

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO.**

**FACUTAD DE PSICOLOGÍA**

**Efecto de la estimulación de receptores D2 LIKE pre y postsinápticos  
sobre la estimación temporal retrospectiva.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA  
PRESENTA:**

**IVÁN TRUJILLO PISANTY**

**JURADO:**

**DIRECTOR: DR. HUGO SÁNCHEZ CASTILLO**

**REVISOR: DR. DAVID N. VELÁZQUEZ MARTÍNEZ**

**SINODALES: DR. FLORENCIO MIRANDA HERRERA**

**DR. OSCAR PROSPÉRO GARCÍA**

**DR. OSCAR ZAMORA AREVALO**

**MÉXICO, D.F. 2008**



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.

Para mis papás que siempre me han apoyado  
en todo y que me enseñaron a disfrutar el  
aprendizaje, el trabajo y a querer a la  
Universidad.

Para mi hermano, sin cuyo  
apoyo y compañía yo  
habría logrado muy poco  
en estos años, y no los  
habría disfrutado tanto.

Para mi ~~abuela~~ abi, de  
quien tanto he  
aprendido, con quien  
tanto me he reído y  
que siempre será un  
ejemplo de fuerza,  
aprendizaje y alegría  
ante la vida que  
espero poder seguir.

Para Denisse, con quién he compartido todo  
este proceso, junto con quién he crecido,  
quién me ha apoyado en TODO... y sobre  
todo a quien quiero y admiro (gracias por  
hacerme feliz).

## **Agradecimientos:**

A todos mis amigos: Emilio, Daniel, Esteban, Ninel... (y demás primarios)... Marco, Abahel, Chava, Pachón, Arístides, Mario, Tamara, Maru, Gaby, Ale, Montze, Bob, Oscar... (y demás preparatorianos)... Michelle, Abraham, Paco, Pedro, Gladiola, Roberto... (y demás fotógrafos)... Cristóbal, Gerardo, Gaby ...(y demás morelenses)...Chave, José, Jaqueline, Ana, Daniela, Pamela, Estrella, Marina, Lidia, Sandra, Mañoñis...(y demás Psicólogos); por todo su apoyo, y sobre todo por su incuestionable comprensión y respeto ante el tiempo y esfuerzo que este tipo de trabajo requiere para poderse lograr... y el hecho de que esto no haya impedido que tengamos una creciente colección de anécdotas que contarles a nuestros compañeros de acilo en unos años más.

A mis tíos y primos paternos, maternos y de purito gusto por... ¿porque no?

Teo: gracias por siempre recordarme lo afortunado que soy, por echarme porras para llegar hasta aquí (... y de paso seguirle) y por ser el amigazo que siempre has sido. Irmis y Ninel: gracias por lo que me han enseñado, por alegrarme los días, y por ser parte de mi familia.

A los Horcasitas, a los Ruíz y a los Horcasitas Ruiz por incluirme en sus planes, por entender las largas horas de estudio y porque siempre he sido bien recibido (ya ven... ¡sí estaba haciendo mi tesis!).

A mis colegas del laboratorio pasados y presentes: Alex (gracias por tus enseñanzas del trabajo en el lab y por el apoyo mostrado); Jessica, Luis, Leo, Elvia, Gaby, Alejandra, Esmeralda y Chente (gracias por la confianza y por darme la oportunidad de aprender junto con ustedes; sin su ayuda esta Tesis hubiera salido en el 2016 y seguro que la habría hecho un alumno de Meck y no yo).

Gracias a mi maestra y amiga Olga Rojas; por un importantísimo segundo semestre, por compartir esa determinación y pasión por lo que haces que te caracterizan. Sin ti yo hubiera terminado perdido y desconsolado en otra área... probablemente abrazando al árbol de la noche triste, cortándome las venas con un ejote y haciendo selección de personal... Muchas gracias por apoyarme, por enseñarme y por creer en mí.

César, de ti he aprendido mucho, te agradezco que compartieras tus conocimientos y tu amistad conmigo. ¡Gracias por la confianza, por creer en mi... y por limpiar la cafetera todas esas veces que se me olvido!

Dr. Oscar Prospéro, en verdad estoy agradecido por interesarse en este proyecto, dedicarle tiempo y por las pertinentes correcciones hechas al mismo. Espero que esta sea a penas la primera vez que tenga el gusto de aprender de usted.

Gracias a los Drs. Oscar Zamora y Florencio Miranda por sus enseñanzas en los congresos y demás situaciones en donde nos hemos encontrado; tanto académicas como

de esas que no tienen nombre pero a veces son más importantes. También les agradezco su tiempo y comentarios que ayudaron a hacer de este un mejor trabajo.

Quiero agradecerle al Dr. Velázquez por todo lo que me ha dado: sus excelentes clases (que fueron un factor fundamental para enamorarme de la psicofisiología)... la oportunidad de integrarme a su laboratorio (factor fundamental para que me enamorara de la farmacología conductual)... el impulso para presentar nuestros trabajos en congresos (factor fundamental para que ame las Neurociencias)... su ejemplo de dedicación, responsabilidad y pasión por el trabajo (factor fundamental para que le tenga aversión a cualquier otro lugar que no sea el laboratorio). Gracias David por la confianza que me has tenido, por permitirme producir junto contigo, y sobre todo por darme la oportunidad (y los medios) para aprender tanto de ti.

Hugo: No sé ni por dónde empezar... Gracias por darme el gusto de que sea mi tesis la primera que diriges. Gracias por toda la confianza, por todo el apoyo, por todo lo que me has enseñado, por siempre compartir conmigo (clases, libros, artículos, electrodomésticos, lunches, alumnos, música, risas, you tube, amigos latinos, amigos menos latinos, premios, títulos, piratería, familiares, cumpleaños, hipótesis, güengüenchones, cosechas, análisis de datos, cervezas, albures, películas, Risk II, congresos, fútbol, pan dulce, proyectos, pizzas, logros, café, café vainilla...). Gracias por no dejar de ayudarme desde el concurso de cartel, por introducirme al mundo de la psicofisiología, de la farmacología conductual, de los congresos (y demostrarme que mis papás tenían razón cuando me dijeron: “si trabajas las cosas salen; si no, no”), por enseñarme a la menor provocación, por impulsarme en el aprendizaje, por el trabajo que hemos disfrutado juntos (cartel, TV, quinirola, DD, co-docencia, Pico, cer-bis, MCPP, haloperidol, metilfenidato, Switch, sulpirida, CPP, cafeína, Bisección, Miguel Ventura, tesis, 7-OH-DPAT...), por compartir el gusto por lo que hacemos. Gracias por ser mi maestro, mi guía y mi amigo.

Gracias a la UNAM por darme una educación capaz de alcanzar cualquier aspiración.

Gracias a todos los que directa o indirectamente ayudaron en este proceso y que por alguna razón olvidé mencionar.

## ÍNDICE

### Capítulo 1: Estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos.

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.1. ¿Qué es la estimación del tiempo y porqué es importante?.....                                                    | 1  |
| 1.2. Procedimientos experimentales para el estudio de la estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos..... | 3  |
| 1.3. Características generales de la Estimación de Intervalo en el rango de segundos a minutos.....                   | 10 |
| 1.4. Breve revisión de algunos modelos y teorías de estimación del tiempo y sus aportaciones al campo de estudio..... | 14 |
| 1.5. Teoría de la Expectancia Escalar (SET).....                                                                      | 15 |

### Capítulo 2: Sistema Dopaminérgico.

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1. Anatomía del sistema dopaminérgico.....                                      | 23 |
| 2.2. Características principales de los diferentes receptores dopaminérgicos..... | 27 |
| 2.3. Autorreceptores dopaminérgicos.....                                          | 32 |

### Capítulo 3: Estimación Temporal y dopamina: Hipótesis Dopaminérgica de la Estimación del Tiempo (HDET).

|                                                    |    |
|----------------------------------------------------|----|
| 3.1. Surgimiento y postulados de la HDET.....      | 35 |
| 3.2 Controversia y contradicciones de la HDET..... | 38 |

### Capítulo 4: Justificación, Objetivos e Hipótesis.

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 4.1. Justificación.....          | 45 |
| 4.2. Objetivo general.....       | 45 |
| 4.3. Objetivos Particulares..... | 46 |
| 4.4. Hipótesis General.....      | 46 |
| 4.5. Hipótesis Particulares..... | 46 |

## **Capítulo 5: Método.**

|                                        |           |
|----------------------------------------|-----------|
| <b>5.1. Sujetos.....</b>               | <b>47</b> |
| <b>5.2. Aparatos y Materiales.....</b> | <b>47</b> |
| <b>5.3. Procedimiento.....</b>         | <b>48</b> |
| <b>5.4. Fármacos.....</b>              | <b>51</b> |
| <b>5.5. Análisis de datos.....</b>     | <b>51</b> |

## **Capítulo 6: Resultados.**

|                                                                                      |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>6.1. Efecto de diferentes dosis de quinpirola sobre la estimación del tiempo:</b> |           |
| <b>Experimentos 1 y 2.....</b>                                                       | <b>53</b> |
| <b>6.2. Efecto de diferentes dosis de 7-OH-DPAT sobre la estimación del tiempo:</b>  |           |
| <b>Experimentos 3 y 4.....</b>                                                       | <b>61</b> |

## **Capítulo 7: Discusión y Conclusiones.**

|                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>7.1. Estimulación de receptores <math>D_2</math> con dosis bajas de quinpirola.....</b> | <b>69</b> |
| <b>7.2. Estimulación de receptores <math>D_2</math> con dosis altas de quinpirola.....</b> | <b>71</b> |
| <b>7.3. Estimulación de receptores <math>D_3</math> con dosis bajas de 7-OH-DPAT.....</b>  | <b>73</b> |
| <b>7.4. Estimación de receptores <math>D_3</math> con dosis altas de 7-OH-DPAT.....</b>    | <b>75</b> |
| <b>7.5 Conclusiones generales.....</b>                                                     | <b>78</b> |

## **Anexos**

|                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Anexo 1. Teoría Conductual de la estimación del Tiempo (BeT).....</b> | <b>82</b> |
| <b>Anexo 2. Teoría de Aprendizaje del Tiempo (LeT).....</b>              | <b>86</b> |
| <b>Anexo 3. Modelos de Redes Neuronales.....</b>                         | <b>88</b> |
| <b>Anexo 4. Modelo de Osciladores Múltiples.....</b>                     | <b>90</b> |
| <b>Anexo 5. Modelo de Compuerta Atencional.....</b>                      | <b>92</b> |
| <b>Referencias.....</b>                                                  | <b>94</b> |

## **Resumen:**

La estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos es un proceso cognitivo esencial para la supervivencia de los organismos. Para explicarlo, se ha propuesto un modelo que plantea la existencia de un reloj interno compuesto de un marcapasos que emite pulsos a un acumulador, los cuales son comparados con pulsos previamente almacenados en memoria. Algunos estudios han sugerido que la dopamina (DA), por medio del receptor  $D_2$ , regula la velocidad a la que el marcapasos emite los pulsos, de tal forma que más dopamina acelera al hipotético reloj, y menos DA decreta su velocidad. Se ha demostrado que en dosis bajas algunos agonistas dopaminérgicos actúan preferencialmente sobre los autorreceptores DA, disminuyendo la cantidad de dopamina; mientras que en dosis altas dichos fármacos estimulan receptores dopaminérgicos postsinápticos. El objetivo del presente estudio fue explorar los efectos de la estimulación de receptores  $D_2$  LIKE pre y postsinápticos sobre la estimación retrospectiva de tiempo. Se realizaron 4 experimentos con 10 ratas macho Wistar cada uno. En los cuatro experimentos se entrenó a los animales en una tarea de Bisección Temporal: emitir una respuesta diferencial ante un estímulo luminoso “corto” (2 segundos) y uno “largo” (8 segundos); una vez que las ratas aprendieron esta tarea fueron sometidas a pruebas en las que se les presentaron estímulos con duraciones intermedias (2.5, 3.2, 4, 5, 6,4 segundos). Posteriormente a las ratas del Experimento 1 se les administraron dosis bajas del agonista  $D_2$  quinpirola. A las del Experimento 2 se les administraron dosis altas del agonista  $D_2$  quinpirola. En el Experimento 3 se les administraron dosis bajas del agonista  $D_{3/2}$  7-OH-DPAT. Finalmente en el Experimento 4 se les administraron dosis altas del agonista  $D_{3/2}$  7-OH-DPAT. Se obtuvieron los Puntos de Bisección y la Fracción de Weber correspondientes a cada experimento y se compararon con un ANOVA de medidas repetidas. Los resultados no concuerdan con la hipótesis dopaminérgica de la estimación del tiempo y apoyan la idea de que los efectos de los agonistas DA sobre dicha estimación se deben a su repercusión sobre otros procesos cognitivos relacionados.



# **Efecto de la estimulación de receptores D2 LIKE pre y postsinápticos sobre la estimación temporal<sup>#</sup> retrospectiva.**

## **Capítulo 1: Estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos.**

### **1.1. ¿Qué es la estimación del tiempo y por qué es importante?**

Los organismos son capaces de estimar el tiempo; dicha estimación ha demostrado ser de suma importancia adaptativa, pues permite la predicción de sucesos que pueden ser indispensables para su supervivencia. Gracias a esta capacidad los sujetos pueden organizar su conducta a lo largo de diferentes intervalos que pueden ir desde los milisegundos hasta los días o incluso los años (Gibbon, Church, y Meck, 1984). El tiempo tiene influencia en la conducta debido a que los organismos son sensibles al mismo, ya que si no lo fueran dicha variable resultaría completamente intrascendente: *el significado mismo del condicionamiento implica que el sujeto es sensible al apareamiento consecutivo en el tiempo entre el estímulo condicionado e incondicionado, o la respuesta y el estímulo incondicionado* (Gibbon, 1977).

Se ha demostrado que los organismos cuentan con ritmos biológicos que marcan su conducta a lo largo de periodos amplios, como lo son días, meses o años. Estos ritmos han sido explicados a partir de osciladores endógenos automantenidos cuya característica principal es que su periodicidad se mantiene aún si la regularidad del estímulo es interrumpida (Gibbon, Fairhurst y Goldberg, 1997; Schibler y Sassone-Corsi, 2002). El estudio de estos ritmos ha avanzado considerablemente en los últimos años, logrando inclusive descifrar las bases neurofisiológicas y bioquímicas de algunos de ellos (Gallistel, 2003); por ejemplo: ahora se sabe que los ritmos circadianos están controlados

---

<sup>#</sup> El término correcto en Español es: *Estimación del Tiempo*, aunque aún en la literatura en este idioma es común que se le refiera como *Estimación Temporal*.

primordialmente por un reloj biológico central cuya base neural es el núcleo supraquiasmático (Hunt y Sassone-Corsi, 2007) y cuya regulación a nivel genético se basa en asas negativas y positivas de retroalimentación que regulan la transcripción, provocando ritmos recurrentes en el ARN y en algunas proteínas que componen al reloj (Reppert y Weaver, 2002). De esta forma, y con la participación de elementos que permiten la actualización del reloj (como la luz, por ejemplo), se obtienen periodos de actividad que se presentan cada 24 horas en promedio (Schibler y Sassone-Corsi, 2002). Las periodicidades mencionadas en el párrafo anterior no son la única forma en la que el tiempo influye sobre la conducta de los organismos, pues la misma no solo se organiza a lo largo de periodos extensos, sino también en el rango de segundos a minutos. Se ha demostrado que la estimación del tiempo en este rango tiene diferencias importantes con respecto a los ritmos circadianos (Gibbon, Fairhust, *et al.*, 1997):

- Flexibilidad: Los ritmos circadianos son relativamente poco flexibles; la conducta se organiza en un ciclo que se repite y mantiene de forma automática. La estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos es más flexible ya que el tiempo se mide a partir de la presentación de los estímulos, permitiendo el reinicio del conteo del tiempo cuando sea necesario.
- Variabilidad: Al ser los ritmos circadianos menos flexibles, también varían menos de un momento a otro ya que siguen un ciclo que rara vez es afectado, lo que los vuelve muy precisos. La estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos al ser más flexible, varía más entre ensayos, siendo menos precisa que los ritmos circadianos.

Es por medio de la estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos que los organismos logran organizar la mayoría de los aspectos de su conducta (Nobre y O'Reilly, 2004), siendo este rango de tiempo el contexto primordial en el que se desarrollan sus acciones (Gibbon, Malapani, Dale y Gallistel, 1997). La estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos es entonces una capacidad cognitiva de los organismos que les permite adaptarse a los cambios y regularidades de su entorno (Gallistel, 1990) y de la cual dependen muchos otros procesos cognitivos como lo son la percepción, el habla, la organización de conductas motoras y el aprendizaje (Eagleman *et al.*, 2005; Gibbon, 1977). A pesar de que se ha demostrado que la bases neurofisiológicas de la estimación en el rango de segundos a minutos son diferentes que aquellas relacionadas con los ritmos circadianos (Lewis, Miall, Daan, y Kacelnik, 2003; Lewis *et al.*, 2000), llama la atención que se le haya puesto relativamente poca atención a los mecanismos neurobiológicos responsables de un proceso tan importante (Gallistel, 2003; Gibbon, *et al.*, 1997).

## **1.2. Procedimientos experimentales para el estudio de la estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos.**

En términos generales la estimación en el rango de segundos a minutos se ha estudiado mediante la evaluación de la conducta en programas operantes que dependen de la estimación del tiempo para ser ejecutados. Estos programas son diversos y han sido aplicados a diferentes especies y en diferentes condiciones, lo que ha tenido como consecuencia una diversidad de aproximaciones experimentales que ha resultado bastante fructífera, como lo que se ha pretendido es *estudiar propiedades de partes funcionales de*

*los organismos y no propiedades de un procedimiento particular, lo deseable es estudiar su ejecución en diferentes procedimientos con diferentes características* (Church, 1984).

A continuación se presentan los procedimientos experimentales para estudiar la estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos que resultan más relevantes para la comprensión de este trabajo de tesis. Cabe mencionar que se ha propuesto una taxonomía para los mismos, pero debido a que esta fue propuesta en el marco de una teoría de la estimación del tiempo, se discute en el Anexo 1.

1.2.1. Procedimiento de Pico: Es un derivado del Programa de Intervalo Fijo (IF) descrito por Ferster y Skinner en 1957 (Gibbon y Church, 1990; Ho, Velazquez-Martinez, Bradshaw, y Szabadi, 2002). En este procedimiento se presenta un estímulo discriminativo que generalmente es una luz y que junto con la inserción de la palanca en la cámara experimental indica el inicio del ensayo. El animal es entrenado en una tarea de Intervalo Fijo (IF) a presionar un operando para obtener un reforzador después de transcurrido el tiempo determinado ( $t$ ) para el intervalo; si la respuesta es emitida antes de  $t$ , esta no provoca ninguna consecuencia. Una vez que el animal domina esta tarea (lo cual se ve reflejado en el patrón típico de respuesta de los programas de IF conocido como festoneo, en el que la tasa de respuesta aumenta conforme se acerca  $t$ ) se incluyen ensayos prueba (también conocidos como *ensayos pico*) que se presentan aleatoriamente dentro de la misma sesión. En estos ensayos la duración del intervalo  $t$  se alarga (por ejemplo asumamos que se cuadriplica:  $4t$ ) y el reforzador es omitido. Después de un periodo entre ensayo variable se comienza un nuevo ensayo que puede tener la duración  $t$ , o ser de prueba ( $4t$ ); esto se decide de forma aleatoria.

En los ensayos prueba ( $4t$ ) se mide la tasa de respuesta en función del tiempo transcurrido desde el inicio del ensayo. La variable dependiente es la tasa de respuesta relativa, la cual se calcula en función de la tasa máxima de respuesta en cada ensayo, también conocida como *Tasa Pico*. Durante los ensayos Pico la respuesta va aumentando y llega a su máximo cuando el tiempo en el que se cumpliría el IF se encuentra próximo. Además, al seguir el intervalo vigente y no haber sido entregado el reforzador en el momento aprendido, el animal sigue respondiendo pero su tasa de respuesta va decrementando en función del tiempo, sin llegar a 0. Si se ajusta una función gaussiana a estos datos se obtiene una función de campana simétrica (ver figura 1), que es característica del procedimiento de Pico e incluso es a partir de esta que el procedimiento obtiene su nombre.

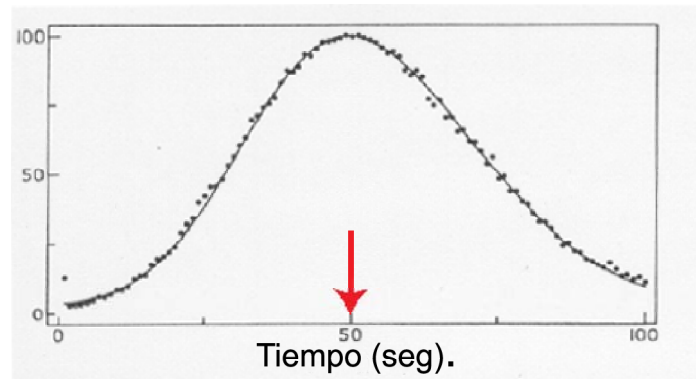


Figura 1: Patrón típico de respuesta en los ensayos prueba del procedimiento de Pico. En el eje de las abscisas se muestra el tiempo desde el inicio del ensayo, mientras en las ordenadas se expresa la tasa de respuesta. La flecha indica el tiempo  $t$ , momento en el que el reforzador se entregó en los ensayos de entrenamiento, note que la tasa máxima de respuesta (tasa pico) coincide con este tiempo (imagen a partir de: Church, 1984).

De la función gaussiana es posible derivar tres medidas que permiten una mejor evaluación del proceso de estimación del tiempo. La primera es una medida de tendencia central conocida como *tiempo pico*, que se refiere al momento del ensayo en el que el animal emitió la tasa pico (50 segundos en el ejemplo de la figura 1). La segunda es una

medida de dispersión que corresponde a la diferencia del punto en el que se alcanzó el 70% de respuestas y el valor en el que la respuesta disminuyó al 70% (parte ascendente y descendente de la curva, respectivamente) y se le conoce como limen o *spread*. A partir de estas dos medidas se obtiene la Fracción de Weber (ver ecuación 1), que es un indicador de sensibilidad.

$$FW = \frac{Li}{Tp}$$

Ecuación 1: La Fracción de Weber (FW) se obtiene de la razón del limen (Li) y el tiempo pico (Tp).

1.2.2. Procedimiento de operante libre de estimación del tiempo: También conocido como *Switch*, consiste en un programa concurrente de Intervalo Variable (IV). Se tienen dos operandos: A y B, los cuales se encuentran accesibles al animal durante todo el ensayo. El inicio del mismo es indicado por un estímulo discriminativo, que generalmente es una luz acompañada de la inserción de ambas palancas a la cámara operante, cada ensayo tiene una duración *t*. La entrega del reforzador se hace de forma intermitente durante la primera mitad del ensayo tras responder en la palanca A, y en la segunda mitad tras responder en la palanca B. El patrón típico de respuesta consiste en un aumento progresivo de respuestas en la palanca B, y un decremento simultáneo en la palanca A (ver figura 2), conforme transcurre el ensayo (Body *et al.*, 2003).

A partir de la tasa de respuesta se pueden construir funciones psicofísicas para cada palanca, de las cuales es posible obtener distintas medidas de ejecución: una medida de tendencia central conocida como  $T_{50}$  (o punto de indiferencia) que indica el momento en el que el sujeto emite el 50% de sus respuestas en la palanca B, se ve reflejada en la intersección de las curvas psicofísicas (ver figura 2); el limen, que se deriva de la resta de

los tiempos correspondientes al 75% y al 25% de la tasa de respuesta en B; y la Fracción de Weber, que se obtiene a partir de la razón de los dos valores previamente mencionados, de forma similar a lo explicado en la ecuación 1. Además, se puede obtener una medida explícita de cambio entre las alternativas de respuesta (Ho *et al.*, 2002).

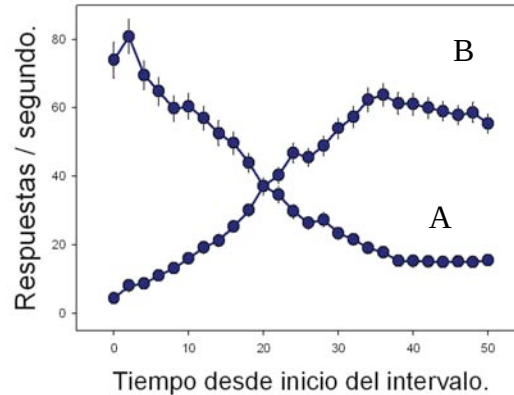


Figura 2: Patrón típico de respuesta en la tarea de operante libre de estimación del tiempo. En el eje de las abscisas se expresa la duración del ensayo dividido en bins de 1 segundo, en las ordenadas se representan las respuestas por segundo. Las letras indican a cuál de las palancas corresponde cada curva, note que conforme avanza el intervalo las respuestas en B aumentan y las de A decrecientan. El punto de intersección de las curvas indica el valor de  $T_{50}$ .

**1.2.3. Programas de Elección Intertemporal:** Al organismo se la da la opción de responder en dos operandos: A o B, lo que trae como consecuencia la entrega de un reforzador de cierta magnitud tras un tiempo de demora, los cuales son distintos en cada operando. El animal debe entonces responder en función de la consecuencia que su respuesta tendrá en términos de demora y/o magnitud del reforzador. Generalmente la demora y/o la magnitud del reforzador asociada con uno de los operandos (B) se va variando de forma sistemática mientras que la del otro (A) se mantiene constante (Kheramin *et al.*, 2003). Se obtiene el porcentaje de elección de la palanca B con diferentes demoras, bajo cada valor de demora de A (conocido como  $d_A$ ). Al valor de demora correspondiente al 50% de respuestas en el operando B se le conoce como  $Db_{50}$ , y sirve como medida de tendencia

central (ver figura 3). Además, es de particular importancia el valor de demora en el que el porcentaje de respuesta es el mismo entre los dos operandos cuando solo se ha manipulado la demora asociada con uno de ellos y la magnitud asociada con el otro; esto permite diferenciar los efectos sobre la ejecución atribuibles a la magnitud del reforzador y aquellos correspondientes a la estimación del tiempo de demora (Ho, Mobini, Chiang, Bradshaw y Szabadi, 1999), lo cual es indispensable pues de otro modo es fácil confundir las consecuencias de ambas variables y llegar a conclusiones erróneas.

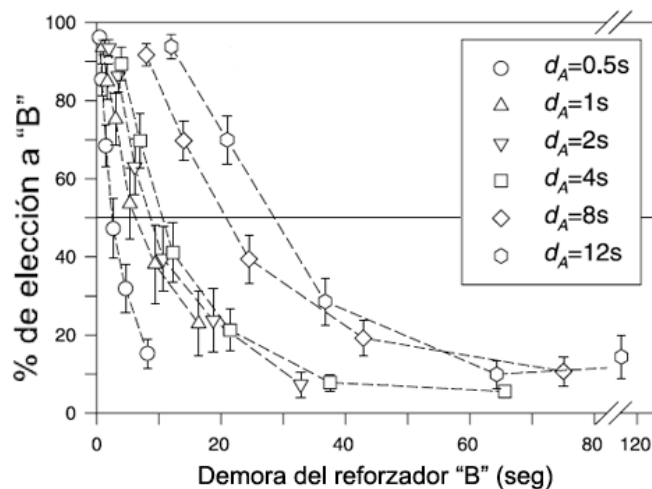


Figura 3: Representación gráfica del patrón de respuesta bajo un programa de Elección Intertemporal. El porcentaje de respuestas a "B" disminuye conforme la demora asociada a ese operando aumenta. La pendiente de esta disminución es mayor conforme los valores de demora a "A" ( $d_A$ ) son menores. La línea horizontal indica el 50% de respuestas a B, la demora correspondiente a este porcentaje es el valor de  $D_b$  50 (imagen a partir de: Kheramin *et al.*, 2003).

1.2.4. Procedimiento de Bisección Temporal: En este procedimiento el organismo es entrenado a emitir respuestas diferenciales tras la presentación aleatoria de estímulos discriminativos de dos diferentes duraciones. Por ejemplo: en un procedimiento en el que las duraciones muestra fueran de 2 y 8 segundos, una respuesta en la palanca A sería reforzada tras la duración de 2 segundos mientras que en B sería reforzada tras 8 segundos. El procedimiento puede ser visto como una tarea de categorización en la que el



animal debe decidir si el estímulo que acaba de percibir es “corto” (2 segundos) o “largo” (8 segundos).

Una vez que el sujeto alcanza un criterio de 80% de respuestas correctas en ambas palancas, se le somete a sesiones con ensayos de prueba. En estos, se introducen duraciones intermedias, siguiendo una escala semilogarítmica y se le da al sujeto la opción de responder en cualquiera de los dos operandos; cuando estas duraciones se presentan, el reforzador es omitido independientemente de la respuesta que el animal haya emitido. Los ensayos con duraciones intermedias son intercalados con las duraciones de entrenamiento; si el animal responde de forma correcta ante las mismas recibe reforzamiento, lo que permite que su respuesta no se extinga. Después de que el animal emite su respuesta se introduce un intervalo entre ensayo (IIE) de duración variable, al cuál le sigue la presentación de un nuevo estímulo cuya duración es definida pseudoaleatoriamente (generalmente la probabilidad de que se presente una duración de entrenamiento es mayor que la probabilidad de que se presente una duración intermedia). Los datos suelen expresarse como la proporción o el porcentaje de respuestas en la palanca asociada con el estímulo “largo” en función de la duración del estímulo presentado. A estos datos se les ajusta una función sigmoideal (ver figura 4) que aumenta de forma ojival y es simétrica en un eje temporal logarítmico (Church, 1984).

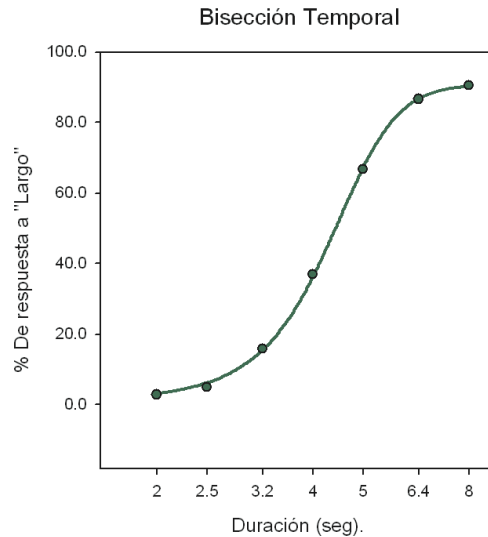


Figura 4: Función psicofísica característica del procedimiento de Bisección. En este caso los estímulos muestra fueron de 2 y 8 segundos; las duraciones intermedias fueron 5 en una escala semilogarítmica y aparecen en el eje de las abscisas. En el eje de las ordenadas se muestra el porcentaje de respuestas a la palanca asociada con la duración de 8 segundos (estímulo “largo”). Note que el porcentaje de respuestas en esta palanca aumenta conforme aumenta la duración del estímulo presentado, y es prácticamente de 0 cuando se presenta el estímulo “corto” (2 segundos).

De la función anterior se derivan tres indicadores importantes: una medida de tendencia central conocida como Punto de Bisección (o punto de igualdad subjetiva), que corresponde a la duración correspondiente al 50% de respuestas a “largo” y se refiere al valor de  $t$  que es igualmente confundible con duraciones largas y cortas (Allan, 2002); el limen que sirve de medida de dispersión y se obtiene de la diferencia entre la duración correspondiente al 75% y al 25% de respuestas a “largo”; y la Fracción de Weber que se obtiene de la razón de estos indicadores, como ya se ha explicado.

### 1.3. Características generales de la Estimación de Intervalo en el rango de segundos a minutos.

Son dos las principales características de la estimación de intervalo en el rango de segundos a minutos:

1. *La localización del Punto de Igualdad Subjetiva se encuentra generalmente cercana a la media geométrica de las duraciones “Larga” y “Corta”* (Church y Deluty, 1977): Esta observación ha mostrado ser consistente con diferentes preparaciones experimentales, utilizando distintos rangos de duraciones muestra y de duraciones intermedias. A pesar de que existen algunos trabajos en los que se argumenta que el punto se encuentra más bien cerca de la media aritmética (Wearden, Rogers, y Thomas, 1997), es generalmente aceptado que este se localiza más próximo a la media geométrica. Además, la localización del Punto de Bisección ha permitido hacerse diferentes preguntas acerca de la forma en que el proceso se lleva a cabo; por ejemplo: a partir del hecho de que este punto se encuentra en la media geométrica Church y Deluty hipotetizaron que la escala subjetiva de tiempo guardaba una relación logarítmica con respecto al tiempo real (Church y Deluty, 1977). La suposición anterior resultó ser falsa, pues se encontró evidencia de que la relación entre tiempo subjetivo y tiempo real es lineal, aún si el punto de bisección se encuentra en la media geométrica (Gibbon y Church, 1981). No obstante, parecen existir situaciones en las que la escala subjetiva empleada es logarítmica y otras en las que es lineal, siendo esto tema de investigación actual (Cordes, King, y Gallistel, 2007).
2. *La Estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos cumple con la Propiedad Escalar*: La propiedad escalar es quizás el rasgo más importante de la estimación de intervalo. Aunque sus antecedentes directos datan de 1950-1960 (Church, 2003), su importancia no fue reconocida sino hasta que fue descrita por Dews en la década de los setenta, nombrándola en ese momento “propiedad

proporcional del tiempo” (Dews, 1970). La propiedad describe la forma en que se presenta la variabilidad en las tareas de estimación y establece que conforme  $t$  varía, los juicios de duración alrededor de  $t$  cambian de tal forma que la desviación estándar de esos juicios es una fracción constante de la media, por lo que el coeficiente de variación se mantiene conforme  $t$  cambia (Wearden, 1999). Esto dio lugar a la aplicación de la ley de Weber en estudios de estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos, lo que permitió que la Fracción de Weber fuera aceptada como indicador de sensibilidad al tiempo en los mismos. La constancia de la Fracción de Weber se cumple independientemente de la duración absoluta del intervalo y del procedimiento experimental para estudiar el tiempo empleado (Gibbon, 1977), provocando que al graficar las respuestas de algún programa de tiempo en una escala relativa, las curvas obtenidas se sobrelapen (ver figura 5). La propiedad escalar de la estimación del tiempo ha sido el punto central de los estudios recientes, las teorías y las discusiones de cómo hacen los animales para estimar la duración de los eventos; incluso ha llegado a colocar en segundo plano a algunos otros posibles aspectos del proceso de estimación del tiempo (Machado y Guilhardi, 2000).

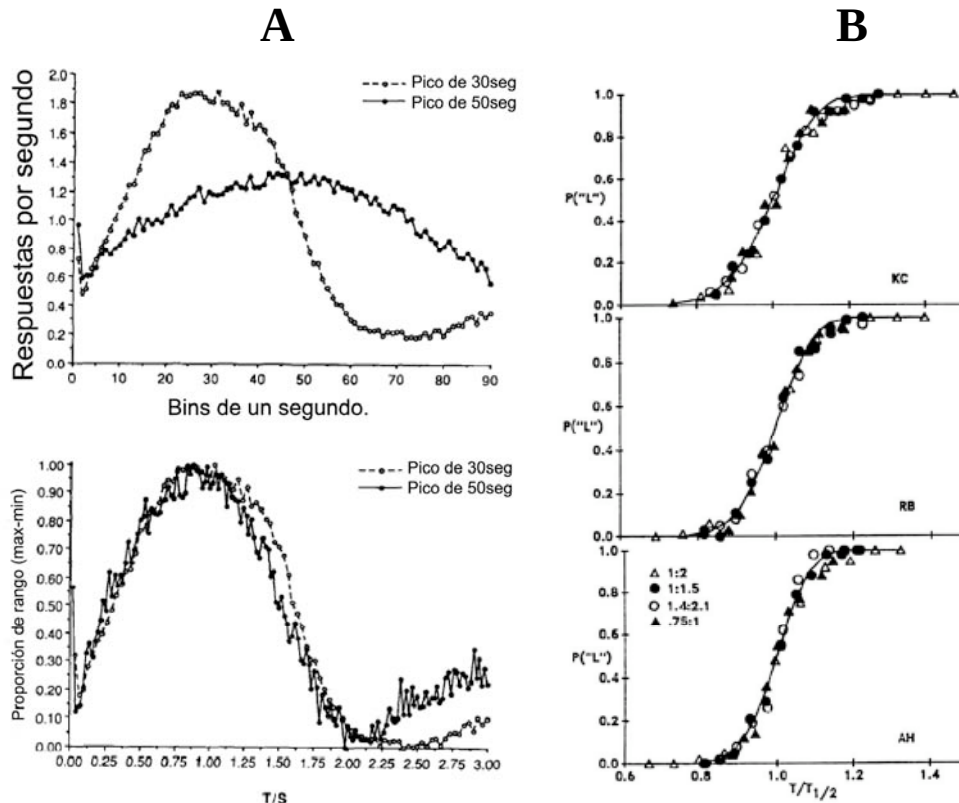


Figura 5: **A:** Se ejemplifica la propiedad escalar de la estimación del tiempo con datos obtenidos con el procedimiento de Pico, en la gráfica superior se muestra la tasa de respuesta en función del paso absoluto del tiempo (dividido en bins de 1 segundo), en animales entrenados en IF30 (línea punteada) y en IF 50 (línea continua); note que la mayor tasa de respuesta corresponde aproximadamente al tiempo de entrenamiento. En la gráfica inferior se presentan esos mismos datos, pero en una escala relativa, expresada en razones del tiempo de entrenamiento; note que la respuesta máxima se presenta cuando el valor es cercano a 1 en ambos casos, y que ambas gráficas se sobreponen, demostrando la propiedad escalar: la desviación estándar es una fracción constante de la media. **B:** se ejemplifica la propiedad escalar de la estimación del tiempo en el procedimiento de Bisección, se presentan curvas obtenidas con 3 sujetos humanos utilizando diferentes intervalos y razones de estos intervalos graficadas bajo una misma escala relativa; note la exacta sobreposición de las curvas, demostrando nuevamente la propiedad escalar (figuras tomadas de: Allan y Gibbon, 1991; Gibbon y Church, 1990).

Las características de la estimación del tiempo recién descritas han permitido la elaboración de explicaciones formales para la estimación del tiempo, algunas de estas se resumen en la siguiente sección; es importante que el lector tenga claro que para que un modelo se considere como válido debe poder dar cuenta cabal de estas dos características

del proceso cognitivo en cuestión. Así mismo, es preferible que sea capaz de predecir los datos de la mayor cantidad de experimentos posibles con la menor cantidad de error.

#### **1.4. Breve revisión de algunos modelos y teorías de Estimación Del tiempo y sus aportaciones al campo de estudio.**

*El estudio de la estimación del tiempo en los animales representa una combinación exitosa de investigación experimental y el modelado cuantitativo.*

(Church, 1997).

Conforme las características de la estimación del tiempo se fueron descubriendo, se volvió necesario elaborar explicaciones formales que permitieran hacer predicciones, e incluso inferencias del proceso de estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos. Cuál de ellos es el mejor es aún tema de discusión y experimentación, no obstante varios de ellos han aportado información importante. Discutirlos a fondo nos alejaría del objetivo de este trabajo; no obstante pueden ser útiles para tener una mejor comprensión del presente texto y del campo de estudio, por lo que algunos de ellos se incluyen en la sección de anexos como se muestra a continuación:

- Teoría Conductual de la estimación del Tiempo (BeT): ver Anexo 1.
- Teoría de Aprendizaje del Tiempo (LeT): ver Anexo 2.
- Modelos de Redes Neuronales: ver Anexo 3.
- Modelo de Osciladores Múltiples: ver Anexo 4.
- Modelo de Compuerta Atencional: ver Anexo 5.

### **1.5. Teoría de la Expectancia Escalar (SET).**

La Teoría de la Expectancia Escalar cuenta con un modelo que es de particular importancia para este trabajo, por lo que se explica un poco más a fondo que las teorías y los modelos previamente mencionados. Son varias las razones por las que se optó por utilizar principalmente dicho modelo; una de ellas es que este trabajo se sitúa en la línea de la farmacología conductual, y de acuerdo a Meck: *La Teoría de la Expectancia Escalar (SET) no solo explica la mayoría de los datos conductuales, sino que también ha sido útil en la interpretación y la guía de trabajos anatómicos y farmacológicos que intentan identificar los mecanismos neuropsicológicos responsables de estas conductas* (Meck, 2003). Otra razón importante es que SET ha probado tener validez interna y externa, además de generalidad entre especies (Church, 2003).

La teoría fue propuesta por Gibbon en 1977 y llamó fuertemente la atención al ser capaz de predecir la propiedad escalar, la localización del punto de bisección e incluso el momento en que el organismo comenzaría a responder en función de su percepción del tiempo. El modelo como tal cuenta con expresiones matemáticas que le permiten representar diferentes elementos del proceso propuesto (ver más adelante) así como llevar a cabo predicciones certeras del mismo, adecuándose a los datos obtenidos en diferentes trabajos empíricos (Gibbon, 1977).

SET propone una versión del modelo en términos de procesamiento de la información (Gibbon y Church, 1981) que plantea a la estimación del tiempo como el resultado de tres procesos: un mecanismo de reloj (compuesto de un marcapasos, un interruptor y un acumulador), un mecanismo de memoria y un mecanismo de toma de decisión que depende directamente de los componentes ya mencionados, así como de un umbral

(Church, 2002). A grandes rasgos lo que se propone es lo siguiente: el marcapasos emite pulsos que pueden pasar al acumulador cuando el interruptor se cierra, si cuando el acumulador tiene un número de pulsos particular el sujeto recibe reforzamiento, esta duración se almacena en memoria (ver figura 6). Una vez que se tiene la duración almacenada, esta puede ser utilizada en situaciones similares para comparar la duración de ese momento con la que resultó significativa en ensayos anteriores; si esta comparación (hecha dentro de un proceso de toma de decisión) es menor que un umbral, entonces el sujeto decide que es tiempo de responder (Church, 2003; Gibbon, 1977).

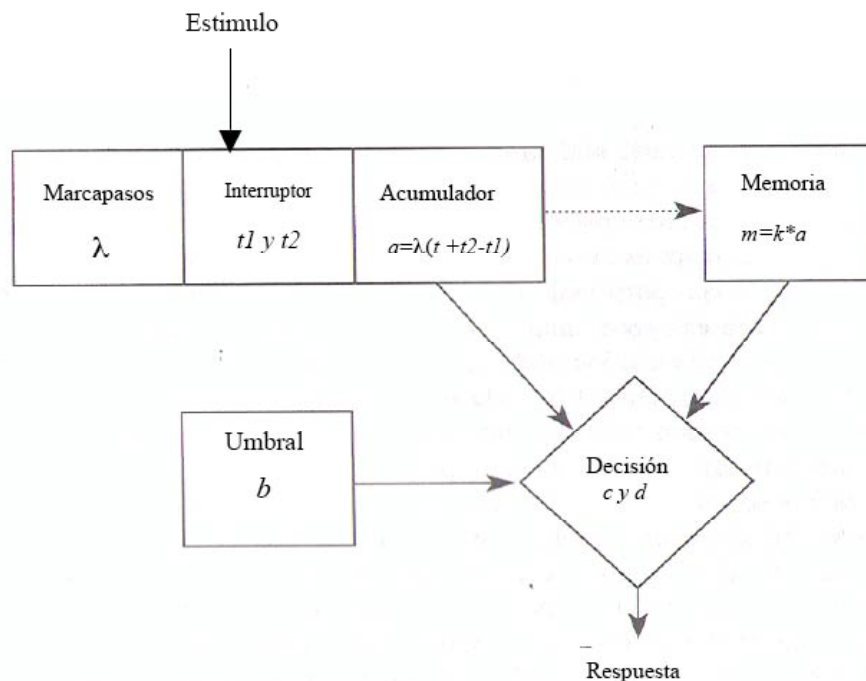


Figura 6: Representación gráfica de la Teoría de Expectancia Escalar (SET), se muestran los tres componentes del reloj (marcapasos, interruptor y acumulador), la memoria y el mecanismo de toma de decisión; que incluye un umbral y culmina con la respuesta; para más detalles ver texto (figura a partir de: Church, 2002, 2003).

1.5.1. El Reloj: Está compuesto por tres elementos: un marcapasos, un interruptor y un acumulador. La función del marcapasos es la de emitir pulsos constantemente, los cuales pueden pasar al acumulador si el interruptor así lo permite. Se ha sugerido que los pulsos



podrían ser emitidos de diferentes formas: siguiendo un intervalo interpulso fijo; siguiendo una distribución aleatoria de intervalos interpulso; o siguiendo un intervalo interpulso fijo durante la estimación de un intervalo en un mismo ensayo, pero siguiendo una distribución normal de la tasa de dichos intervalos entre cada ensayo (Church, 2003). Cuál de estas es la manera en que realmente sucede es aún tema de investigación, pero es común que se parta de la idea de que dentro de cada ensayo se emiten los pulsos a una tasa fija, pero en cada ensayo la tasa de emisión es diferente y cambia aleatoriamente, de acuerdo a una distribución normal (Church, 1997).

El interruptor tiene la función de permitir el paso de los pulsos del marcapasos al acumulador. Los pulsos no pueden pasar al acumulador si el interruptor está abierto, este se cierra cuando existe algún estímulo discriminativo que indique que comenzar a estimar un intervalo es relevante, permitiendo así el paso de los pulsos (ver figura 6). Considere por ejemplo, a un animal en la tarea de pico: ingresaría a su caja operante, y tras un breve periodo entre ensayo se le presentaría un estímulo discriminativo el cual le indicaría que debe comenzar a estimar el tiempo, ocasionando que el interruptor permitiera el paso de los pulsos al acumulador. La naturaleza del interruptor es relevante, pues el tiempo que tarde en permitir el paso de los pulsos, y en su momento en dejarlo de hacer, tendrá repercusiones directas sobre el número de pulsos que lleguen al acumulador, y eventualmente sobre la precisión con la que el tiempo se haya estimado (Church, 1984). Los pulsos emitidos por el marcapasos pueden ser representados con  $\lambda$ , si el interruptor se cerrara inmediatamente tras la presentación del estímulo discriminativo, entonces la cantidad de pulsos que alcanzan el acumulador sería igual a  $\lambda$  multiplicada por el intervalo transcurrido desde el cierre del interruptor (ver ecuación 2).

$$a=\lambda t$$

Ecuación 2: Si el interruptor se cerrara inmediatamente después de la presentación del estímulo discriminativo, entonces el número de pulsos que alcanzaría a llegar al acumulador ( $a$ ), sería igual al número de pulsos emitido por el marcapasos ( $\lambda$ ), multiplicado por el tiempo transcurrido del intervalo ( $t$ ).

Ahora, suponga que el paso no es automático: el interruptor tarda un tiempo ( $t1$ ) en cerrarse y permitir el paso de pulsos, y otro tiempo ( $t2$ ) en abrirse y dejarlo de hacer. Esto provocaría que el número de pulsos en el acumulador no fuera igual al número de pulsos emitidos por el marcapasos (ver ecuación 3).

$$a=\lambda (t +( t2 - t1)).$$

Ecuación 3: Si el interruptor tardara un tiempo en cerrarse y otro tiempo en abrirse, entonces la cantidad de pulsos que llegarían al acumulador ( $a$ ) equivaldría al número de pulsos emitidos por el marcapasos ( $\lambda$ ), multiplicado por el tiempo que el interruptor tardaría en abrirse ( $t2$ ) menos el tiempo que el mismo tardaría en cerrarse ( $t1$ ), más el tiempo transcurrido desde la presentación del estímulo discriminativo ( $t$ ).

La evidencia empírica ha demostrado que la naturaleza del interruptor es más semejante a lo expresado por la ecuación 3 que por lo establecido por la ecuación 2; ya que si en un programa de IF se interrumpe la ocurrencia del estímulo discriminativo por un tiempo, y luego el mismo se vuelve a presentar por el tiempo que le faltaba para alcanzar el intervalo, los animales pueden aprender a detener su estimación durante la interrupción del estímulo, es decir: a cerrar y a abrir el interruptor (Roberts y Church, 1978; citados en: Church, 1997). Así mismo, existen diferentes propuestas acerca de la forma en que el interruptor se cierra, e incluso de si existe tal cosa como un interruptor o se trata de otro tipo de mecanismo, como lo podría ser más bien una compuerta; siendo esto aún un tema de discusión e investigación (Lejeune, 2000; Zakay, 2000).

En resumen: La cantidad de pulsos que llegan al acumulador depende de tres factores importantes: la cantidad de pulsos emitidos por el marcapasos en un tiempo dado (tasa de

pulsos), el tiempo que el interruptor esté cerrado, y el que le tome en llegar a ese estado y en volverse a abrir (ver figura 6). Al final, este número será comparado con otras duraciones almacenadas en memoria (ver apartado 1.5.2) por medio del proceso de toma de decisión (ver apartado 1.5.3), y de ser pertinente culminará con la respuesta del organismo.

1.5.2. Memoria: Se puede decir que en el modelo de SET la memoria participa en la estimación del tiempo en dos fases con características particulares: el almacenamiento y la extracción de duraciones, el segundo caso corresponde más bien al proceso que involucra la toma de decisión que se discute en el apartado siguiente. El almacenamiento se da cuando tras una duración  $t$  el organismo se ve expuesto a un estímulo significativo, que generalmente es un reforzador. Cuando esto sucede, el número de pulsos en el acumulador se almacena en la memoria ( $m$ ), lo que permite que esté ahora disponible para ser extraído y comparado en tareas de estimación del tiempo subsecuentes. De acuerdo a lo anterior, el valor almacenado de memoria sería igual al del acumulador (ver ecuación 4).

$$m = a$$

Ecuación 4: Representa la suposición de que el número de pulsos almacenados en la memoria ( $m$ ) es igual al número de pulsos en el acumulador.

No obstante, se ha demostrado que en algunos casos las duraciones son recordadas como más largas o más cortas de lo que en realidad fueron, por lo que se ha aceptado que en el momento en el que el valor de  $a$  pasa a  $m$ , el primero es multiplicado por una constante  $k$  (Meck, 1983) que pondera el valor de esta duración (ver ecuación 5).

$$m = ka$$

Ecuación 5: Las duraciones pueden ser recordadas como mayores o menores a su percepción original, por lo que el número de pulsos en memoria ( $m$ ) es igual al número de pulsos en el acumulador ( $a$ ) multiplicado por una constante ( $k$ ).

El valor de  $k$  no solo tiene una distribución normal (Church, 2003), sino que puede verse afectado por varios factores, entre los que destacan el valor del reforzador (Meck, 1983), el funcionamiento del sistema colinérgico (Meck, 2003) y las diferencias individuales (Meck, 2003). A pesar de lo anterior, en condiciones estándar el valor de esta constante suele ser muy cercano a 1 (Meck, Church, y Wenk, 1986). Entonces  $k$  permite diferenciar entre el tiempo percibido y el tiempo recordado, distinción que ha demostrado ser relevante en el estudio de la estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos (Church, 2003).

Cada vez que el organismo es reforzado, el valor de  $m$  es actualizado debido a que  $a$  sigue pasando a la memoria con cada ensayo. Esto, junto con la variabilidad de  $k$  (recuerde que es una distribución normal), provoca que dentro de la memoria se tengan almacenadas diferentes representaciones de una misma duración, las cuales también se distribuyen normalmente. Esta distribución es un factor importante a considerar en la extracción del valor de la memoria que será comparado con aquel de  $a$ . Dicho proceso es parte del mecanismo de comparación, el cual se explica en el siguiente apartado.

1.4.3. Comparador/toma de decisión: Como puede apreciarse en la figura 6, el comparador ( $c$ ) incorpora la información de los dos mecanismos descritos en los dos apartados pasados, además es la base del mecanismo de toma de decisión ( $d$ ), por lo que es importante saber cómo funciona.

De acuerdo al modelo, los pulsos del acumulador pasan al comparador ( $c$ ) en donde son contrastados con aquellos que ya fueron almacenados en memoria bajo situaciones similares a las que el organismo se esté enfrentando. No obstante, dicho almacenaje se hace de acuerdo a una distribución normal, por lo que no existe propiamente un valor correcto sino un conjunto de posibles valores distribuidos normalmente. Al tener que llevar a cabo una comparación, el valor de  $m$  que será comparado con el actual valor de  $a$  es elegido de forma aleatoria (Church, 1997). Esto se debe a que si el organismo hiciera otra cosa, como utilizar la media de la distribución almacenada, el valor a comparar sería eventualmente el mismo debido a que con las constantes actualizaciones de  $m$ , la desviación estándar de la distribución iría decrementando siguiendo el teorema del límite central; no obstante, los datos empíricos muestran variabilidad que no disminuye conforme el sujeto ejecuta la tarea de manera repetida, lo que sugiere que no se ocupa la media de la distribución de memoria, sino un dato aleatorio de la misma (Church, 1997). Lo anterior da respuesta a la pregunta de qué duración se compara y cómo es elegida, pero aún faltan otras dos preguntas por responder: ¿cómo se lleva a cabo la comparación?, y ¿cómo se considera que es momento de responder?. La respuesta a la primera pregunta constituye uno de los elementos más importantes del modelo de SET, pues es la forma como explica la propiedad escalar de la estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos. De acuerdo al modelo, en lugar de que el proceso simplemente implique restar el valor de  $a$  a  $m$ , lo que el sistema hace es una comparación a partir de una razón de ambos valores (ver ecuación 6).

$$c = \frac{|m-a|}{m}$$

Ecuación 6: La comparación ( $c$ ) de los pulsos del acumulador ( $a$ ) con los de la memoria ( $m$ ) se lleva a cabo mediante la razón de su diferencia absoluta y el número de pulsos en memoria ( $m$ ).

Llevar a cabo la comparación por medio de la razón permite que con duraciones relevantes diferentes, la desviación estándar sea proporcional a la media, dando cuenta así de una de las características más importantes de la estimación que de otro modo quedaría sin explicar, e invalidaría el modelo. Lo anterior aclara la forma de comparación (*c*), pero aún no nos dice nada de la toma de decisión (*d*).

Con el fin de poder dar cuenta del inicio de la respuesta, y de resolver algunos problemas teórico-matemáticos del modelo (Gibbon, 1977), se le agregó un umbral (*b*) contra el cuál se contrasta la comparación mencionada en el párrafo anterior. En un inicio se dijo que este era constante, pero se ha propuesto que en realidad también es una distribución normal de la cuál se extrae un número aleatorio en cada ensayo (Church, 2003), teniendo así variabilidad también en este nivel. Cuando la comparación (*c*) entre el valor *m* y *a* es menor que *b*, la respuesta se lleva a cabo; de lo contrario el organismo elige no responder aún (ver ecuación 7).

$$d = \frac{|m-a|}{m} < b$$

Ecuación 7: El mecanismo de toma de decisión (*d*) contrasta la comparación de los pulsos en el acumulador (*a*) y los de memoria (*m*), con un umbral (*b*). Si la comparación da como resultado un valor menor que el del umbral (*b*), el sujeto decide responder.

Si bien la formulación de modelos con respecto a la estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos es un campo de investigación que se encuentra aún vigente, este tipo de trabajos solo dan respuesta en el nivel explicativo formal (Killeen, 2001). Actualmente el estudio del fenómeno en cuestión se ha expandido al terreno de las explicaciones materiales (Gallistel, 1990; Killeen, 2001; Meck, 2003), planteado una nueva interrogante general: ¿cómo es que el organismo es capaz de estimar intervalos de segundos a

minutos?, o dicho de otra forma: ¿cuáles son las bases fisiológicas de la estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos?. Contestar ésta pregunta resulta relevante tanto en términos prácticos como en términos teóricos, pues saber cómo es que el proceso se lleva a cabo permite, entre otras cosas, validar o rechazar tajantemente los modelos del mismo (Killeen, 2001). La respuesta a esta interrogante ha demostrado ser muy compleja y ha permitido la aproximación al problema desde diferentes ángulos, que van desde el estructural hasta el farmacológico (Meck, 2003). Las bases fisiológicas de la estimación del tiempo apenas comienzan a descifrarse, pero ya existen algunas propuestas importantes al respecto. El presente trabajo ahonda en una de ellas: la que propone que la estimación del tiempo depende directamente del sistema dopaminérgico.

## **Capítulo 2: Sistema dopaminérgico.**

### **2.1 Anatomía del sistema dopaminérgico.**

Es mucho lo que se ha logrado descubrir con respecto al sistema dopaminérgico, su distribución en el sistema nervioso central y sus funciones. No obstante, es interesante considerar que la dopamina en el cerebro y su papel como neurotransmisor son hallazgos de apenas 50 años de edad cuya relevancia fue tal que Arvid Carlsson recibió el premio Nóbel de Medicina y Fisiología en el año 2000 por estos descubrimientos (Bjorklund y Dunnett, 2007b).

La dopamina (DA) en el cerebro es producida principalmente por grupos celulares que se encuentran distribuidos desde el mesencéfalo al bulbo olfativo. Resultan de particular importancia las neuronas A9 de la sustancia negra (SN) y las A10 del área ventral tegmental (AVT) (ver figura 7). Si bien se pensaba que éstas neuronas constituían

subtipos de células DA claramente diferenciables que tenían proyecciones bien definidas, ahora se sabe que esto es una sobresimplificación (Bjorklund y Dunnett, 2007a). Las neuronas de la SN no sólo proyectan al estriado, sino que a su paso inervan áreas corticales y límbicas; mientras que las neuronas del AVT proyectan al estriado ventral y a la región ventromedial del núcleo caudado. Así mismo, existe el grupo de neuronas A8 (ver figura 7), cuyas proyecciones se dirigen tanto al estriado como a regiones límbicas y corticales (Bjorklund y Dunnett, 2007a). Además de estos grupos, existen algunos otros cuyas proyecciones se limitan a circuitos extremadamente localizados, permitiendo la neuromodulación en regiones mesencefálicas específicas. Así mismo, el núcleo A11 envía proyecciones dopaminérgicas al puente y a la médula espinal.

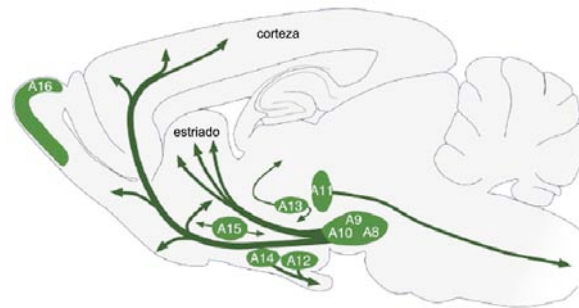


Figura 7: Se muestran los grupos de neuronas dopaminérgicas en un esquema de un corte sagital del cerebro de la rata. De particular importancia resultan los grupos A8 y A9 de la sustancia negra y el núcleo A10 del área ventral tegmental. Note como las proyecciones presentan bifurcaciones de tal forma que no inervan una sola región (Imagen a partir de: Bjorklund y Dunnett, 2007a).

El sistema dopaminérgico ha demostrado ser complejo, y como se verá en las siguientes secciones de este capítulo, también ha resultado ser importante en varios procesos cognitivos y patologías. Para facilitar su estudio, se le ha dividido de diferentes formas en distintos subsistemas o vías. Quizás la agrupación más conocida, aceptada y útil actualmente sea aquella que ha propuesto la separación del sistema en tres componentes: la vía mesoestriada (también conocida como nigroestriada o negroestriada), la



mesolímbica y la mesocortical (ver figura 8); esta separación se hace con base en distinciones anatómicas y funcionales (Bjorklund y Dunnett, 2007a; Iversen y Iversen, 2007) y ha permanecido vigente por alrededor de treinta años. Las características principales de cada uno de los tres subsistemas se discuten a continuación.

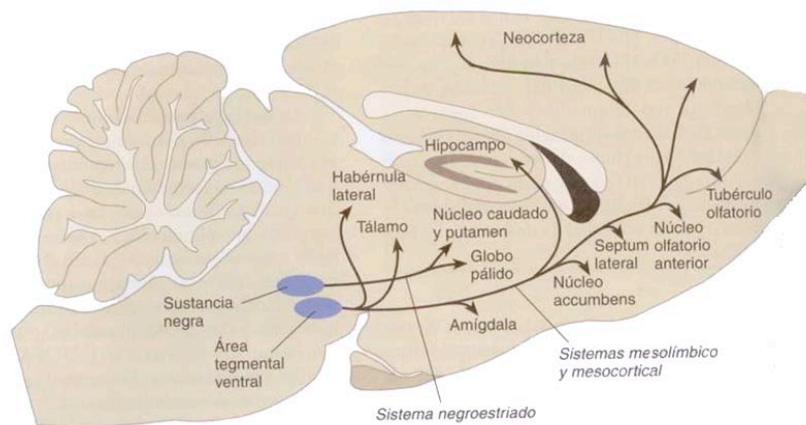


Figura 8: Se muestran las principales proyecciones dopaminérgicas en un corte sagital del cerebro de la rata. Note la distinción en los tres principales subsistemas: el sistema negroestriado cuyas proyecciones van de la sustancia negra (A8 y A9) a la habénula lateral y al núcleo caudado y putamen; el sistema mesolímbico cuyas fibras se distribuyen del AVT (A10) al sistema límbico, particularmente importantes resultan las inervaciones del hipocampo, la amígdala y del núcleo accumbens; y el sistema mesocortical, que parte del sistema mesolímbico y proyecta a la neocorteza (Imagen tomada de: Carlson, 2006).

**2.1.1. Sistema negroestriado:** Tradicionalmente se ha planteado que este sistema se origina de la sustancia negra; no obstante se ha demostrado que su origen en realidad está mezclado entre la SN y el AVT, por lo que inclusive se ha propuesto que se le cambie el nombre a “sistema mesoestriado” (Bjorklund y Dunnett, 2007a). Los axones de dichos núcleos terminan en el estriado dorsal, siendo de particular importancia sus conexiones con el núcleo caudado y el putamen (ver figura 8), pues es justo la degeneración de este circuito la que se ha relacionado con el mal de Parkinson. El sistema negroestriado ha demostrado ser esencial en la coordinación de los diferentes circuitos que vinculan al

mesencéfalo, los ganglios basales, el tálamo y a la corteza para llevar a cabo la conducta motora, tanto simple como compleja (Iversen y Iversen, 2007).

2.1.2. Sistema mesolímbico: Sus principales aferentes surgen del AVT, no obstante algunas también surgen de la SN; al proyectar a algunas estructuras del estriado ventral, el sistema mesolímbico también podría ser incluido dentro de la denominación de “sistema mesoestriado” (Bjorklund y Dunnett, 2007a), sin embargo sus características funcionales son muy particulares. Las proyecciones de AVT se dirigen a diversas estructuras del sistema límbico, de entre las que destacan el núcleo accumbens, la amígdala y el hipocampo (Carlson, 2006); este sistema ha demostrado ser importante en el aprendizaje debido a que su papel es el de codificar la saliencia, relevancia y valor afectivo de los reforzadores, siendo indispensable en la motivación (Iversen y Iversen, 2007). A la conexión existente entre AVT y núcleo accumbens por medio del as prosencefálico medial se le ha identificado como “el circuito del placer” y se le ha involucrado con las adicciones, conductas compulsivas, los síntomas de la esquizofrenia y el Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (Iversen y Iversen, 2007).

2.1.3. Sistema mesocortical: El sistema mesocortical está conformado por cuerpos celulares del AVT cuyos axones se proyectan a la corteza prefrontal. Este sistema ha resaltado por su importancia en la memoria de trabajo, la planificación, la resolución de problemas y la atención (Carlson, 2006; Iversen y Iversen, 2007).

## **2.2. Características principales de los diferentes receptores dopaminérgicos.**

Las diferentes funciones del sistema dopaminérgico son posibles en gran parte gracias a los diferentes tipos de receptores a DA que existen, así como a la ubicación de los mismos. Todos los receptores dopaminérgicos de los que se tiene conocimiento son metabotrópicos, lo que quiere decir que se encuentran acoplados a proteínas G y tienen 7 dominios transmembranales. Actualmente se conocen 5 diferentes receptores que han sido agrupados en dos familias a partir de sus características morfológicas y funcionales. A grandes rasgos: los receptores D<sub>1</sub>LIKE incluyen al subtipo de receptor D<sub>1</sub> y al D<sub>5</sub> y se caracterizan por aumentar la actividad de la adenilatociclasa por medio de la proteína G<sub>s</sub> (Cooper, Bloom, y Roth, 2003). La familia de receptores D<sub>2</sub>LIKE abarca a los receptores D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>, esta familia se caracteriza por inhibir a la adenilatociclasa por medio de la proteína G<sub>i</sub>, así como por evitar la entrada de Ca<sup>2+</sup> por canales dependientes de voltaje y por fomentar la permeabilidad al K<sup>+</sup> (ver figura 9). Debido a las características recién mencionadas, se acepta en términos generales la aseveración de que los receptores D<sub>1</sub> son excitatorios (promueven el disparo de la neurona), mientras que los D<sub>2</sub> son inhibitorios (hiperpolarizan a la neurona).

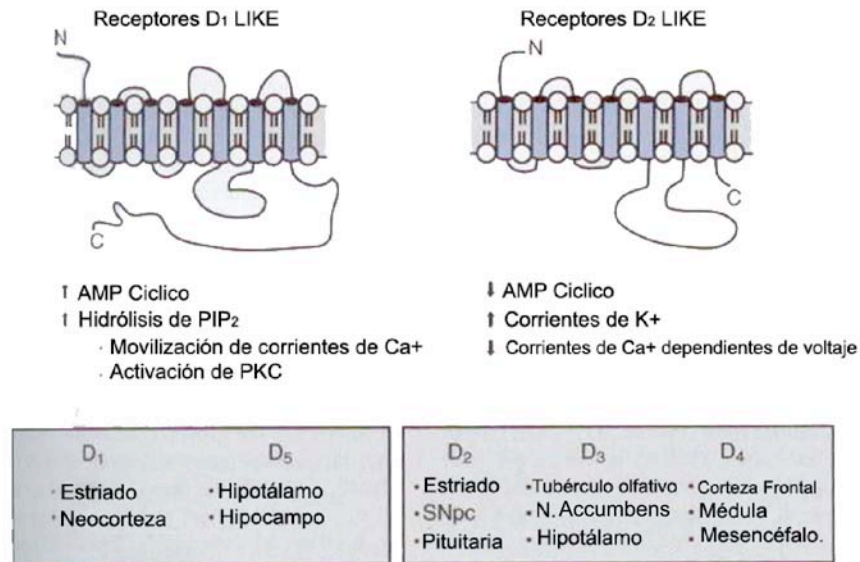


Figura 9: En la parte superior se muestran esquemas de cada una de las familias de receptores dopaminérgicos. En la sección central se resumen los efectos de su activación, las flechas ascendentes representan incremento mientras que las descendentes denotan decremento. Los rectángulos finales resumen a los subtipos de cada familia, así como su ubicación. SNpc: sustancia negra pars compacta (Figura a partir de: Brunton, Lazo, y Parker, 2006).

Además de las diferencias recién descritas, también se ha demostrado que los receptores D<sub>1</sub>LIKE son postsinápticos: reciben información de una neurona distinta a aquella en la que están ubicados. Los receptores D<sub>2</sub>LIKE pueden ser tanto postsinápticos como presinápticos, sirviendo de autorreceptores en el segundo caso: reciben información de la misma neurona sobre la que están localizados y funcionan como mecanismo de retroalimentación (Cooper *et al.*, 2003).

**2.2.1. Receptores D<sub>1</sub>:** En el cerebro de la rata la mayor densidad de receptores D<sub>1</sub> se encuentra en la sustancia negra y el sistema mesoestriado, particularmente el núcleo caudado-putamen, el núcleo accumbens y el tubérculo olfativo. Existe concentración media en el globo pálido ventral, núcleo entopeduncular y algunas regiones de la amígdala; y concentración baja en la neocorteza, el tálamo, cerebelo, hipocampo, septum

e hipotálamo (Kassiou, Mardon, Mattner, Katsifis y Dikic, 2001). El receptor D<sub>1</sub> ha sido relacionado con la recompensa producida por algunas drogas de abuso (Barrett, Miller, Dohrmann y Caine, 2004) y algunos reforzadores naturales (El-Ghundi, O'Dowd, Erclik y George, 2003). A pesar de que en la corteza frontal la densidad de receptores D<sub>1</sub> es menor que la de regiones mesencefálicas, los receptores D<sub>1</sub> de esta región han demostrado ser indispensables para la memoria de trabajo y la atención (Barch, 2006; Robbins, 2005; Williams y Castner, 2006); este descubrimiento ha permitido proponer opciones terapéuticas para diferentes enfermedades, como es el caso del Trastorno de Déficit de Atención. Los receptores D<sub>1</sub> de la corteza prefrontal también están involucrados en la inhibición y en los problemas de impulsividad (Trantham-Davidson, Neely, Lavin y Seamans, 2004).

2.2.2. Receptores D<sub>5</sub>: El receptor D<sub>5</sub> pertenece a la familia de los receptores D<sub>1</sub>LIKE. Es estructuralmente muy semejante al receptor D<sub>1</sub> con respecto a su secuencia de aminoácidos, responde a los mismos fármacos que el receptor D<sub>1</sub> y también promueve la formación de AMP<sub>c</sub> (Feldman, Meyer, y Quenzer, 1997). Si bien las semejanzas entre ambos receptores resultan interesantes, también han resultado ser un obstáculo para conocer las funciones particulares del receptor D<sub>5</sub> debido a la falta de compuestos selectivos para esta proteína (Cooper *et al.*, 2003). La ubicación de los receptores D<sub>5</sub> se ha inferido por la presencia de su ARNm en el hipocampo, el hipotálamo y el núcleo parafascicular del tálamo (Feldman *et al.*, 1997). A pesar de la dificultad para diferenciar las funciones de los receptores D<sub>5</sub> de las de los D<sub>1</sub>, se ha sugerido que la función de los primeros podría estar relacionada con la activación de vías dopaminérgicas relevantes

para la conducta de exploración y el sobresalto (Holmes *et al.*, 2001); además podrían tener que ver con las propiedades discriminativas y los efectos motores producidos por la cocaína (Elliot, David, Sibley, Jonathan y Katz, 2003).

2.2.3. Receptores D<sub>2</sub>: Como ya se mencionó, el receptor D<sub>2</sub> se encuentra tanto en la pre como en la postsinápsis. Existen dos formas de este receptor, la diferencia entre ellas es tan solo la presencia de una cadena de 29 aminoácidos, por lo que se puede hablar del receptor D<sub>2L</sub> y D<sub>2S</sub> (por “long” y “short” respectivamente), a pesar de que dicha divergencia ha sido bien descrita (Cooper *et al.*, 2003; Feldman *et al.*, 1997), las implicaciones funcionales de cada subtipo a penas comienzan a entenderse; siendo de particular relevancia el hallazgo de que el receptor D<sub>2L</sub> se localiza principalmente en la postsinápsis, mientras que el D<sub>2S</sub> cumple la función de autorreceptor (Usiello *et al.*, 2000).

Los receptores D<sub>2</sub> se encuentran en altas concentraciones en el caudado-putamen, núcleo accumbens, tubérculo olfativo, sustancia negra pars compacta y la capa glomerular de los bulbos olfatorios; en concentraciones medias en el núcleo central de la amígdala, el septum lateral, el colículo superior, el hipocampo y la corteza entorhinal (Boyoson, McGonigle y Molinoff, 1986; Charuchinda *et al.*, 1987; Gehlert y Wamsley, 1985; citados en Feldman *et al.*, 1997). El receptor D<sub>2</sub> se ha relacionado con la liberación de prolactina (Jaber, Robinson, Missale y Caron, 1996), con adicciones (Caine *et al.*, 2002; Di Chiara *et al.*, 2004; Schmidt, Anderson y Pierce, 2006), con la impulsividad (Trantham-Davidson *et al.*, 2004) y con los efectos de algunas drogas psicotrópicas (Minuzzi *et al.*, 2005). Quizás el descubrimiento más importante relacionado al receptor D<sub>2</sub> sea su

relación con la Esquizofrenia y la Psicosis en general, esto explica porqué los fármacos utilizados para controlar estos problemas son antagonistas  $D_2$  (de Haan *et al.*, 2004) y porqué algunos de los efectos secundarios derivados de su uso son el Parkinsonismo y otras alteraciones motoras (Casey, 2004).

2.2.4. Receptores  $D_3$ : Este tipo de receptor también se encuentra tanto pre como postsinápticamente (Zuch y Cory-Slechta, 2001). Las características de los receptores  $D_3$  son muy similares a las de los receptores  $D_2$ , no obstante algunos fármacos dopaminérgicos son más potentes al actuar sobre este subtipo de receptor (Cooper *et al.*, 2003). A diferencia del receptor  $D_5$ , para el receptor  $D_3$  ya existen compuestos selectivos, por lo que su localización y función han podido ser mejor evaluados y diferenciados del receptor  $D_2$  (Feldman *et al.*, 1997). La mayoría de los receptores  $D_3$  se encuentran en el núcleo accumbens anterior, los tubérculos olfativos y en el cerebelo (Feldman *et al.*, 1997). Se les ha relacionado con trastornos psicóticos (Park *et al.*, 2005), pero a diferencia de los receptores  $D_2$ , existe poca densidad de receptores  $D_3$  en el estriado. Esto sugirió que los fármacos específicos de este receptor podrían representar un potencial terapéutico para dichos trastornos que además evitaría la presencia de los efectos secundarios motores característicos de los antagonistas  $D_2$  (Flietstra y Levant, 1998). Los receptores  $D_3$  también tienen relación con adicciones y recompensa (Duarte, Lefebvre, Chaperon, Hamon y Thiebot, 2003; Heidbreder *et al.*, 2005; Le Foll, Goldberg y Sokoloff, 2005), y se les ha relacionado con conductas compulsivas como lo son la ludopatía, la hipersexualidad y la hiperfagia (Dodd *et al.*, 2005).

2.2.5. Receptores D<sub>4</sub>: Existe evidencia de su existencia en la corteza frontal, el núcleo accumbens, hipocampo, hipotálamo, tálamo, médula, amígdala y bulbo olfativo (Cooper *et al.*, 2003), si bien es notorio que este receptor se encuentra en el sistema límbico, es importante aclarar que su densidad es menor con respecto a la que presentan los receptores D<sub>3</sub>. De todos los receptores de la familia D<sub>2</sub>LIKE, los receptores D<sub>4</sub> son los que menos se conocen, probablemente porque tienen mayores diferencias con respecto a los D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> (Missale, Nash, Robinson, Jaber y Caron, 1998). También se han relacionado con Esquizofrenia y trastornos psicóticos (Semba, 2004), siendo de particular importancia en los pacientes que no responden a farmacoterapias tradicionales para este tipo de trastornos (Feldman *et al.*, 1997). Se ha demostrado su participación en el aprendizaje y la memoria (Langley *et al.*, 2004), lo que podría estar relacionado con aquellos receptores localizados en la corteza frontal. Se ha postulado que la estimulación presináptica de receptores D<sub>4</sub> podría tener un papel importante (Pothos, Przedborski, Davila, Schmitz, y Sulzer, 1998) sin embargo la existencia de este tipo de receptores en la presinapsis es aún tema de investigación.

### **2.3. Autorreceptores dopaminérgicos.**

Un receptor que es sensible al neurotransmisor secretado por la neurona sobre la cual él mismo se ubica es conocido como un autorreceptor, la activación de los autorreceptores DA permite regular el funcionamiento del sistema dopaminérgico (Elsworth y Roth, 1997) ya sea disminuyendo la síntesis de dopamina, su liberación, o la tasa de disparo de las neuronas dopaminérgicas (Benoit-Marand, Borrelli y Gonon, 2001; Gainetdinov, Sotnikova, Grekhova y Rayevsky, 1996). Los autorreceptores dopaminérgicos pueden



estar localizados en las diferentes partes de las neuronas dopaminérgicas, de tal forma que la estimulación de autorreceptores en la región somatodendrítica disminuye la tasa de disparo de la neurona, mientras que la estimulación de los que se encuentran en terminales nerviosas produce un decremento en la síntesis y/o liberación de DA (Cooper *et al.*, 2003; Elsworth y Roth, 1997). Como ya se mencionó, los autorreceptores DA pertenecen a la familia D<sub>2</sub>LIKE, particularmente se ha descrito la existencia de autorreceptores D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>; en el caso de los D<sub>2</sub>, los autorreceptores son del subtipo D<sub>2S</sub> (Usiello *et al.*, 2000).

Una característica sobresaliente de los autorreceptores, es el hecho de que son de cinco a diez veces más sensibles a la dopamina y compuestos similares que los receptores DA postsinápticos, lo que se ha demostrado en diferentes modelos conductuales, bioquímicos y electrofisiológicos (Cooper *et al.*, 2003). Esta característica es la responsable de que en el rango de dosis bajas de algunos fármacos dopaminérgicos imperen efectos mediados por los autorreceptores, mientras que con dosis altas se estimulen los receptores postsinápticos (ver figura 10), provocando un aumento en la función dopaminérgica (Cooper *et al.*, 2003; Drukarch y Stoof, 1990; Elsworth y Roth, 1997; Feldman *et al.*, 1997).

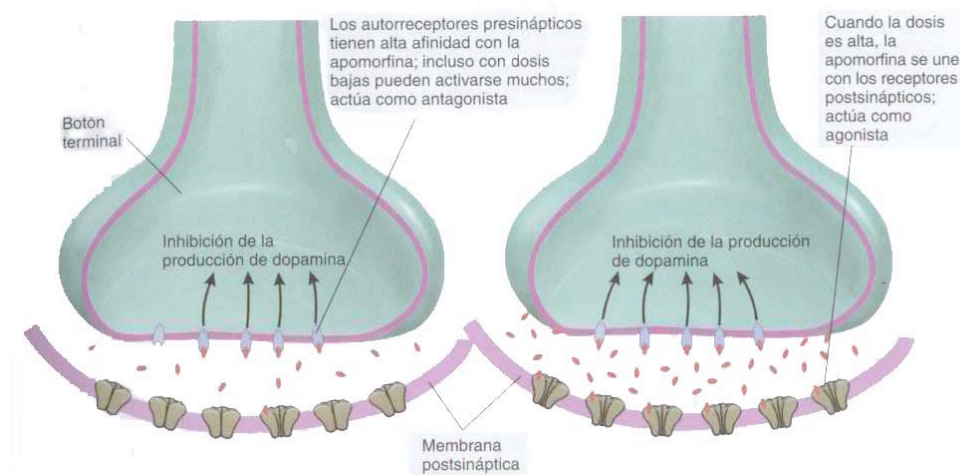


Figura 10: Se muestran los efectos diferenciales de dosis bajas (izquierda) y dosis altas (derecha) del agonista  $D_2$  Apomorfina. Note como las dosis bajas tienen efectos presinápticos, mientras las altas logran tener efectos tanto pre como postsinápticos (Imagen tomada de: Carlson, 2006).

Así, en experimentos con el procedimiento de discriminación de drogas, se ha demostrado que ratas entrenadas con dosis altas del agonista  $D_2$  quinpirola (0.20 mg/kg, i.p.) generalizan su respuesta a tratamientos que aumentan la función dopaminérgica, mientras que ratas entrenadas con dosis bajas de quinpirola (0.05 mg/kg, i.p.) generalizan su respuesta a tratamientos que bloquean receptores postsinápticos o disminuyen la cantidad de DA, efecto que sería el esperado si la dosis de entrenamiento actuara sobre receptores presinápticos, pues esto provocaría la disminución de DA (Cory-Slechta, Zuch y Fox, 1996); además, se ha reportado que es posible lograr la estimulación de autorreceptores  $D_2$  con ciertas dosis de quinpirola, lo que produce una reducción en la liberación cuantál de DA de alrededor del 50%, efecto que es bloqueado por el antagonista  $D_2$  sulpirida y revertido por la administración del precursor de dopamina L-DOPA (Pothos, Przedborski, Davila, Schmitz, y Sulzer, 1998). De igual forma, las propiedades estímulo de la dosis de 0.10 mg/kg i.p. del agonista  $D_3/D_2$  7-OH-DPAT no se generalizan a tratamientos que promueven la liberación de DA o la estimulación de

receptores DA postsinápticos, pero sí a aquellos que decrecientan la cantidad de DA o que impiden que dicho neurotransmisor alcance sitios de acción postsinápticos, lo que concuerda con un efecto presináptico de dicho fármaco (Zuch y Cory-Slechta, 2001). Además, se ha demostrado que con dosis de 0.31-5.0 µg/kg i.v. de 7-OH-DPAT se inhibe el disparo de las neuronas del área ventral tegmental, efecto congruente con la estimulación de autorreceptores (Lejeune y Millan, 1995) y que además concuerda con lo encontrado en un estudio con microdiálisis en el que la administración de 7-OH-DPAT i.p. disminuye la liberación de DA en el núcleo accumbens y en el estriado dorsal, con valores de ED<sub>50</sub> de apenas 0.0096 mg/kg i.p. y 0.068 mg/kg i.p. respectivamente (Gainetdinov *et al.*, 1996).

El efecto presináptico de dosis bajas de algunos fármacos ha sido tan caracterizado que incluso se ha sugerido que la nueva generación de antipsicóticos podría utilizar este modo de acción, resultando en una disminución de efectos secundarios (Horacek *et al.*, 2006); la misma estrategia ha sido planteada para la creación de ansiolíticos y de fármacos que ayuden en el tratamiento de las adicciones (Bartoszyk, 1998; Knapp y Kornetsky, 1996).

### **Capítulo 3: Estimación del tiempo y dopamina: Hipótesis Dopaminérgica de la Estimación del Tiempo (HDET).**

#### **3.1. Surgimiento y postulados de la HDET.**

La capacidad de algunos fármacos de afectar la percepción del tiempo es un hecho conocido incluso en la cultura popular; no obstante, el estudio científico de dichos efectos es relativamente nuevo. De particular relevancia para este trabajo resulta la investigación

realizada por Maricq y sus colaboradores en 1981 (Maricq, Roberts y Church, 1981), en la que se evaluaron los efectos de la administración de metanfetamina, un agonista dopaminérgico indirecto no selectivo, sobre la estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos. Los resultados obtenidos mostraron un desplazamiento hacia la izquierda de las funciones psicométricas, es decir: una disminución en el Tiempo de Pico y en el Punto de Bisección. Estos autores enmarcaron sus hallazgos dentro del modelo de la Teoría de Expectancia Escalar y concluyeron que los efectos observados podían deberse a que la droga produjo una aceleración en la velocidad de emisión de pulsos del reloj interno. Esta sugerencia en realidad iba más allá que el afirmar que la metanfetamina producía sobrestimación del tiempo, sino que más bien permitió hacer las primeras inferencias de la base neuroquímica que subyace al proceso en cuestión; pues sugería que al aumentar la cantidad de dopamina, de serotonina o de noradrenalina en el espacio intersináptico (efectos producidos por la metanfetamina), el reloj se aceleraba, implicando a alguna de estas sustancias como el neurotransmisor encargado de modular la velocidad del reloj hipotético. En un experimento posterior, el mismo grupo de investigación encontró que al administrar el antagonista D<sub>2</sub> haloperidol antes de la ejecución de una tarea de bisección temporal las curvas se desplazaban a la derecha, y que si se administraba dicho neuroléptico junto con la metanfetamina los efectos del estimulante sobre la estimación eran contrarrestados, confirmando la suposición de que el sistema dopaminérgico es el encargado de modular la velocidad del reloj interno propuesto por SET (Maricq y Church, 1983), y sugiriendo que el receptor D<sub>2</sub> es el principal involucrado en dicha modulación. Esta última suposición fue después refrendada con un estudio sistemático en el que se evaluaron los efectos de diferentes

neurolépticos sobre la estimación del tiempo y se encontró que su capacidad para desplazar las curvas a la derecha se correlacionaba positivamente con la afinidad de los fármacos por el receptor  $D_2$  (Meck, 1986). Con base en estos resultados surgió la “Hipótesis Dopaminérgica de la Estimación Del tiempo” (HDET), también conocida como “Interpretación Neurofarmacológica de SET” (Odum, 2002), que a grandes rasgos plantea que:

1. La dopamina es el neurotransmisor encargado de modular la velocidad a la que el reloj interno emite pulsos; entre más dopamina haya, más pulsos serán emitidos en el mismo lapso de tiempo, y por lo tanto más rápido irá el reloj (Hinton y Meck, 1997).
2. El mecanismo de modulación de la DA involucra a los receptores  $D_2$ , siendo estos los responsables de los efectos que tienen los fármacos dopaminérgicos sobre la estimación del tiempo (Meck, 1996).
3. La HDET plantea como estructuras involucradas a los ganglios basales (Meck, 1996) y sus conexiones tálamo corticales (Harrington, Haaland y Hermanowicz, 1998); su funcionamiento implicaría la existencia de varios osciladores corticales y talámicos, cuya señal se procesaría en los ganglios basales (Matell, Meck, y Nicolelis, 2003). Además, las neuronas de la sustancia negra pars compacta junto con circuitos cortico-estriales se proponen como indispensables en el inicio y mantenimiento de la integración del tiempo (Matell y Meck, 2000); el cual parece estar integrado dentro de un circuito cortico-estriado-talámico-cortical (Matell y Meck, 2004; Matell y Meck, 2003).

### **3.2. Controversia y contradicciones de la HDET.**

Si bien los hallazgos y propuestas mencionados en la sección anterior han tenido fuerte impacto en el estudio de la estimación del tiempo, es importante tomarlos con reserva, pues se han encontrado algunos problemas con los mismos, los cuales serán mencionados brevemente a continuación.

En los trabajos pioneros de Maricq y Church (Maricq y Church, 1983; Maricq *et al.*, 1981) se reportaron tanto desplazamientos de las curvas tras diferentes tratamientos farmacológicos relacionados con DA, como cambios en la Fracción de Weber, lo que indica que el animal no solo percibió el tiempo como más rápido cuando se le administró metanfetamina, o más lento tras la administración de haloperidol; sino que también cambió su sensibilidad al paso del mismo. Lo que llama la atención en este punto es que las conclusiones a las que llegan los autores con respecto a los cambios en la velocidad del reloj se basan principalmente en los desplazamientos de las curvas, pero los datos de la Fracción de Weber no son tomados en cuenta; esto es un problema importante debido a que si la sensibilidad al tiempo cambió (efecto que se refleja en un incremento de la - Fracción de Weber), entonces los fármacos dopaminérgicos podrían estar teniendo efectos en un componente de SET diferente al reloj, como podría ser el interruptor o el mecanismo de toma de decisión.

Existen algunos otros datos que hacen pensar que la HDET podría no ser cierta. Si bien ha habido trabajos que han logrado replicar algunos de los resultados mencionados, encontrando desplazamientos a la izquierda con anfetamina y a la derecha con haloperidol (Drew, Fairhurst, Malapani, Horvitz, y Balsam, 2003; Meck, 1983; Meck y Church, 1983), también existen varios reportes en la literatura que no han conseguido

replicar dichos hallazgos (Chiang *et al.*, 2000b; McClure, Saulsgiver, y Wynne, 2005; Odum, Lieving, y Schaal, 2002), poniendo en duda la veracidad de la HDET y sugiriendo que los efectos ya reportados podrían deberse a cambios en la sensibilidad al paso del tiempo, probablemente debidos a efectos sobre otros procesos como lo pueden ser la atención y la motricidad. En este sentido, existen varios trabajos que han propuesto que la Anfetamina podría estar teniendo efectos en la tasa de respuesta (Odum *et al.*, 2002) o en la atención que se le pone a eventos temporales (Buhusi y Meck, 2002; Santi, Weise y Kuiper, 1995), más que en la velocidad del reloj hipotético. Dichos datos están en clara contradicción con la hipótesis de que la dopamina modula de forma selectiva la velocidad del reloj interno, apoyando la idea de que los efectos observados con la Anfetamina y el Haloperidol podrían ser resultado de la interacción de dichos fármacos con otros procesos cognitivos o algún otro componente de SET. Las contradicciones con las réplicas, las diferencias metodológicas y los experimentos que muestran distintos efectos relacionados a la dopamina no han permitido que *la idea de que la dopamina regula la velocidad del reloj sea más que una hipótesis en construcción* (Cevik, 2003).

Si la hipótesis dopaminérgica es correcta, entonces cualquier otro fármaco que interactúe con la familia de receptores D<sub>2</sub>LIKE debería alterar la estimación del tiempo, sin alterar significativamente la Fracción de Weber. Siguiendo esta lógica también ha habido varios trabajos que han utilizado diferentes agonistas y antagonistas dopaminérgicos, pero los resultados obtenidos no solo no han aclarado los puntos de conflicto expuestos con anterioridad, sino que incluso han traído consigo más contradicciones e interrogantes debido a la diversidad de hallazgos así como a las diferencias metodológicas (ver tabla 1).

Otro problema que se ha encontrado con la HDET es con respecto a la idea de la modulación dopaminérgica de un reloj “general”; es decir, un mecanismo de reloj que es sensible a la DA y cuya alteración afecta a la estimación del tiempo retrospectiva, la inmediata y la prospectiva. Recientemente esta idea ha demostrado ser errónea, pues animales sometidos a las mismas manipulaciones farmacológicas pero a diferentes procedimientos de estimación del tiempo no presentan los mismos cambios (Chiang *et al.*, 2000b); este dato refuerza la idea de que lo que aplica para un tipo de estimación del tiempo no necesariamente aplica para otro, así mismo, queda claro que la nomenclatura propuesta por Killeen y Fetterman (1988) va más allá de la mera comodidad, pues cada tipo de estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos parece tener sustratos neurales diferentes (Chiang *et al.*, 2000b).

Otro elemento que cuestiona a la HDET es la existencia de trabajos que han explorado el papel de los receptores D<sub>1</sub>, cuya participación en la estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos no ha podido ser rechazada (Cheung *et al.*, 2006; Frederick y Allen, 1996); lo que pone en duda el papel principal de los receptores D<sub>2</sub> propuesto en la HDET. La veracidad de la HDET también se pone en duda por la gran cantidad de trabajos que han encontrado efectos sobre este proceso a partir de manipulaciones que no afectan de forma directa al sistema dopaminérgico. Se ha demostrado, por ejemplo, que la administración de agonistas cannabinoides puede desplazar las curvas a la izquierda, mientras que antagonistas del mismo tipo las desplazan a la derecha, también afectando la sensibilidad al tiempo en algunos casos (Crystal, Maxwell y Hohmann, 2003; Han y Robinson, 2000, 2001) y sugiriendo la participación del sistema endocanabinoide en la estimación del tiempo. De igual forma, el sistema serotoninérgico, en particular el receptor



5HT<sub>2A</sub>, ha sido propuesto como fundamental para la estimación del tiempo debido a que la administración de agonistas a este receptor acelera al reloj interno mientras que los antagonistas decrementan la velocidad del mismo (Body *et al.*, 2006; Body *et al.*, 2003).

También existe evidencia de la participación del sistema colinérgico, aunque se ha argumentado que este puede más bien estar involucrado en la memoria de intervalos de tiempo y no tanto en la regulación de la velocidad del hipotético reloj (Meck, 1996; Meck y Church, 1987; Santi y Weise, 1995).

A pesar de lo expuesto en esta sección, la HDET es considerada como la explicación más aceptada con respecto a las bases farmacológicas que subyacen a la estimación del tiempo y en particular a la velocidad del reloj interno. Es evidente que hace falta seguir investigando la participación del sistema dopaminérgico en este proceso para confirmar o rechazar la veracidad de esta hipótesis.

**Tabla 1.**

| Droga           | Actividad y selectividad | Dosis (mg/kg) | Vía | Tiempo de admin. (min) | Especie | Duraciones entrenamiento (seg) | Duración intermedia            | Estímulo          | PB | FW, pendiente o exactitud | D-R | Referencias y notas                                |
|-----------------|--------------------------|---------------|-----|------------------------|---------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|----|---------------------------|-----|----------------------------------------------------|
| d-anfetamina    | Agonista indirecto DA    | 2.0           | im  | 10                     | Pichón  | 2-8                            | No, demoras de 0, 1, 3 y 9 seg | Color-orientación | =  | ↓exactitud                | -   | (Santi <i>et al.</i> , 1995)                       |
| d-anfetamina    | Agonista indirecto DA    | 0.2, 0.4, 0.8 | ip  | 10                     | Rata    | 2-8                            | 5, espaciadas log              | Luz               | =  | ↑FW                       | NS  | (Chiang <i>et al.</i> , 2000b)                     |
| d-anfetamina    | Agonista indirecto DA    | 0.75-3.0      | im  | 20                     | Pichón  | 2-8                            | 4, espaciadas log              | Luz/color         | =  | ↓Pendiente                | NS  | (McClure <i>et al.</i> , 2005)                     |
| meta-anfetamina | Agonista indirecto DA    | 1.5           | sc  | 0                      | Rata    | 1-4, 2-8, 4-16                 | 5 c/u espaciada log            | Ruido blanco      | ⇐  | =FW                       | -   | (Maricq <i>et al.</i> , 1981)                      |
| meta-anfetamina | Agonista indirecto DA    | 1.0           | sc  | 15                     | Rata    | 2.5-6.3                        | 7, espaciada log               | Ruido blanco      | ⇐  | ↑FW                       | -   | (Maricq y Church, 1983)                            |
| meta-anfetamina | Agonista indirecto DA    | 1.5           | ip  | 20                     | Rata    | 2-8                            | 5, espaciadas log              | Ruido blanco      | ⇒* | =FW                       | -   | (Meck, 1983) *Trained con droga, prueba con salina |
| meta-anfetamina | Agonista indirecto DA    | 1.5           | ip  | 15                     | Rata    | 2-8*                           | 4, 6                           | Ruido blanco      | ⇐  | =FW                       | -   | (Meck y Church, 1983) *prueba de tiempo y número   |
| meta-anfetamina | Agonista indirecto DA    | 1.5           | ip  | 20                     | Rata    | 2-12                           | No, demoras de 0, 1, 3 y 9 seg | Luz o tono        | =  | ↓exactitud                | -   | (Santi <i>et al.</i> , 1995)                       |

|                 |                       |                     |    |         |      |              |                         |              |                |                          |                  |                                                                   |
|-----------------|-----------------------|---------------------|----|---------|------|--------------|-------------------------|--------------|----------------|--------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------|
| meta-anfetamina | Agonista indirecto DA | 0.5                 | sc | 20-100  | Rata | 2.52-12.70   | 6, espaciado log        | tono         | =, Rs afectada | ↓ pendiente              | -                | (Cevik, 2003)                                                     |
| meta-anfetamina | Agonista indirecto DA | 0.5                 | sc | 100-180 | Rata | 2.52-12.70   | 6, espaciado log        | tono         | ←              | = pendiente              | -                | (Cevik, 2003)                                                     |
| Quinpirola      | Agonista D2 LIKE      | 0.08                | ip | 30      | Rata | 2-8          | 5, espaciado log        | oscuridad    | =              | ↑FW<br>↓exactitud        | -                | (Stanford y Santi, 1998)                                          |
| Quinpirola      | Agonista D2 LIKE      | 0.04                | ip | 30      | Rata | 2-8          | 5, espaciado log        | oscuridad    | =*             | =FW                      | -                | (Stanford y Santi, 1998) *entrenado con droga probado con salina. |
| Quinpirola      | Agonista D2 LIKE      | 0.08                | ip | 20      | Rata | 2-8 y número | 4, espaciado aritmético | tono         | ⇒              | ↓ pendiente              | -                | (Santi, Coppa, y Ross, 2001)                                      |
| Quinpirola      | Agonista D2 LIKE      | 0.02, 0.04, 0.06,   | ip | 20      | Rata | 2-8 y número | 4, espaciado aritmético | tono         | ⇒              | ↓ pendiente              | Si               | (Santi <i>et al.</i> , 2001)                                      |
| Quinpirola      | Agonista D2 LIKE      | 0.0125, 0.05, 0.075 | ip | 10      | Rata | 3-9          | Sin demoras             | luz          | ↓ Rs a largo * | ↓ pendiente              | Sí, en exactitud | (Harper, Bizo, y Peters, 2006)<br>*equivalente a ⇒ BP             |
| Cocaína         | Agonista indirecto DA | 15                  | ip | 20      | Rata | 2-8          | 5, espaciado log        | Ruido blanco | ←              | = FW                     | -                | (Cheng, MacDonald, y Meck, 2006)                                  |
| Amineptina      | Agonista indirecto DA | 10, 20              | ip | 20      | Rata | no           | no                      | tono         | NR             | Sin cambio en exactitud. | no               | (Lejeune <i>et al.</i> , 1995)                                    |
| Haloperidol     | Antagonista D2LIKE    | 0.12                | sc | 75      | Rata | 2-8          | 5, espaciado log        | Ruido blanco | ⇒              | ↑FW                      | -                | (Maricq y Church, 1983)                                           |

|               |                                          |                     |    |     |      |           |                  |              |               |             |                  |                                                           |
|---------------|------------------------------------------|---------------------|----|-----|------|-----------|------------------|--------------|---------------|-------------|------------------|-----------------------------------------------------------|
| Haloperidol   | Antagonista D2LIKE                       | 0.12 mg/kg          | ip | 20  | Rata | 2-8       | 5, espaciado log | Ruido blanco | ⇐*            | =FW         | -                | (Meck, 1983)<br>*entrenado con droga, probado con salina. |
| Haloperidol   | Antagonista D2LIKE                       | 0.025               | ip | 15  | Rata | 2-8, 4-16 | 5, espaciado log | Ruido blanco | ⇒             | ↑FW         | NR               | (Meck, 1986)                                              |
| Clorpromazine | Antagonista D2LIKE                       | 0.025               | ip | 15  | Rata | 2-8, 4-16 | 5, espaciado log | Ruido blanco | ⇒             | ↑FW         | NR               | (Meck, 1986)                                              |
| Eticloprida   | Antagonista D2LIKE                       | 0.0125, 0.05, 0.075 | ip | 10  | Rata | 3 – 9     | No, demoras      | Luz          | ↓ Rs a largo* | ↓ exactitud | Sí, en exactitud | (Harper <i>et al.</i> , 2006)<br>*equivalente a ⇒ BP      |
| Pimozida      | Antagonista D2LIKE                       | 0.025               | ip | 60  | Rata | 2-8, 4-16 | 5, espaciado log | Ruido blanco | ⇒             | ↑FW         | NR               | (Meck, 1986)                                              |
| Promazina     | Antagonista D2LIKE<br>Antagonista 5-HT1A | 0.025<br>>          | ip | 15  | Rata | 2-8, 4-16 | 5, espaciado log | Ruido blanco | ⇒             | ↑FW         | NR               | (Meck, 1986)                                              |
| Spiroperidol  | Antagonista D2LIKE<br>Antagonista 5-HT2A | 0.025<br>>          | ip | 180 | Rata | 2-8, 4-16 | 5, espaciado log | Ruido blanco | ⇒             | ↑FW         | NR               | (Meck, 1986)                                              |

Tabla 1: Se resumen algunos trabajos que emplearon diferentes agonistas o antagonistas dopaminérgicos con el procedimiento de Bisección Temporal. Note la diversidad en la metodología y en los resultados obtenidos. Los trabajos marcados con verde concuerdan con HDET mientras que los amarillos la ponen en duda. PB: Punto de Bisección; FW: fracción de Weber; D-R: dosis-respuesta; Rs: respuesta; ↓: decremento; ⇒: desplazamiento a la derecha; ⇐: desplazamiento a la izquierda; ↑: aumento; NR: no reportado; =: no hay cambio; -: no aplica.

## **Capítulo 4: Justificación, Objetivos e Hipótesis.**

### **4.1. Justificación.**

La enorme cantidad de datos contradictorios con respecto a la veracidad de la HDET, y la dificultad al aclararlos hace necesaria la adopción de nuevas estrategias para evaluar la autenticidad de la hipótesis. Así mismo los avances recientes en la farmacología, tanto en los descubrimientos de los mecanismos de acción de algunas sustancias como en la síntesis de nuevas drogas, permite que el estudio del sistema dopaminérgico y de los procesos relacionados con el mismo se pueda realizar de una forma mucho más detallada pudiendo distinguir entre sus componentes presinápticos, postinápticos, y sus posibles interacciones con otros sistemas de neurotransmisión. Si bien se han aprovechado estas nuevas herramientas para estudiar la participación de los diferentes receptores dopaminérgicos en la estimación del tiempo de segundos a minutos, los efectos de la estimulación de los autorreceptores dopaminérgicos no han sido aún estudiados. Esto último resulta relevante no solo por la información que se podría obtener del funcionamiento del sistema, sino que además permitiría aportar evidencia importante en contra o en favor de la HDET.

### **4.2. Objetivo General.**

Comparar conductualmente los efectos de la estimulación de receptores dopaminérgicos pre y postinápticos sobre la estimación retrospectiva del tiempo y contrastar dichos hallazgos con lo propuesto por la HDET.

#### **4.3. Objetivos Particulares.**

1. Explorar los efectos de la estimulación de autorreceptores  $D_2$  en la estimación retrospectiva del tiempo en el rango de segundos a minutos.
2. Explorar los efectos de la estimulación de receptores  $D_2$  postsinápticos en la estimación retrospectiva del tiempo en el rango de segundos a minutos.
3. Explorar los efectos de la estimulación de autorreceptores  $D_3$  en la estimación retrospectiva del tiempo en el rango de segundos a minutos.
4. Explorar los efectos de la estimulación de receptores  $D_3$  postsinápticos en la estimación retrospectiva del tiempo en el rango de segundos a minutos.

#### **4.4. Hipótesis General.**

Si la HDET es correcta, entonces al administrar agonistas dopaminérgicos de receptores  $D_2$ LIKE en dosis que tengan efectos postsinápticos el reloj interno deberá acelerarse; mientras que la administración de dosis con efectos presinápticos decrementaría la cantidad de dopamina, por lo que el reloj deberá desacelerarse.

#### **4.5. Hipótesis Particulares.**

1. La administración de dosis bajas del agonista  $D_2$  Quinpirola aumentará los Puntos de Bisección, desplazando las curvas a la derecha; debido a que la estimulación de autorreceptores  $D_2$  producida por el fármaco decrementará los niveles de DA.
2. La administración de dosis altas del agonista  $D_2$  Quinpirola disminuirá los Puntos de Bisección, desplazando las curvas a la izquierda; debido a la estimulación de receptores  $D_2$  postsinápticos producida por el fármaco.

3. La administración de dosis bajas del agonista  $D_3/D_2$  7-OH-DPAT aumentará los Puntos de Bisección, desplazando las curvas a la derecha; debido a que la estimulación de autorreceptores  $D_3$  producida por el fármaco decrementará los niveles de DA.
4. La administración de dosis altas del agonista  $D_3/D_2$  7-OH-DPAT disminuirá los Puntos de Bisección, desplazando las curvas a la izquierda; debido a la estimulación de receptores  $D_3/D_2$  postsinápticos producida por el fármaco.

## **Capítulo 5: Método.**

### **5.1. Sujetos.**

Ratas macho de la cepa Wistar de aproximadamente 250-300g a su llegada al laboratorio. Las ratas fueron obtenidas del bioterio de la Facultad de Psicología de la UNAM, se les pesó durante una semana y posteriormente se les privó de alimento para mantenerlas al 85% de su peso. El acceso a agua fue libre y fueron mantenidas en jaulas individuales con un ciclo luz-oscuridad 12-12.

### **5.2. Aparatos y Materiales.**

Se utilizaron 6 cajas de condicionamiento operante idénticas de 28 x 22 x 28 cm, cada una con un panel con 2 palancas retráctiles (Lafayette Instruments, USA), a 8 cm de distancia del piso de barrotes de la caja y 2.5 cm de la pared adyacente. Cada caja contó con un dispensador de líquidos (Lafayette Instruments, USA) cuya salida estaba dirigida a un comedero de 5 cm de diámetro ubicado entre las palancas; así como con dos luces colocadas a 7cm de altura de cada palanca, un buzzer conectado a una bocina posicionada

1. La administración de dosis bajas del agonista  $D_3/D_2$  7-OH-DPAT aumentará los Puntos de Bisección, desplazando las curvas a la derecha; debido a que la estimulación de autorreceptores  $D_3$  producida por el fármaco decrementará los niveles de DA.
2. La administración de dosis altas del agonista  $D_3/D_2$  7-OH-DPAT disminuirá los Puntos de Bisección, desplazando las curvas a la izquierda; debido a la estimulación de receptores  $D_3/D_2$  postsinápticos producida por el fármaco.

## **Capítulo 5: Método.**

### **5.1. Sujetos.**

Ratas macho de la cepa Wistar de aproximadamente 250-300g a su llegada al laboratorio. Las ratas fueron obtenidas del bioterio de la Facultad de Psicología de la UNAM, se les pesó durante una semana y posteriormente se les privó de alimento para mantenerlas al 85% de su peso. El acceso a agua fue libre y fueron mantenidas en jaulas individuales con un ciclo luz-oscuridad 12-12.

### **5.2. Aparatos y Materiales.**

Se utilizaron 6 cajas de condicionamiento operante idénticas de 28 x 22 x 28 cm, cada una con un panel con 2 palancas retráctiles (Lafayette Instruments, USA), a 8 cm de distancia del piso de barrotes de la caja y 2.5 cm de la pared adyacente. Cada caja contó con un dispensador de líquidos (Lafayette Instruments, USA) cuya salida estaba dirigida a un comedero de 5 cm de diámetro ubicado entre las palancas; así como con dos luces colocadas a 7cm de altura de cada palanca, un buzzer conectado a una bocina posicionada



en la parte superior de la caja y una luz general. Cada caja se colocó en compartimientos sonoamortiguados con un ventilador y ruido blanco. La presentación de estímulos y el registro de respuestas fueron controlados por una interfase Med-PC (Med associates inc. Georia Vermont) y una computadora 486 con MS-DOS.

### **5.3. Procedimiento.**

Para controlar efectos debidos a la edad de los animales y a la exposición crónica a la droga, se realizaron 4 experimentos con 10 ratas en cada uno (ver tabla 2). Todos los experimentos constaron de tres etapas:

*Etapas 1: Moldeamiento:* Cada grupo de 10 animales fue entrenado a presionar los operandos para obtener aproximadamente 0.5ml de sucrosa a 0.8M como reforzador en el comedero. Este moldeamiento se llevó a cabo por medio del método de aproximaciones sucesivas, con un programa de razón fija 1. Una vez que los animales aprendieron a presionar ambos operandos, y a consumir el reforzador en el comedero, pasaron a la etapa 2.

*Etapas 2: Entrenamiento en el procedimiento de Bisección Temporal:* Las ratas fueron entrenadas a emitir una respuesta diferenciada; es decir, a presionar una de las palancas si las luces se prendían durante 2 segundos (estímulo corto) y la opuesta si se prendían durante 8 (estímulo largo). La palanca correspondiente a cada duración fue contrabalanceada en cada experimento, de tal forma que la mitad de los animales debía presionar la palanca derecha después de un estímulo largo, y la otra mitad la izquierda tras este mismo estímulo. Una respuesta correcta produjo la entrega del reforzador, y tras un periodo entre ensayo variable (de 5, 10, 15 o 20 segundos) se presentó nuevamente un

estímulo de 2 u 8 segundos; tras una respuesta incorrecta no se entregó reforzador y se inició inmediatamente el periodo entre ensayo. Este entrenamiento se mantuvo hasta que la rata alcanzó el criterio mínimo de 80% de respuestas correctas en cada palanca, y mantuvo dicha ejecución durante 5 sesiones consecutivas. Las ratas que no alcanzaron este criterio fueron excluidas del experimento.

*Etapas 3: Prueba de Bisección Temporal.* Una vez que el criterio de 80% de respuestas correctas en ambas palancas fue alcanzado, comenzaron las sesiones de prueba. En primer lugar las ratas fueron expuestas a cinco sesiones con estímulos de duraciones intermedias (2.5, 3.2, 4, 5, 6.4 segundos), tras las cuales se omitió el reforzador, la respuesta fue registrada y se obtuvo el Punto de Bisección y la Fracción de Weber.

Posteriormente, las ratas recibieron una inyección de alguna de las dosis de la droga correspondiente (ver tabla 2) o vehículo i.p, treinta minutos antes del inicio de la sesión; así mismo, el animal fue expuesto a estímulos de duraciones intermedias (2.5, 3.2, 4, 5, 6.4 segundos) después de las cuales se le dio la oportunidad de responder en cualquiera de las dos palancas y se registró su ejecución (elección de palanca asociada a “corto” o “largo”). Tras la presentación de estímulos con duración intermedia se omitió la entrega del reforzador. Las duraciones intermedias fueron intercaladas aleatoriamente con las duraciones de entrenamiento (2 y 8 segundos), después de las cuales hubo reforzamiento siempre y cuando la respuesta emitida fuera la correcta.

|                               | <b>Fármaco.<br/>(actividad y afinidad).</b>             | <b>Dosis.</b>                        |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Experimento 1<br/>N=10</b> | Quinpirola<br>(agonista D <sub>2</sub> )                | 0.01, 0.03, 0.1 mg/kg                |
| <b>Experimento 2<br/>N=10</b> | Quinpirola<br>(agonista D <sub>2</sub> )                | 0.1, 0.3, 1.0 mg/kg                  |
| <b>Experimento 3<br/>N=10</b> | 7-OH-DPAT<br>(agonista D <sub>3</sub> /D <sub>2</sub> ) | 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 y 1.0<br>mg/kg. |
| <b>Experimento 4<br/>N=10</b> | 7-OH-DPAT<br>(agonista D <sub>3</sub> /D <sub>2</sub> ) | 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg.                 |

Tabla 2: Se realizaron 4 experimentos. Se resume el número de sujetos, la droga (con su afinidad y su actividad) y la dosis correspondiente a cada uno.

Las sesiones en las que se administró la droga fueron intercaladas por sesiones en las que se inyectó el vehículo y sesiones de entrenamiento, el orden y la distribución de las mismas se determinó de forma pseudoaleatoria de tal forma que no se presentaron más de dos sesiones de droga de forma consecutiva, esto con el fin de evitar un reajuste del reloj. Cada rata recibió 5 administraciones de cada una de las dosis correspondientes (ver tabla 2). En el caso de que en las sesiones de entrenamiento la rata ejecutara fuera del criterio establecido (80% de respuestas correctas en cada palanca), la siguiente sesión también fue de entrenamiento hasta que dicha ejecución se vio reestablecida, no obstante esto prácticamente no sucedió.

Los animales de todos los experimentos fueron sometidos a exactamente las mismas condiciones, salvo por la droga y la dosis administrada. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999: “Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio”.

#### 5.4. Fármacos.

El agonista selectivo a receptores D<sub>2</sub>, hidrocloreto de quinpirola (*Tocris Bioscience* Ellisville, Missouri, EUA) o el agonista D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> hidrobromato de 7-OH-DPAT (*Tocris Bioscience* Ellisville, Missouri, EUA) fueron diluidos en solución salina al 0.9% como vehículo, hasta lograr la dosis deseada para cada experimento (ver Tabla 2). Todas las dosis fueron administradas en un volumen de 1.0 ml/kg intraperitonealmente, treinta minutos antes en el caso de la 7-OH-DPAT y veinte minutos antes en el caso de la quinpirola de acuerdo con los trabajos previos de Zuch *et al.*, (2001) y Santi *et al.*, (2001), respectivamente.

#### 5.5 Análisis de datos.

Por cada rata de cada experimento se obtuvo la Fracción de Weber y el Punto de Bisección para cada una de las dosis, por medio del ajuste de la función:  $f = \frac{a}{1 + (x/b)^c}$ , en donde **a** es igual al máximo de respuestas posibles, **b** corresponde al punto de bisección y **c** al limen. Dicha función se aplicó al promedio de las cinco administraciones de cada dosis. Los valores de los indicadores obtenidos para cada dosis en cada experimento fueron comparados con un ANOVA de medidas repetidas. Así mismo, se comparó el número de errores cometidos tras la presentación de los estímulos de 2 y 8 segundos bajo el efecto de cada dosis de cada experimento con un ANOVA de 2 vías, teniendo como factores la duración del estímulo (2 u 8) y la dosis administrada; el método Holm-Sidak fue utilizado como prueba *post hoc*. Finalmente se analizaron las latencias para las respuestas correctas e incorrectas tras la presentación de los estímulos de 2 y 8 segundos, bajo el efecto de cada dosis para cada uno de los experimentos; esto se

realizó con un ANOVA de 3 vías teniendo como factores la duración del estímulo (2 u 8), el tipo de respuesta (correcta o incorrecta) y la dosis administrada; el análisis *post hoc* se llevó a cabo con el método Holm-Sidak. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo por medio del paquete estadístico SigmaStat 3.1.

## **Capítulo 6: Resultados.**

En el experimento 2 y en el 4 la muerte experimental y la incapacidad de algunas ratas de alcanzar el criterio mínimo de 80% de respuestas correctas redujo la N a 8. En el experimento 1 y en el 3 la N se mantuvo en 10.

En condiciones control la diferencia entre la ejecución de los sujetos de cada grupo no fue estadísticamente significativa, como se demostró al comparar los Puntos de Bisección [ $F_{(3,32)} = 1.663$ ,  $P > 0.05$ ] y las Fracciones de Weber [ $F_{(3,32)} = .895$ ,  $P > 0.05$ ] con un ANOVA de una vía. Así mismo se realizó una prueba T entre los Puntos de Bisección de la dosis de 0.1 mg/kg de quinpirola del experimento 1 y la misma dosis del experimento 2 [ $t = -0.711$ ,  $p > 0.05$ ], del mismo modo se compararon las fracciones de Weber de ambos grupos con esa dosis [ $t = -0.785$ ,  $p > 0.05$ ]; al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas los datos de ambos experimentos fueron considerados en conjunto. De igual forma, se realizó un ANOVA de una vía entre las dosis de 0.3 y 1.0 de los experimentos 3 y 4, al no existir diferencias significativas en los Puntos de Bisección [ $F_{(3,32)} = 0.793$ ,  $p > 0.05$ ] y la Fracción de Weber [ $F_{(3,32)} = 0.676$ ,  $p > 0.05$ ] los datos se analizaron en conjunto.

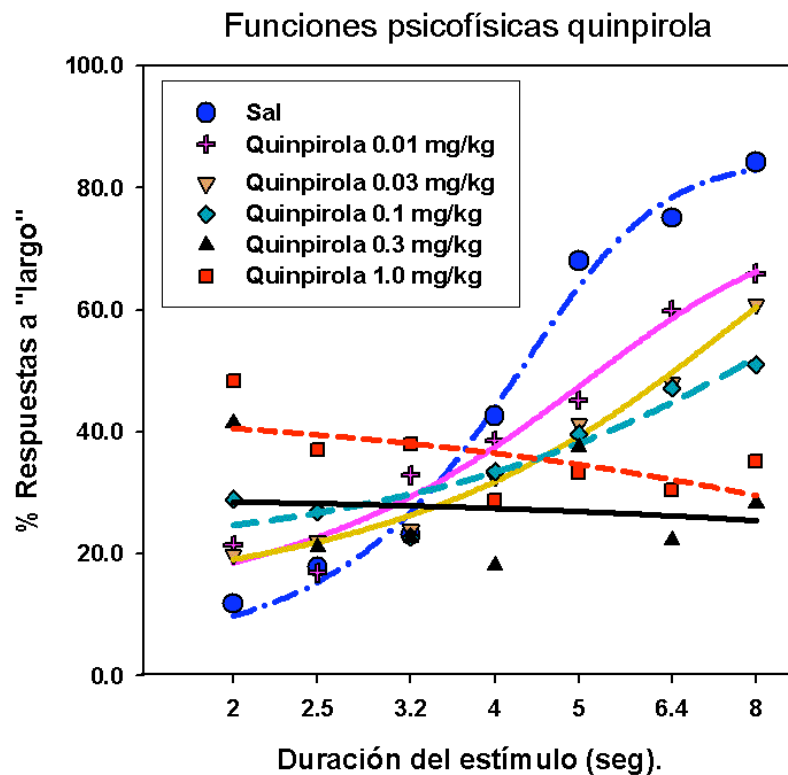
Se consideró que la prueba estadística más apropiada para el análisis de los errores y de las latencias fue un ANOVA de 2 y de 3 vías respectivamente. Debido a que dichos estadísticos no son aplicables con Ns diferentes se optó por no integrar los errores ni las

latencias para ser analizados en conjunto, ya que esto habría aumentado la N de las dosis que los experimentos “1 y 2” y “3 y 4” tienen en común.

### 6.1. Efecto de diferentes dosis de quinpirola sobre la estimación del tiempo:

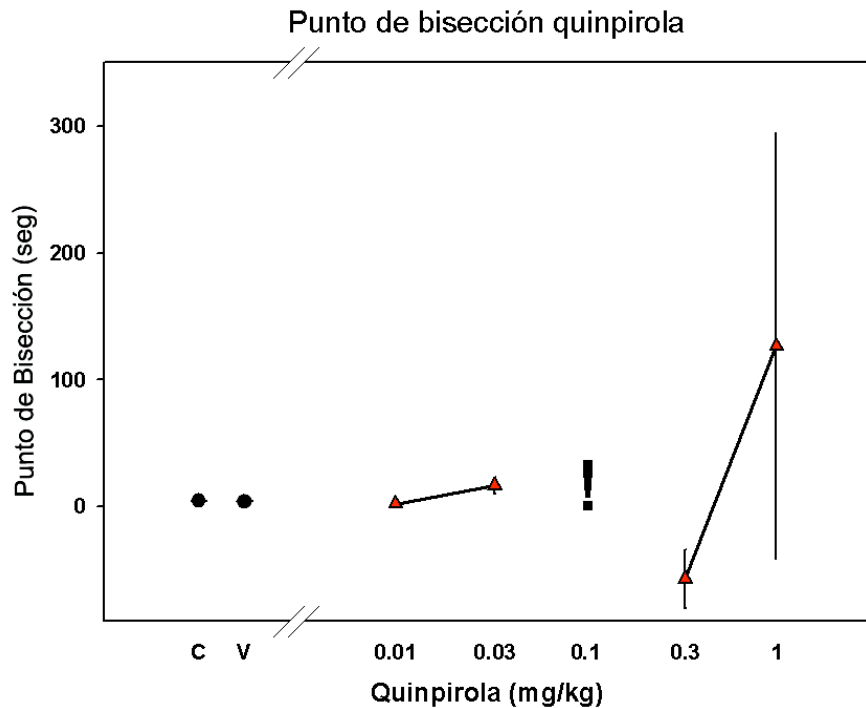
#### Experimentos 1 y 2.

Las curvas psicofísicas mostraron que el porcentaje de respuestas al operando apareado con el estímulo “largo” aumentó conforme la duración presentada fue mayor en el rango de dosis de 0.01-0.1 mg/kg. Así mismo, se apreciaron aplanamientos de forma dosis dependiente (ver gráfica 1), siendo extremos con la dosis de 0.3 y 1.0 mg/kg.



Gráfica 1: Funciones psicofísicas correspondientes a la ejecución tras la administración de 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg de quinpirola, ó solución salina al 0.9%, obtenidas a partir de la ecuación  $f=(a/(1+(x/b)^c))$ . Note la relación entre la duración del estímulo (eje x) y el porcentaje de respuestas a “largo” (eje y), así como el aplanamiento de las curvas con respecto a la ejecución con salina para cada una de las dosis.

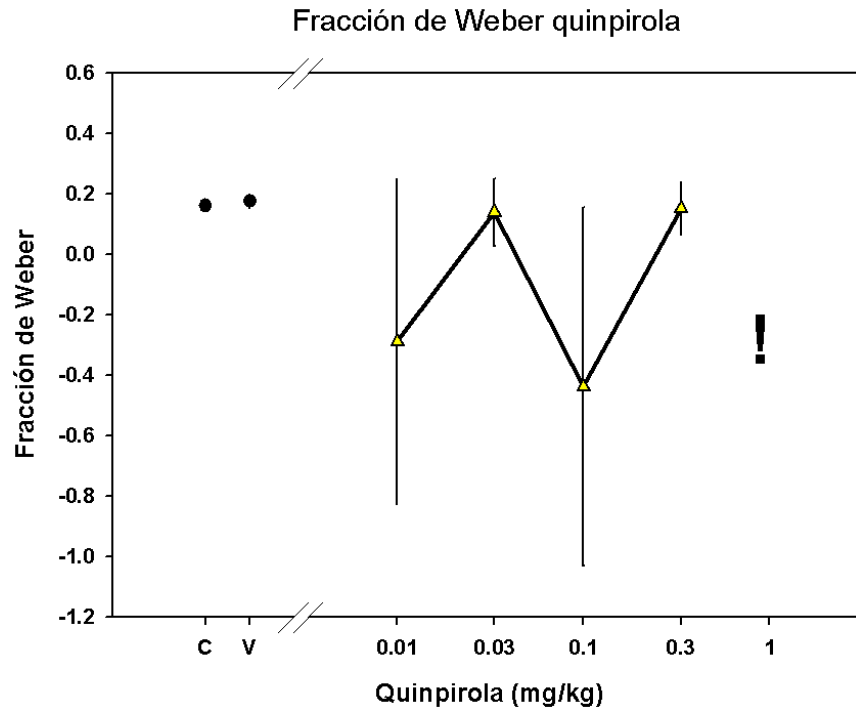
Los desplazamientos de las curvas no fueron significativos, ya que la comparación de los Puntos de Bisección con el ANOVA de medidas repetidas no alcanzó significancia estadística [ $F(6,64)=0.803$ ,  $P>0.05$ ], debido al aumento de la variabilidad de este indicador. Dicho efecto fue extremo con las dosis de 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg, cuyo valor del Punto de Bisección fue obtenido a partir de la extrapolación de la función correspondiente, por lo que se trata de valores teóricos aproximados que deben ser tomados con reserva.



Gráfica 2: Puntos de Bisección (eje y) obtenidos bajo condiciones control (C), tras una inyección de solución salina al 0.09% (V), ó después de 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg de quinpirola (eje x). Las figuras geométricas indican la media mientras que las líneas verticales indican el error estándar. !: Debido a que la dosis de 0.1 mg/kg produjo mucha variabilidad y aumentó los puntos de bisección de varios animales, su inclusión en la gráfica habría afectado la apreciación de los otros datos, por lo que se optó por omitirla de esta figura (no así del análisis).

A pesar del aplanamiento dosis dependiente previamente mencionado, la Fracción de Weber no presentó cambios estadísticamente significativos [ $F(6,64)=0.706$ ,  $P>0.05$ ], debido a la alta variabilidad producida por la droga. Los valores correspondientes a la

dosis de 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg presentan más variabilidad que las dosis de 0.03 mg/kg y 0.3 mg/kg. No obstante, los indicadores de las dosis de 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg y 1.0 mg/kg deben de tomarse con reserva debido a que fueron obtenidos del valor de los Puntos de Bisección extrapolado, que se mencionó en el párrafo anterior (ver gráfica 3).

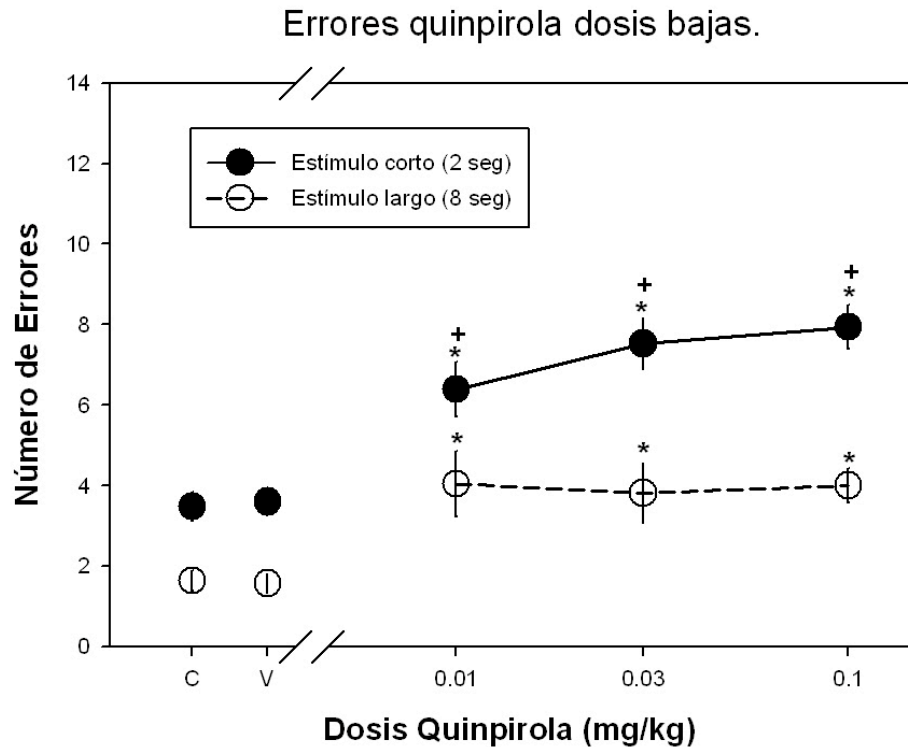


Gráfica 3: Las figuras geométricas representan la media de la Fracción de Weber (eje y) y las líneas verticales el error estándar correspondiente a la ejecución del animal en condiciones control (C), tras la inyección de salina al 0.9% (V), ó después de recibir 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg de quinpirola (eje x). !: Debido a que la dosis de 1.0 mg/kg produjo mucha variabilidad y el aplanamiento extremo de la función psicofísica, su inclusión en la gráfica habría afectado la apreciación de los otros datos, por lo que se optó por omitirla de esta figura (no así del análisis).

Al comparar los errores cometidos en el experimento 1 con el ANOVA de dos vías se encontraron diferencias significativas en el factor dosis [ $F_{(4,482)}=20.120$ ,  $P<0.001$ ] y en el factor duración [ $F_{(1,482)}=66.804$ ,  $P<0.001$ ], la interacción de ambos factores no resultó significativa [ $F_{(4,482)}=1.695$ ,  $P>0.05$ ]. La prueba *post hoc* del factor dosis mostró



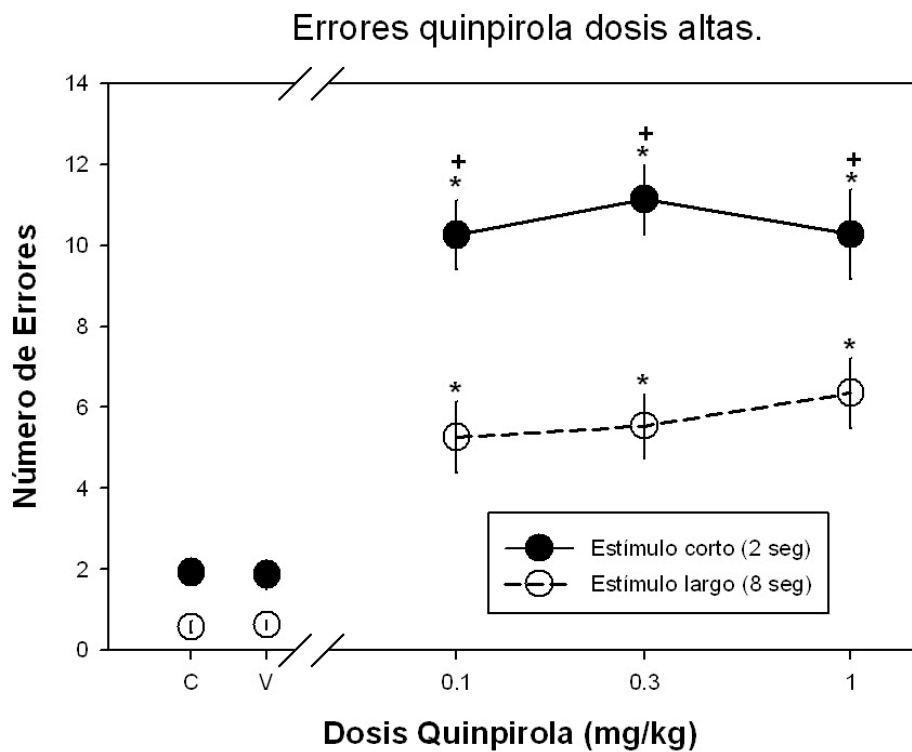
diferencias significativas entre las diferentes dosis y sus respectivos controles ( $P<0.05$ ), pero no entre cada una de las dosis ( $P<0.05$ ) (ver gráfica 4). La diferencia encontrada en el factor duración se debió a que los animales cometieron más errores cuando fueron presentados con la duración corta que cuando fueron presentados con la duración larga ( $P<0.05$ ) (ver gráfica 4).



Gráfica 4: Se muestran los errores cometidos tras la presentación del estímulo corto (2 segundos) y el estímulo largo (8 segundos) bajo los efectos de diferentes dosis de quinpirola en la condición control (C), tras la administración de vehículo (V) y bajo los efectos de 0.01, 0.03 o 0.1 mg/kg de quinpirola. Los círculos indican la media mientras que las líneas verticales representan los errores estándar. Note como los sujetos cometen más errores tras la presentación del estímulo corto, y bajo los efectos del fármaco. +:  $P<0.05$  con respecto a la duración larga bajo la misma dosis; \*:  $P<0.05$  con respecto a la ejecución ante la misma duración en condiciones control.

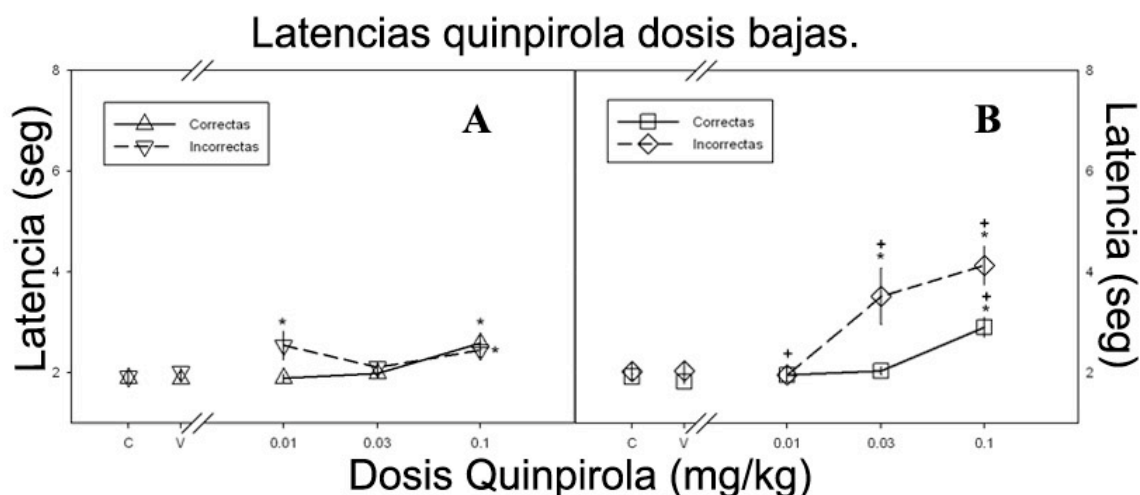
Al comparar los errores del experimento 2 con el ANOVA de dos vías se encontraron efectos de la dosis [ $F_{(4,386)}=56.223$ ,  $P<0.001$ ], así como de la duración [ $F_{(1,386)}=56.220$ ,  $P<0.001$ ]. La interacción de ambos factores también resultó estadísticamente significativa

[ $F_{(4,386)}=4.032$ ,  $P=0.003$ ], lo que puede deberse a una tendencia de los errores al estímulo largo a aumentar conforme se incrementó la dosis, así como a los efectos más marcados observados para la duración corta; no obstante, en ambas duraciones le prueba *post hoc* solo mostró diferencias con respecto a sus respectivos controles y no en las dosis entre sí (ver gráfica 5). Los efectos de la quinpirola en el rango de dosis de 0.1 a 1.0 mg/kg dependen de la dosis administrada, así como de la duración del estímulo presentado.



Gráfica 5: Se muestra el número de errores cometidos tras la presentación del estímulo corto (2 segundos) y el estímulo largo (8 segundos), en la condición control (C), tras la administración de salina (V) y bajo los efectos de 0.1, 0.3 o 1.0 mg/kg de quinpirola. Las círculos indican la media mientras que las líneas verticales representan los errores estándar. Note que se presentan más errores cuando el estímulo presentado fue corto, así como el incremento en los mismos cuando se administró la droga. Los errores al estímulo corto fueron mayores, mientras que los del largo mostraron una tendencia a aumentar conforme se incremento la dosis. +:  $P<0.05$  con respecto al estímulo largo bajo la misma dosis. \*:  $P<0.05$  con respecto a la ejecución ante la misma duración en condiciones control.

El análisis de las latencias del experimento 1 con el ANOVA de tres vías indicó la existencia de diferencias estadísticamente significativas en el factor dosis [ $F_{(4,897)}=25.157$ ,  $P<0.001$ ], en el de duración [ $F_{(1,897)}=13.690$ ,  $P<0.001$ ] y en el de tipo de respuesta (correcta o incorrecta) [ $F_{(1,897)}=20.958$ ,  $P<0.001$ ]. Así mismo, la interacción de los tres factores resultó estadísticamente significativa [ $F_{(4,897)}=5.619$ ,  $P<0.001$ ]. Por medio del análisis *post hoc* se pudo constatar que las latencias de las respuestas incorrectas ante el estímulo corto con la dosis de 0.01 mg/kg aumentaron significativamente con respecto a la condición control ( $P<0.05$ ), efecto que no fue observado en ninguno de los otros casos (ver gráfica 6 A). Además, tanto las latencias de las respuestas correctas como de las incorrectas tras el estímulo corto (2 segundos) aumentaron con respecto a la condición control bajo el efecto de 0.1 mg/kg de quinpirola (ver gráfica 6 A). Las respuestas incorrectas tras el estímulo largo (8 segundos) mostraron diferencias con respecto al control bajo los efectos de 0.03 y 0.1 mg/kg de quinpirola, mientras que el aumento en las latencias de las respuestas correctas para ese mismo estímulo solo resultó significativo con la dosis de 0.1mg/kg (ver gráfica 6 B). Además las latencias tras el estímulo largo bajo los efectos de la droga fueron mayores que sus contrapartes del estímulo corto con las dosis de 0.03 mg/kg y 0.1 mg/kg en el caso de las incorrectas, y de 0.1 mg/kg en el caso de las correctas.

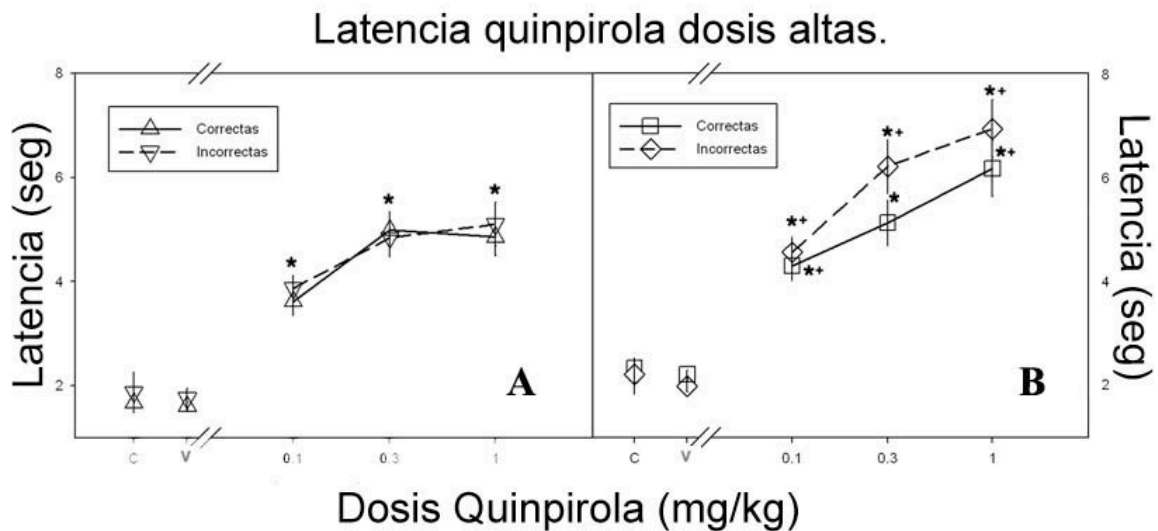


Gráfica 6: **A:** Latencias tras la presentación del estímulo corto (2 segundos) para las respuestas correctas y las incorrectas bajo condiciones control (C) tras la inyección de salina (V) o tras la administración de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg de quinpirola. Los triángulos indican la media mientras que las líneas verticales representan los errores estándar. **B:** Latencias tras la presentación del estímulo largo (8 segundos) para las respuestas correctas y las incorrectas bajo condiciones control (C) tras la inyección de salina (V) o tras la administración de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg de quinpirola. Los cuadrados indican la media y las líneas verticales representan el error estándar. \*:  $P < 0.05$  con respecto a la ejecución ante la misma duración en condiciones control. +:  $P < 0.05$  con respecto al valor correspondiente del estímulo corto.

En general se puede afirmar que las latencias más altas se presentaron bajo los efectos de la droga en las respuestas incorrectas. La significancia de la interacción duración x dosis x tipo de respuesta previamente mencionada se debió al efecto de la dosis de 0.01 mg/kg sobre las latencias de las respuestas incorrectas ante el estímulo corto, así como al mayor efecto y mayor pendiente mostrada por las curvas de la duración larga ante la presencia de la droga. En resumen: los efectos de la quinpirola sobre la latencia en el rango de dosis del experimento 1 (0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg) dependen de la dosis administrada, la duración del estímulo y el tipo de respuesta por emitir (correcta o incorrecta).

El ANOVA de tres vías para las latencias del experimento 2 mostró efectos significativos de dosis [ $F_{(4,678)}=94.536$ ,  $P < .001$ ], pero no de duración [ $F_{(1,678)}=2.745$ ,  $P > 0.05$ ] ni de tipo de respuesta [ $F_{(1,678)}=3.456$ ,  $P > 0.05$ ]. La interacción dosis x duración resultó

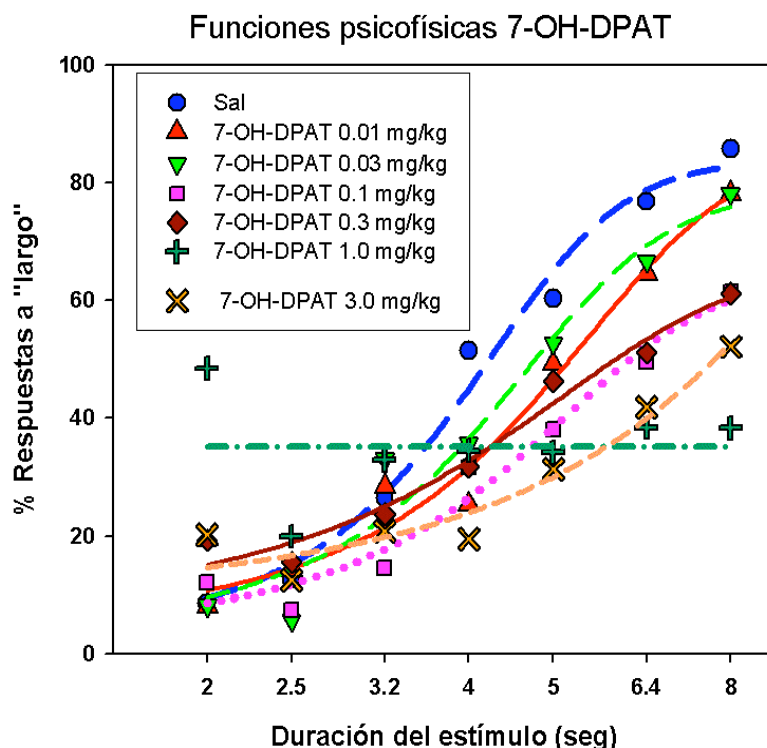
estadísticamente significativa [ $F_{(4,678)}=3.119$ ,  $P<0.05$ ]. El análisis *post hoc* mostró diferencias significativas entre cada una de las dosis con respecto al control para ambas duraciones ( $P<0.05$ ), dicho efecto resultó más marcado en la duración larga que en la duración corta (ver gráfica 7), pues se registraron latencias más altas ( $P<0.05$ ) frente a esta duración. Ante el estímulo corto, la dosis de 0.1 mg/kg produjo un aumento significativamente menor que aquel producido por las dosis de 0.3 y 1.0 mg/kg ( $P<0.05$ ) (ver gráfica 7 A), mientras que en las respuestas al estímulo largo esto no sucedió y se observó una tendencia de las latencias a aumentar de forma dosis-dependiente (ver gráfica 7 B). El efecto de la quinpirola en el rango de 0.1-1.0 mg/kg sobre las latencias dependió tanto de la duración del estímulo como de la dosis de administrada.



Gráfica 7: **A:** Latencias tras la presentación del estímulo corto (2 segundos) para las respuestas correctas y las incorrectas bajo condiciones control (C), tras la inyección de salina (V) o tras la administración de 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg de quinpirola. Los triángulos indican la media mientras que las líneas verticales representan el error estándar. **B:** Latencias tras la presentación del estímulo largo (8 segundos) para las respuestas correctas y las incorrectas bajo condiciones control (C), tras la inyección de salina (V) o tras la administración de 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg de quinpirola. Los cuadrados indican la media mientras que las líneas verticales representan los errores estándar. \*:  $P<0.05$  con respecto a la ejecución ante la misma duración en condiciones control. +:  $P<0.05$  con respecto al valor correspondiente del estímulo “corto”.

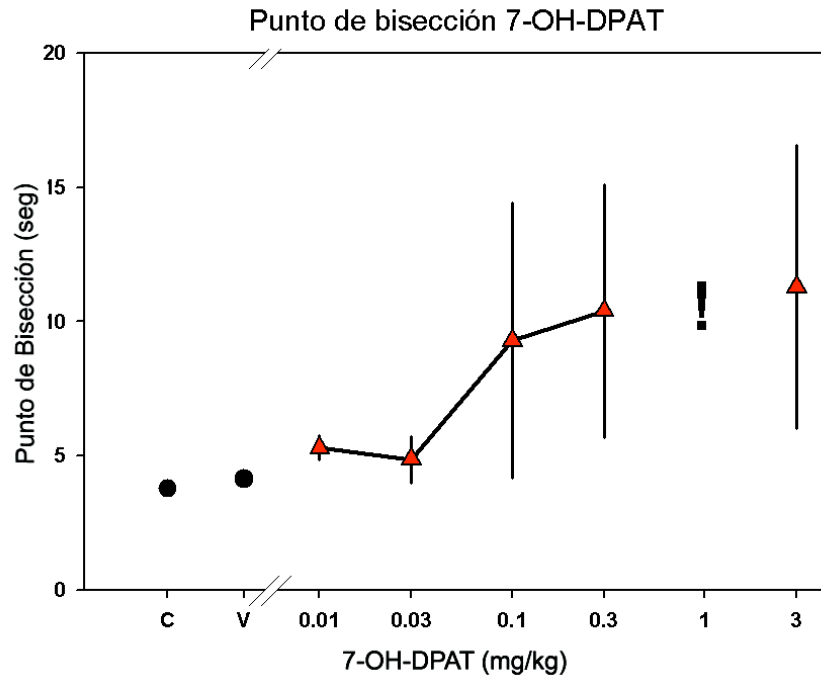
## **6.2. Efecto de diferentes dosis de 7-OH-DPAT sobre la estimación del tiempo: Experimentos 3 y 4.**

Por medio del ajuste de la función  $f=(a/(1+(x/b)^c))$  al promedio de la ejecución bajo cada una de las dosis de 7-OH-DPAT (0.0, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg), se obtuvo la función psicofísica para cada una de ellas. El porcentaje de respuestas a la palanca asociada con el estímulo “largo” aumentó en función de la duración del estímulo, esto se presentó bajo el efecto de todas las dosis con excepción de la de 1.0 mg/kg. La 7-OH-DPAT provocó un aplanamiento de las funciones que fue dosis dependiente, siendo este extremo con la dosis de 1.0 mg/kg; se observó un efecto bifásico pues el aplanamiento de la función fue mayor tras la administración de la dosis de 1.0 mg/kg que tras la administración de 3.0 mg/kg de 7-OH-DPAT. Así mismo, se observaron desplazamientos a la derecha de las curvas conforme la dosis aumentó, con excepción de la dosis de 1.0, cuya baja pendiente imposibilitó esta evaluación (ver gráfica 8).



Gráfica 8: Se muestran las funciones psicofísicas obtenidas con cada dosis de 7-OH-DPAT (0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) y con el vehículo (salina al 0.9%), por medio de la ecuación  $f=(a/(1+(x/b)^c))$ . Note la relación entre la duración del estímulo (eje de las abscisas) y el porcentaje de respuestas al operando asociado con el estímulo “largo” (eje de las ordenadas), así como el aplanamiento con respecto a la ejecución con salina para cada una de las dosis de 7-OH-DPAT.

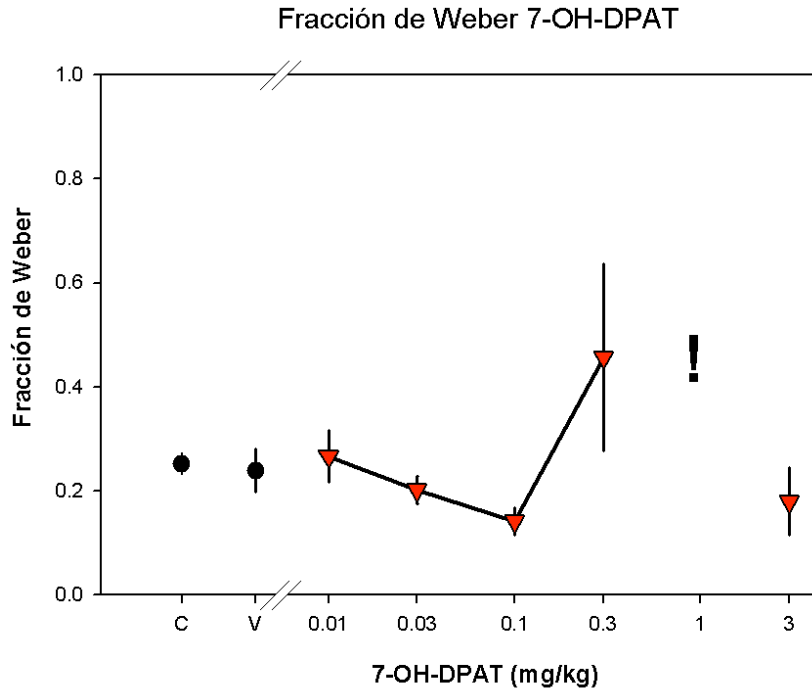
Los desplazamientos a la derecha observados en la Gráfica 8 no resultaron estadísticamente significativos, pues al comparar los Puntos de Bisección de cada dosis con el ANOVA de medidas repetidas de una vía no se encontraron diferencias significativas [ $F(7,80)= 1.730$   $P>0.05$ ], esto se debió a que conforme la dosis de 7-OH-DPAT aumentó se produjo mayor variabilidad en los datos. Con la dosis de 1.0 mg/kg la variabilidad fue extrema, el Punto de Bisección de esta dosis fue obtenido a partir de la extrapolación de la función y alcanzó el valor medio de 130064.594 con un error estándar de 87516.237. Debido a lo anterior dicho valor debe ser tomado con reserva pues se trata únicamente de un aproximado (ver gráfica 9).



Gráfica 9: Puntos de Bisección (eje y) obtenidos en condición control (C), tras la inyección del vehículo (V), ó tras 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg de 7-OH.DPAT (eje x). Los triángulos indican la media mientras que las líneas verticales indican el error estándar. !: Debido a que la dosis de 1.0 mg/kg produjo mucha variabilidad y aumentó los puntos de bisección de varios animales, su inclusión en la gráfica habría afectado la apreciación de los otros datos, por lo que se optó por omitirla de esta figura (no así del análisis).

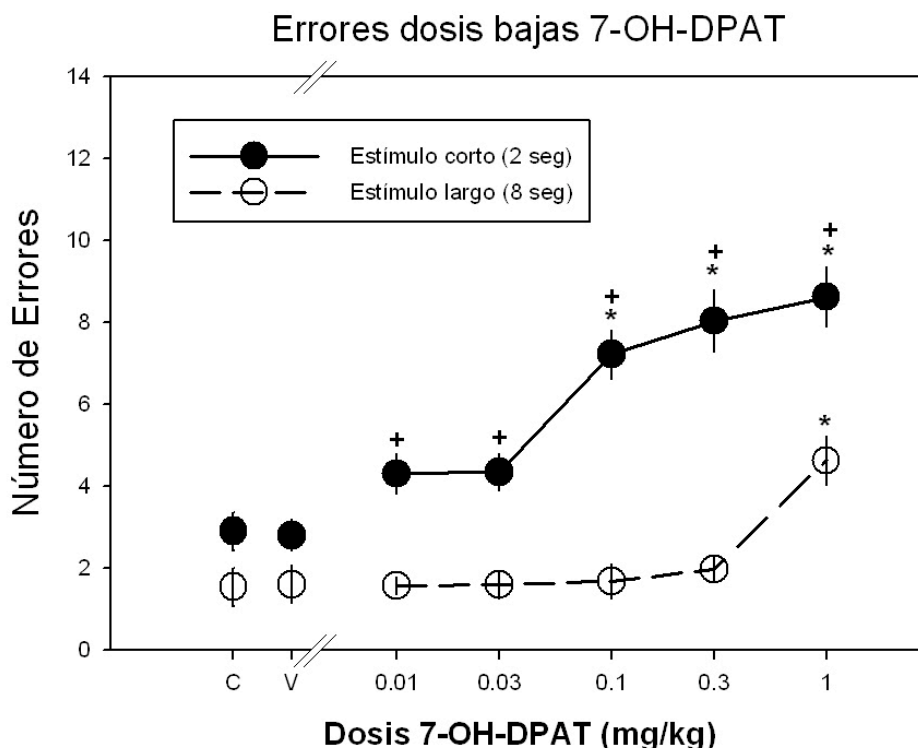
Los cambios en la Fracción de Weber correspondientes a cada una de las dosis no resultaron estadísticamente significativos [ $F(7,80) = .680$ ,  $P > .05$ ]. La dosis de 1.0 presentó una Fracción de Weber más alta que las otras dosis (media: 136.211), pero no resultó significativa debido a que su variabilidad también fue mayor (error estándar: 146.263); esta FW se obtuvo utilizando el valor aproximado del Punto de Bisección reportado en el párrafo anterior, por lo que también debe de ser tomada con reserva (ver gráfica 10).





Gráfica 10: Las figuras geométricas representan la media de la Fracción de Weber (eje y) y las líneas verticales el error estándar correspondiente a la ejecución en las condiciones control (C), vehículo (V) ó después de recibir 0.01, 0.03, 0.01, 0.3, 1.0 o 3.0 mg/kg de 7-OH-DPAT (eje x). !:Debido a que la dosis de 1.0 mg/kg produjo mucha variabilidad y aumentó la Fracción de Weber de varios animales, su inclusión en la gráfica habría afectado la apreciación de los otros datos, por lo que se optó por omitirla de esta figura (no así del análisis).

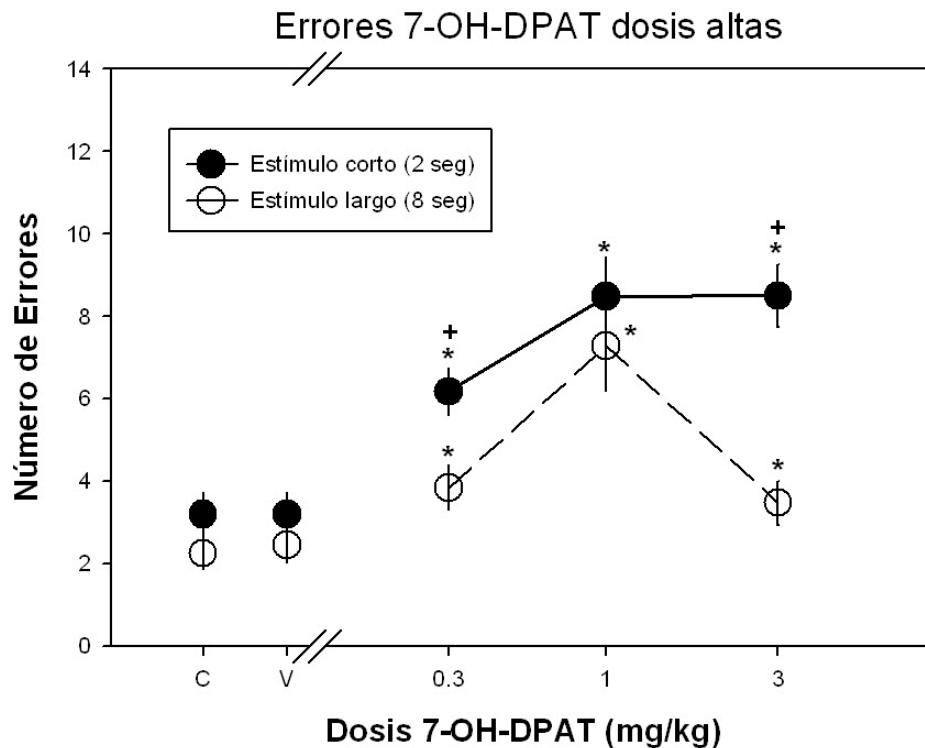
El ANOVA de dos vías de los errores del experimento 3 mostró efectos significativos del factor dosis [ $F_{(6,696)}=21.844$ ,  $P<0.001$ ], el factor duración [ $F_{(1,696)}=153.1$ ,  $P<0.001$ ] y la interacción entre ambos [ $F_{(6,696)}=6.924$ ,  $P<0.001$ ]. El estímulo corto presentó un mayor número de errores que el largo (ver gráfica 11). Por medio del análisis *post hoc* se observó que en el caso del estímulo corto, los errores aumentaron significativamente a partir de la dosis de 0.1 mg/kg de 7-OH-DPAT ( $P<0.05$ ). Los errores relacionados al estímulo largo solo aumentaron de forma significativa con la dosis de 1.0 mg/kg ( $P<0.05$ ). Con base en lo anterior se puede afirmar que los efectos de la 7-OH-DPAT sobre los errores dependieron de la dosis administrada, así como de la duración del estímulo (ver gráfica 11).



Gráfica 11: Se muestra el número de errores cometidos tras la presentación del estímulo corto (2 segundos) y el estímulo largo (8 segundos), en la condición control (C), tras la administración de vehículo (V) y bajo los efectos de 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 o 1.0 mg/kg de quinpirola. Los círculos indican la media mientras que las líneas verticales representan el error estándar. Note que se presentan más errores cuando el estímulo presentado fue corto, así como el incremento en los mismos cuando se administraron dosis mayores a 0.1 mg/kg de 7-OH-DPAT. Así mismo, la droga solo produjo aumento de los errores al estímulo largo cuando fue administrada en una dosis de 1.0 mg/kg. \*:  $P < 0.05$  con respecto a la ejecución ante la misma duración en condiciones control. +:  $P < 0.05$  con respecto a la duración larga bajo la misma dosis.

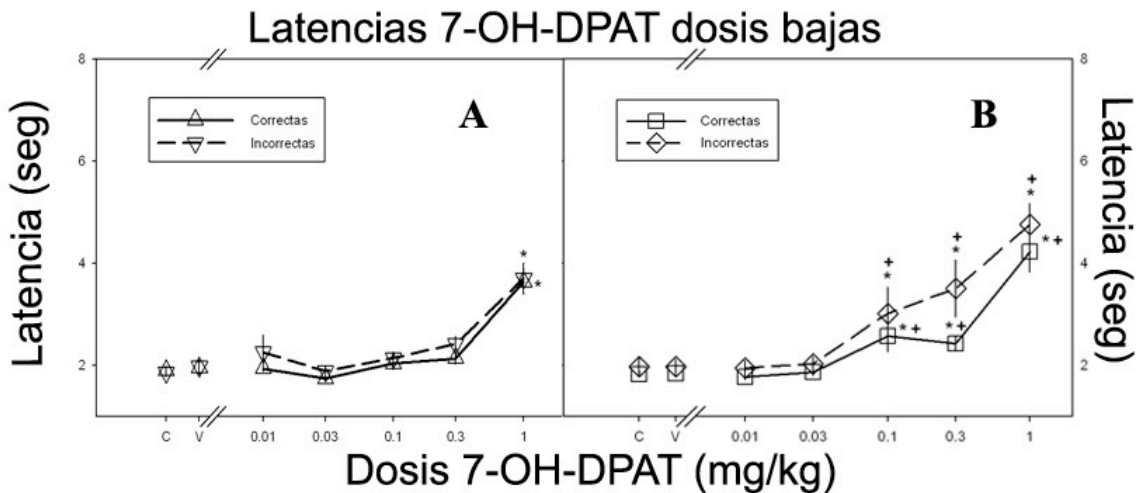
El ANOVA de dos vías de los errores del experimento 4 mostró efectos significativos del factor dosis [ $F_{(4,366)} = 22.028$ ,  $P < 0.001$ ], del factor duración [ $F_{(1,366)} = 24.939$ ,  $P < 0.001$ ] y de la interacción entre ambos [ $F_{(4,366)} = 3.751$ ,  $P = 0.005$ ]. De acuerdo al análisis *post hoc* la droga aumentó significativamente el número de errores con respecto al control en todas las dosis administradas ( $p < 0.05$ ). El número de errores fue mayor ante la duración corta a lo largo de las diferentes condiciones ( $P < 0.05$ ), con la excepción de los errores cometidos bajo los efectos de la dosis de 1.0 mg/kg (ver gráfica 12), con la que el número de errores aumentó al mismo punto ante la duración corta y la larga ( $P > 0.05$ ). Los errores cometidos

ante la duración corta alcanzaron su máximo con la dosis de 1.0 mg/kg, y se mantuvieron bajo los efectos de la dosis de 3.0 mg/kg. Ante los estímulos largos, el máximo de errores también se presentó con la dosis de 1.0 mg/kg, pero cuando se incrementó la dosis a 3.0 mg/kg estos disminuyeron (ver gráfica 12), por lo que se observó un efecto bifásico similar al encontrado con las pendientes de las curvas psicofísicas con este mismo rango de dosis (ver gráfica 8).



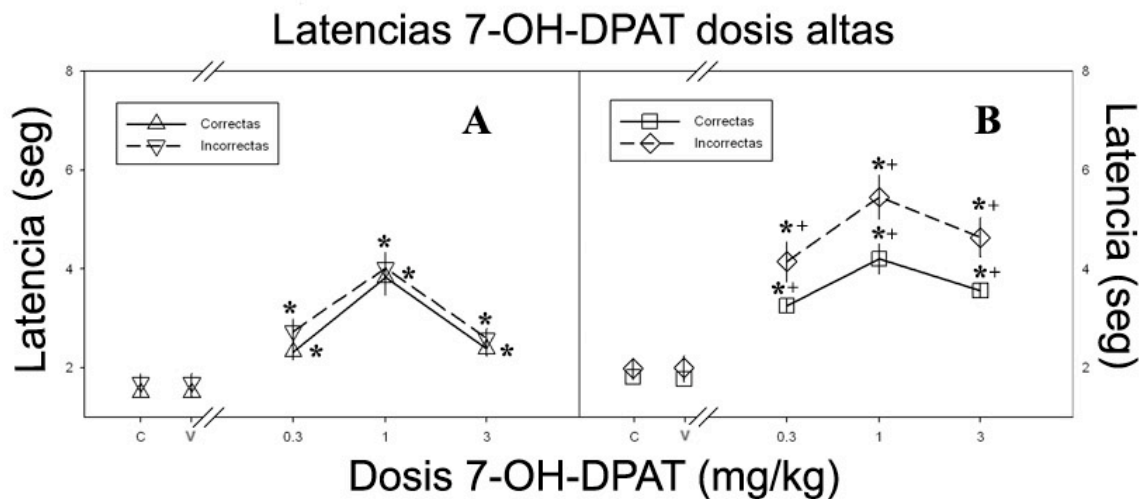
Gráfica 12: Se muestra el número de errores cometidos tras la presentación del estímulo corto (2 segundos) y el estímulo largo (8 segundos), en la condición control (C), tras la administración de salina (V) y bajo los efectos de 0.3, 1.0 o 3.0 mg/kg de quinpirola. Los círculos representan la media mientras que las líneas verticales indican el error estándar. Note que se presentan más errores cuando el estímulo presentado fue corto y que la cantidad de los mismos no cambia conforme se aumentó la dosis a partir de 1.0mg/kg. Así mismo, la droga produjo el mayor aumento de los errores al estímulo largo cuando fue administrada en una dosis de 1.0 mg/kg y apenas alcanzó significancia estadística cuando se administró en la dosis de 0.3 y de 3.0 mg/kg; note el efecto bifásico que se presentó con la duración larga. \*:  $P < 0.05$  con respecto a la ejecución ante la misma duración en condiciones control. +:  $P < 0.05$  con respecto a la duración larga bajo la misma dosis.

El ANOVA de tres vías de las latencias del experimento 3 arrojó efectos significativos del factor dosis [ $F_{(6,1221)}=56.140$ ,  $P<0.001$ ], del factor duración [ $F_{(1,1221)}=12.293$ ,  $P<0.001$ ] y del tipo de respuesta [ $F_{(1,1221)}=9.122$ ,  $P=0.003$ ]. Así mismo, la interacción dosis x duración resultó estadísticamente significativa [ $F_{(6,1221)}= 3.801$ ,  $P<0.05$ ]. El análisis *post hoc* mostró que las latencias ante el estímulo corto fueron significativamente mayores bajo el efecto de 1.0 mg/kg de 7-OH-DPAT ( $P<0.05$ ) (ver gráfica 13 A). Las latencias ante el estímulo largo aumentaron significativamente a partir de la dosis de 0.1 mg/kg ( $P<0.05$ ), y presentaron un aumento dosis dependiente (ver gráfica 13 B). El incremento de las latencias provocado por la 7-OH-DPAT dependió tanto de la dosis administrada como de la duración del estímulo presentado (ver gráfica 13).



Gráfica 13: **A:** Latencias tras la presentación del estímulo corto (2 segundos) para las respuestas correctas y las incorrectas bajo condiciones control (C), tras la inyección de salina (V) o tras la administración de 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg de 7-OH-DPAT. Los triángulos representan la media mientras que las líneas verticales indican el error estándar. **B:** Latencias tras la presentación del estímulo largo (8 segundos), para las respuestas correctas y las incorrectas bajo condiciones control (C), tras la inyección de salina (V) o tras la administración de 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg de 7-OH-DPAT. Los cuadrados indican la media mientras que las líneas verticales representan los errores estándar. \*:  $P<0.05$  con respecto a la ejecución ante la misma duración en condiciones control. +:  $P<0.05$  con respecto al valor correspondiente del estímulo “corto”.

El ANOVA de tres vías de las latencias correspondientes al experimento 4 mostró efectos significativos de la variable dosis [ $F_{(4,750)} = 60.508$ ,  $P < 0.001$ ] así como del factor tipo de respuesta [ $F_{(1,750)} = 23.938$ ,  $P < 0.001$ ], pero no del factor duración [ $F_{(1,750)} = 0.572$ ,  $P > 0.05$ ]. La interacción duración x tipo de respuesta resultó significativa [ $F_{(1,750)} = 6.987$ ,  $P < 0.05$ ], lo que probablemente se debió al aumento más marcado de las latencias incorrectas ante el estímulo largo con respecto al corto ( $P < 0.05$ ). En ambas duraciones las latencias aumentaron significativamente cuando el animal se encontró bajo los efectos de la droga ( $P < 0.05$ ), pero dicho aumento no fue dosis dependiente, pues se encontró un efecto bifásico que alcanzó su punto máximo con la dosis de 1.0 mg/kg en los dos estímulos (ver gráfica 14).



Gráfica 14: **A:** Latencias tras la presentación del estímulo corto (2 segundos) para las respuestas correctas y las incorrectas bajo condiciones control (C), tras la inyección de salina (V) o tras la administración de 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg de 7-OH-DPAT. Los triángulos indican la media mientras que las líneas verticales representan la desviación estándar. Nóte el efecto bifásico producido por la droga. **B:** Latencias tras la presentación del estímulo largo (8 segundos) para las respuestas correctas y las incorrectas bajo condiciones control (C) tras la inyección de salina (V) o tras la administración de 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg de 7-OH-DPAT. Los cuadrados indican la media mientras que las líneas verticales representan los errores estándar. Note el efecto bifásico producido por la droga, y las diferencias respecto a la duración de dos segundos. \*:  $P < 0.05$  con respecto a la ejecución ante la misma duración en condiciones control. +:  $P < 0.05$  con respecto al valor correspondiente del estímulo “corto” (2 segundos).

## **Capítulo 7: Discusión y Conclusiones.**

### **7.1. Estimulación de receptores D<sub>2</sub> con dosis bajas de quinpirola.**

Tras la administración de dosis bajas de quinpirola se esperaba encontrar un desplazamiento a la derecha de las funciones, producido por el decremento de DA derivado de la activación de autorreceptores, y la subsecuente deceleración del reloj (Maricq y Church, 1983; Hinton y Meck, 1997). Si bien se encontró una tendencia de las curvas a desplazarse a la derecha conforme la dosis aumentó, este efecto se acompañó de un aplanamiento dosis dependiente. Ninguno de estos efectos resultó estadísticamente significativo, debido a que la quinpirola produjo mucha variabilidad. Lo anterior no apoya la idea de la modulación dopaminérgica de la velocidad del reloj y más bien sugiere una disrupción general del proceso en cuestión, la cuál podría deberse a que la droga afectó alguno de los otros componentes de SET o incluso a otro proceso cognitivo, teniendo consecuencias indirectas sobre la estimación del tiempo. En este sentido, estos resultados concuerdan con trabajos previos en los que se concluyó que la quinpirola afectó la atención que se le pone a las señales de tiempo, pero no tuvo efecto en la velocidad del reloj interno (Santi *et al.*, 2001; Stanford y Santi, 1998). Aunque el presente trabajo no evaluó la atención de los sujetos directamente, la calidad del proceso atencional bajo el efecto de la droga puede ser inferida a partir del número de errores cometidos: el aumento de los mismos con cada una de las dosis y la ausencia de efectos significativos sobre la fracción de Weber sugieren que la sensibilidad al tiempo no se vio afectada, pero que la ejecución de la tarea se vio comprometida (ya que los sujetos se equivocaron más), lo que bien podría deberse a que los organismos no estaban lo suficientemente atentos al estímulo en el momento en el que el mismo se inició. En este sentido, estos datos

concuerdan con lo expresado por Santi *et al* (2001), quienes sugirieron que las alteraciones producidas por la quinpirola (0.02, 0.04, 0.06 y 0.08 mg/kg) sobre la estimación del tiempo se deben más a los efectos sobre procesos atencivos que a sus efectos directos sobre la velocidad del reloj hipotético. La importancia de la atención en la estimación de tiempo ha sido destacada por algunos autores (ver Anexo 5).

El análisis de latencias permite hacer inferencias con respecto a los efectos motores de la droga, así como la impulsividad inducida por la misma. El hecho de que el aumento de las latencias no se diera solo con respecto al incremento en la dosis, sino que también dependiera de la duración del estímulo (2 u 8) y del tipo de respuesta emitida (correcta o incorrecta) sugiere que los efectos de la droga en este rango de dosis no son solo motores (si ese fuera el caso las latencias deberían de haber aumentado de la misma forma, bajo la misma dosis, sin importar el tipo de respuesta emitida) sino que la sustancia interfiere con algún proceso cognitivo. En este sentido se ha sugerido que las latencias mayores a tres segundos en las tareas que evalúan estimación del tiempo reflejan la interferencia de algún otro proceso cognitivo (Maricq, Roberts y Church, 1981). El hecho de que haya diferencias entre las latencias de respuestas correctas e incorrectas sugiere que el proceso de toma de decisión se podría estar viendo afectado; lo cual es posible, pues la dopamina ha sido relacionada con la elección de respuestas diferenciadas para obtener reforzamiento (Kalenscher, Diekamp, Güntürkün, 2003).

Resulta interesante preguntarse si existe alguna relación entre la alteración de la atención reflejada por el aumento de los errores y la disrupción en el mecanismo de toma de decisión recién sugerida. En un principio podría argumentarse que se trata de efectos independientes, pues mientras que los errores aumentaron más ante el estímulo corto, los

efectos de las latencias fueron más marcados tras la presentación del estímulo largo, no obstante la existencia de dicha relación debe ser probada experimentalmente antes de poder ser descartada.

## **7.2. Estimulación de receptores D<sub>2</sub> con dosis altas de quinpirola.**

Con el rango de dosis altas empleado (0.1, 0.3 y 1.0mg/kg), la quinpirola produjo un marcado aplanamiento dosis-dependiente de las funciones. Dichos resultados, en conjunto con el aumento de los errores bajo los efectos de la droga apoyan la noción de que la quinpirola no altera la velocidad del reloj, sino que afecta algún proceso cognitivo relacionado con la estimación del tiempo como puede ser la atención. Sin embargo, los resultados de este experimento deben de ser tomados con reserva, pues las dosis administradas (0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg) fueron inusualmente altas, pudiendo tener mayores efectos secundarios. En este sentido es preciso resaltar que las dosis tóxicas de quinpirola no son conocidas, pero es improbable que se hayan alcanzado o que dicho factor afectara el presente estudio debido a que en las sesiones de entrenamiento posteriores a la administración de las diferentes dosis, las ratas alcanzaron el criterio de 80% de respuestas correctas por palanca. En este rango de dosis, tanto el aumento de errores como de las latencias podría sugerir que los sujetos presentaron conductas estereotipadas semejantes a las que se presentan con el Trastorno Obsesivo Compulsivo, pues se ha descrito que en dosis de alrededor de 0.5 mg/kg la quinpirola es capaz de elicitar dicho comportamiento de forma marcada (Szechtman, Sulis, Eilam, 1998). Lo anterior también podría explicar el aplanamiento de las curvas, pues si los sujetos se mantienen llevando a cabo una conducta de forma repetitiva, los recursos atentos dedicados a la tarea



disminuirían; aún si la atención no se viera afectada de forma directa, las ratas estarían más dedicadas a llevar a cabo la conducta estereotipada que a responder adecuadamente a la tarea de bisección.

Las latencias aumentaron bajo los efectos de las dosis altas y bajas de quinpirola; a diferencia del Experimento 1 (dosis de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg), en el Experimento 2 (dosis de 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg) los efectos fueron similares para las respuestas correctas e incorrectas; así mismo las latencias al estímulo largo fueron mayores. Estos efectos podrían ser motores, pues los sujetos se tardaron lo mismo en responder correcta o incorrectamente. Las diferencias entre los estímulos podrían deberse a que cuando la luz se prendió los sujetos se acercaron a la palanca asociada con el estímulo corto, y en caso de que la duración del estímulo fuera corta, el organismo se encontraba listo para responder; pero si la duración era larga, debía desplazarse a la otra palanca, lo que en condiciones normales podría tomarle muy poco tiempo pero bajo los efectos motores de la droga dicho desplazamiento se volvió más lento. Se sabe que la quinpirola puede producir hipolocomoción, sobre todo si se administra de forma intermitente (Dvorkin, Perreault y Szechtman, 2006), lo que concuerda con el incremento de latencias observado en este experimento.

En general, se puede afirmar que el Experimento 2 tampoco apoyó la HDET, pues de acuerdo a la misma la interacción de las dosis empleadas con receptores postsinápticos D2 debieron de haber producido un desplazamiento a la izquierda de las funciones debido a la aceleración del reloj hipotético (Maricq y Church, 1983; Meck, 1996). No obstante, dicho efecto no se presentó.

### **7.3. Estimulación de receptores D<sub>3</sub> con dosis bajas de 7-OH-DPAT.**

La administración de dosis “bajas” de 7-OH-DPAT (0.01, 0.03, 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg) produjo una disrupción dosis-dependiente en la estimación retrospectiva del tiempo en el rango estudiado. No obstante, esta disrupción no sucedió como la Hipótesis Dopaminérgica de la estimación del tiempo lo hubiera predicho: al activar preferencialmente autorreceptores, por lo menos algunas de las dosis bajas de 7-OH-DPAT deberían de haber desplazado las curvas a la derecha debido a la deceleración del reloj interno producida por la disminución de DA (Maricq y Church, 1983; Hinton y Meck, 1997). El desplazamiento a la derecha sí se presentó de forma dosis dependiente, pero la alta variabilidad de este cambio no permitió alcanzar significancia estadística en los puntos de bisección. Además, el desplazamiento fue acompañado del aplanamiento de las funciones, sugiriendo que si la estimación retrospectiva del tiempo se vio afectada, la droga no afectó directamente el mecanismo de reloj ni la velocidad a la que el mismo emitió sus pulsos, sino que más bien interfirió con algún proceso cognitivo relacionado a la estimación del tiempo.

El aumento en el número de errores sugirió que la droga afectó la atención de los sujetos experimentales. Dicha suposición también podría explicar porqué los errores aumentaron más fácilmente para la duración de 2 segundos que para la duración de 8: suponga que el organismo está en al caja operante y se le presenta el estímulo corto, si no está lo suficientemente atento el estímulo podría terminar sin que el sujeto lo detecte (es decir: tras la presentación del estímulo discriminativo, el interruptor propuesto por SET no se cierra) de tal forma que cuando se presentan los operandos la rata responde subevaluado el estímulo, emitiendo una respuesta azarosa. Ahora suponga que se le presenta el estímulo largo: aunque el organismo tiene un estado atento alterado, la mayor duración

del estímulo aumenta la probabilidad de que el sujeto note que el mismo se está presentando (cerrando en ese momento el interruptor), lo que también aumenta su probabilidad de emitir la respuesta correcta pues mientras el organismo aprecie el estímulo por un tiempo mayor al del punto de bisección elegirá preferencialmente la palanca asociada al estímulo largo.

En el caso de las latencias, el incremento en las mismas se presentó sin importar si se trató de una respuesta correcta o incorrecta. Esto sugirió que el incremento fue debido a los efectos motores de la droga. La misma explicación que se propuso para las latencias del Experimento 2 puede ser aplicada para las de este experimento: el organismo se mantuvo a la expectativa de que el estímulo terminara frente al operando corto, pero cuando el estímulo resultó ser largo debió desplazarse al otro operando, acción que se complicó cuando la dosis administrada (en este caso a partir de la de 0.1 mg/kg) tuvo efectos motores. El escenario anterior también podría explicar porqué las latencias al estímulo largo aumentan con las dosis mayores a 0.1 mg/kg mientras que las del estímulo corto solo alcanzan aumento significativo bajo la dosis de 1.0 mg/kg.

De particular interés resultó la dosis de 1.0 mg/kg de 7-OH-DPAT, pues además de ser la dosis en la que se presentan aumentos en la latencia y en los errores en ambas duraciones, su aplanamiento fue extremo. Esto puede deberse a los efectos particulares que dicha dosis tiene sobre la atención (Chagas-Martinich, Carey y Carrera, 2007), dificultando severamente que dicho proceso se lleve a cabo.

Podría argumentarse que la 7-OH-DPAT no produjo los efectos esperados sobre la estimación retrospectiva del tiempo en el rango de segundos a minutos debido a que su afinidad es primordialmente a los receptores  $D_3$ , mientras que la HDET plantea a los  $D_2$

como los más importantes. Sin embargo dicho argumento tiene poco peso en lo que se refiere a las dosis presinápticas, pues la estimulación de autorreceptores DA, sin importar su subtipo, tiene como consecuencia última el decremento de DA disponible en el espacio intersináptico, por lo que de acuerdo a la HDET el reloj se debería de haber decelerado (Maricq y Church, 1983; Hinton y Meck, 1997).

#### **7.4. Estimulación de receptores D<sub>3</sub> con dosis altas de 7-OH-DPAT.**

El hecho de que la dosis de 3.0 mg/kg haya tenido menos efecto que la de 1.0 mg/kg es un fuerte indicador de un efecto de U invertida. Este tipo de patrón se encuentra bien caracterizado en varios de los procesos que dependen del sistema dopaminérgico, como es el caso de la atención y de la memoria de trabajo. El aumento de DA permite obtener puntajes más altos en tareas relacionadas a estos procesos cognitivos, pero si la cantidad de DA supera cierto umbral, la calidad en la ejecución en dichas tareas decrementa (Cropley, Fujita, Innis y Nathan, 2006). No obstante, el patrón de U invertida no ha sido descrito en la estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos. El patrón encontrado en este trabajo podría indicar que existe un proceso cognitivo que se está viendo afectado por la 7-OH-DPAT, el cual se comporta bifásicamente en función de la dopamina y afecta indirectamente a la estimación del tiempo. Otra posibilidad que fue considerada para explicar estos resultados fue la suposición de que la dosis de 1.0 mg/kg de 7-OH-DPAT corresponda justamente al punto de inflexión de la curva, provocando tanto estimulación pre como postsináptica y produciendo una disrupción general; no obstante lo anterior no parece ser coherente debido a que si se alcanza la estimulación de receptores postsinápticos, la respuesta de la neurona postsináptica debe ser similar

independientemente de si los autorreceptores también son estimulados o bloqueados, por lo que en principio no debería de presentarse una alteración mayor a aquella producida por la simple estimulación postsináptica de los mismos receptores.

El hecho de que el incremento en los errores tras el estímulo largo producido por la droga también presentó un efecto bifásico y que dicho efecto también se hizo presente en las latencias, da mayor fuerza a la suposición de que el proceso atencional se está viendo comprometido bajo los efectos del fármaco. Una explicación que podría resultar más congruente para estos efectos bifásicos es el hecho de que la 7-OH-DPAT en dosis bajas activa preferencialmente receptores  $D_3$ , mientras que en dosis mayores estimulan preferencialmente a los receptores  $D_2$  (Levant, Bancroft y Selkirk, 1996); esta propiedad del fármaco podría ser la responsable de varios de los efectos bifásicos observados con el mismo (Chagas-Martinich, Carey y Carrera, 2007). De este modo, los efectos singulares observados con la dosis de 1.0 mg/kg bien podrían estar relacionados con una fuerte activación simultánea de receptores  $D_2$  y  $D_3$ , los cuales son más marcados que aquellos relacionados con la dosis de 3.0 mg/kg debido a que con esta dosis la activación se daría preferencialmente sobre los receptores  $D_2$ , mientras que con la dosis de 1.0 el cambio de afinidad podría estar en su punto de inflexión. Si bien esta idea resulta interesante y se ve apoyada por el hecho de que los efectos de la activación de receptores  $D_2$  con 7-OH-DPAT se comienzan a notar con dosis mayores de 0.3 mg/kg (Levant et al, 1996), es indispensable realizar nuevos experimentos para comprobar su veracidad; dado que la participación de la dopamina sobre la estimación del tiempo aún es dudosa, es probable que lo mejor sea explorar la participación diferencial de los receptores  $D_2$  LIKE en este

efecto bifásico por medio de conductas en las que la participación de DA esté mejor caracterizada.

Los resultados del Experimento 4 están en claro contraste con lo predicho por la HDET; al estimular receptores postsinápticos se hubiera esperado que cuando menos la dosis más alta de 7-OH-DPAT (3.0 mg/kg) produjera un desplazamiento a la izquierda de las funciones, debido a un aceleramiento del hipotético reloj provocado por la estimulación de receptores D<sub>2</sub>LIKE postsinápticos (Meck, 1986; Maricq y Church, 1983; Hinton y Meck, 1997). No obstante, tanto la dosis de 0.3 como la de 3.0 mg/kg produjeron aplanamiento de las curvas y una tendencia a desplazar las mismas a la derecha, desplazamiento que no resultó estadísticamente significativo.

En este caso también podría argumentarse que no se encuentran diferencias en el Experimento 4 debido a que la 7-OH-DPAT estimula receptores D<sub>3</sub>, mientras que la HDET propone a los D<sub>2</sub> como los responsables del proceso. No obstante, como ya se mencionó, se ha descrito que la 7-OH-DPAT también es capaz de estimular receptores D<sub>2</sub> postsinápticos cuando se administra en dosis altas (Chagas-Martinich, Carey y Carrera, 2007), por lo que el efecto esperado por la HDET con dosis altas de 7-OH-DPAT sería la aceleración del reloj.

Por último, resulta relevante comparar estos resultados con los obtenidos por Santi *et al* (2001) y por Stanford *et al* (1998) con quinpirola. En estos trabajos se sugiere que el papel de los receptores D<sub>2</sub> en la estimación del tiempo no es el de modular la velocidad del reloj, sino que más bien los efectos observados tras su estimulación se deben a las alteraciones sobre la atención. Lo observado con la estimulación de receptores D<sub>3</sub> da lugar a la misma sugerencia, lo cuál no es del todo sorprendente, pues su participación en

dicho proceso ha sido demostrada (Glickstein, DeSteno, Hof y Schmauss, 2004). No obstante, la manera en que cada receptor D<sub>2</sub> LIKE participa en el proceso atencional parece ser diferente (Vallone, Pignatelli, Grammatikopoulos, Ruocco, Bozzia, Westphal, Borrellia y Sadile, 2001; Glickstein, DeSteno, Hof y Schmauss, 2004), lo que explica que los patrones observados de los errores y las latencias para los experimentos con quinpirola y los experimentos con 7-OH-DPAT presenten diferencias, pero sugieran la afectación del mismo proceso cognitivo.

### **7.5. Conclusiones generales.**

La presente tesis constituye el primer esfuerzo por diferenciar el papel de receptores DA pre y postinápticos en la estimación retrospectiva del tiempo utilizando estrategias metodológicas que hasta ahora solo se habían empleado *in vivo* en estudios de adicciones (Knapp y Kornetsky, 1996) y de discriminación de drogas (Cory-Slechta *et al.*, 1996). Resulta importante extender este esfuerzo al estudio de algunos otros procesos cognitivos dependientes de dopamina, así como seguirlo afinando para el estudio de la estimación inmediata y prospectiva del tiempo. En este sentido, es preciso comentar que si bien la capacidad de estimular diferencialmente receptores dopaminérgicos pre y postsinápticos con la simple variación de las dosis ha sido demostrada, es probable que no sea la mejor aproximación experimental posible para enfrentar el problema presentado en este trabajo. La razón de lo anterior se debe a que, como puede apreciarse en las discusiones previas, tanto con dosis altas (0.3mg/kg, 1.0mg/kg de quinpirola; 1.0 mg/kg, 3.0 mg/kg de 7-OH-DPAT) como con algunas dosis bajas (0.01 de quinpirola) se hacen presentes una gran cantidad de efectos secundarios (y por lo tanto de variables extrañas). Una posible

solución a dicha problemática podría ser el uso de algunos antagonistas dopaminérgicos (como el haloperidol) en conjunto con diferentes dosis de los agonistas, de tal forma que se ocuparan los receptores postsinápticos con el antagonista mientras se dejan libres los presinápticos para ser estimulados por los agonistas; no obstante dicha preparación resulta complicada debido a que se ha descrito que la mayor afinidad de los autorreceptores por complejos similares a la dopamina también se presenta por los antagonistas (Frank y O'Reilly, 2006), lo que implica que un bloqueo selectivo de los receptores postsinápticos es virtualmente imposible, pues la droga se uniría primero a los presinápticos debido a la mayor afinidad de los mismos. Aspirar a bloquear los autorreceptores y estimular los receptores postsinápticos podría ser una aproximación más viable. Aún con esta posible solución es evidente que a final de cuentas no se lograría aclarar tanto como sería deseable debido a que lo que se estaría haciendo es estimular la postsinápsis en ausencia de estimulación presináptica, cuyo resultado sería, en principio, similar al obtenido con la mera estimulación de receptores postsinápticos.

Una solución más viable podría ser la administración de diferentes dosis de agonistas DA intracerebroventricularmente (ic), lo que permitiría reducir la cantidad de efectos secundarios debido a que se eliminarían los posibles efectos periféricos y a que solo se estimularía una región cerebral particular con la droga. Lo que nos llevaría al siguiente problema: ¿cuál sería la región ideal para hacer dicha administración?; si bien se han sugerido algunas regiones importantes para este proceso, los datos siguen sin ser definitivos; no obstante, de acuerdo a la HDET el estriado podría ser un buen lugar para una primera aproximación (Matell, Meck, y Nicolelis, 2003).



Además de los efectos secundarios producidos por las sustancias, el presente trabajo tiene una deficiencia importante en cuanto a que no se realizó ningún tipo de medición que permitiera asegurar que los niveles de dopamina estaban disminuyendo con la estimulación presináptica. Si bien se optó por aprovechar estudios reportados en la literatura que demuestran que dicho decremento se presenta (Pothos, Przedborski, Davila, Schmitz, y Sulzer, 1998; Lejeune y Millan, 1995) y por utilizar rangos muy amplios de dosis para asegurar que se tenía un espectro suficiente para producir tanto estimulación pre- como postsináptica; la comprobación de los niveles de DA hubiera dado más fuerza al presente estudio. Dicha medición no se llevó a cabo debido a la carencia del equipo necesario (cromatografía líquida de alta precisión, por ejemplo). Así mismo, hubiera sido necesario seleccionar alguna región particular como relevante para ello, lo cuál como ya se mencionó es aún tema de discusión; además de que implicaría una pregunta de investigación ligeramente diferente.

El diseño experimental adoptado en este estudio (cuatro experimentos independientes en lugar de un prolongado tratamiento crónico en un solo grupo) obedeció al interés de controlar los posibles efectos producidos por la administración crónica de la droga, así como del envejecimiento de los sujetos experimentales. No obstante dicha aproximación resultó contraproducente ya que dificultó la interpretación de algunos resultados debido a la imposibilidad de descartar a las diferencias individuales como las responsables de los efectos encontrados. Estos problemas no son sencillos de solucionar, pues si se opta por usar a los mismos animales y someterlos a todas las dosis, no se estarán controlando las variables mencionadas al principio de este párrafo; una posible solución podría ser la de administrar cada dosis únicamente tres veces, y hacer dicha administración de forma

aleatoria para cada animal. Lo anterior implicaría un mayor gasto de fármaco (pues habría que preparar todas las concentraciones diariamente) pero tendría como resultado un estudio con mayor validez debido a que la administración aleatoria permitiría controlar efectos de orden mientras que limitar las administraciones de cada dosis a 3 disminuiría el tiempo del experimento permitiendo controlar el envejecimiento de los sujetos, así como la tolerancia a la droga.

A pesar de los aspectos que pudieran mejorarse de estos estudios, la presente tesis se suma al creciente número de trabajos de investigación en los que la HDET se pone en duda, pues no solo no se observaron los desplazamientos predichos por la hipótesis, sino que los resultados se asemejan a aquellos de otros grupos de investigación que han sugerido que la dopamina afecta la estimación del tiempo por medio de sus efectos sobre la atención y otros procesos cognitivos. No obstante, también es cierto que los resultados obtenidos en este trabajo solo permiten cuestionar la participación de los componentes dopaminérgicos D<sub>2</sub>LIKE pre y postsinápticos en la estimación retrospectiva del tiempo, por lo que aún falta evaluar la participación de los mismos receptores en programas de estimación inmediata y prospectiva.

Los presentes experimentos permitieron una primera aproximación al estudio del papel de los receptores DA presinápticos en la estimación del tiempo retrospectiva, si bien lo encontrado en los mismos concuerda con otros trabajos que niegan la participación de la dopamina en la modulación del hipotético reloj, la metodología empleada es susceptible de ser mejorada, por lo que lo presentado en esta tesis puede ser visto como la base para futuros estudios con una mayor validez.

## **Anexo 1.**

Teoría Conductual de la estimación del Tiempo (BeT): La Teoría Conductual de la Estimación del Tiempo (Killeen y Fetterman, 1988), también conocida como BeT por sus siglas en inglés es una de las teorías más fuertes en este campo de estudio. Su base epistemológica radica en el enfoque conductual en el que los procesos internos pasan a segundo plano (Lejeune, Richee y Wearden, 2006), siendo una formalización que considera a la conducta como el mediador del control del tiempo (Killeen y Fetterman, 1988).

La teoría propone un modelo (ver figura 11) según el cual el organismo cuenta con un marcapasos interno que emite pulsos en función del tiempo, los cuales se asocian con estados conductuales provocando que conforme se emiten pulsos, el animal lleve a cabo una conducta diferente. El paso por estos diferentes estados conductuales permite al organismo ir estimando el tiempo. Así, un animal en un programa de intervalo fijo estaría sujeto a un número específico de pulsos que lo irían llevando por diferentes estados conductuales, culminando en la ejecución de la respuesta en el momento apropiado para obtener el reforzador; el animal aprendería que tras el paso de esos diferentes estados el tiempo del intervalo habría transcurrido y por lo tanto sería momento de responder. Cada pulso se presenta de forma aleatoria, siguiendo una distribución normal; esto provoca que las conductas asociadas con los pulsos se lleven a cabo en diferentes momentos en cada ensayo. A pesar de lo anterior, la secuencia de conductas sería terminada en promedio después del mismo tiempo cada vez que la misma fuera ejecutada, provocando que la respuesta fuera emitida tras el mismo intervalo transcurrido. Es importante destacar que el modelo no plantea que los estados conductuales por los que el animal pasa son

necesariamente observables, sin embargo, hay quién ha buscado patrones en la conducta de los sujetos que, dentro de este marco, podrían dar cuenta de la estimación del tiempo (Fetterman, Killeen, y Hall, 1998; Machado y Keen, 2003).

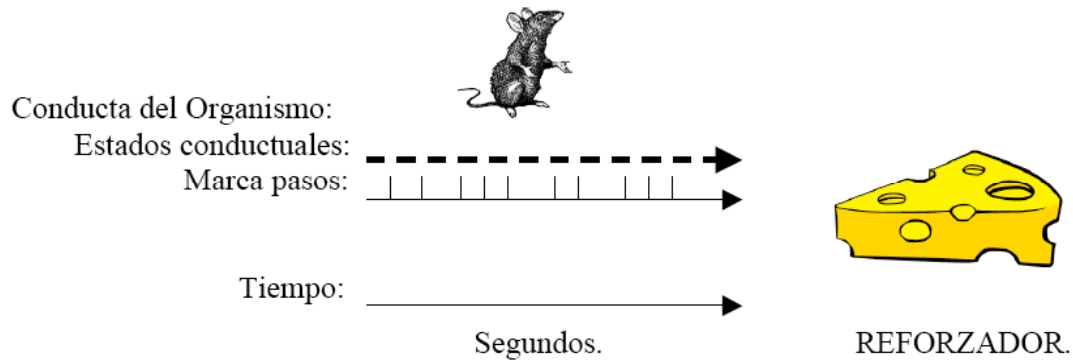


Figura 11: Representación gráfica del modelo de BeT. Conforme pasa el tiempo (flecha continua) el marcapasos emite pulsos (líneas verticales) que van llevando al organismo a través de varios estados conductuales (flecha interrumpida), provocando que lleve a cabo diferentes conductas. Si se presenta un reforzador, la secuencia de las conductas se verá reforzada, permitiendo que el organismo estime el tiempo a partir de la ejecución de la misma.

Para dar cuenta de la propiedad escalar la teoría se apoya en componentes motivacionales, estableciendo que la tasa media del marcapasos se ve afectada por la activación (arousal); la cual puede ser modificada por la tasa de reforzamiento, entre otros factores. Los autores del modelo han demostrado que si la tasa del reforzador es una proporción constante de la tasa del marcapasos, entonces la probabilidad de que el animal esté en un estado particular en un momento dado es la misma para todas las tasas de reforzamiento, prediciendo así la sobreposición de las funciones característica de la propiedad escalar (Church, 1997; Killeen y Fetterman, 1988).

El modelo también contempla un componente mnémico y otro de toma de decisión. El primero establece que la secuencia de conductas que llevan al sujeto a emitir la respuesta en el tiempo adecuado se ve reforzada; este punto es importante porque implica que dicho patrón debe en esencia repetirse para intervalos fijos similares. Así mismo es importante

destacar que se refuerza la serie de conductas realizadas, no el simple paso por los estados conductuales; lo que implica que solo las conductas se mantienen en memoria, y no así los estados conductuales que las producen. La última conducta de la serie que el animal ejecuta antes del reforzador no solo es reforzada junto con toda la serie de conductas, sino que también sirve como estímulo discriminativo, pues es la que le indica que el momento de responder está próximo (Killeen y Fetterman, 1988). La fuerza que las diferentes secuencias conductuales tienen (a partir de su historia de reforzamiento) define cuál de ellas se llevará a cabo, siendo esta la base de la regla de toma de decisión. BeT adopta los principios conductuales básicos y los incorpora en un modelo que ha demostrado ser capaz de hacer predicciones de los datos y de dar cuenta de las principales características de la estimación del tiempo.

Una de las aportaciones teóricas más importantes de BeT es sin duda la taxonomía de los procedimientos de estimación del tiempo (Killeen y Fetterman, 1988). Dicha clasificación asigna a los procedimientos de estimación del tiempo a una de tres posibles categorías, a partir de la consideración de si las respuestas del animal dentro de un procedimiento dado se presentan en tiempo real, si se anticipa un intervalo de tiempo que está a punto de ocurrir, o si son respuestas contingentes basadas en un intervalo de tiempo que ya ha pasado. Las características de cada categoría y algunos ejemplos correspondientes se presentan a continuación:

3. Procedimientos de Estimación Inmediata del tiempo: La conducta del organismo es controlada por el intervalo de tiempo que se encuentra vigente; es decir, la respuesta se presenta en tiempo real con respecto a la duración del estímulo discriminativo.

Considerando los procedimientos de estimación del tiempo explicados en este trabajo y sus características, es posible situar al de Pico y al de Switch en esta categoría.

4. Procedimientos de Estimación Prospectiva del tiempo: El organismo emite su respuesta en función de intervalos futuros. Estas duraciones comúnmente son demoras entre la respuesta y la entrega del reforzador. Entran en esta categoría todos los procedimientos de Elección Intertemporal en los que se incluyan demoras independientemente de si también hay cambios en la magnitud del reforzador.
5. Procedimientos de Estimación Retrospectiva del tiempo: Se emiten respuestas discriminativas en función de la duración de un estímulo una vez que ha terminado. Los procedimientos que corresponden a esta categoría suelen ser de discriminación del tiempo, como es el caso del procedimiento de Bisección Temporal.

Conforme la investigación en el campo de la estimación del tiempo ha ido avanzando, la clasificación recién descrita ha adquirido más peso. Al parecer esta nomenclatura va más allá de la comodidad y la simplificación de conceptos, pues a partir de los estudios en el campo de la psicofisiología se ha sugerido que a cada tipo de estimación del tiempo le subyacen mecanismos fisiológicos diferentes, tratándose muy probablemente de sistemas distintos que se encargan de uno u otro tipo de estimación (Chiang *et al.*, 2000a). BeT resulta un modelo atractivo debido a su predicción parsimoniosa de los datos a partir de la conducta observable y los principios básicos del aprendizaje.

## Anexo 2.

Teoría de Aprendizaje del Tiempo<sup>#</sup> (LeT): LeT fue propuesta por Machado en 1997, es un derivado de la Teoría Conductual de la estimación del Tiempo (BeT) recién explicada y pretendió implementar una nueva formalización de la misma (Church, 1997; Machado, 1997), no obstante ambos modelos han coexistido y han demostrado ser explicaciones viables en el campo que nos ocupa.

Al igual que el de BeT, el modelo propuesto por LeT implica una serie de estados conductuales que se van activando conforme el tiempo pasa. El modelo plantea tres elementos fundamentales que permiten estimar el tiempo: una organización seriada de estados conductuales, un vector de vínculos o eslabones asociativos que unen los estados conductuales a respuestas instrumentales y las respuestas instrumentales en sí (Machado y Guilhardi, 2000). Al principio del intervalo solo el primer estado se encuentra activo, pero conforme el tiempo va avanzando la actividad de este estado se pasa al siguiente en la serie, y así sucesivamente; esto implica que el estado más activo tras un periodo largo de tiempo se encontrará en una ubicación posterior dentro de la serie de estados, que el estado más activo tras un periodo corto de tiempo (ver figura 12). Cada estado conductual se asocia con una o unas respuestas operantes, el grado de esta asociación cambia dependiendo del resultado que la respuesta tenga en cada ensayo (Machado y Arantes, 2006). Esto implica que una respuesta bajo un estado conductual dado puede verse reforzada, pero también puede extinguirse dependiendo del resultado que la misma tenga (ver figura 12). La elección de respuesta depende de qué estado conductual se encuentre

---

<sup>#</sup> El nombre en original de la teoría es *Learning to Time (LeT)*, cuya traducción literal sería: *Aprendiendo a estimar el tiempo*, no obstante considero más apropiado referirme a ella como *Teoría de Aprendizaje del Tiempo*.

más activo al final del periodo de tiempo dado, y de la asociación estado-respuesta, del reforzamiento y de la extinción; permitiendo así al animal responder de forma correcta en el tiempo adecuado.

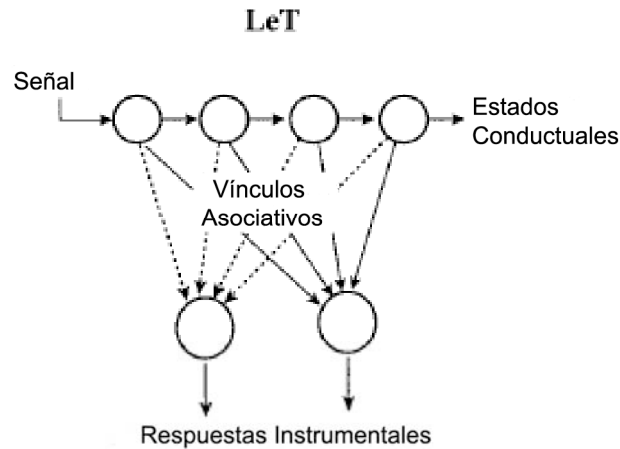


Figura 12: Se muestra la estructura del modelo de Aprendizaje Del tiempo (LeT). Los círculos pequeños de la parte superior representan los estados conductuales, note su organización serial; el siguiente estado en la serie se va activando conforme pasa el tiempo. Los círculos inferiores representan diferentes respuestas instrumentales. Las líneas que unen a ambos círculos son los vectores de vínculos o eslabones asociativos, por medio de los cuales se asocian los estados conductuales y las respuestas en mayor o menor grado (imagen tomada de: Machado y Guilhardi, 2000).

El modelo de LeT ha demostrado ser capaz de hacer predicciones certeras de los datos empíricos, permitiendo la predicción de la Propiedad Escalar y de la ubicación del Punto de Igualdad Subjetiva. Así mismo, este modelo ha demostrado que en algunos casos particulares sus predicciones son más certeras que la Teoría de la Expectancia Escalar (Machado y Arantes, 2006; Machado y Keen, 1999).



### Anexo 3.

Modelos de Redes Neuronales: En términos generales los modelos de redes neuronales son modelos computacionales conexionistas basados en la organización y el procesamiento de información neuronal (O'Reilly, 1998). Generalmente estos modelos proponen una organización de unidades de procesamiento que permiten la entrada, modificación y salida de información. Para poder llevar esto a cabo, dichas unidades pueden tener características inhibitorias, excitatorias, integradoras, oscilatorias, entre otras; por medio de las cuales se generan redes de protoalimentación, retroalimentación y de procesamiento de la información que simulan el proceso cognitivo en cuestión (ver figura 13). La forma de trabajo suele ser a partir de la elaboración de un modelo en *software* especializado con el que después se llevan a cabo simulaciones que son contrastadas con los resultados obtenidos empíricamente; de esta forma se confirma o rechaza la viabilidad del modelo y la coherencia de sus predicciones (Elman *et al.*, 1997).

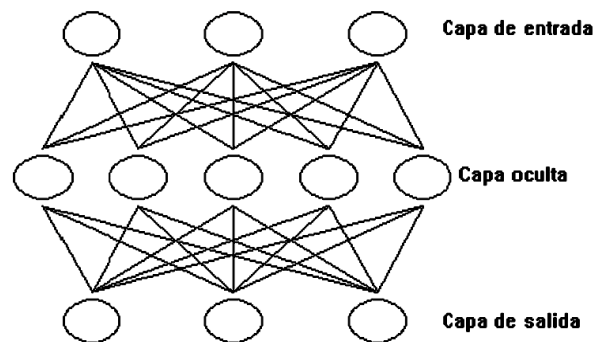


Figura 13: Se ejemplifica un modelo de redes neuronales. Los círculos son unidades de procesamiento que se encuentran interconectadas entre sí, cada una puede tener diferentes funciones: inhibir, excitar, oscilar, entre otras. La capa de entrada se refiere a las unidades encargadas del input, la de salida se refiere al output y la oculta representa el proceso que puede haber entre las de entrada y salida. Recuerde que estos modelos son comúnmente probados mediante simulaciones en computadora y su contraste con datos empíricos. Al conjunto de unidades y sus conexiones se le conoce como red neural.

Un ejemplo de un modelo de red neural para la estimación del tiempo es el de Redes Neurales Dependientes de Estado (SDNs por sus siglas en inglés), el cual propone que los circuitos neuronales son inherentemente capaces de llevar a cabo procesamiento del tiempo como resultado de las propiedades neuronales dependientes del tiempo, como lo pueden ser el potencial de acción o algunos fenómenos de plasticidad neuronal (Karmarkar y Buonomano, 2007). El modelo se basa en propiedades neuronales bien caracterizadas, cumpliendo con el principio de realismo biológico indispensable en este tipo de modelos (O'Reilly, 1998). A partir del supuesto de que el tiempo es inherente al conjunto de circuitos es posible afirmar que este modelo no propone la existencia de ningún tipo de reloj o marcapasos, sino que más bien es a partir de la integración de información y de propiedades intrínsecas neuronales que se puede estimar el tiempo. Es decir: el tiempo se codifica implícitamente a partir del estado de la red neural; esto no solo implica qué neurona está activa y en qué momento, sino también a todas las propiedades que pueden influir en el disparo de la neurona, como lo son el potencial de membrana y la fuerza de la sinapsis. En este sentido, el modelo propone a la plasticidad sináptica a corto plazo como un elemento fundamental que permite alterar a la red neuronal de forma tiempo-dependiente después de cada input, además de producir respuestas que también dependen del tiempo (Karmarkar y Buonomano, 2007).

Los modelos de redes neuronales no solo han demostrado ser capaces de hacer predicciones certeras en el campo de la estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos; sino que han jugado un papel importante en el estudio de la estimación del tiempo al haber sido el antecedente directo de algunos modelos con bases neurofisiológicas.

#### **Anexo 4.**

Modelo de Osciladores Múltiples: El origen de este modelo se relaciona directamente con el modelo de la Teoría de la Expectancia Escalar (SET), el cual puede verse como conexionista o modular. El objetivo del Modelo de Osciladores Múltiples fue explorar la viabilidad de un modelo similar a SET que en lugar de ser conexionista fuera asociacionista (Church y Broadbent, 1990).

Este modelo propone que en lugar de tener un marcapasos con una tasa media, lo que se tiene es un conjunto de diferentes procesos periódicos, llamados osciladores. Cada uno de estos procesos tiene escalas de tiempo diferentes, y serían en conjunto parte fundamental de la estimación del tiempo. Al ocurrir un evento los osciladores se reinician; para estimar el tiempo, el organismo cuenta con mecanismos de registro del estado de cada uno de los osciladores, los cuales se basan en el cambio de fase de los mismos y la dan al organismo la información necesaria para discriminar entre diferentes intervalos (Church y Broadbent, 1990). En este modelo la memoria de trabajo cumple la función de registrar el estado de cada oscilador en el momento en el que el reforzador es obtenido, así como la relación que cada oscilador guarda con respecto a los otros en ese momento (Church, 1997); esto permite, a grandes rasgos optimizar la exactitud de la estimación, pues para responder el organismo no solo tomará en cuenta el estado particular de los osciladores en un momento dado, sino también la relación entre ellos. Además de la memoria de trabajo, en el proceso interviene la memoria de referencia, la cual se actualiza en función de la memoria de trabajo. Finalmente, la toma de decisión se hace a partir de una regla de decisión que se basa en la comparación del tiempo actual con el que está almacenado en

la memoria de referencia; si dicha comparación da como resultado un valor mayor al especificado por un umbral, la respuesta se lleva a cabo (ver figura 14).

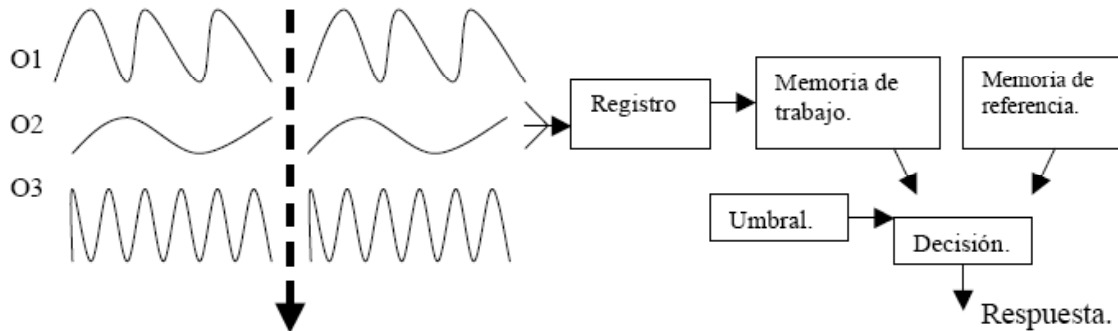


Figura 14: Esquema del modelo de Osciladores Múltiples. Las curvas representan las oscilaciones de diferentes osciladores (O1, O2 y O3). La flecha punteada representa al estímulo, note como con su aparición se reinician las oscilaciones. La fase de cada oscilador y su relación con las fases de los otros osciladores es computada en el registro, el cual pasa a memoria de trabajo de donde es comparada con fases previas almacenadas en memoria de referencia. Si dicha comparación alcanza un umbral, se toma la decisión de responder.

Al igual que con los modelos de redes neurales, el Modelo de Osciladores múltiples se ha estudiado a partir de simulaciones en computadora y su subsecuente comparación con datos empíricos; en las simulaciones se ha manipulado la cantidad de osciladores, así como su frecuencia de oscilación. Los resultados demuestran que este tipo de modelo es capaz de predecir las características principales de la estimación del tiempo en el rango de segundos a minutos con una precisión similar a la de los otros modelos (Church, 1997; Crystal y Baramidze, 2007).

## **Anexo 5.**

Modelo de Compuerta Atencional: En experimentos de estimación del tiempo con humanos se ha reportado que la misma se ve afectada directamente por la atención que se le dedica a evaluar la duración de los eventos, de tal forma que entre más atento este el sujeto al paso del tiempo, mayor será la duración aparente de un evento (Thomas y Brown 1975, citados en Block, 1990). Uno de los problemas de los modelos que proponen un reloj interno es que son incapaces de predecir este fenómeno, por lo que se han propuesto modelos de estimación del tiempo basados principalmente en la atención (Zakay, Nitzan y Glicksohn, 1983). Estos últimos traen consigo otra problemática, pues al centrarse en la atención se ignoran otras variables que participan en dicho proceso, como lo son la activación, el nivel de alerta y la memoria (Block, 1990).

Son varios los modelos de estimación del tiempo basados en atención que se han propuesto y que han ido sufriendo modificaciones según se ha considerado necesario. En este apartado se explica uno de ellos que se relaciona directamente con la Teoría de la Expectancia Escalar (SET).

Para poder aprovechar el poder explicativo de SET, pero permitir que el modelo prediga el fenómeno atento descrito al inicio de esta sección, se ha sugerido hacerle una extensión (ver figura 15) en la que al mecanismo de reloj se le añade un módulo que funciona como una compuerta (Zakay y Block, 1996). En esta variante del modelo se consideran 2 tipos de atención: automática y controlada. La automática se refiere al interruptor propuesto por SET, que solo puede estar abierto (el organismo está inatento al estímulo) o cerrado (el organismo atiende al estímulo) y cuya posición determina si los pulsos pasan o no al acumulador; la posición de este interruptor es determinada por la

significancia que tenga del tiempo ante un estímulo determinado. La controlada se refiere a la cantidad de recursos que se dedican a poner atención al paso del tiempo como tal (ya que el tiempo no es propiamente un estímulo si no una característica de los mismos, los organismos pueden ponerle más o menos atención con respecto a otras cualidades de los estímulos) y está representada por la compuerta atencional. Entre más atención se le ponga a la duración de un estímulo, más se abrirá la compuerta y por lo tanto pasarán más pulsos al acumulador, teniendo como resultado que dicha duración sea evaluada como más larga (Zakay y Block, 1996).

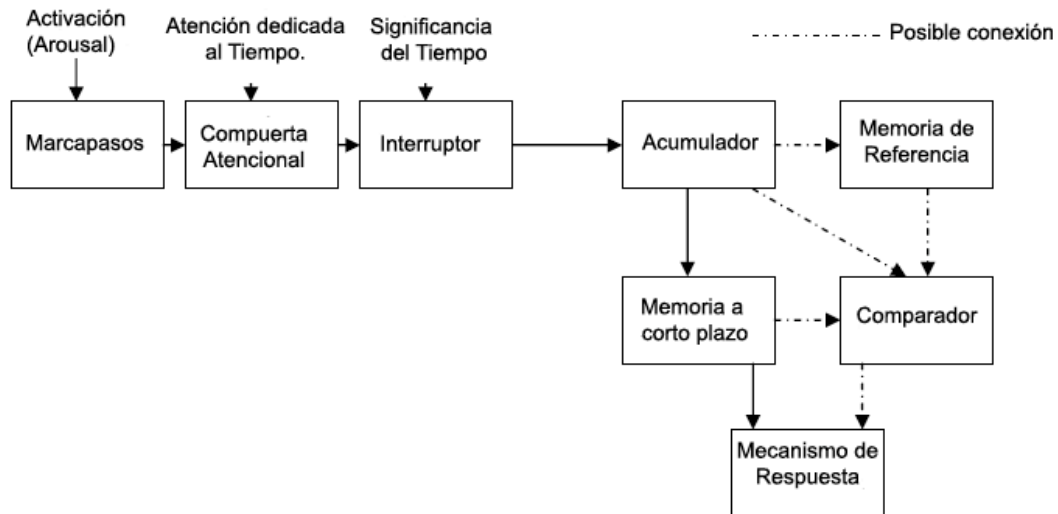


Figura 15: Representación esquemática del modelo de compuerta atencional. La cantidad de pulsos que llegan al acumulador no solo depende del cerrado del interruptor, sino también de qué tan abierta esté la compuerta atencional. De este modo se explica que al poner atención al paso del tiempo los lapsos aparenten mayor duración. Note la similitud de este modelo con el de SET (figura a partir de Zakay y Block, 1996).

La validez de dicha propuesta aún está siendo estudiada, siendo de particular interés el debate existente acerca de la naturaleza de la compuerta atencional (Lejeune, 2000; Zakay, 2000).

## Referencias.

- Allan, L.G. (2002). The location and interpretation of the bisection point. *Q.J.Exp.Psychol.B*, 55(1), 60.
- Allan, L.G., y Gibbon J. (1991). Human bisection at the geometric mean. *Learn.Motiv*, 22, 39-58.
- Barch, D.M. (2006). What can research on schizophrenia tell us about the cognitive neuroscience of working memory? *Neuroscience*, 139(1), 73-84.
- Barrett, A.C., Miller, J. R., Dohrmann, J. M., y Caine, S. B. (2004). Effects of dopamine indirect agonists and selective D1-like and D2-like agonists and antagonists on cocaine self-administration and food maintained responding in rats. *Neuropharmacology*, 47(Supplement 1), 273.
- Bartoszyk, G.D. (1998). Anxiolytic effects of dopamine receptor ligands: I. Involvement of dopamine autoreceptors. *Life Science*, 62(7), 649-663.
- Benoit-Marand, M., Borrelli, E., y Gonon, F. (2001). Inhibition of dopamine release via presynaptic D2 receptors: time course and functional characteristics in vivo. *J Neurosci*, 21(23), 9134-9141.
- Bjorklund, A., y Dunnett, S.B. (2007a). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 194-202.
- Bjorklund, A., y Dunnett, S.B. (2007b). Fifty years of dopamine research. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 185-187.
- Block, R.A. (1990). Models of Psychological Time. En Block, R.A (Ed.) *Cognitive Models of Psychological Time* (pp 1-31). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Body, S., Cheung, T.H., Bezzina, G., Asgari, K., Fone, K. C., Glennon, J. C., Bradshaw, C. M., y Szabadi, E. (2006). Effects of d-amphetamine and DOI (2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine) on timing behavior: interaction between D1 and 5-HT<sub>2A</sub> receptors. *Psychopharmacology (Berl)*, 189(3), 331-343.
- Body, S., Kheramin, S., Ho, M.Y., Miranda, F., Bradshaw, C. M., y Szabadi, E. (2003). Effects of a 5-HT<sub>2</sub> receptor agonist, DOI (2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine), and antagonist, ketanserin, on the performance of rats on a free-operant timing schedule. *Behav.Pharmacol.*, 14(8), 607.
- Brunton, L.L., Lazo, J.S., y Parker, K.L. (2006). *Goodman y Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics* (11th ed.). USA: McGraw-Hill.
- Buhusi, C.V., y Meck, W.H. (2002). Differential effects of methamphetamine and haloperidol on the control of an internal clock. *Behav. Neurosci.*, 116(2), 291-297.
- Caine, S.B., Negus, S.S., Mello, N.K., Patel, S., Bristow, L., Kulagowski, J., Vallone, D., Saiardi, A., y Borrelli, E. (2002). Role of dopamine D2-like receptors in cocaine self-administration: studies with D2 receptor mutant mice and novel D2 receptor antagonists. *J.Neurosci.*, 22(7), 2988.
- Carlson, N. (2006). *Fisiología de la Conducta* (8 ed.). Madrid: Pearson.
- Casey, D.E. (2004). Pathophysiology of antipsychotic drug-induced movement disorders. *J Clin.Psychiatry*, 65 Suppl 9:25-8., 28.
- Cevik, M.O. (2003). Effects of methamphetamine on duration discrimination. *Behavioral Neuroscience*, 117(4), 774-784.

- Chagas-Martinich, L., Carey, R.J., y Carrera, M.P. (2007). 7-OH-DPAT effects on latent inhibition: low dose facilitation but high dose blockade: Implications for dopamine receptor involvement in attentional processes. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86(3), 441-448.
- Cheng, R.K., MacDonald, C.J., y Meck, W.H. (2006). Differential effects of cocaine and ketamine on time estimation: Implications for neurobiological models of interval timing. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 85(1), 114-122.
- Cheung, T.H., Bezzina, G., Asgari, K., Body, S., Fone, K.C., Bradshaw, C.M., y Szabadi, E. (2006). Evidence for a role of D1 dopamine receptors in d-amphetamine's effect on timing behaviour in the free-operant psychophysical procedure. *Psychopharmacology (Berl)*, 185(3), 378-388.
- Cheung, T.H., Bezzina, G., Body, S., Fone, K.C., Bradshaw, C.M., y Szabadi, E. (2007). Tolerance to the effect of 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI) on free-operant timing behaviour: interaction between behavioural and pharmacological mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)*.
- Chiang, T.J., Al-Ruwaitea, A.S., Mobini, S., Ho, M.Y., Bradshaw, C.M., y Szabadi, E. (2000a). Effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) on performance on two operant timing schedules. *Psychopharmacology (Berl)*, 151(4), 391.
- Chiang, T.J., Al-Ruwaitea, A.S., Mobini, S., Ho, M.Y., Bradshaw, C.M., y Szabadi, E. (2000b). The effect of d-amphetamine on performance on two operant timing schedules. *Psychopharmacology (Berl)*, 150(2), 170-184.
- Chiang, T.J., Al-Ruwaitea, A.S.A., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M., y Szabadi, E. (1998). The influence of 'switching' on the psychometric function in the free-operant psychophysical procedure *Behavioural Processes*, 44(2), 209.
- Church, R.M. (1984). Properties of the internal clock. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 423, 566-582.
- Church, R.M. (1997). Timing and Temporal Search. In Bradshaw C.M. y E. Szabadi (Eds.), *Time and Behaviour: Psychological and Neurobehavioural Analyses* (pp. 41-78). Netherlands: North-Holland.
- Church, R.M. (2002). A tribute to John Gibbon. *Behav Processes*, 57(2-3), 274.
- Church, R.M. (2003). A Concise Introduction to Scalar Timing Theory. In W. H. Meck (Ed.), *Functional and Neural Mechanisms of Interval Timing* (pp. 3-22). New York: CRC Press.
- Church, R.M., y Broadbent, H.A. (1990). Alternative representations of time, number, and rate. *Cognition*, 37(1-2), 81.
- Church, R.M., y Deluty, M.Z. (1977). Bisection of temporal intervals. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 3(3), 216 -228.
- Church, R.M., y Gibbon, J. (1982). Temporal generalization. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavioral Process*, 8(2), 186.
- Cooper, R.J., Bloom, E.F., y Roth, H.R. (2003). *The Biochemical Basis of Neuropsychopharmacology*. New York: Oxford University Press.
- Cordes, S., King, A.P., y Gallistel, C.R. (2007). Time left in the mouse. *Behavioural Processes*, 74(2), 142-151.



- Cory-Slechta, D.A., Zuch, C.L., y Fox, R.A.V. (1996). Comparison of the stimulus properties of a pre- vs. a putative postsynaptic dose of quinpirole. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 55(3), 432.
- Cropley, V.L., Fujita, M., Innis, R.B., y Nathan, P.J. (2006). Molecular imaging of the dopaminergic system and its association with human cognitive function. *Biol Psychiatry*, 59(10), 898-907.
- Crystal, J.D., y Baramidze, G.T. (2007). Endogenous oscillations in short-interval timing. *Behavioural Processes*, 74(2), 152-158.
- Crystal, J.D., Maxwell, K.W., y Hohmann, A.G. (2003). Cannabinoid modulation of sensitivity to time *Behavioural Brain Research*, 144(1-2), 66.
- de Haan, L., Lavalaye, J., van Bruggen, M., van Nimwegen, L., Booij, J., van Amelsvoort, T., y Linszen, D. (2004). Subjective experience and dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. *Can.J Psychiatry*, 49(5), 296.
- Dews, P.B. (1970). The theory of fixed-interval responding. In Schoenfeld (Ed.), *The theory of reinforcement schedules*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Di Chiara, G., Bassareo, V., Fenu, S., De Luca, M.A., Spina, L., Cadoni, C., Acquas, E., Carboni, E., Valentini, V., y Lecca, D. (2004). Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology*, 47(Supplement 1), 241.
- Dodd, M.L., Klos, K.J., Bower, J.H., Geda, Y.E., Josephs, K.A., y Ahlskog, J.E. (2005). Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol*, 62(9), 1377-1381.
- Drew, M.R., Fairhurst, S., Malapani, C., Horvitz, J.C., y Balsam, P.D. (2003). Effects of dopamine antagonists on the timing of two intervals. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 75(1), 15.
- Drukarch, B., y Stoof, J.C. (1990). D-2 dopamine autoreceptor selective drugs: do they really exist? *Life Sci*, 47(5), 361-376.
- Duarte, C., Lefebvre, C., Chaperon, F., Hamon, M., y Thiebot, M. H. (2003). Effects of a dopamine D3 receptor ligand, BP 897, on acquisition and expression of food-, morphine-, and cocaine-induced conditioned place preference, and food-seeking behavior in rats. *Neuropsychopharmacology*, 28(11), 1903-1915.
- Dvorkin, A., Perreault, M.L., y Szechtman, H. (2006). Development and temporal organization of compulsive checking induced by repeated injections of the dopamine agonist quinpirole in an animal model of obsessive-compulsive disorder. *Behavioural Brain Research*, 169, 303-311.
- Eagleman, D.M., Tse, P.U., Buonomano, D., Janssen, P., Nobre, A.C., y Holcombe, A.O. (2005). Time and the Brain: How Subjective Time Relates to Neural Time. *J. Neurosci.*, 25(45), 10369-10371.
- El-Ghundi, M., O'Dowd, B.F., Erclik, M., y George, S.R. (2003). Attenuation of sucrose reinforcement in dopamine D1 receptor deficient mice. *European Journal of Neuroscience*, 17(4), 862.
- Elliot, E., David, R., Sibley, D., Jonathan, L., y Katz, J.L. (2003). Locomotor and discriminative-stimulus effects of cocaine in dopamine D5 receptor knockout mice. *Psychopharmacology*, 169(2), 161-168.

- Elman, J.L., Bates, E.A., Johnson, M.H., Karmiloff-Smith, A., Parisi, D., y Plunkett, K. (1997). *Rethinking Innateness: A Connectionist Perspective on Development (Neural Networks and Connectionist Modeling)*: MIT Press.
- Elsworth, J.D., y Roth, R.H. (1997). Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 144(1), 4-9.
- Feldman, R.S., Meyer, J.S., y Quenzer, L.F. (1997). *Principles of Neuropsychopharmacology*. USA: Sinauer.
- Fetterman, J.G., Killeen, P.R., y Hall, S. (1998). Watching the clock *Behavioural Processes*, 44(2), 224.
- Flietstra, R.J., y Levant, B. (1998). Comparison of D2 and D3 dopamine receptor affinity of dopaminergic compounds in rat brain. *Life Sci*, 62(20), 1831.
- Frank, M.J., y O'Reilly, R.C. (2006). A mechanistic account of striatal dopamine function in human cognition: psychopharmacological studies with cabergoline and haloperidol. *Behavioral Neuroscience*, 120, 497-517.
- Frederick, D.L., y Allen, J.D. (1996). Effects of selective dopamine D1- and D2-agonists and antagonists on timing performance in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 53(4), 764.
- Gainetdinov, R.R., Sotnikova, T.D., Grekhova, T.V., y Rayevsky, K. S. (1996). In vivo evidence for preferential role of dopamine D3 receptor in the presynaptic regulation of dopamine release but not synthesis. *Eur J Pharmacol*, 308(3), 261-269.
- Gallistel, C.R. (1990). *The organization of learning*. Cambridge, MA: Bradford Books/MIT Press.
- Gallistel, C.R. (2003). Time has come. *Neuron*, 38(2), 150.
- Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological Review*, 84(3), 279-325.
- Gibbon, J., y Church, R.M. (1981). Time left: linear versus logarithmic subjective time. *J Exp. Psychol Anim Behav Process*, 7(2), 107.
- Gibbon, J., y Church, R.M. (1990). Representation of time. *Cognition*, 37(1-2), 54.
- Gibbon, J., Church, R.M., y Meck, W.H. (1984). Scalar timing in memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 423, 52-77.
- Gibbon, J., Fairhurst, S., y Goldberg, B. (1997). Cooperation, conflict and compromise between circadian and interval clocks in pigeons. In C. M. Bradshaw y E. Szabadi (Eds.), *Time and behaviour: Psychological and Neurobehavioural Analyses* (pp. 329-384). New York: Elsevier.
- Gibbon, J., Malapani, C., Dale, C.L., y Gallistel, C. (1997). Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 7(2), 184.
- Glickstein, S.B., DeSteno, D.A., Hof, P.R., y Schmauss, C. (2004). Mice Lacking Dopamine D2 and D3 Receptors Exhibit differential activation of prefrontal cortical neurons during tasks requiring attention. *Cerebral Cortex* 15, 1016--1024
- Han, C. J., y Robinson, J.K. (2000). Cannabinoid effects on time perception *Journal of Cognitive Neuroscience*, 35.
- Han, C. J., y Robinson, J.K. (2001). Cannabinoid modulation of time estimation in the rat *Behavioral Neuroscience*, 115(1), 246.

- Harper, D.N., Bizo, L.A., y Peters, H. (2006). Dopamine agonists and antagonists can produce an attenuation of response bias in a temporal discrimination task depending on discriminability of target duration. *Behavioural Processes*, 71(2-3), 286-296.
- Harrington, D.L., Haaland, K.Y., y Hermanowicz, N. (1998). Temporal processing in the basal ganglia. *Neuropsychology*, 12(1), 12.
- Heidbreder, C. A., Gardner, E. L., Xi, Z.-X., Thanos, P. K., Mugnaini, M., Hagan, J. J., y Ashby, J. C. R. (2005). The role of central dopamine D3 receptors in drug addiction: a review of pharmacological evidence. *Brain Research Reviews*, 49(1), 77-105.
- Hinton, S., y Meck, W.H. (1997). How time flies: Functional and neuronal mechanisms of interval timing. In Bradshaw C.M. y E. Szabadi (Eds.), *Time and Behaviour: Psychological and Neurobehavioural Analyses* (pp. 409-457). Amsterdam: Elsevier.
- Ho, M.Y., Mobini, S., Chiang, T.J., Bradshaw, C.M., y Szabadi, E. (1999). Theory and method in the quantitative analysis of "impulsive choice" behaviour: implications for psychopharmacology. *Psychopharmacology (Berl)*, 146(4), 372.
- Ho, M.Y., Velazquez-Martinez, D.N., Bradshaw, C.M., y Szabadi, E. (2002). 5-Hydroxytryptamine and interval timing behaviour. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71(4), 773-785.
- Holmes, A., Hollon, T.R., Gleason, T.C., Liu, Z., Dreiling, J., Sibley, D.R., y Crawley, J. N. (2001). Behavioral characterization of dopamine D5 receptor null mutant mice. *Behav Neurosci*, 115(5), 1129-1144.
- Horacek, J., Bubenikova-Valesova, V., Kopecek, M., Palenicek, T., Dockery, C., Mohr, P., y Hoschl, C. (2006). Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs*, 20(5), 389-409.
- Hunt, T., y Sassone-Corsi, P. (2007). Riding tandem: circadian clocks and the cell cycle. *Cell*, 129(3), 461-464.
- Iversen, S.D., y Iversen, L.L. (2007). Dopamine: 50 years in perspective. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 188-193.
- Jaber, M., Robinson, S.W., Missale, C., y Caron, M.G. (1996). Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*, 35(11), 1519.
- Kalenscher, T., Diekamp, B., y Güntürkün, O. (2003). Neural architecture of choice behaviour in a concurrent interval schedule. *European Journal of Neuroscience*, 18, 2627-2637.
- Karmarkar, U.R., y Buonomano, D.V. (2007). Timing in the absence of clocks: encoding time in neural network states. *Neuron*, 53(3), 427-438.
- Kassiou, M., Mardon, K., Mattner, F., Katsifis, A., y Dikic, B. (2001). Pharmacological evaluation of (+)-2- [123I]A-69024: a radioligand for in vivo studies of dopamine D1 receptors. *Life Sci.*, 69(6), 675.
- Kheramin, S., Body, S., Ho, M., Velazquez-Martinez, D.N., Bradshaw, C.M., Szabadi, E., Deakin, J.F., y Anderson, I.M. (2003). Role of the orbital prefrontal cortex in choice between delayed and uncertain reinforcers: a quantitative analysis. *Behav. Processes*, 64(3), 250.
- Killeen, P.R. (2001). The four causes of behavior *Current Directions in Psychological Science*, 10(4), 140.

- Killeen, P.R., y Fetterman, J.G. (1988). A behavioral theory of timing. *Psychological Review*, 95(2), 295.
- Knapp, C.M., y Kornetsky, C. (1996). Low-dose apomorphine attenuates morphine-induced enhancement of brain stimulation reward. *Pharmacol Biochem Behav*, 55(1), 87-91.
- Langley, K., Marshall, L., van den, B.M., Thomas, H., Owen, M., O'Donovan, M., y Thapar, A. (2004). Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *Am.J.Psychiatry*, 161(1), 138.
- Le Foll, B., Goldberg, S.R., y Sokoloff, P. (2005). The dopamine D3 receptor and drug dependence: Effects on reward or beyond? *Neuropharmacology*, 49(4), 525-541.
- Lejeune, F., y Millan, M. J. (1995). Activation of dopamine D3 autoreceptors inhibits firing of ventral tegmental dopaminergic neurones in vivo. *European Journal of Pharmacology*, 275(3), R7-9.
- Lejeune, H. (2000). Prospective timing, attention and the switch. A response to 'Gating or switching? gating is a better model of prospective timing' by Zakay. *Behavioral Processes*, 52(2-3), 71-76.
- Lejeune, H., Hermans, I., Mocaer, E., Rettori, M.C., Poignant, J.C., y Richelle, M. (1995). Amineptine, response timing, and time discrimination in the albino rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 51(2-3), 165-173.
- Lejeune, H., Richelle, M., y Wearden, J. H. (2006). About Skinner and time: behavior-analytic contributions to research on animal timing. *J Exp Anal Behav*, 85(1), 125-142.
- Levant, B., Bancroft, G.N., y Selkirk, C.M. (1996). In vivo occupancy of D2 dopamine receptors by 7-OH-DPAT. *Synapse*, 24, 60-64.
- Lewis, P.A., Miall, R.C., Daan, S., y Kacelnik, A. (2003). Interval timing in mice does not rely upon the circadian pacemaker *Neuroscience Letters*, 348(3), 134.
- Lewis, P.A., Miall, R.C., Zlomanczuk, P., Overkamp, G., Daan, S., y Kacelnik, A. (2000). Interval timing does not rely upon the circadian pacemaker *European Journal of Neuroscience*, 12, 422.
- Machado, A. (1997). Learning the temporal dynamics of behavior. *Psychol Rev*, 104(2), 265.
- Machado, A., y Arantes, J. (2006). Further tests of the Scalar Expectancy Theory (SET) and the Learning-to-Time (LeT) model in a temporal bisection task. *Behavioural Processes*, 72(3), 195-206.
- Machado, A., y Guilhadi, P. (2000). Shifts in the psychometric function and their implications for models of timing. *Experimental Analysis of Behavior*, 74(1), 54.
- Machado, A., y Keen, R. (1999). Learning to time (LeT) or scalar expectancy theory (SET)? A critical test of two models of timing *Psychological Science*, 10(3), 290.
- Machado, A., y Keen, R. (2003). Temporal discrimination in a long operant chamber. *Behavioural Processes*, 62(1-3), 182.
- Maricq, A.V., y Church, R.M. (1983). The differential effects of haloperidol and methamphetamine on time estimation in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 79(1), 10-15.

- Maricq, A.V., Roberts, S., y Church, R.M. (1981). Methamphetamine and time estimation. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 7(1), 18-30.
- Matell, M.S., y Meck, W.H. (2000). Neuropsychological mechanisms of interval timing behavior. *Bioessays*, 22(1), 103.
- Matell, M.S., y Meck, W.H. (2004). Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. *Cognitive Brain Research*, 21(2), 139-170.
- Matell, M.S., y Meck, W.H. (2003). Integration of Behavior and Timing: Anatomically Separate Systems or Distributed Processing? In W. H. Meck (Ed.), *Functional and Neural Mechanisms of Interval Timing* (pp. 371-393). New York: CRC Press.
- Matell, M.S., Meck, W.H., y Nicolelis, M.A. (2003). Interval timing and the encoding of signal duration by ensembles of cortical and striatal neurons. *Behav. Neurosci.*, 117(4), 773.
- Mattingly, B.A., Ricea, L.L., Langfalsa M., y Fields, S.E. (2000). Repeated treatments with 7-OH-DPAT: context-independent behavioral sensitization and conditioned hyperactivity. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 65(2):241-6.
- McClure, E.A., Saulsgiver, K.A., y Wynne, C.D. (2005). Effects of D-amphetamine on temporal discrimination in pigeons. *Behav Pharmacol*, 16(4), 193-208.
- Meck, W.H. (1983). Selective adjustment of the speed of internal clock and memory processes. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavioral Processes*, 9(2), 171-201.
- Meck, W.H. (1986). Affinity for the dopamine D2 receptor predicts neuroleptic potency in decreasing the speed of an internal clock. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 25(6), 1185-1189.
- Meck, W.H. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. *Brain Research: Cognitive Brain Research*, 3(3-4), 227-242.
- Meck, W.H. (2003). Introduction: The Persistence of Time. In W. H. Meck (Ed.), *Functional and Neural Mechanisms of Interval Timing* (pp. xvii-xli). New York: CRC Press.
- Meck, W.H., y Church, R.M. (1983). A mode control model of counting and timing processes. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 9(3), 320-334.
- Meck, W.H., y Church, R.M. (1987). Cholinergic modulation of the content of temporal memory. *Behavioral Neuroscience*, 101(4), 464.
- Meck, W.H., Church, R.M., y Wenk, G.L. (1986). Arginine vasopressin innoculates against age-related increases in sodium-dependent high affinity choline uptake and discrepancies in the content of temporal memory. *European Journal of Pharmacology*, 130(3), 331.
- Minuzzi, L., Nomikos, G.G., Wade, M.R., Jensen, S. B., Olsen, A. K., y Cumming, P. (2005). Interaction between LSD and dopamine D2/3 binding sites in pig brain. *Synapse*, 56(4), 198-204.
- Missale, C., Nash, S.R., Robinson, S.W., Jaber, M., y Caron, M.G. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.*, 78(1), 225.
- Nobre, A.C., y O'Reilly, J. (2004). Time is of the essence. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9), 389.

- O'Reilly, R.C. (1998). Six principles for biologically based computational models of cortical cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 455-462.
- Odum, A.L. (2002). Behavioral pharmacology and timing. *Behav. Processes*, 57(2-3), 120.
- Odum, A.L., Lieving, L.M., y Schaal, D.W. (2002). Effects of D-amphetamine in a temporal discrimination procedure: selective changes in timing or rate dependency? *J. Exp. Anal. Behav.*, 78(2), 195-214.
- Park, W.K., Jeong, D., Cho, H., Lee, S.J., Cha, M.Y., Pae, A.N., Choi, K.I., Koh, H.Y., y Kong, J. Y. (2005). KKHA-761, a potent D3 receptor antagonist with high 5-HT1A receptor affinity, exhibits antipsychotic properties in animal models of schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav*, 82(2), 361-372.
- Pothos, E.N., Przedborski, S., Davila, V., Schmitz, Y., y Sulzer, D. (1998). D2-Like dopamine autoreceptor activation reduces quantal size in PC12 cells. *J Neurosci*, 18(15), 5575-5585.
- Reppert, S.M., y Weaver, D.R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418(6901), 935-941.
- Robbins, T.W. (2005). Chemistry of the mind: neurochemical modulation of prefrontal cortical function. *J Comp Neurol*, 493(1), 140-146.
- Santi, A., Coppa, R., y Ross, L. (2001). Effects of the dopamine D2 agonist, quinpirole, on time and number processing in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 68(1), 147-155.
- Santi, A., y Weise, L. (1995). The Effects of Scopolamine on Memory for Time in Rats and Pigeons. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 51(2-3), 277.
- Santi, A., Weise, L., y Kuiper, D. (1995). Amphetamine and Memory for Event Duration in Rats and Pigeons - Disruption of Attention to Temporal Samples Rather Than Changes in the Speed of the Internal Clock. *Psychobiology*, 23(3), 224-232.
- Schibler, U., y Sassone-Corsi, P. (2002). A Web of Circadian Pacemakers. *Cell*, 111(7), 919-922.
- Schmidt, H.D., Anderson, S.M., y Pierce, R.C. (2006). Stimulation of D1-like or D2 dopamine receptors in the shell, but not the core, of the nucleus accumbens reinstates cocaine-seeking behaviour in the rat. *European Journal of Neuroscience*, 23(1), 219-228.
- Semba, J. (2004). Functional role of dopamine D4 receptor in schizophrenia. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 24(1), 20.
- Stanford, L., y Santi, A. (1998). The dopamine D2 agonist quinpirole disrupts attention to temporal signals without selectively altering the speed of the internal clock. *Psychobiology*, 26(3), 258-266.
- Szechtman, H., Sulis, W., y Eilam, D. (1998). Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: a potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behav Neurosci*, 121, 1475-1485.
- Trantham-Davidson, H., Neely, L.C., Lavin, A., y Seamans, J.K. (2004). Mechanisms Underlying Differential D1 versus D2 Dopamine Receptor Regulation of Inhibition in Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience*, 24(47), 10659.
- Usiello, A., Baik, J.H., Rouge-Pont, F., Picetti, R., Dierich, A., LeMeur, M., Piazza, P. V., y Borrelli, E. (2000). Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature*, 408(6809), 199-203.

- Vallone, D., Pignatell, M., Grammatikopoulos, G., Ruocco, L., Bozzia, Y., Westphal, H., Borrelli, E., y Sadile, A.G. (2001). Activity, non-selective attention and emotionality in dopamine D2/D3 receptor knock-out mice. *Behavioural Brain Research*, 130(1-2), 141-148.
- Wearden, J.H. (1999). "Beyond the fields we know ...": exploring and developing scalar timing theory. *Behavioural Processes*, 45(1-3), 21.
- Wearden, J.H., Rogers, P., y Thomas, R. (1997). Temporal bisection in humans with longer stimulus durations. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 50(1), 94.
- Williams, G.V., y Castner, S.A. (2006). Under the curve: Critical issues for elucidating D1 receptor function in working memory. *Neuroscience*, 139(1), 263-276.
- Zakay, D. (2000). Gating or switching? Gating is a better model of prospective timing (a response to 'switching or gating?' by Lejeune)(1). *Journal of Behavioral Processes*, 52(2-3), 63-69.
- Zakay, D. y Block, R.A. (1996). The role of attention in time estimation processes. En M.A. Pastor y J. Artieda (Eds.), *Time, internal clocks and movement* (pp. 143-164). Amsterdam: Elsevier.
- Zakay, D., Nitzan, D. y Glicksohn, J. (1983). The influence of task difficulty and external tempo on subjective time estimation. *Perception and Psychophysics*, 34, 451-456.
- Zuch, C.L., y Cory-Slechta, D.A. (2001). Stimulus properties of 7-OH-DPAT versus auto- and postsynaptic receptor-specific doses of quinpirole. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 68(3), 479.