condiciones la ejecución de los sujetos fue similar.

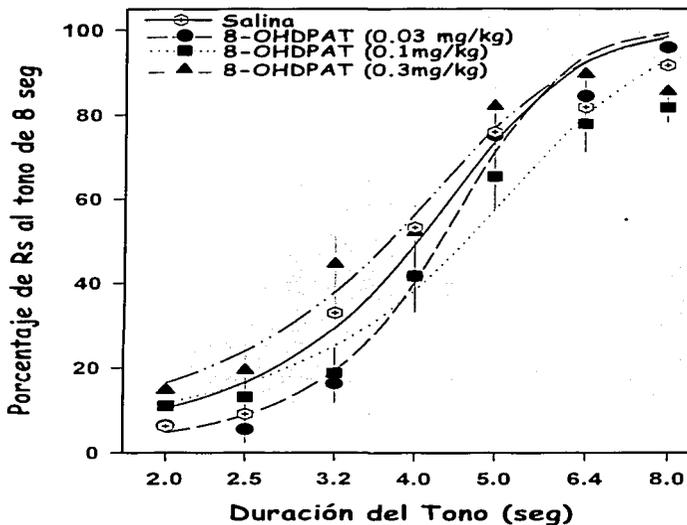


Gráf. 3. Comparación de la distribución de respuestas a estímulos de duración intermedia en la condición control y la condición salina. Las figuras representan la media de los datos por sujetos ($n=20$). Los rombos representan la condición control y los triángulos representan la condición salina.

Sesiones prueba con 8-OHDPAT.

En la Gráfica 4 se muestra el porcentaje de la respuesta sobre la palanca asociada con el estímulo de larga duración para cada duración de tonos cuando se administró el 8-OHDPAT. Se observa un desplazamiento de la curva hacia la izquierda con la dosis mayor (0.3 mg/kg), mientras que la dosis intermedia (0.1 g/kg) provoca un desplazamiento hacia la derecha. Sin embargo el ANOVA de una vía no mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar las dosis

administradas del 8-OHDPAT (0.03, 0.1 y 0.3 mg/kg), contra la condición control y salina en **PB** ($F[4,26]=0.56$, $p=0.68$), **L** ($F[4,26]=1.94$, $p=0.13$) y **FW** ($F[4,26]=1.28$, $p=0.30$).

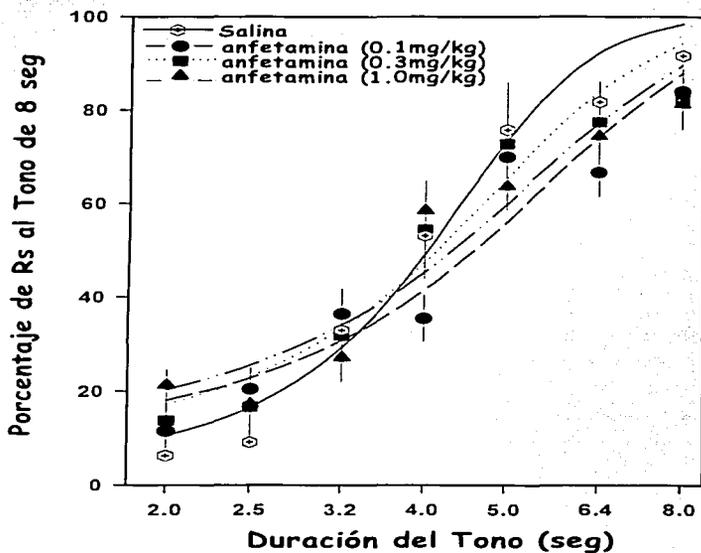


Graf. 4. Comparación de la distribución de respuestas a estímulos de duración intermedia con el 8-OHDPAT (0.03 0.1 mg/kg). Las figuras representan la media de los datos por sujetos ($n=20$). Los círculos representan la dosis pequeña, los cuadrados representan la dosis intermedia y los triángulos representan la dosis mayor.

Sesiones prueba con amfetamina.

En la Gráfica 5 se muestra el porcentaje de la respuesta sobre la palanca asociada con el estímulo de larga duración (tono de 8 seg) contra las variaciones en la duración del tono en diferentes dosis de amfetamina.

Las tres dosis utilizadas provocan un pequeño aplanamiento de las curvas, con la dosis menor (0.1 mg/kg) se observa un mayor desplazamiento la curva hacia la derecha en comparación con las otras dosis; mientras que, con la dosis intermedia (0.3 mg/kg) se obtuvo mayor desplazamiento de la curva hacia la izquierda. Sin embargo, el ANOVA de una vía no mostró diferencias estadísticamente significativas en PB ($F[4,28]=0.34$, $p=0.84$), L ($F[4,28]=1.55$ $p=0.21$) y FW ($F[4,28]=1.18$ $p=0.33$).



Graf. 5. Comparación de la distribución de respuestas a estímulos de duración intermedia con la anfetamina (0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg). Las figuras representan la media de los datos por sujetos ($n=20$). Los círculos representan la dosis pequeña, los cuadrados representan la dosis intermedia y los triángulos representan la dosis mayor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Punto de bisección, limen y fracción de Weber.

Los datos obtenidos de los parámetros PB, L y FW se muestran en la Tabla 2, a través de su media y error estándar en cada condición y dosis administrada.

El PB de cada dosis de 8-OHDPAT no difiere significativamente al compararse con el PB obtenido en las condiciones control y salina. El PB de cada dosis de anfetamina tampoco varió significativamente al compararse con el PB obtenido en las condiciones control y salina a pesar de que la dosis menor (0.1mg/kg) mostró el valor mas alto en PB.

	Punto de Bisección (Media)	Error estándar	Limen (Media)	Error estándar	Fracción de Weber (media)	Error estándar
Control	4.28	0.16	1.03	0.19	0.24	0.041
Salina	4.03	0.16	0.97	0.10	0.23	0.02
8-OHDPAT (0.03mg/kg)	4.46	0.37	0.83	0.29	0.17	0.04
8-OHDPAT (0.1mg/kg)	4.70	0.54	1.20	0.22	0.24	0.02
8-OHDPAT (0.3mg/kg)	3.74	0.27	1.13	0.26	0.30	0.07
Anfetamina (0.1mg/kg)	4.836	0.450	2.709	1.042	0.532	0.180
Anfetamina(0.3mg/kg)	4.038	0.490	1.933	0.262	0.531	0.121
Anfetamina (1.0mg/kg)	4.081	0.278	1.420	0.251	0.340	0.035

Tabla 2. Ajuste de los parámetros de la Función logística obtenidos por grupo de ratas individuales en la tarea de bisección temporal. (media \pm error estándar).

Los datos obtenidos en L tanto para la administración de 8-OHDPAT y anfetamina no muestran diferencias significativas al compararse con las condiciones Control y Salina.

La FW tampoco muestra diferencias significativas tanto con 8-OHDPAT como con anfetamina.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

Adquisición de la respuesta

La ejecución de los sujetos en la tarea de Bisección Temporal fue similar a la observada en trabajos previos en los que se ha utilizado la tarea de bisección temporal (Morrissey y cols. 1993; Ho y cols. 1995; Chiang y cols. 2000b). Es decir, se observó que la preferencia a la palanca asociada con el tono de larga duración (%B) incremento en función de la duración de los estímulos. Ante el tono de corta duración (2 seg) la proporción se aproximó a cero, mientras que ante el tono de larga duración (8 seg) la proporción fue cercana al 100%.

A través la función logística (**Eq. 1**), se realizó un ajuste de la relación entre la proporción de respuestas a la palanca de largo duración y la variación de los estímulos.

El PB en la condición control y la condición salina se colocó cerca del tono de 4 seg. Esta duración se ha considerado la media geométrica⁴ de las dos duraciones estándar. También la FW fue similar en ambas condiciones (ver Morrissey y cols. 1993; Ho y cols. 1995, Chiang y cols. 2000a, 2000b).

Participación Serotonérgica.

Administración del 8-OHDPAT

Se observó que el 8-OHDPAT agonista a selectivo a receptores 5-HT_{1A}, no tuvo un efecto estadísticamente significativo con ninguna de las dosis administradas en el PB, la FW y L, a pesar de que los datos obtenidos en L y FW

⁴ Se refiere a la media geométrica entre 2 y 8.

mostraron un incremento conforme la dosis utilizada, los resultados tampoco fueron estadísticamente significativos.

El 8-OHDPAT no modificó los parámetros de la función psicofísica a diferencia de los estudios donde se realizaron lesiones en toda la vía 5-HT. (Morrissey, 1993) en dichos estudios se reportó un cambio en PB hacia estímulos de corta duración. A pesar de que el 8-OHDPAT participa como un inhibidor de recaptura de la 5-HT y por tanto disminuye la cantidad de serotonina, los efectos no coinciden. Una posible explicación de la diferencias en los datos obtenidos es la metodología utilizada (lesión total vs administración aguda).

Es importante mencionar que en otros estudios en los que se han encontrado resultados similares a los obtenidos en el presente trabajo, se propone como posible explicación la influencia de las sesiones de re-entrenamiento después de las sesiones prueba con el fármaco. Estas sesiones pudieron reafirmar la respuesta de los sujetos a tonos de duración estándar, (2 y 8 seg) incrementado así la capacidad discriminativa de los sujetos. Chiang y cols. (2000b), consideran que se da un re- aprendizaje (recuerdo) a través de los ensayos de tonos estándar incluidos en las sesiones con fármaco. Gibbon, Malapani, Dale y Gallistel (1997), mencionan que las teorías basadas en el generador de pulsos proponen que después de un evento breve, se observa un desplazamiento del punto de bisección hacia duraciones cortas, lo que representa una recuperación de la información original debido a un re-ajuste en el criterio establecido en el acumulador. Al comparar los resultados con trabajos donde se han utilizado inhibidores de recaptura (fluvoxamina y desipramina), los datos son

similares, pues no se observó efecto sobre la discriminación temporal de los sujetos.

Los resultados obtenidos permiten aceptar la Hipótesis Nula 2: que propone que no existe preferencia hacia los tonos de corta duración al administrar 8-OHDPAT.

Por otro lado, Al-Zahrani y cols. (1996), utilizaron el procedimiento de operante libre y sugirieron que la disminución de 5-HT en los animales provoca un decremento en la habilidad para regular la conducta en el tiempo, (diferenciación temporal) mientras que la habilidad para discriminar la duración de eventos se ve incrementada. Por lo que proponen que, en los programas de diferenciación temporal, el decremento de 5HT reduce la capacidad de los sujetos para realizar dicho proceso. Mientras que en los programas de discriminación temporal la disminución de 5-TH incrementa la capacidad de discriminación de los sujetos.

Participación Dopaminérgica

Administración de Anfetamina

Con la anfetamina (agonista parcial a receptores D₂) no se observó un efecto estadísticamente significativo sobre el PB con ninguna de las dosis utilizadas; con respecto L y FW, se observa un incremento con la dosis de 0.1 y 0.3 mg/kg, pero no fue estadísticamente significativo, por tanto tampoco afectó la discriminación temporal de los sujetos, ni la velocidad del hipotético generador de pulsos. Este resultado difiere al trabajo de Meck (1996), en el cual propuso que la administración de anfetamina ocasionaban cambios sistemáticos en la percepción de la duración de eventos, ya que observaron cambios en el PB hacia estímulos

de menor duración, lo cual se ha interpretado como una aceleración del reloj interno de los sujetos.

Sin embargo los datos son similares a otros estudios como el de Chiang y cols. (2000a), en el cual reportan que la d-anfetamina no afectó el PB, pero sí provocó un incremento en la FW. Las causas de las diferencias observadas entre las investigaciones anteriores con los resultados del presente trabajo pueden deberse a que existen pequeñas diferencias metodológicas en la implementación de la tarea de bisección temporal.

La posible explicación de estos datos se basa en la misma explicación dada a los resultados de 8-OHDPAT, en relación a la cantidad de sesiones requeridas en la fase de entrenamiento de discriminación temporal y en las sesiones de re-entrenamiento combinadas con las sesiones de prueba.

Los resultados obtenidos permiten aceptar la Hipótesis Nula 1: que propone que no existe preferencia hacia los tonos de corta duración al administrar anfetamina.

Por otro lado, la participación de la DA sobre la estimación temporal puede ser más evidente a través de procedimientos o tareas de estimación inmediata y prospectiva .

PERSPECTIVAS

Con base en los resultados obtenidos en este estudio, podríamos concluir que

- Los resultados que se obtienen en el presente trabajo muestran que los subtipos 5-HT_{1A} y D₂ no afectan la discriminación temporal de forma significativa en la tarea de bisección temporal.

- Sin embargo existe evidencia de que la 5-HT puede tener un efecto facilitador en la discriminación temporal; mientras que la DA administrada de forma aguda, la dificulta. Por lo que podemos concluir que los resultados reafirman la propuesta de que los diferentes mecanismos neuroquímicos que están involucrados en la estimación temporal son sensibles al procedimiento utilizado.
- La discrepancia de los resultados con lo reportado Mec., (1996) pueden servir para probar con agonistas a otros subtipos de receptores dopaminérgicos en la tarea de bisección temporal y en otras tareas que evalúen la estimación inmediata y prospectiva para continuar con la exploración de la participación de este sistema de neurotransmisión.
- La importancia de la investigación radica que si bien no se encontraron resultados significativos en la evaluación específica de estos subtipos, se amplía la posibilidad de explorar otros subtipos tanto serotoninérgicos como dopaminérgicos en el mismo procedimiento y/o con procedimientos diferentes para conocer su participación sobre la estimación temporal.

REFERENCIAS:

- ❖ Aghajanian, G.K. (1997). What is the function of serotonin. *Serotonin Notes*. **4**, 1-4.
- ❖ Alcaraz, R.V.M y Gumá, D.E. (2001). Texto de Neurociencias Cognitivas. Pp.139-141. México. El Manual Moderno
- ❖ Allan, L.G. (1998). The influence of the scalar timing model on human timing research. *Behavioural Processes*. **44**, 101-117.
- ❖ Al-Ruwaitea, A.S.A., Al-Zahrani, S.S.A., Ho, M.Y., Bradshaw, C.M y Szabadi, E. (1997a). Effect of central 5-hydroxytryptamine depletion on performance in the time left procedure: further evidence for a role of the 5-hydroxytryptaminergic pathways in behavioural "switching". *Psychopharmacology*. **134**, 179-186.
- ❖ Al-Ruwaitea, A.S.A., Al-Zahrani, S.S.A., Ho, M.Y., Bradshaw, C.M y Szabadi, E. (1997b). 5-Hydroxytryptamine and Interval Timing. En C.M Bradshaw, y E Szabadi (Eds.). Time and Behaviour: Psychological and Neurobehavioural Analyses. Pp. 517-562. Amsterdam. Elsevier.
- ❖ Al-Zahrani, S.S.A., Ho, M-Y., Bradshaw, C.M y Szabadi, E. (1996). Effect of destruction of the 5-hydroxytryptaminergic pathways on behavioural timing and "switching" in free operant psychophysical procedure. *Psychopharmacology*. **127**, 346-352.
- ❖ Al-Zahrani, S.S.A., Ho, M-Y., Al-Ruwaitea, A.S.A., Bradshaw, C.M y Szabadi, E. (1997). Effect of destruction of the 5-hydroxytryptaminergic pathways on temporal memory: quantitative analysis with a delay interval bisection task. *Psychopharmacology*. **129**, 48-55.
- ❖ Bahena-Trujillo, R., Flores, G. y Arias-Montañón, J.A. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el sistema Nervioso Central (Rev.). *Revista Biomedica*. **11**, 39-60.
- ❖ Barnes, M.N. y Sharp, T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. **38**, 1083-1152.
- ❖ Bayley, J.P., Bentley, D.G. y Dawson, R.G. (1998). The effects of selected antidepressant drugs on timing behaviour in rats. *Psychopharmacology*. **126**, 114-122.
- ❖ Body, S., Chiang, T.J., Mobini, S., Ho, M-Y., Bradshaw, C.M, y Szabadi, E. (2001). Failure of central 5- hydroxytryptamine depletion to alter the effect of 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OHDPAT) on timing performance on the free-operant psychophysical procedure. *Psychopharmacology*. **151**, 305-313.
- ❖ Brailowsky, S. (1998). Las sustancias de los sueños. Neuropsicofarmacología (2a. ed.). Pp. 77-80, 58-65. México. Fondo de Cultura Económica.
- ❖ Bradshaw, C.M. (1998). Notes on Timing Behavior. Seminars (Seminarios sobre Timing). Laboratorio de Farmacología Conductual. Facultad de Psicología. UNAM.

- ❖ Carlson, N.R. (2001). *Physiology of Behavior* (7a. ed.). Pp.97-98. Allyn and Bacon. Boston.
- ❖ Carson, M.J., Thomas, E.A., Danielson, P.E. y Sutcliffe, J.G. (1996). The 5HT_{5A} serotonin receptor is expressed predominantly by astrocytes in which it inhibits camp accumulation: A mechanism for neuronal suppression of reactive astrocytes. *Glia*. **17**, 317-326.
- ❖ Chaouloff, F., Aguerre, S. y Mormede, P. (1998). GR 127935 and (+)-Way 100135 not affect TFMPP-induced inhibition of 5-HT synthesis in the midbrain and hippocampus of Wistar Kyoto rats. *Neuropharmacology*. **37**, 1159-1167.
- ❖ Chiang, T.J., Al-Ruwaitea, A:S:A:, Mobini, S., Ho, M-Y., Bradshaw, C.M. y Szabadi, E. (2000a). The Effect of *d*-amphetamine on performance on two operant timing schedules. *Psychopharmacology*. **150**, 170-184.
- ❖ Chiang, T.J., Al-Ruwaitea, A:S:A:, Mobini, S., Ho, M-Y., Bradshaw, C.M. y Szabadi, E. (2000b). Effect of 8-Hydroxy-2-(di-*n*-propylamino) tetralin (8-OHDPAT) on performance on two operant timing schedules. *Psychopharmacology*. **151**, 379-391.
- ❖ Church, R.M. (1997). Timing and Temporal Search. En C.M Bradshaw. y E Szabadi (Eds.). *Time and Behaviour: Psychological and Neurobehavioural Analyses*. Pp. 41-77. Amsterdam. Elsevier.
- ❖ Church, R.M. (1984). Properties of the internal clock. En J. Gibbon y L. Allan. L (Eds.). *Timing and time perception*. (423). Pp. 566-582. New York. Annals of the New York Academy of Sciences.
- ❖ Costall, B., Naylor, R.J. y Tyers, M.B. (1988). Recent advances in the neuropharmacology of 5-HT₃ agonists and antagonists. *Reviews in the Neurosciences*. **2**, 41-65
- ❖ Crystal, J.D. (2001). Circadian Time Perception. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*. **27**, 68-78.
- ❖ Dews, P.B. y Morse, W.H. (1962). Behavioral pharmacology. *Annal. Review. Pharmacology*, **1**, 145-174. En D.L. Rapp y T.W. Robbins. (1976). The effects of *d*-amphetamine on temporal discrimination in the rat. *Psychopharmacology*. **51**, 91-100.
- ❖ Domjan, M. (1998). *Principios de Aprendizaje y Conducta* (4^a. ed.). Pp. 309-311. Thomson, México.
- ❖ Duncan, J.M., Jennes, L., Jefferson, B.J. y Brownfield, S.M. (2000). Localization of serotonin 5HT_{1A} receptors in discrete regions of the circadian timing system in the Syrian hamster. *Brain Research*: **869**, 178-185.
- ❖ Elsworth, D.J. y Roth, H.R. (1997). Dopamine synthesis, uptake, metabolism and receptors: Relevance to gene therapy of Parkinson's disease. *Experimental Neurology*. **144**, 4-9.

- ❖ Fink-Jensen, A., Nielsen, B.E., Hansen, L. y Scheideler, A.M. (1998). Behavioral and neurochemical effects of the preferential dopamine D₃ receptor agonist *cis*-8-OH-PBZI. ***European Journal of Pharmacology*. 324, 153-161.**
- ❖ Gerhardtth, C. y Heerikhuizen, V. (1997). Functional characteristics of heterologously expressed 5-HT receptors. ***European Journal of Pharmacology*. 334, 1-23.** Citado en Orozco, C.G. (2000). Participación de los receptores 5HT_{2A/1B/C} en la consolidación de la memoria. Facultad de Psicología, UNAM. Tesis Inédita.
- ❖ Gibbon, J., Church, R.M. y Meck, W.H. (1984). Scalar Timing in Memory. En Timing and time perception En J. Gibbon y L. Allan. L (Eds.). Timing and time perception. (423). Pp. 30-42. New York. Annals of the New York Academy of Sciences.
- ❖ Gibbon, J., Church, R.M. (1984). Sources of variance in information-processing theories of timing. En H.L. Roitblat, T.G. Bever y H.S. Terrace (Eds.). Animal Cognition. Pp. 465-488. Hillsdale: Erlbaum Associates.
- ❖ Gibbon, J. y Church, R.M. (1990). Representation of time. ***Cognition*. 37, 56-54.**
- ❖ Gibbon, J., Malapani, C., Dale, C.L. y Gallistel, C.R. (1997). Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. ***Current Opinion in Neurobiology*. 7, 170-184.**
- ❖ Graham, S., Ho, M-Y., Bradshaw, C.M y Szabadi, E. (1994). Facilitated acquisition of a temporal discrimination following destruction of the ascending 5-hydroxytryptaminergic pathways. ***Psychopharmacology*. 116, 373-378.**
- ❖ Granados, F.D., Salazar, J.A., Vergara, A.P., Calderón, E.J., Vega, G.A. y Aguilar, R.R. (1995) Los ritmos circádicos en mamíferos, conceptos, implicaciones y bases biológicas. En J.Velázquez Moctezuma (Coord). Temas selectos de Neurociencias. Pp. 433-458. México. UAM. Unidad Iztapalapa.
- ❖ Guy, N.T.M., Malmberg, A.B. y Basbaum, A.I. (1997). Pain behavior in 5-HT₃ receptor mutant mice. ***Soc. Neuroscience***. Abstr. 23, 116.7. En M.N. Barnes, y T.Sharp. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. ***Neuropharmacology*: 38,1083-1152.**
- ❖ Harro, J. (2002). Long-term partial 5-HT depletion: interference of anxiety and impulsivity?. ***Psychopharmacology*. 164, 433-434.**
- ❖ Heidmann, D.E.A. (1998). Function and distribution of three rat 5-Hydroxytryptamine₇ receptor isoforms produced by alternative splicing. ***Neuropharmacology*. 37, 1621-1632.**
- ❖ Higa, J.J. y Staddon, J.E.R. (1997). Dynamic models of rapid temporal control in animals. En: C.M. Bradshaw y E. Szabadi (Eds.). Time and Behaviour: Psychological and Neurobehavioural Analyses. Pp. 1-40. Elsevier. Amsterdam.
- ❖ Hinton, S.C. y Meck, W.H. (1997). How time flies: Functional and neural mechanisms of interval timing. En: C.M. Bradshaw y E. Szabadi (Eds.). Time and Behaviour: Psychological and Neurobehavioural Analyses. Pp. 1-40. Elsevier. Amsterdam.

- ❖ Ho, M-Y., Al-Zahrani, S.S.A., Velázquez-Martínez, D.N., López Cabrera, M., Bradshaw, C.M y Szabadi, E. (1995). The role of the ascending 5-ascending 5-hydroxytryptaminergic pathways in timing behaviour: further observations with the interval bisection task. *Psychopharmacology*. **120**, 213-219.
- ❖ Ho, M-Y., Al-Zahrani, S.S.A., Velázquez-Martínez, D.N., López Cabrera, M., Bradshaw, C.M y Szabadi, E. (1996). Effect of desipramine and fluvoxamine on timing behaviour investigated with the fixed-interval peak procedure and interval bisection task. *Psychopharmacology*. **125**, 274-284.
- ❖ Ho, M-Y., Velázquez-Martínez, D.N., Bradshaw, C.M. y Szabadi, E. (2002). 5-hydroxytryptamine and interval timing behaviour. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. **71**, 773-785.
- ❖ Honing, K.W. y Staddon, J.E.R. (1983). Manual de Conducta Operante (1ª. ed.). Pp. 721-730. Trillas. México.
- ❖ Hoyer, D., Clarke, D.E., Forzard, J.R., Hartig, P., Martin, G., Mylecharane, E. y Saxena, P. (1994). VII. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hidroxytryptamine (serotonin). *Pharmacological Reviews*: **46**, 157-203.
- ❖ Hoyer, D. y Martin, G. (1997) 5-HT receptor classification and nomenclature: Towards a harmonization with human genome. *Neuropharmacology*: **36**, 419-418.
- ❖ Jacobs, L.B. y Azmitia, C.E. (1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological Reviews*: **72**, 165-215.
- ❖ Kema, P.I., de Vries, E.G.E. y Muskiet, J.A.F. (2000). Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *Journal of chromatography B*. **747**, 33-48.
- ❖ Kennet, G.A. (1997). Serotonin receptors and their function Toeris Review. USA. Toeris Coolson.
- ❖ Killeen, P.R y Fetterman, J.G. (1988). A behavioral theory of timing. *Psychological Review*, **95**, 274-295.
- ❖ Khan, Z.U., Gutiérrez, A., Martín, R., Peñafiel, A., Rivera A. y De la Calle, A. (2000) Dopamine D₅ receptors of rat and human brain. *Neuroscience*. **100**, 689-699.
- ❖ Leonard, B.E. (1994). Serotonin receptors- where are they going?. *International Clinical Psychopharmacology*. **9**, 7-17
- ❖ Lejeune, H. (1998). Switching or gating?. The attentional challenge in cognitive models of psychological time. *Behavioural Processes*. **44**, 127-145.
- ❖ Lucki, I. (1992), 5-HT₁ receptors and behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Review*. **16**, 83-93.

- ❖ Marieq, A.V. y Church, R.M. (1983). The differential effects of haloperidol and metamphetamime on time estimation in the rat. *Psychopharmacology*. **112**, 91-100.
- ❖ Meck, W.H. (1983). Selective adjustment of the speed of the internal clock and memory processes. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*. **7**, 18-30.
- ❖ Meck, W.H. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. *Cognitive Brain Research*. **3**, 227-242.
- ❖ Missale, C.S, Russel Nash, S.W., Robinson, M.J., Mohamed, J y Marc, G.C. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological Reviews*. **78**, 190-212.
- ❖ Morrissey, G., Wogar, M.A., Bradshaw, C.M y Szabadi, E. (1993). Effect of lesions of the ascending 5-Hydroxytryptaminergic pathways on timing behaviour investigated with an interval bisection task. *Psychopharmacology*. **112**, 91-100.
- ❖ Odum, A.L. (2002a) Behavioral pharmacology and timing. *Behavioral Processes*. **57**, 107-120.
- ❖ Odum, A.L. (2002b). Effects of D-amphetamine in a temporal discrimination procedure: Selective change in timing or rate dependency?. *Journal Experimental Analysis Behavior*. **78**, 195-115.
- ❖ Orozco C.G. (1996). Control de estímulos por el Indorrenato: Generalización de estímulos con el 8-ODPAT. Tesis de licenciatura Inédita. Facultad de Psicología. UNAM.
- ❖ Orozco C.G. (2000). Participación de los receptores 5HT_{2A/1B/C} en la consolidación de la memoria. Tesis de maestría inédita Facultad de Psicología, UNAM.
- ❖ Pawels, P.J. (1997). 5-HT_{1B/1D} receptor antagonists. *General Pharmacology*, **29**, 293-303. Citado en Orozco C.G. (2000). Participación de los receptores 5HT_{2A/1B/C} en la consolidación de la memoria. Facultad de Psicología, UNAM. Tesis inédita.
- ❖ Pingenzer, J.F., Alberts, G.L., Bock, J.H., Slighton, J.L. y Bin, I.W. (1997). Characterization of ligand binding properties of the of the 5-HT_{1D} receptor cloned from chimpanzee, gorilla and rhesus monkey in comparison with those from human and the guinea pig receptors. *Neuroscience Letters*. **223**, 117-120. Citado en Orozco C.G. (2000). Participación de los receptores 5HT_{2A/1B/C} en la consolidación de la memoria. Facultad de Psicología, UNAM. Tesis inédita.
- ❖ Pickard, G.E. y Rea, M.A. (1997). TFMPP, a 5-HT_{1B} receptor agonsit, inhibits light-induced phase shifts of the circadian activity rhythm and c-Fos expression in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience Letters*. **231**, 95-98.
- ❖ Radja, F., Laporte, A.M., Daval, G., Vergé, D. y Gozlan, H. (1991). Autoradiography of serotonin receptor subtypes in the central nervous system. *Neurochemical Invited Review*. **18**, 1-15. citado en orozco 1996

- ❖ Rapp, D.L. y Robbins, T.W. (1976). The effects of d-amphetamine on temporal discrimination in the rat. *Psychopharmacology*. **51**, 91-100.
- ❖ Roberts, S. y Church, R.M. (1978). Control of an internal clock. *Journal of experimental psychology. Animal Behavior Processes*. **7**, 242-268.
- ❖ Rosenzweig, M.R. y Leiman, A.L. (1994). *Psicología Fisiológica* (2a. ed.). Pp. 665-669. México. MwGraw-Hill
- ❖ Sakurai-Yamashita, Y., Yamashita, K., Yoshimura, M. y Taniyama, K. (1999). Differential localization of 5-HT₃ y 5-HT₄ receptors in the human rectum. *Life Sciences*. **66**, 31-34.
- ❖ Sarpley, A.L., Elliott, J.M. y Attenburrow, M.J.(1994). Slow wave sleep in humans: Role of 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} receptors. *Neuropharmacology*. **33**, 467-471.
- ❖ Shettleworth, J.S. (1998). *Cognition, evolution and behavior*. Pp. 333-378. USA. Oxford University Press
- ❖ Schiffman, H. R. (1997) *La percepción sensorial* (2a. ed.). Pp. 33-51. Limusa. México.
- ❖ Sidman, M. (1955). Technique for assessing the effects of drugs on timing behavior. *Science*. **122**, 925-929.
- ❖ Siegel, G., Agranoff, B. y Albers, W. (1999). *Basic neurochemistry* (6a. ed.). Pp. 365-339. USA. Lippincott-Raven.
- ❖ Sigala, S., Missale, C. y Spano, P. (1997). Opposite effects of dopamine D₂ and D₃ receptors on learning and memory in the rat. *European Journal of Pharmacology*. **336**, 107-112.
- ❖ Stam, N.J., Roesink, C., Garristen, F., VanHerpen A. y Olijve, W. (1997). Human serotonin 5-HT₇ receptors: cloning and pharmacological characterization of two receptors variants. *FEBS Letters*. **413**, 489-494. Citado en Orozco C.G. (1996). Control de estímulos por el Indorrenato: Generalización de estímulos con el 8-ODPAT. Facultad de Psicología. UNAM. Tesis Inédita.
- ❖ Stowe, R.L. y Barnes, N.M (1998) Selective labeling of 5-HT₇ receptor recognition sites in rat brain using [³H] 5-carboxamidotryptamine. *Neuropharmacology*. **37**, 1611-1619.
- ❖ Strange, P.G. (2000). Dopamine receptors. *Toctris Review*. 15. USA. Toctris Coolson.
- ❖ Stubbs, A.D. y Thomas, J.R. (1974). Discrimination of stimulus duration and d-amphetamine in pigeons: A psychophysical análisis. *Psychopharmacologia*. **36**, 313-322.
- ❖ Stubbs, A.D., Dreyfus, R.L., y Fetterman, G.J. (1984). The perception of temporal events. En J. Gibbon y L. Allan. L (Eds.). *Timing and time perception*. (423). Pp. 30-42. New York. Annals of the New York Academy of Sciences.

- ❖ Uphouse, L. (1996) Multiple serotonin receptor: Too many, Not Enough or Just the Right Number?. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. **21**, 679-698.
- ❖ Vallone, D., Picetti, R. y Borrelli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. **24**, 125-132.
- ❖ Vanhoenacker, P., Haegeman, G. y Leysen, E.J. (2000). 5-HT₇ receptors: Current knowledge and future prospects. *TIPS*. **21**, 70-77.
- ❖ Watling, J.K. (Ed.). (1998). The RBI Handbook of receptor classification and signal transduction (3a. ed.). Pp. 62-66. USA. Sigma-Aldrich Research Biochemicals.
- ❖ Whitaker-Azmitia, P.M. (1999). The discovery of serotonin and its role in neuroscience. *Neuropsychopharmacology*. **21**, 2-8
- ❖ Wilson, M.J., Sanyal, S. y Van Tol, M.H.H. (1998). Dopamine D₂ and D₄ receptor ligands: Relation to antipsychotic action. *European Journal of Pharmacology*. **351**, 273-286.
- ❖ Wogar, M.A., Bradshaw, C.M. y Szabadi, E. (1992). Impaired acquisition of temporal differentiation performance following lesions of the ascending 5-Hydroxytryptaminergic pathways. *Psychopharmacology*. **51**, 91-100.
- ❖ Xiaoqing, L., Strecker, R.E. y Brener, J.(1998). Dopamine depletion in nucleus accumbens influences locomotion but not force and timing of operant responding. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. **59**, 737-745.
- ❖ Zifa, E. y Fillion, G. (1992). 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacological Reviews*. **44**, 401-440.