



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA



EFFECTO DE LA NICOTINA EN UN MODELO DE ACTIVACIÓN DOPAMINÉRGICA
USANDO UNA TAREA DE ESTIMACIÓN TEMPORAL: HACIA UN MODELO EN
ESQUIZOFRENIA.

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA
PRESENTA:

IVETTE GONZÁLEZ RIVERA

DIRECTOR: Dr. Hugo Sánchez Castillo

REVISOR: Dr. Óscar Zamora Arevalo

SINODALES:

Dr. Fructuoso Ayala Guerrero

Dr. Antonio Paulino Zainos Rosales

Dr. Óscar Ricardo Galicia Castillo

Apoyada por DGAPA-PAPIIT RN 302512



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.

Lo sencillo no se opone a lo trascendental.

AGRADECIMIENTOS

Hay muchas personas a las que debería darles las gracias:

A mi hermana Ilse, por hacerme estar más presente, por saberla mi fuerza y apoyo absoluto. Por estar conmigo invariablemente; por motivarme y levantarme cuando lo necesito, por ser la mejor hermana, amiga y compañera en la vida.

A mis padres, por ser un pilar en mi vida.

A mi mamá, por sus palabras de aliento, por su apoyo constante y desinteresado, por guiarme cariñosamente en el camino a la vida.

A mi papá, por todas sus enseñanzas, por su confianza en mí, por ser mi estabilidad, mi soporte permanente, por brindarme tanta fuerza.

A mis hermanos Josué, Crisol y Josías, por brindarme grandes enseñanzas implícitas, por acompañarme en cada paso que doy. A Derek, por toda su ciencia.

A Jaciel, por su incondicional e inmenso apoyo. Por escucharme siempre, sin excepción; por entenderme, por compartirme lo inefable, por prestarme sus libros, por haberme acompañado aún en la distancia.

A Anaid, por estar siempre presente, por toda la confianza, toda la amistad y todo el cariño mutuo; por ayudarme a ver cualquier cosa más sencilla; por sonreír y crecer conmigo.

A Hazael, por enriquecer mi vida; por su literatura, su confianza, su cariño. Por hacerme sonreír. Por llegar a mi camino y permanecer en él.

A Alberto, por hacerme tanto bien, por comprenderme, por ayudarme a ver las cosas en sus justas dimensiones.

A Ángel, por haberme confortado en todo momento, por brindarme su presencia sin dudar.

A Miguel, por ser un ejemplo de constancia, de continuo crecimiento.

A Saúl, por alentarme a terminar este trabajo, por brindarme tanta alegría, tanta confianza, por creer en mí.

A Fernando, por interesarse en mi bienestar, por compartir conmigo sus alegrías.

A Hugo y Diana, por compartir generosamente conmigo su experiencia, su conocimiento y su amistad.

A los profesores y compañeros que me acompañaron en la realización de este trabajo. Especialmente al Dr. Antonio Zainos y al Dr. Oscar Zamora por haber hecho importantes contribuciones a este manuscrito.

A los escritores de los libros que me han ayudado a crecer.

A la UNAM, que me ha dado tanto.

A quienes buscan una página escrita para ellos.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO.....	3
1.1 Esquizofrenia.....	4
1.1.1 Definición y principales implicaciones neurobiológicas.....	4
1.1.2 La hipótesis dopaminérgica.....	5
1.1.2.1 El sistema dopaminérgico.....	5
1.1.2.2 Receptores dopaminérgicos.....	7
1.1.2.3 Vías dopaminérgicas.....	8
1.1.2.4 Alteraciones en las vías dopaminérgicas y colinérgicas en la esquizofrenia.....	11
1.2 La esquizofrenia y el consumo de nicotina.....	12
1.2.1 Prevalencia y la hipótesis de la automedicación.....	12
1.2.2 El sistema acetilcolinérgico.....	18
1.2.3 La nicotina y los receptores nicotínicos.....	19
1. 3 La estimación del tiempo.....	24
1.3.1 Alteraciones en la estimación temporal en la esquizofrenia.....	24
1.3.2 Evaluación de la estimación temporal.....	27
1.3.3 Efecto de la dopamina y la nicotina en la estimación temporal.....	30
1.3.4 El metilfenidato.....	33
JUSTIFICACIÓN.....	34
OBJETIVOS.....	35
HIPÓTESIS.....	35
CAPÍTULO 2. MÉTODO.....	36
CAPÍTULO 3. RESULTADOS.....	42
CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN.....	51
REFERENCIAS.....	58

RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno que implica múltiples anomalías bioquímicas. La hipótesis de la disfunción dopaminérgica ha sido uno de los sustentos más importantes para explicar los síntomas de la esquizofrenia, así como los efectos de los fármacos antipsicóticos. Los pacientes con esquizofrenia tienen una prevalencia muy alta de tabaquismo. Una explicación del alto consumo de tabaco en la esquizofrenia, se relaciona con el hecho de que la nicotina tiene importantes interacciones con la dopamina, siendo teóricamente capaz de reducir algunos de los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia. Sin embargo, existe controversia respecto al papel de la nicotina en la sintomatología de los pacientes con esquizofrenia fumadores. El objetivo de la presente investigación fue evaluar el efecto de la administración de nicotina en un modelo de hiperactivación del sistema dopaminérgico, mediante una tarea de estimación temporal con animales del laboratorio. Se propone que la evaluación del procesamiento de la información temporal puede servir como una herramienta en la comprensión y evaluación de los déficits cognitivos de la esquizofrenia. Los resultados de la presente investigación podrían sugerir una recuperación de las habilidades cognitivas por el efecto de la nicotina sobre la percepción temporal debida a la interacción de los sistemas dopaminérgico y colinérgico, sin embargo apoyan el hecho de que el efecto cognitivo de la nicotina depende de una variedad de factores, incluyendo los sistemas neurales subyacentes a las tareas usadas y su interacción con otros fármacos y sistemas.

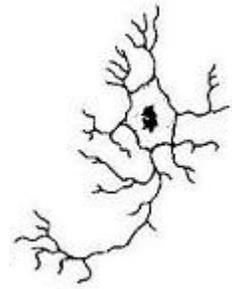
INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno relacionado con una disfunción fundamental de la actividad dopaminérgica. Diversos estudios han mostrado que los pacientes con esquizofrenia tienen un alto consumo de tabaco. Algunas investigaciones sugieren que el consumo de nicotina en tasas tan altas puede ser un tipo de automedicación de los pacientes con esquizofrenia (Lohr y Flynn, 1992). Lo anterior posiblemente para remediar algunos de los síntomas del trastorno, debido a que la nicotina tiene importantes interacciones con la neurotransmisión dopaminérgica.

Aunque los efectos conductuales y cognitivos de la nicotina en la esquizofrenia han recibido mucho interés en los últimos años (Breese, Lee, Adams, Sullivan, Logel, Gillen, Marks, Collins y Leonard, 2000; Dépatie, O'Driscoll, Holahan, Atkinson, Thavundayil, Kin y Lal, 2002; Dome, Lazary, Kalapos y Rihmer, 2010; Jacobsen, D'Souza, Mencl, Pugh, Skudlarski y Krystal, 2004; Larrison-Fauchera, Matorinb y Serenoa, 2004; Smith, Singh, Infante, Khandat y Kloos, 2002), no se ha realizado una evaluación de la modulación de la dopamina por la nicotina usando una tarea que implique diversos dominios cognitivos. Por ello, la presente propuesta sugiere que la evaluación del procesamiento de la información temporal, puede servir como una herramienta en la comprensión y evaluación de los déficits cognitivos de la esquizofrenia, ya que además de permitir evaluar diversas habilidades cognitivas en una misma tarea, la disfunción en algunas áreas implicadas en la esquizofrenia se puede manifestar también como un déficit en la estimación de intervalos de tiempo.

CAPÍTULO 1.

MARCO TEÓRICO



1.1 Esquizofrenia.

1.1.1 Definición y principales implicaciones neurobiológicas.

La esquizofrenia es un trastorno del desarrollo neurológico y progresivo con múltiples anomalías bioquímicas que involucran alteraciones en el sistema dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatérgico y gabaérgico (Miyamoto, LaMantia, Duncan, Sullivan, Gilmore y Lieberman, 2003).

Las principales alteraciones en el sistema dopaminérgico que se presentan en la esquizofrenia, son la actividad hiperdopaminérgica en la vía mesolímbica y actividad hipodopaminérgica en las vías mesocorticales (Miyamoto, et al., 2003). Dichas alteraciones en el sistema dopaminérgico están relacionadas con los síntomas que presentan los pacientes con esquizofrenia, los cuales se han clasificado en síntomas positivos, negativos y cognitivos.

Los síntomas positivos, como delirios y alucinaciones, se han relacionado con la actividad hiperdopaminérgica en la vía mesolímbica del sistema dopaminérgico. Los síntomas negativos que se presentan son apatía, anhedonia y afectividad aplanada; mientras que los síntomas cognitivos se expresan como alteraciones en las funciones ejecutivas, en el procesamiento de información y habla y conducta desorganizada. Ambos tipos de síntomas se han relacionado con la actividad hipodopaminérgica en la vía mesocortical que inerva a la corteza prefrontal dorsolateral y ventromedial (Stahl, 2010). La tabla 1 muestra una relación de las vías dopaminérgicas con los principales síntomas de la esquizofrenia.

Tabla 1. Vías dopaminérgicas relacionadas con los síntomas de la esquizofrenia.

SÍNTOMAS DE LA ESQUIZOFRENIA	VÍA DOPAMINÉRGICA INVOLUCRADA	TIPO DE ACTIVIDAD DOPAMINÉRGICA
POSITIVOS (p. ej. delirios y alucinaciones)	Vía mesolímbica	Actividad hiperdopaminérgica
NEGATIVOS (p. ej. apatía, anhedonia y afectividad aplanada)	Vía mesolímbico- cortical, corteza prefrontalventromedial.	Actividad hipodopaminérgica
COGNITIVOS (p. ej. déficits en atención, funciones ejecutivas y memoria de trabajo)	Vía meso-cortical, corteza prefrontaldorsomedial.	Actividad hipodopaminérgica

Hasta ahora, la hipótesis dopaminérgica ha sido uno de los sustentos más importantes para explicar la esquizofrenia. Asimismo, diversos antipsicóticos que actúan sobre vías dopaminérgicas han resultado efectivos para el tratamiento de la enfermedad.

1.1.2 La hipótesis dopaminérgica.

1.1.2.1 El sistema dopaminérgico.

La dopamina (3,4-dihidroxifenilalanina) es un compuesto endógeno que contiene un anillo de benceno con dos sustituyentes hidroxilo (núcleo catecol) y un grupo aminoetilo unido al anillo sustituido (Feldman, Meyer y Quenzer, 1997). La figura 1 muestra una representación gráfica de la vía de síntesis y degradación de la dopamina. La dopamina y otros compuestos con estructuras moleculares similares (norepinefrina y epinefrina) pertenecen a las catecolaminas y se refieren a menudo en neurociencias como aminas biogénicas o monoaminas.

La ruta biosintética de la dopamina comienza con un aminoácido precursor: la tirosina. La tirosina hidroxilasa y dopa descarboxilasa son las dos enzimas que participan en la síntesis de dopamina. Mientras que las enzimas monoamino oxidasa y la catecol- O-metiltransferasa, toman parte en su degradación (Harsing, 2008).

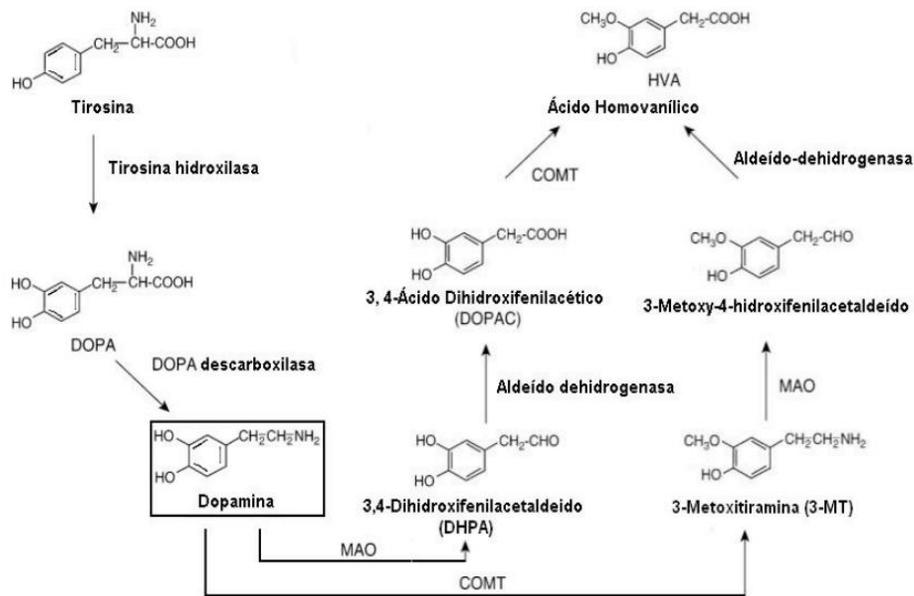


Figura 1. Se pueden observar los pasos y las enzimas relacionados con la síntesis y degradación de la dopamina (Tomada de Paz-Trejo, 2011)

La dopamina se almacena en el citoplasma de las terminales sinápticas de los axones y en al menos dos vesículas diferentes. El transportador vesicular monoamino-oxidasa concentra la dopamina en las vesículas, lo que protege el almacenamiento de dopamina de la degradación enzimática, retarda la difusión de la dopamina fuera de las terminaciones nerviosas y sirve como almacén desde

donde la dopamina puede ser liberada en respuesta a estímulos fisiológicos (Harsing, 2008).

1.1.2.2 Receptores dopaminérgicos.

La dopamina ejerce su efecto de señalización mediante la unión a receptores específicos unidos a la membrana, que pueden estar situados tanto en las dendritas y los cuerpos celulares de las neuronas, como en los axones o terminales nerviosas (Feldman, Meyer y Quenzer, 1997).

Los receptores de dopamina están acoplados a las proteínas G y regulan positiva o negativamente cascadas de mensajeros intracelulares en el que la fosfoproteína DARP-32 posee el papel central. Se propuso la primera clasificación de los receptores de dopamina en dos tipos sobre la base de una combinación de criterios bioquímicos y farmacológicos (Kebabian y Calne, 1979).

La familia de receptores de dopamina *D₁-like* se define principalmente como el receptor asociado con la activación de la adenilatociclasa a través de acoplamiento a una proteína G_s y activación de la proteína quinasa A, en membranas del cuerpo estriado y de la retina, y muestra baja afinidad por algunos antipsicóticos, tales como la sulpirida y una alta afinidad por benzazepinas como SCH-23390. Por su parte, la familia de receptores de dopamina *D₂-like* inhiben el adenilciclasa mediante acoplamiento a proteínas G_i / G_o. Este grupo se definió por estar asociado con la inhibición de la liberación de prolactina y la visualización de

alta afinidad para todos los agentes antipsicóticos utilizando experimentos de unión de radioligandos (Harsing, 2008).

Estudios de genética molecular han demostrado que existen cinco tipos de receptores de dopamina pertenecientes a dos familias de receptores: los receptores D₂, D₃, D₄ forman la familia D₂-Like, mientras que los receptores D₁ y D₅ forman la familia D₁-Like (Feldman, Meyer y Quenzer, 1997; www.iuphar-db.org/)

Los receptores D₃ tienen alta afinidad por los antipsicóticos atípicos y los inhibidores de autorreceptores de dopamina, y pueden modular la síntesis y liberación de dopamina en el cuerpo estriado y regiones mesolímbicas. Mientras que los receptores D₄ tienen una alta afinidad por la clozapina y una afinidad de alta a moderada por algunos antipsicóticos (Harsing, 2008).

Todos los subtipos de receptores de dopamina se caracterizan por tener siete dominios transmembranales hidrófobos, una terminal extracelular N y una terminal intracelular C. Además, contienen un ácido aspártico y dos residuos de serina en los dominios transmembranales 3 y 5 que pueden unirse a los grupos amino e hidroxilo de la dopamina (Harsing, 2008).

1.1.2.3 Vías dopaminérgicas.

Se han descrito seis sistemas de proyección dopaminérgica: meso-estriatal, meso-limbico-cortical, tuberoinfundibular, diencefalo-espinal, periventricular e

incertohipotalámico, además de interneuronas de dopamina en el bulbo olfativo y en la retina. La figura 2 muestra el origen y las proyecciones de los tres sistemas dopaminérgicos más importantes.

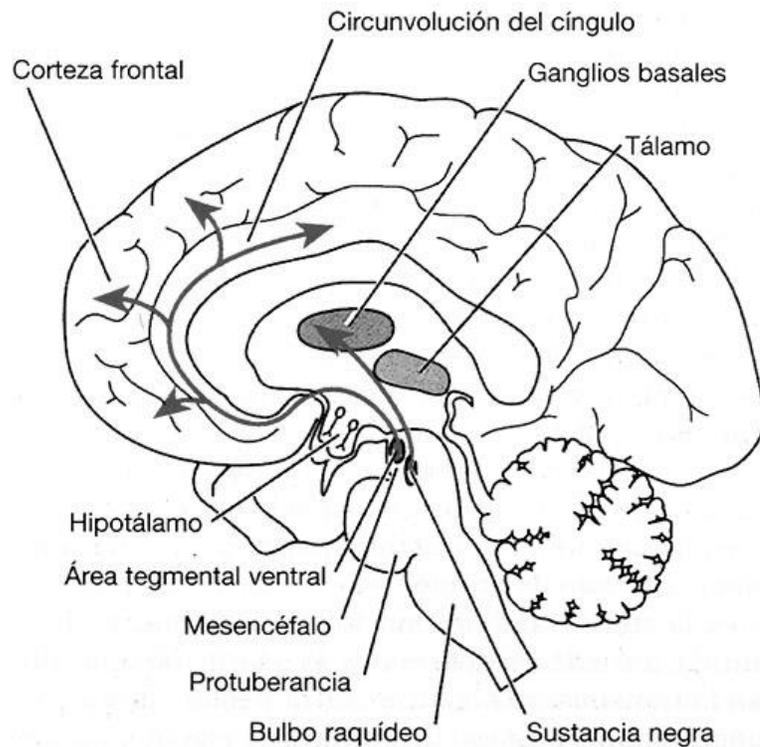


Figura 2. Origen y proyecciones de los tres sistemas dopaminérgicos más importantes. El sistema nigroestriado se origina en la sustancia negra compacta y proyecta a los ganglios basales. El sistema tuberoinfundibular se encuentra en su totalidad en el hipotálamo. El sistema mesolímbico/mesocortical que proyecta desde el área tectental ventral al sistema y a la corteza límbicos (Modificada de Heimer, 1983).

Una gran parte de las neuronas dopaminérgicas en el SNC se encuentran en tres núcleos: la sustancia negra compacta, el área tegmental ventral y el núcleo arqueado (Mechawar, 2008).

La vía procedente de la sustancia negra compacta que proyecta al núcleo caudado y al estriado forma el sistema dopaminérgico nigroestriatal. La liberación de dopamina del estriado controla los patrones de movimiento en condiciones fisiológicas, por lo que el movimiento se deteriora cuando el tono dopaminérgico está afectado por la pérdida de células dopaminérgicas. Por su acción sobre los receptores D₁ y D₂, la dopamina influye en dos tipos opuestos de la plasticidad sináptica en el cuerpo estriado, la potenciación a largo plazo y la depresión a largo plazo. Esta plasticidad en el cuerpo estriado puede estar involucrada en la adquisición de las habilidades motoras complejas (Harsing, 2008).

Las neuronas del área tegmental ventral proyectan en gran medida a las estructuras límbicas como núcleo accumbens, corteza prefrontal, y la corteza cingulada. Dichas proyecciones son designadas como las vías dopaminérgicas meso-límbico-corticales. Este sistema está involucrado en las funciones cognitivas y emotivas y en la fisiopatología de las diversas formas de psicosis. Además es ampliamente utilizado para explicar la acción de los fármacos antipsicóticos y el abuso de drogas. También conocida como la vía de recompensa, está caracterizada por conexión dopaminérgica entre las áreas tegmental ventral y el núcleo accumbens que median las propiedades de refuerzo de las drogas de abuso (Mechawar, 2008).

Desde el núcleo arqueado hipotalámico, las neuronas dopaminérgicas proyectan a la glándula pituitaria, este sistema es designado como el sistema dopaminérgico tuberoinfundibular. Este sistema controla la liberación de prolactina

de la glándula pituitaria anterior y su bloqueo por antipsicóticos conduce a efectos neuroendocrinos (hiperprolactinemia o la lactancia) característicos de este tipo de medicamentos (Mechawar, 2008).

Así, la señalización de la dopamina participa de manera fundamental en el control del aparato locomotor, el refuerzo positivo, funciones cognitivas y la regulación neuroendocrina. Algunas alteraciones de la neurotransmisión dopaminérgica han sido implicadas en la patofisiología de varios trastornos neuropsiquiátricos, tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y el abuso de drogas.

Los síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento) y déficits cognitivos característicos de este trastorno pueden ser explicados satisfactoriamente por una hiperactivación de los sistemas dopaminérgicos subcorticales y un déficit en la neurotransmisión dopaminérgica cortical (Lewis y Gonzales-Burgos, 2006).

1.1.2.2 Principales alteraciones en las vías dopaminérgicas y colinérgicas en la esquizofrenia.

Alteraciones en el funcionamiento de las vías dopaminérgicas en el cerebro pueden explicar tanto los efectos terapéuticos, como los efectos secundarios de los agentes antipsicóticos conocidos. El sistema dopaminérgico mesolímbico parece dar cuenta de los síntomas positivos en la esquizofrenia. Se ha encontrado

que principalmente la hiperactividad en la vía dopaminérgica mesolímbica produce delirios y alucinaciones. Así mismo, el antagonismo de los receptores dopaminérgicos por la acción de fármacos antipsicóticos disminuye los síntomas psicóticos positivos (Stahl, 2010). Por otra parte, un estado hipodopaminérgico en la corteza prefrontal dorsolateral, así como una hiperactividad excitotóxica del glutamato podría ser el responsable de ciertos trastornos negativos y cognitivos característicos de este trastorno (Stahl, 2010).

También se han encontrado alteraciones en el sistema colinérgico en pacientes con esquizofrenia, tales como un número elevado de neuronas colinérgicas en el núcleo pedunculopontino del tronco cerebral y una disminución en el estriado ventral. Además, se ha encontrado que la subunidad $\alpha 7$ de los receptores nicotínicos disminuye en el hipocampo, el núcleo reticular del tálamo y en la corteza prefrontal. Así mismo existen alteraciones en la actividad de la colina acetiltransferasa y la actilcolinesterasa en el hipocampo, caudado, putamen, núcleo accumbens, el tálamo y áreas septales de los pacientes con esquizofrenia (Dome, Lazary, Kalapos y Rihmer, 2010).

1.2 La esquizofrenia y el consumo de nicotina.

1.2.1 Prevalencia y la hipótesis de auto medicación.

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con esquizofrenia tienen una prevalencia muy alta de tabaquismo. Casi el 90% de las personas con esquizofrenia fuman, en comparación con sólo el 33% en la población general y 45.57% en los pacientes con otros diagnósticos psiquiátricos (Lohr y Flynn, 1992;

World Health Organization, 2004). Las razones de la elevada prevalencia de tabaquismo entre los esquizofrénicos se han relacionado con numerosas interrelaciones entre los aspectos psicopatológicos, bioquímicos y neurofarmacológicos del hábito de fumar y de la esquizofrenia.

Algunos estudios han sugerido que los pacientes esquizofrénicos fuman como un intento de automedicarse para reducir algunos de los déficits cognitivos de este trastorno (Kumaria y Postmab, 2005). Una explicación biológica del alto consumo de tabaco en la esquizofrenia, se relaciona con el hecho de que la nicotina tiene importantes interacciones con la dopamina. Se ha demostrado que la nicotina aumenta la liberación sináptica de dopamina cuando se administra agudamente. Además, se ha propuesto que las neuronas del sistema dopaminérgico mesolímbico poseen receptores nicotínicos y que la nicotina aumenta la liberación de dopamina en sus terminales presinápticas (Smith, Singh, Infante, Khandat y Kloos, 2002; Lohr y Flynn, 1992).

Así, una explicación de la alta prevalencia de tabaquismo en los pacientes esquizofrénicos, puede ser que la nicotina reduce los síntomas negativos mediante el aumento de la liberación de dopamina, ya que la nicotina invertiría parcialmente la disfunción de la dopamina (Barr, Procyshyn, Hui, Johnson y Honer, 2008).

Por el contrario, la actividad de la dopamina puede ser disminuida por la administración crónica de nicotina debido a la tolerancia y la desensibilización de

los receptores nicotínicos. En este caso, el fumar de forma crónica podría ayudar a aliviar los síntomas positivos, causados por la actividad hiperdopaminérgica (Smith, Singh, Infante, Khandat y Kloos, 2002).

Otros estudios muestran evidencia de que existe una elevación en el número de receptores nicotínicos en pacientes con esquizofrenia, lo que puede desempeñar un factor importante en el hábito de fumar. Sin embargo, no está claro si el aumento de los receptores nicotínicos es un fenómeno primario en la esquizofrenia, o un efecto secundario causado por el hecho de que los pacientes con esquizofrenia fumen de forma crónica (Breese, Lee, Adams, Sullivan, Logel, Gillen, Marks, Collinsy Leonard, 2000; Breese, Adams, Benhammou, Gault, Stevens, Lee, Adler, Olincy, Ross y Freedman, 2000).

Otra hipótesis sugiere que debido a la relación de la nicotina con el sistema dopaminérgico, el fumar podría aliviar los efectos secundarios extrapiramidales (acatisia, parkinsonismo y discinesia tardía), sin embargo, los estudios epidemiológicos son ambiguos. De hecho, con la discinesia tardía, el tabaquismo parece ser un factor de riesgo en lugar de un factor de protección (Dome, Lazary, Kalapos y Rihmer, 2010).

Por otro lado, diversos estudios sugieren que la nicotina mejora el rendimiento cognitivo en la esquizofrenia, particularmente mejora el rendimiento en la atención y la memoria de trabajo (Larrison-Fauchera, Matorinb y Serenoa, 2004; Jacobsen, D'Souza, Mencl, Pugh, Skudlarski y Krystal, 2004; Dépatie,

O'Driscoll, Holahan, Atkinson, Thavundayil, Kin y Lal, 2002; Levin, Wilson, Rose y McEvoy, 1996).

Jacobsen y colaboradores (2004), mostraron que en tareas de memoria de trabajo y atención selectiva, la nicotina puede mejorar el rendimiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia. En este estudio, en las tareas que se realizaron bajo el efecto de la nicotina, se observó una mayor activación de una red de regiones, incluyendo la corteza cingulada anterior, el tálamo bilateral y la conectividad funcional talamocortical. Esto sugiere que la nicotina influye en el rendimiento de pacientes con esquizofrenia mediante la mejora y la activación de la conectividad funcional entre las regiones del cerebro que median la ejecución de las tareas.

En una investigación realizada en el 2002, se reveló una reducción de los síntomas negativos en pacientes esquizofrénicos con el consumo agudo de cigarrillos, mostrando un efecto más fuerte con los cigarrillos de un contenido mayor de nicotina (Smith, Singh, Infante, Khandat y Kloos, 2002). El mismo estudio evidenció una mejora en el rendimiento en una tarea de rotación espacial y en algunas medidas de memoria verbal a corto plazo con la administración de la nicotina por vía nasal. Sin embargo, no se encontró mejora en todas las condiciones de administración; los investigadores sugieren que la falta de efectos sobre algunas medidas neurocognitivas pueden estar relacionados con la rápida desensibilización de los receptores nicotínicos.

Asimismo, un estudio (Poltavski y Petros, 2005) que evaluó el efecto de la nicotina transdermal sobre la atención y memoria en participantes fumadores y no fumadores, reportó que los fumadores con administración de nicotina recordaron significativamente menos material que los fumadores en la condición placebo. Del mismo modo, los fumadores en la condición de placebo demostraron un rendimiento superior en medidas verbales en comparación con los fumadores en la condición de la nicotina.

Por otra parte, una revisión (Dome, Lazary, Kalapos y Rihmer, 2010) de investigaciones que estudian la relación entre la nicotina y los desórdenes neuropsiquiátricos, plantea diversos hechos que contradicen la hipótesis de la auto medicación. En primer lugar, no existe una relación inversa contundente entre el tabaquismo y los síntomas clásicos de la esquizofrenia. Por el contrario, diversos estudios han encontrado una relación positiva entre el tabaquismo y la intensidad de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. En segundo lugar, la reducción o el cese de fumar en la mayoría de los estudios no tuvo ningún efecto importante en los síntomas de la esquizofrenia, y en tercer lugar, el fumar precede a la aparición de la esquizofrenia en la mayoría de los casos.

Tomando en cuenta la evidencia empírica mencionada en los párrafos anteriores, se puede decir que existe una controversia respecto al papel de la nicotina en la sintomatología de los pacientes con esquizofrenia fumadores. Algunos estudios sugieren que la acción farmacológica de la nicotina es necesaria, pero no suficiente, para explicar las altas tasas de autoadministración exhibidas

por los animales de laboratorio o el consumo de cigarrillos por los humanos. Lo anterior porque existe evidencia creciente de que los factores no farmacológicos, tales como los estímulos ambientales que forman el contexto en el que se consume, pueden modular críticamente los efectos y el consumo de varias drogas de abuso (Caggiula, Donny, Chaudhri, Perkins, Evans-Martín y Sved, 2002; Rose, 2006). Además, existe evidencia reciente de que en algunas situaciones experimentales, los placebos mismos pueden aumentar los niveles de dopamina (de la Fuente-Fernández, 2009).

Del mismo modo, otros componentes de los cigarrillos podrían ser los que afectan la actividad funcional de la transmisión dopaminérgica. Por ejemplo, varias investigaciones (Berlin, Said, Spreux-Varoquaux, Olivares, Launay y Puesch, 1995; Amsterdam, Talhout, Vleeming y Opperhuizen, 2006) han reportado una disminución de la actividad de la monoamina oxidasa (MAO) producida por componentes diferentes a la nicotina que se encuentran en los cigarrillos, lo que podría aumentar la actividad de la dopamina.

Por otra parte, el hecho de que la industria del tabaco ha financiado investigaciones que muestran que los pacientes con esquizofrenia son menos susceptibles a los efectos nocivos para la salud del hábito de fumar, cuestiona el papel que desempeñan dichas empresas en la difusión de la hipótesis de la auto medicación (Dome, Lazary, Kalapos y Rihmer, 2010).

1.2.2 El sistema acetilcolinérgico.

La acetilcolina (ACh) es un neurotransmisor que se sintetiza a partir de la colina, la cual es tomada desde el espacio extracelular por la enzima acetilcolina-transferasa, que transfiere un grupo acetilo de la acetil coenzima A a la colina. La figura 3 muestra gráficamente el proceso de síntesis de la acetilcolina. En el espacio extracelular, la enzima acetilcolina-esterasa se encarga de la eliminación del efecto de ACh al degradarla (Feldman, Meyer y Quenzer, 1997).

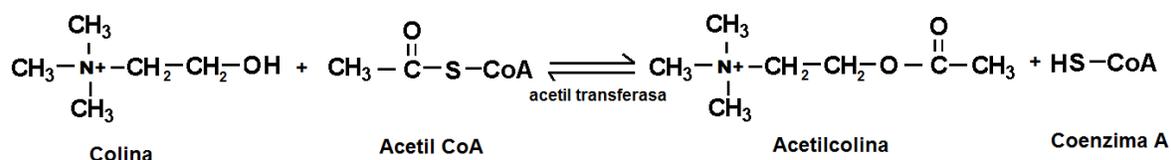


Figura 3. Síntesis de la acetilcolina (Modificada de Feldman, Meyer y Quenzer 1997).

Las neuronas colinérgicas están ampliamente distribuidas en el SNC. El sistema colinérgico está construido por dos tipos de células principales: interneuronas colinérgicas y neuronas de proyección. Las interneuronas se encuentran en el hipocampo y en el cuerpo estriado, en éste último están bajo la inhibición tónica del sistema dopaminérgico nigroestriatal a través de los receptores D₂. En la enfermedad de Parkinson la pérdida de esta influencia inhibidora da como resultado una alta concentración de ACh en el cuerpo estriado (Lendvai, 2008).

Las neuronas de proyección colinérgica incluyen las células del septum medio, que proporcionan una inervación importante hacia el hipocampo, las

neuronas colinérgicas del núcleo de Meynert en el cerebro basal anterior que inervan la corteza cerebral, y las neuronas colinérgicas de la habénula medial que proyectan al núcleo interpeduncular. Otras vías colinérgicas son la proyección del núcleo lateral hacia el hipocampo, las neuronas que inervan el bulbo olfatorio, las células del núcleo tegmental laterodorsal del tálamo y las células colinérgicas que proyectan al colículo superior (Lendvai, 2008).

Las neuronas colinérgicas pueden comunicarse entre sí tanto a través de transmisión sináptica como de transmisión no-sináptica. En esta última, el transmisor se libera en el espacio extracelular y luego se difunde a objetivos relativamente distantes (Lendvai, 2008).

Existen dos tipos de receptores de la transmisión colinérgica: receptores nicotínicos y receptores muscarínicos. Todos los subtipos de receptores nicotínicos median respuestas excitatorias a través del canal iónico del receptor y son altamente permeables al Na^+ , K^+ y Ca^{2+} ; además, median respuestas relativamente rápidas. Por su parte, los receptores muscarínicos son metabotrópicos y median respuestas lentas que pueden ser excitadoras o inhibitoras dependiendo del subtipo y el mecanismo subcelular (Feldman, Meyer y Quenzer, 1997).

1.2.3 La nicotina y los receptores nicotínicos.

La nicotina (NIC) es una amina terciaria compuesta de un anillo de piridina y otro de pirrolidina, es una base débil con un pKa un de 8.02 en solución acuosa a

25°C. Alrededor del 69% de la nicotina está en forma iónica (protonado) y 31% no ionizada al pH fisiológico de la sangre (7.4) (Pogocki, Ruman, Danilczuk, Danilczuk, Celuch y Wałajtyś-Rode, 2007).

La presencia de anillos de piridina y pirrolidina hidrófobos en la molécula de la nicotina provoca su baja polaridad y moderada hidrofobicidad, lo que resulta en su buena solubilidad en un entorno de baja polaridad. Debido a estas propiedades, la nicotina puede pasar fácilmente a los tejidos cerebrales y cruzar la barrera hematoencefálica por difusión pasiva y tal vez por el transporte mediado por portador (Pogocki, et. al., 2007). La vida media plasmática de la nicotina es de aproximadamente 2 horas, aunque se ha encontrado que su acción puede ser de hasta 11 horas por la liberación lenta de nicotina en los tejidos del cuerpo (Hukkanen, Jacob y Benowitz, 2011).

La excreción renal de nicotina representa del 5 al 10% de la eliminación total, lo restante se metaboliza ampliamente en el hígado y en menor medida en los pulmones. Los principales metabolitos hepáticos de la nicotina son la cotinina y la óxido-N-nicotina (Molerlo y Muñoz, 2005).

La nicotina es el principal componente adictivo del tabaco, aunque éste también suele contener otros alcaloides farmacológicamente activos (Molerlo y Muñoz, 2005).

Existen nueve subunidades alfa ($\alpha 2$ - $\alpha 10$) y tres subunidades beta ($\beta 2$ - $\beta 4$), que se ensamblan para formar los receptores funcionales nicotínicos que poseen una arquitectura de pentámeros. Los estudios farmacológicos en ratones transgénicos han demostrado que las diferentes subunidades varían en sus propiedades de distribución y de los canales. El receptor $\alpha 4\beta 2$ y los subtipos $\alpha 7$ se encuentran predominantemente en el SNC mientras que el que contiene la subunidad de $\alpha 3\beta 4$ es predominante en el sistema nervioso periférico (Role y Berg, 1996).

Diversos estudios han mostrado que los receptores nicotínicos presinápticos desempeñan un papel importante en la regulación de la liberación de diferentes neurotransmisores. El receptor $\alpha 3\beta 2$ parece estar involucrado en la liberación de noradrenalina en el hipocampo (Vizi, Sershen, Balla, Mike, Windish, Juranyi y Lajtha, 1995; Sershen, Balla, Lajth y Vizi, 1997) y la liberación de dopamina del estriado (Kulak, Nguyen, Olivera y McIntosh, 1997). También, las subunidades que contiene $\beta 2$ y $\alpha 7$ parecen estar involucradas en la regulación de la liberación de GABA en el tálamo y en el hipocampo respectivamente (Lena y Changeux, 1997; Kofalvi, Sperlagh, Zelles y Vizi, 2000). Otro estudio (Zhou, Liang y Dani, 2001) mostró que en rebanadas estriatales de ratón, antagonistas nicotínicos disminuyeron la liberación de dopamina en un 90%. Mientras que en ratones mutantes que carecían de la subunidad $\beta 2$ del receptor nicotínico, la liberación de dopamina fue suprimida.

La administración de nicotina ejerce un efecto reforzante al elevar el nivel de dopamina en el área tegmental ventral (ATV) y el núcleo accumbens (Dani, Ji y Zhou, 2001). Se ha descrito que la subunidad $\beta 2$ de los receptores nicotínicos está involucrada de manera importante en los mecanismos neurales de la recompensa, principalmente la $\alpha 4\beta 2$ (Picciotto, et al., 1998; Dome, Lazary, Kalapos y Rihmer, 2010). Sin embargo, la nicotina no incrementa directamente la actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens, sino que lo hace a través de la estimulación de receptores nicotínicos situados en las neuronas dopaminérgicas del ATV, por lo que los efectos de la nicotina sobre la actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens son más sutiles, que los de otros estimulantes mayores como la cocaína o la anfetamina (Molerlo y Muñoz, 2005).

Algunas investigaciones han sugerido que la nicotina exhibe efectos neuroprotectores en la enfermedad de Parkinson y el Alzheimer, sin embargo, favorece efectos cardiovasculares tóxicos en dosis altas (Balakumar y Kaur, 2009).

Por otra parte, los receptores nicotínicos se han relacionado con la plasticidad cerebral (Radcliffe y Dani, 1998; Sharma y Vijayaraghavan, 2003). Por ejemplo, los receptores presinápticos $\alpha 7$ son capaces de inducir potenciación a largo plazo en el sistema mesolímbico (Mansvelder y McGehee, 2000) y la actividad nicotínica coordinada en las neuronas piramidales, induce la potenciación a largo plazo en el hipocampo (Ji, Lape y Dani, 2001; Mann y Greenfield, 2003).

Los efectos crónicos y agudos de la nicotina sobre la sensibilidad de los receptores donde actúa, son diferentes a los de la mayoría de las drogas adictivas. Una dosis activa de nicotina estimula los receptores nicotínicos de acetilcolina, pero a este efecto estimulante le sigue un período de insensibilidad del receptor, el cual no se puede volver a estimular durante un breve período (Molerlo y Muñoz, 2005).

La presencia prolongada de un agonista nicotínico produce un estado de inactivación temporal, que no permite el movimiento de iones a través del canal. Dicha desensibilización ocurre a diferentes velocidades, en un rango de segundos para la subunidad $\alpha 4\beta 2$ y milisegundos para la $\alpha 7$. Así mismo, durante la perfusión continua del agonista, el número de canales nicotínicos abiertos disminuye debido a la desensibilización del receptor (Chiodini, Tassonyi, Hulo, Bertrand y Muller, 1999; Pidoplichko, De Biasi, Williams y Dani, 1997). Consecuentemente, existe un aumento de dichos receptores como un mecanismo de regulación a la alta para mantener el nivel de excitabilidad (Dani y Heinemann, 1996). La desensibilización de los receptores nicotínicos es importante en la tolerancia y abstinencia a la nicotina, al administrarse en dosis sostenidas.

La nicotina tiene efectos complejos sobre el comportamiento de los animales experimentales que están influenciados por factores tales como la dosis, la vía de administración, la especie y la cepa utilizada para los estudios, la

naturaleza de la prueba utilizada para los experimentos y la exposición previa a la droga (Balfour y Fugerstrijm, 1996; Popke, Mayorga, Fogle y Paule, 2000).

En animales experimentales tratados con dosis bajas de la droga o tratados crónicamente con la nicotina, la respuesta predominante es la estimulación locomotora. Sin embargo, también hay estudios en roedores que apoyan la conclusión de que la nicotina puede mejorar el rendimiento en una serie de pruebas de aprendizaje y memoria que utilizan laberinto radial de 8 brazos, el laberinto acuático de Morris y paradigmas de evitación (Balfour y Fugerstrijm, 1996).

Los efectos de la nicotina también han sido explorados en un gran número de pruebas de aprendizaje y memoria que han sido utilizados como modelos para el estudio de los efectos benéficos de fármacos sobre la función cognitiva. Sin embargo, los estudios sobre los efectos cognitivos de la nicotina son contradictorios, ya que hay un gran número de investigaciones en las que no son encontradas mejoras en el rendimiento cognitivo por administración de la nicotina (Attaway, Compton y Turner, 1999; Levin y Torry, 1996; Mirza y Bright, 2001; Moragrega, Carrasco, Vicens y Redolat, 2003).

1.3 La estimación del tiempo.

1.3.1 Alteraciones en la estimación temporal en la esquizofrenia.

Algunos estudios sugieren que los síntomas clásicos de la esquizofrenia, como los trastornos del pensamiento y el comportamiento desorganizado y

contextualmente inapropiado, están relacionados con un déficit fundamental en la precisión temporal, ya que los pacientes con esquizofrenia muestran menos precisión temporal en tareas de estimación del tiempo que los participantes control (Carroll, Boggs, O'Donnell, Shekhar, y Hetrick, 2008; Carroll, O'Donnell, Shekhar y Hetrick, 2009).

Asimismo, varias regiones cerebrales que están implicadas en la fisiopatología de la esquizofrenia también se han relacionado con las bases neurales propuestas para la estimación del tiempo. Tanto la esquizofrenia como la habilidad para estimar el tiempo con precisión, se han relacionado con el sistema dopaminérgico estriatal y la interconectividad entre el cuerpo estriado y la corteza prefrontal (Ward, Kellendonk, Kandel y Balsam, 2012). Este solapamiento de sistemas puede ser una ventaja al evaluar el desempeño cognitivo en la esquizofrenia, pues al evaluar el desempeño en la estimación del tiempo, se estarían evaluando precisamente los sistemas que se encuentran involucrados en la esquizofrenia.

Del mismo modo, la realización de las tareas que implican la estimación de intervalos de tiempo involucra procesos cognitivos como la memoria de trabajo, atención y funciones ejecutivas, las cuales se encuentran precisamente alteradas en la esquizofrenia (Ward, Kellendonk, Kandel y Balsam, 2012). La figura 4 muestra los procesos cognitivos que se piensan como la base de rendimiento en las tareas de estimación de intervalos de tiempo.

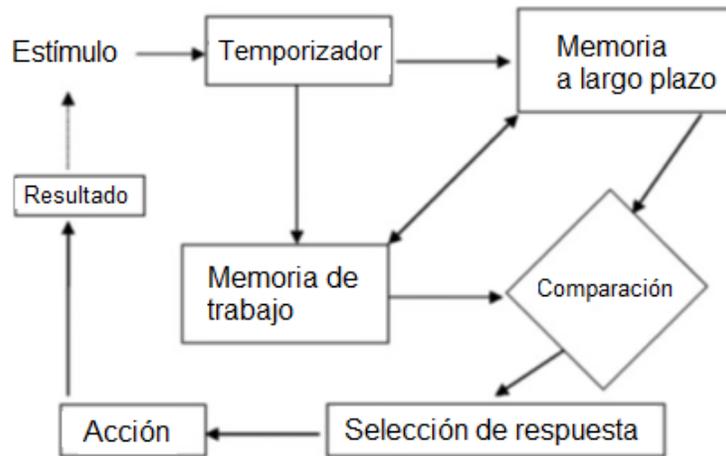


Figura 4. Procesos implicados en la estimación del tiempo (Modificada de Ward, Kellendonk, Kandel y Balsam, 2012).

Uno de los principales modelos que explican la estimación temporal desde este enfoque es la Teoría de la Expectancia Escalar (SET, por sus siglas en inglés). De acuerdo con este modelo, cuando un estímulo de tiempo es presentado, un hipotético reloj interno acumula los pulsos emitidos por un marcapasos y entonces la memoria a corto plazo retiene la duración y la compara con las duraciones almacenadas previamente en la memoria a largo plazo, con lo que se puede hacer un juicio sobre el tiempo transcurrido (Church, 2001). En consecuencia, el rendimiento temporal está afectado por la percepción, atención, el aprendizaje, la memoria a corto plazo, la memoria de referencia a largo plazo y la toma de decisiones. Por lo tanto, la manifestación del comportamiento de estimar un intervalo de tiempo exacto, requiere buen funcionamiento en una gran cantidad de procesos cognitivos que también se ven afectados en los pacientes con esquizofrenia.

Tal como Ward y colaboradores (2012) sugirieron, la evaluación del desempeño en tareas de estimación del tiempo, puede servir como un modelo sensible a los déficits en la función cognitiva en modelos animales de la esquizofrenia. Lo anterior dado que la disfunción en cualquiera de las áreas implicadas en la esquizofrenia, se manifestará también como un déficit en la estimación de un intervalo de tiempo.

1.3.2 Evaluación de la estimación temporal.

Para la evaluación de la estimación temporal en el rango de segundos a minutos se han empleado diversos programas operantes que permiten realizar manipulaciones experimentales y farmacológicas para modelar los aspectos cognitivos y neurobiológicos de la estimación del tiempo.

Para la clasificación de estos programas se han propuesto tres niveles de estimación temporal, la retrospectiva que requiere al sujeto calcular duraciones pasadas, la prospectiva que le requiere tomar decisiones con base en intervalos que están por ocurrir y la inmediata en la que los organismos deben regular su conducta dentro de un intervalo vigente (Killeen y Fetterman, 1988).

La tarea de bisección temporal es el programa de estimación retrospectiva más utilizado. Consiste en familiarizar a los participantes con dos duraciones de tiempo, una “larga” y otra “corta”. Una vez que se han aprendido los estímulos, se debe juzgar si una duración “X” es más similar a la corta o a la larga que se había aprendido (Caselli, Iaboli y Nichelli, 2009). Puesto que el sujeto debe responder

después de que el estímulo ha concluido, es una tarea que involucra ampliamente atención y memoria de trabajo y de referencia. También implica toma de decisiones para la elección de una respuesta entre las dos posibilidades (juzgar el estímulo como largo o como corto).

A partir del porcentaje de respuestas hacia la duración larga, los datos obtenidos con la tarea de bisección temporal, permiten obtener los parámetros de punto de bisección, el limen y la fracción Weber, todos relacionados con los procesos cognitivos. El punto de bisección es un punto de igualdad subjetiva en la que los sujetos responden el 50% de los ensayos en la palanca asociada al estímulo largo y el otro 50% de los ensayos en la palanca asociada al estímulo corto; esta medida se ha asociado a la rapidez del hipotético reloj interno (Wearden, 2008). El limen es la mitad de la diferencia entre los intervalos clasificados como "largo" entre el 75% y el 25% de los ensayos; esta medida psicométrica se ha asociado a la capacidad subjetiva para discriminar entre diferentes duraciones de tiempo. Cuanto mayor es el limen, peor es la capacidad de distinguir un intervalo de los otros. Por último, la fracción de Weber, que representa el valor de la sensibilidad al paso del tiempo, es la razón entre el limen y el punto de bisección (Caselli, laboli y Nichelli, 2009). Dichas medidas psicométricas se muestran gráficamente en la figura 5.

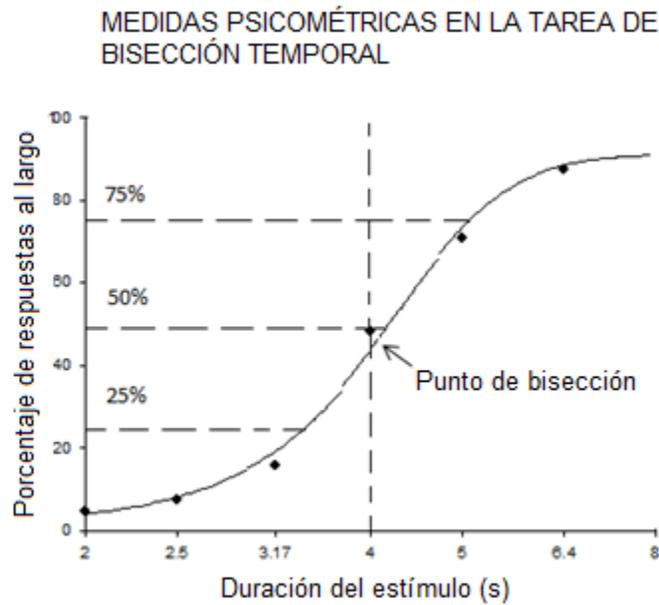


Figura 5. Se muestra el punto de bisección en la curva sigmoide que se obtiene a partir de las respuestas al estímulo largo en una tarea de bisección temporal (Realizada con los datos del grupo control de la presente investigación).

Comúnmente, se ha interpretado un desplazamiento hacia la izquierda de la curva del porcentaje de respuestas como un incremento de la velocidad del hipotético reloj interno dado el aumento de los niveles de dopamina (Maricq, Roberts y Church, 1981) y un desplazamiento de la curva hacia la derecha, como un decremento de su velocidad debido a la disminución de los niveles de dopamina (Maricq y Church, 1983).

Para modelar algunos aspectos de la esquizofrenia se han usado diversos modelos animales, uno de los principales es provocar la excitación del sistema

dopaminérgico en los sujetos experimentales mediante el uso de fármacos estimulantes.

1.3.3 El efecto de la dopamina y la nicotina en la estimación del tiempo

En términos de las bases neurofisiológicas de la estimación del tiempo, se ha propuesto el modelo de marcapasos - acumulador (por ejemplo, Buhusi y Meck, 2005) según el cual la dopamina determina la velocidad del hipotético reloj interno de la teoría de SET.

De acuerdo con ese modelo, el aumento en el nivel de dopamina predice un aumento en la velocidad del marcapasos o sobreestimación del tiempo. En procedimientos de bisección temporal, este resultado se observaría mediante un desplazamiento hacia la izquierda de la función psicométrica que relaciona la proporción de respuestas a la palanca asociada a la duración larga con las duraciones presentadas. Por el contrario, la disminución en el nivel de dopamina, disminuiría la velocidad del marcapasos, y produciría una subestimación del tiempo, evidenciada por un desplazamiento hacia la derecha de la función psicométrica, tal como se muestra en la figura 6 (Ward, Barrett, Johnson y Odum, 2009).

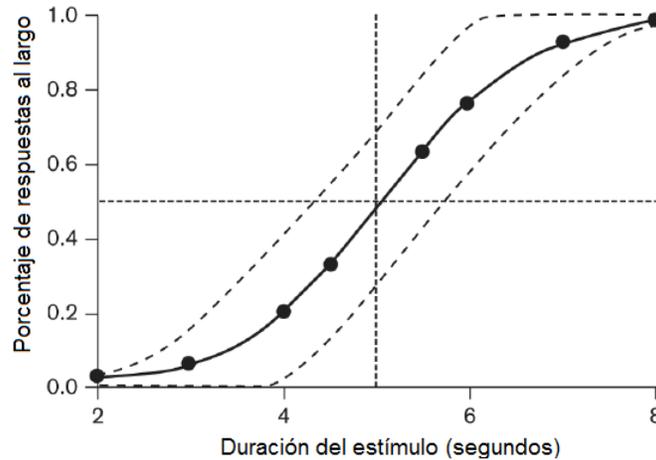


Figura 6. Datos hipotéticos que muestran la proporción de respuestas a la opción de selección correspondiente a una duración larga de la muestra en cada duración presentada. Se presentan las funciones psicometricas ilustrando la categorización de estímulos precisa (línea continua), sobreestimación (desplazamiento a la izquierda), y la subestimación (desplazamiento a la derecha) del paso del tiempo (Modificada de Ward, Barrett, Johnson y Odum, 2009)

Aunque existe evidencia considerable que apoya el modelo de marcapasos-acumulador (ver Meck, 1996), hay una serie de resultados discrepantes con las predicciones del modelo. Un número creciente de estudios informan de que la administración de agonistas dopaminérgicos aplanan la función psicométrica sin cambios laterales sistemáticos, lo que indica una interrupción general de la percepción de estímulos temporales que no va acompañada de sobre o subestimación del tiempo (Chiang, Al-Ruwaitea, Mobini, Ho, Bradshaw y Szabadi, 2000; McClure, Saulsgiver y Wynne, 2005; Odum y Ward, 2007).

Varios estudios han demostrado que la administración de la morfina y d-anfetamina produce decremento del rango de la función, por lo que se habla de un efecto de disminución en el control de estímulos, mediado por efectos atentos, en lugar de efectos específicos sobre la estimación temporal (McClure, Saulsgiver y Wynne, 2005; Ward y Odum, 2005).

Por su parte, los estudios en la estimación del tiempo con nicotina han mostrado resultados diversos. Un estudio que evaluó el efecto de la nicotina en una tarea de bisección temporal encontró un aplanamiento de la curva sigmoideal interpretado como una disminución en el control de estímulos, pero no encontró que la nicotina afectara de manera sistemática las medidas de temporización (Ward, Barrett, Johnson y Odum, 2009).

En otro estudio (Hinton y Meck, 1996) en el que se usó el procedimiento de pico, donde los sujetos deben estimar la duración de un intervalo en curso, se reportó un desplazamiento hacia la izquierda en la función de respuesta después de la administración de nicotina. Estos efectos fueron interpretados como una sobre-estimación de tiempo debida a las interacciones de la nicotina con el sistema dopaminérgico en la vía frontoestriatal.

Por otro lado, un estudio (Popke, Mayorga, Fogle y Paule, 2000) que evaluó el efecto de la nicotina en diversas tareas cognitivas, entre ellas el reforzamiento diferencial a tasas bajas que involucra procesamiento temporal, encontró que la nicotina disminuyó la precisión de las respuestas. Así mismo, se encontraron

efectos diferenciales de la nicotina en las diversas tareas, mostrando que en algunas mejora el procesamiento cognitivo y en otras lo empeora. Estos efectos fueron dependientes de la dosis de nicotina, mostrando en algunos casos el efecto de U invertida.

Del mismo modo, otro estudio utilizando la tarea de bisección temporal en pichones encontró que la administración de la nicotina disminuye la precisión temporal observada por una disminución en el rango de la función psicométrica de la tarea: disminución del valor máximo y aumento del mínimo (McClure, Saulsgiver y Wynne, 2011).

En ese sentido, existe evidencia creciente de que la nicotina puede tener efectos diferenciales dependiendo de la dosis usada y del tipo de demanda cognitiva de cada tarea.

1.3.4 El metilfenidato.

En un estudio farmacológico con pacientes esquizofrénicos se mostró que con la administración de un fármaco estimulante del sistema dopaminérgico y adrenérgico, el metilfenidato, los síntomas positivos de los pacientes esquizofrénicos se incrementaron significativamente (Koveen, Lieberman, Alvir y Chakos, 1997). Aunque el mecanismo de acción del metilfenidato aún no se conoce completamente, su efecto más estudiado es el bloqueo del transportador de la dopamina, con lo que aumenta los niveles extracelulares de dopamina (Polanczyk, Zeni, Genro, Guimaraes, Roman, Hutz y Rohde, 2007). De acuerdo

con lo anterior, la administración de metilfenidato puede modelar el estado hiperdopaminérgico de la esquizofrenia que genera los síntomas positivos del trastorno.

Otro estudio con administración de metilfenidato muestra que la administración crónica del fármaco provoca alteraciones cognitivas especialmente en la memoria de trabajo y de referencia (Scherer, Da Cunha, Matté, Schmitz, Netto, y Wyse, 2010).

JUSTIFICACIÓN

Aunque los efectos conductuales y cognitivos de la nicotina en la esquizofrenia han recibido mucho interés en los últimos años, no se ha realizado una evaluación de la modulación de la dopamina por la nicotina usando una tarea que implique diversos dominios cognitivos. En este caso, se sugiere que la evaluación del procesamiento de la información temporal puede servir como una herramienta en la comprensión y evaluación de los déficits cognitivos de la esquizofrenia por tres principales razones: 1) permite evaluar diversas habilidades cognitivas en una misma tarea de estimación del tiempo, 2) al evaluar el desempeño en la estimación del tiempo, se estarían evaluando precisamente los sistemas funcionales que se encuentran involucrados en la esquizofrenia y 3) la alteración en el desempeño cognitivo de la esquizofrenia, se manifestará también como un déficit en la estimación del tiempo.

El presente proyecto permitirá inferir si existe una modulación nicotínica de la dopamina para la mejora cognitiva, así como proponer las tareas de estimación del tiempo como una herramienta propicia que permite evaluar las alteraciones cognitivas que se presentan en diversos trastornos mediante modelos animales.

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es evaluar el efecto de la administración de nicotina en un modelo animal del déficit cognitivo producido por hiperactivación del sistema dopaminérgico mediante una tarea de estimación temporal.

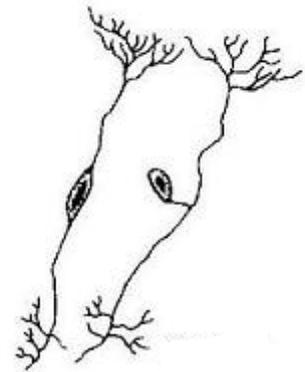
HIPÓTESIS

La administración de metilfenidato aumentará los niveles de dopamina provocando una alteración en la estimación temporal de los sujetos en comparación con los sujetos control.

La administración de nicotina mejorará la estimación del tiempo en el modelo del déficit cognitivo producido por hiperactivación del sistema dopaminérgico.

CAPÍTULO 2.

MÉTODO



Sujetos

Veinticuatro ratas Wistar macho provenientes del bioterio de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Con una edad aproximada de 3 meses y un peso de 250-350 gramos al inicio del experimento. Fueron alojadas en cajas comunales en condiciones estándar de laboratorio, con un ciclo constante de luz-oscuridad y de temperatura.

Todos los sujetos tuvieron acceso libre al agua con acceso restringido al alimento a una hora por día y mantenidas entre el $85 \pm 90\%$ de su peso corporal basal inicial.

Materiales

Ocho cajas de condicionamiento operante (Med Associates, Inc.) convencionales de 28x27x22 centímetros, con paredes de policarbonato. Las cajas operantes tenían dos palancas fijas equidistantes para emitir las respuestas, un dispensador de pellets reforzadores, luz general y sonido y luz como estímulos.

Fármacos

El metilfenidato (Novartis®) fue usado para modelar la alteración dopaminérgica en los sujetos experimentales. Las dosis que se usaron de acuerdo a una curva dosis-respuesta fueron 0.1, 0.3, 1.0, y 3.0 mg/kg (Arroyo, Ostos-Valverde, Perez-Gutierrez, Paz-Trejo, Zamora, Miranda y Sanchez-Castillo, 2011), administradas por vía intraperitoneal.

Se usó nicotina (Sigma®) en polvo disuelta en agua salina como vehículo. Las dosis usadas fueron 0.1, 0.2, 0.4 y 0.8 mg/Kg (Sánchez-Castillo, Franco, Ramírez, Paz y Miranda, 2013) administradas por vía intraperitoneal y 1.5 mg/Kg de nicotina administrada por vía subcutánea, balanceada con hidróxido de sodio (J.T.Baker®) a un pH de 7.5.

Se administró agua salina en proporción de 1 mg/kg en las sesiones control por vía intraperitoneal y subcutánea.

Procedimiento

Las ratas fueron entrenadas para responder en las palancas izquierda y derecha. Una vez que la conducta de presión de palanca fue aprendida, comenzó el entrenamiento de categorización de duraciones.

Los sujetos fueron entrenados en una tarea de bisección temporal. En la fase de entrenamiento, se presentó un estímulo auditivo con una duración de 2 segundos (s.) y otro con duración de 8 s., siendo el primero el estímulo corto y el último el estímulo largo. Los sujetos aprendieron a responder diferencialmente a cada estímulo. La mitad de las ratas fueron entrenadas a responder en la palanca derecha contingentemente con el estímulo corto y en la palanca izquierda con el estímulo largo; mientras que la otra mitad fue entrenada a responder en la palanca derecha contingentemente con el estímulo largo y en la palanca izquierda con el estímulo corto.

Cada sesión constó de 40 ensayos en los que se presentaron dichos estímulos aleatoriamente y se reforzaron las respuestas correctas con pellets. Las sesiones de entrenamiento continuaron hasta que la precisión fue al menos 85% correcta.

Una vez que se alcanzó dicho parámetro, se iniciaron las sesiones de generalización en las que se presentaron estímulos intermedios espaciados en términos logarítmicos que fueron de 2.52, 3.17, 4, 5.04 y 6.35 s. (Orduña, Hong y Bouzas, 2007).

Después de que las ratas mostraron una categorización de estímulos temporales estable en las sesiones de prueba, se corrieron dos sesiones con administración de solución salina como control y posteriormente se comenzó la administración de los fármacos.

Las 24 ratas se dividieron en tres grupos de 8 ratas cada uno. El primer grupo recibió la administración de las cuatro dosis de metilfenidato (0.1, 0.3, 1.0, y 3.0 mg/kg). El segundo grupo recibió la administración de las cuatro dosis de nicotina (0.1, 0.2, 0.4 y 0.8 mg/Kg). El tercer grupo recibió la administración repetida de metilfenidato (3.0 mg/Kg) por 7 días y a continuación la administración conjunta de metilfenidato (3.0 mg/kg) y nicotina (1.5 mg/kg) por otros 7 días. La figura 7 muestra una representación gráfica del diseño de la presente investigación.

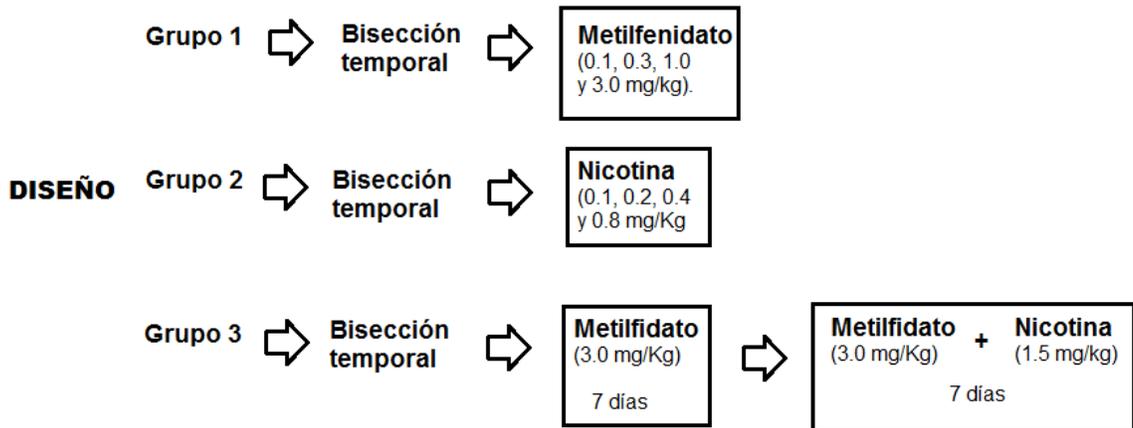


Figura 7. Diseño de la presente investigación.

La administración del metilfenidato y la nicotina de los primeros dos grupos fue por vía intraperitoneal y se realizó de forma espaciada semi-aleatoriamente entre sesiones. Todas las administraciones se realizaron 20 minutos antes de introducir a los sujetos a las cajas operantes para correr la sesión de generalización.

Mientras que la administración repetida de metilfenidato (3.0 mg/kg) para el tercer grupo de ratas fue de una inyección al día durante 7 días por vía intraperitoneal. Y la administración de la nicotina (1.5 mg/kg) se realizó por vía subcutánea, dos veces al día, durante 7 días.

Análisis de datos

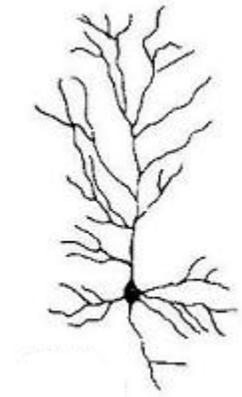
Se analizaron los datos de las sesiones experimentales de generalización. Se obtuvo el porcentaje de respuestas en la palanca asociada al estímulo largo.

Se obtuvo el punto de bisección el limen y la fracción de weber para cada condición control y experimental, utilizando una función sigmoideal de tres parámetros, donde 'a' fue la tasa máxima, 'b' la desviación estándar y 'Xo' el punto de bisección.

Se realizaron análisis de varianza (ANOVA) de una vía para todas las condiciones así como para cada medida psicométrica.

CAPÍTULO 3.

RESULTADOS

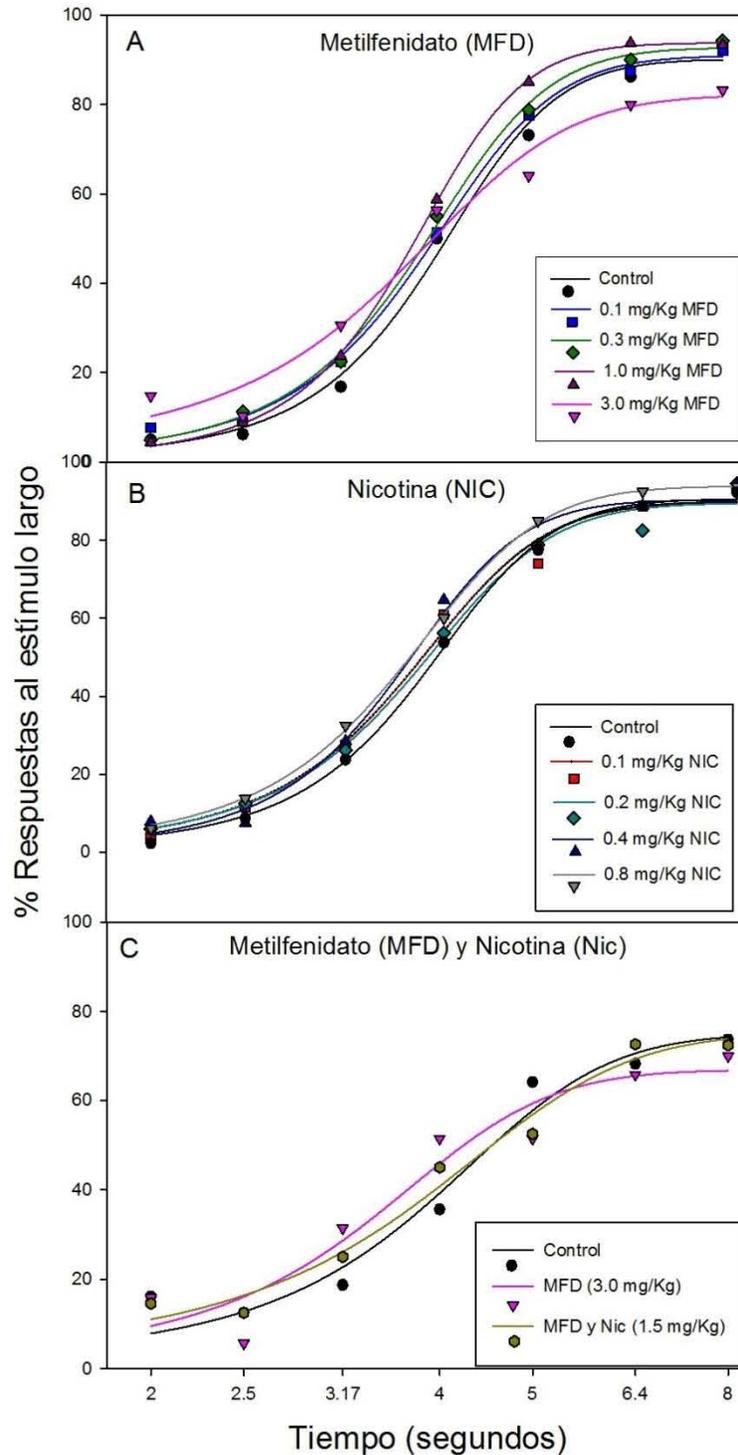


Dado que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las medidas psicométricas de las condiciones control (administración de solución salina y prueba de generalización sin ninguna administración) y las curvas sigmoidales se sobrelapaban en las dos condiciones, en todas las figuras se muestra el promedio de las condiciones control.

La gráfica 1 muestra el porcentaje de respuestas a la palanca asociada al estímulo largo para cada condición control y experimental. El panel A muestra la curva sigmoideal con la administración aguda de metilfenidato en las dosis 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg y 3.0 mg/kg, así como el grupo control. Se puede observar una tendencia de desplazamiento dosis-dependiente de la curva hacia la izquierda.

El panel B muestra el porcentaje de respuestas a la palanca asociada al estímulo largo para la administración de nicotina (0.1, 0.2, 0.4, 0.8 mg/kg) así como la condición control.

El panel C muestra la gráfica sigmoideal de la condición control y de la administración repetida de metilfenidato (3.0 mg/Kg) durante 7 días, así como la administración repetida y simultánea de metilfenidato (3.0 mg/Kg) y nicotina (1.5 mg/Kg) durante 7 días.

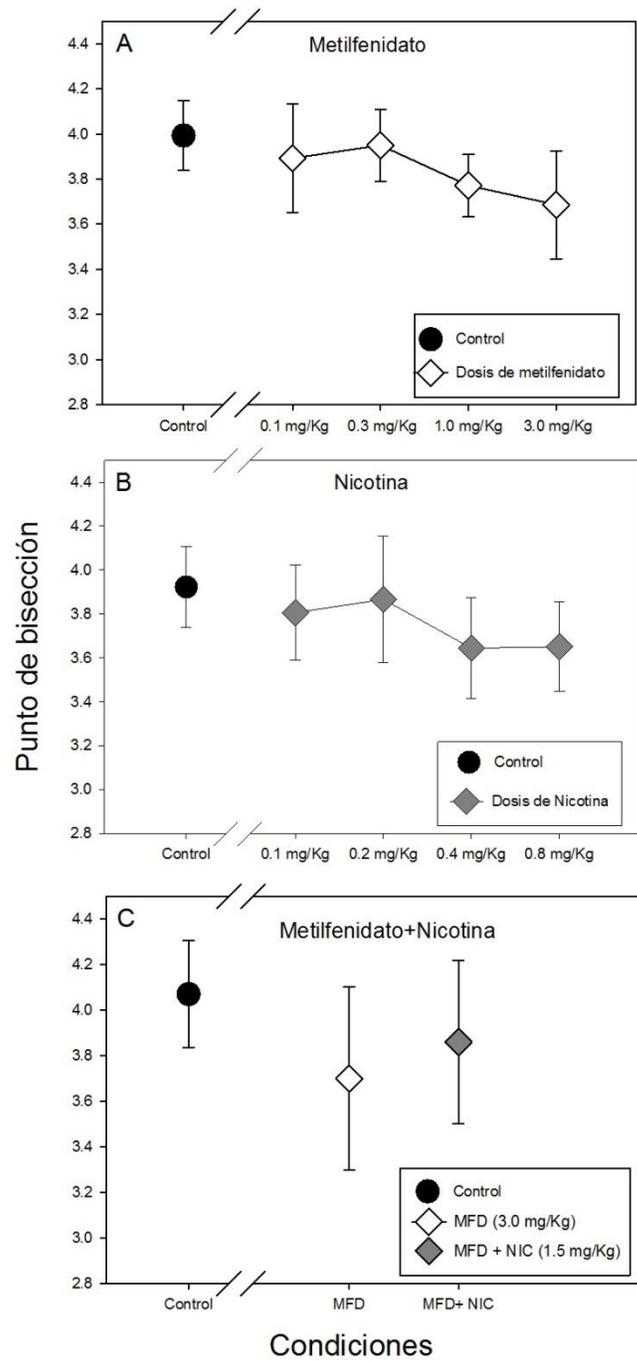


Gráfica 1. Porcentaje de respuestas a la palanca asociada al estímulo largo para cada condición control y experimental de administración de metilfenidato (panel A), nicotina (panel B) y metilfenidato más nicotina (panel C).

La gráfica 2 muestra el punto de bisección para todas las condiciones controles y experimentales. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el punto de bisección entre la administración de las cuatro dosis de metilfenidato ni con respecto al control ($F(4, 34)=0.436$, $p=0.782$). Sin embargo, se puede observar una tendencia de disminución de punto de bisección (panel A de la gráfica 2) mostrando el menor punto de bisección con la dosis más alta de metilfenidato (3.0 mg/kg).

Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el punto de bisección con la administración de las cuatro dosis de nicotina y el control ($H(4)= 2.22^1$, $p=0.695$) (panel B de la gráfica 2), ni con la administración repetida de metilfenidato (3.0 mg/kg), metilfenidato (3.0 mg/kg) más nicotina (1.05 mg/kg) y el control ($F(2, 21)=0.301$, $p=0.743$), que se puede observar en el panel C de la gráfica 2.

¹ Falló el test de normalidad ($P=0.011$), por lo que se realizó una prueba de Kruskal-Wallis.



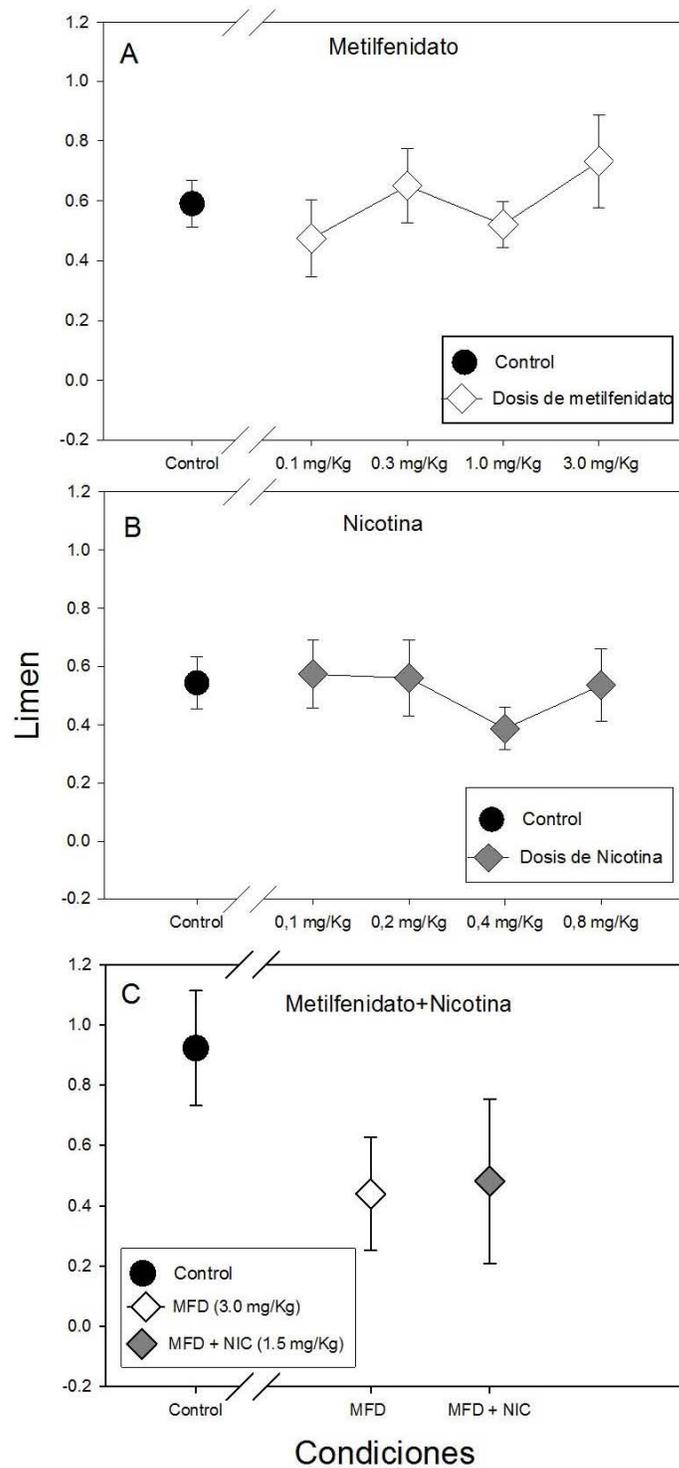
Gráfica 2. Punto de bisección para todas las condiciones experimentales y controles de administración aguda de metilfenidato (panel A) y nicotina (panel B) y la administración repetida de metilfenidato y metilfenidato más nicotina (panel C).

La gráfica 3 muestra el limen para todas las condiciones experimentales y el control. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el limen entre las dosis de metilfenidato ni con respecto al control ($F(4, 34)=0.775$, $p= 0.549$). Sin embargo se observa el limen más alto con la dosis de 3.0 mg/kg de metilfenidato (panel A de la gráfica 3).

No existieron diferencias estadísticamente significativas en el limen entre la administración de las cuatro dosis de nicotina ni con respecto al control ($F(4, 35)=0.481$, $p= 0.750$), sin embargo, se puede observar una el limen más bajo con la dosis de 0.4 mg/kg de nicotina (panel B de la gráfica 3).

Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas ni con la administración repetida de metilfenidato (3.0 mg/kg), metilfenidato (3.0 mg/kg) más nicotina (1.05 mg/kg) y el control ($H(2)=4.02^2$, $p= 0.134$), como se puede observar en el panel C de la gráfica 3.

² Falló el test de normalidad ($P=0.005$), por lo que se realizó una prueba de Kruskal-Wallis.



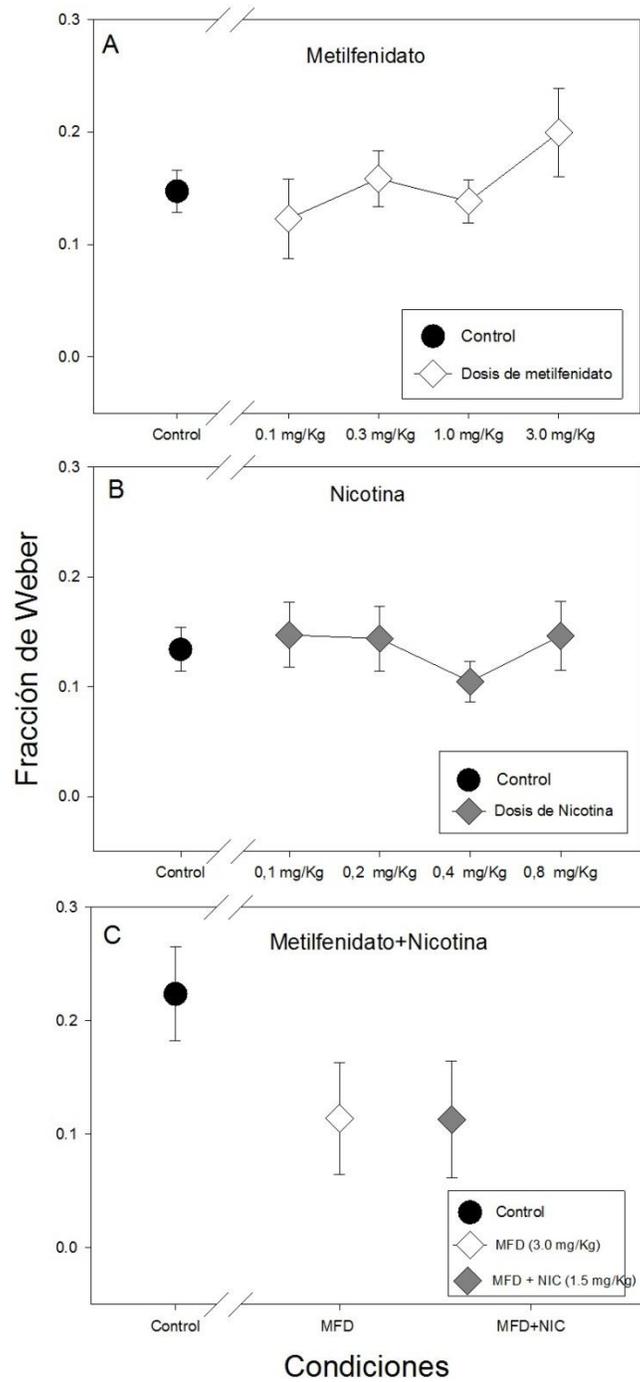
Gráfica 3. Límen para todas las condiciones experimentales y controles de administración aguda de metilfenidato (panel A) y nicotina (panel B) y la administración repetida de metilfenidato y metilfenidato más nicotina (panel C).

La gráfica 4 muestra la fracción de Weber para todas las condiciones experimentales y controles. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la fracción de Weber entre las cuatro dosis de metilfenidato ni con respecto al control ($F(4, 34)= 1.002, p=0.420$). Sin embargo, también se puede observar la fracción de Weber más alta con la dosis de 3.0 mg/kg de metilfenidato (panel A de la gráfica 4).

Asimismo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la fracción de Weber entre la administración de las cuatro dosis de nicotina ni con respecto al control ($F(4, 45)=0.463, p=0.762$), no obstante, se puede observar la fracción de Weber más baja con la dosis de 0.4 mg/kg de nicotina (panel B de la gráfica 4).

Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas con la administración repetida de metilfenidato (3.0 mg/kg), metilfenidato (3.0 mg/kg) más nicotina (1.05 mg/kg) y el control ($H(2)=4.087^3, p= 0.130$) pero se puede observar que la fracción de Weber es muy similar entre las dos condiciones experimentales (panel C de la gráfica 4).

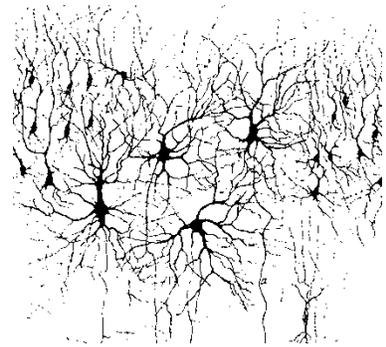
³ Falló el test de normalidad ($P=0.022$), por lo que se realizó una prueba de Kruskal-Wallis.



Gráfica 4. Fracción de Weber para todas las condiciones experimentales y controles de administración aguda de metilfenidato (panel A) y nicotina (panel B) y la administración repetida de metilfenidato y metilfenidato más nicotina (panel C).

CAPÍTULO 4.

DISCUSIÓN



Las curvas sigmoidales demuestran que las respuestas de los sujetos estaban bajo el control temporal ya que la proporción de respuestas a la palanca asociada al estímulo largo es creciente en función de la duración de la muestra (Ward, Barret, Johnson y Odum, 2009).

El hecho de que no se hallaran diferencias estadísticamente significativas en las medidas psicométricas con la administración de metilfenidato podría sugerir que la precisión temporal no se vio afectada de manera significativa en el modelo propuesto, sin embargo, se puede observar una tendencia de decremento del punto de bisección, tal como se ha encontrado en investigaciones previas con personas con esquizofrenia (Carroll, Boggs, O'Donnell, Shekhar, y Hetrick, 2008; Carroll, O'Donnell, Shekhar y Hetrick, 2009).

Asimismo, una disminución en los máximos de repuestas, así como el mayor desplazamiento de la curva hacia la izquierda se observa gráficamente con la dosis de 3.0 mg/kg. Este resultado concuerda con estudios clásicos (Maricq, Roberts y Church, 1981) que sugieren que la estimulación dopaminérgica tiene un efecto sobre el punto de bisección (desplazamiento de la curva sigmoidal hacia la izquierda) sin embargo, en este caso, sólo se pudo observar una tendencia, ya que la diferencia no fue significativa. Por otro lado, el aplanamiento de la curva sigmoidal (disminución de las respuestas máximas) se ha asociado a una disminución de la precisión temporal (McClure, Kathryn, Saulsgiver y Wynne, 2011), por lo que esta dosis específicamente puede ser explorada en futuras investigaciones.

Asimismo, se puede observar una tendencia de incremento del limen con la dosis 3.0 mg/kg de metilfenidato con respecto al resto de las dosis y el control, así como un aumento de la fracción de Weber, lo que sugiere una disminución en la capacidad de categorización y sensibilidad para distinguir intervalos de tiempo con esta dosis de metilfenidato. El efecto de la dosis 3.0 mg/kg resultó ser el mismo tanto en la administración aguda como en la administración repetida, lo que muestra consistencia en la acción del metilfenidato.

Sin embargo, no se puede decir que el efecto que se obtuvo con la administración de metilfenidato es sólo debido a la hiperactivación dopaminérgica, ya que es un fármaco que parece ser que actúa sobre el sistema catecolinérgico en general (Polanczyk, et. al, 2007). Sin embargo, puede resultar ser una droga útil para modelar ciertos aspectos de la esquizofrenia ya que en este trastorno también se encuentran alterados múltiples sistemas de neurotransmisión (Miyamoto, et. al., 2003).

Los resultados de la administración de las cuatro dosis de nicotina (0.1, 0.2, 0.4, 0.8 mg/kg) sugieren que la nicotina por sí sola no mejora la precisión temporal o las habilidades cognitivas asociadas a la tarea de bisección temporal. Sin embargo, con la dosis de 0.4 mg/Kg de nicotina se observó gráficamente una disminución del limen y de la fracción de Weber, por lo que se podría sugerir dicha dosis para evaluar los efectos procognitivos de la nicotina, ya que mostró una tendencia que sugiere que puede aumentar la capacidad de categorización y

sensibilidad (Larrison-Fauchera, Matorinb y Serenoa, 2004; Jacobsen, D'Souza, Mencl, Pugh, Skudlarski y Krystal, 2004; Dépatie, O'Driscoll, Holahan, Atkinson, Thavundayil, Kin y Lal, 2002; Levin, Wilson, Rose y McEvoy, 1996).

Estos resultados son contrarios a los reportados por Ward, Barret, Johnson y Odum (2009) que muestran que la administración de nicotina aplanan las funciones psicométrica, lo que indica una perturbación en el control de los estímulos. Esta discrepancia puede deberse a las dosis usadas, ya que en dicha investigación se usaron dosis más altas (1.0 y 3.0 mg/kg), lo que podría explicar los efectos más pronunciados por la nicotina. Esto es consistente con otras investigaciones que sugieren que la dosis usada es primordial en el efecto que ejerce la nicotina; por ejemplo Popke, Mayorga, Fogley Paule (2000), encontraron un efecto de U invertida en la acción de la nicotina sobre la mejora cognitiva.

Sin embargo, los resultados de la presente investigación concuerdan con diversos estudios en los que no se encuentra mejora en el rendimiento cognitivo con la sola administración de nicotina. Por ejemplo, Attaway, Compton y Turner (1999) no reportaron ningún efecto de la nicotina sobre la adquisición de un patrón serial en ratas. Además, Levin y Torry (1996) encontraron que la administración crónica de la nicotina no tuvo ningún efecto sobre el rendimiento en el laberinto de brazos radiales en ratas. Mirza y Bright (2001) no encontraron ninguna mejora de la atención sostenida con la administración de nicotina, mientras que Moragrega, Carrasco, Vicens y Redolat (2003) reportaron que la administración aguda de nicotina disminuye rendimiento en un laberinto de agua en ratones.

Por lo tanto, aunque muchos resultados indican que la nicotina mejora el rendimiento cognitivo, no lo hace de manera uniforme a través de los estudios, y se ha demostrado que tal mejora depende de una variedad de procedimientos y otros factores, incluyendo las dosis usadas, el régimen de dosificación usado, la cepa de los animales, el entrenamiento previo a la administración, los sistemas neurales subyacentes a las tareas usadas y su interacción con otros fármacos (Balfour y Fuggerstrijm, 1996; Popke, Mayorga, Fogley Paule, 2000). Por ejemplo, se ha apuntado que el efecto de la nicotina es diferencial dependiendo de la complejidad de la tarea, señalando que la ejecución de tareas simples es la que se ve facilitada por la nicotina, mientras que ejecución de tareas más complejas se ve afectada por nicotina (Popke, Mayorga, Fogle y Paule, 2000).

De ese modo, el hecho de que la nicotina no tenga efecto sobre ciertas tareas sugiere que las habilidades específicas necesarias para llevar a cabo estas tareas pueden implicar áreas cerebrales o procesos neuronales que son mínimamente afectados por la nicotina o que cuentan con importantes sistemas para compensar algunos de sus efectos cognitivo-conductuales (Ward, Barret, Johnson y Odum, 2009).

En ese sentido, una alternativa para explicar los efectos diferenciales de la nicotina en la ejecución de diversas tareas operantes puede implicar las diferencias en los sustratos neurales que influyen en cada una de las conductas operantes complejas. En este caso, su efecto puede estar influenciado por los

circuitos dopaminérgicos a través de los ganglios basales que están implicados en la estimación temporal (Meck, 1996; Buhusi y Meck, 2005).

Dado que se sabe que la nicotina influye en la función dopaminérgica en los ganglios basales (Lendvai, 2008; Zhou, Liang y Dani, 2001) es posible que los efectos de la nicotina encontrados en la presente investigación de la administración conjunta de nicotina con metilfenidato sea el resultado de la interacción de la nicotina con los sistemas dopaminérgicos implicados con la percepción temporal.

De ese modo, los resultados pueden sugerir una recuperación de las habilidades cognitivas por el efecto de la nicotina sobre la percepción temporal debida a la interacción de los sistemas dopaminérgico y colinérgico ya que se observó un desempeño casi sobrelapado de la función sigmoideal de la condición control y con la función sigmoideal de la administración repetida de metilfenidato (3.0 mg/kg) más nicotina (1.5 mg/kg).

Sin embargo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las medidas psicométricas, posiblemente debido a que la administración por sí sola de metilfenidato no generó un deterioro significativo en la percepción temporal, por lo que sólo se puede observar la recuperación de la función a su estado inicial.

Los resultados de la presente investigación sugieren que la nicotina podría intervenir parcialmente con la disfunción de la dopamina. Sin embargo, el efecto producido fue modesto, por lo que se sugiere que explorar su acción con otros tipos de tareas que no implican la categorización explícita entre dos categorías discretas de duración, tales como el procedimiento de pico, que podría ser más sensible a los efectos selectivos de diversas manipulaciones farmacológicas.

Gracias a que el campo de estudio de la estimación temporal permite un espectro muy amplio de evaluación de diferentes efectos motores, mnémicos, y de toma de decisiones, se puede proponer como idóneo para explorar con otras tareas que permitan la integración de parámetros diferentes que pueden ser sensibles a un efecto más pronunciado de la nicotina (Ward, Kellendonk, Kandely Balsam, 2012).

REFERENCIAS

Amsterdam, J. V., Talhout, R., Vleeming, W. y Opperhuizen, A. (2006). Contribution of monoamine oxidase (MAO) inhibition to tobacco and alcohol addiction. *Life Sciences*, 79, 1969–1973.

Arroyo, A. M., Ostos-Valverde, A., Perez-Gutierrez, C. D. J., Paz-Trejo, D. B., Zamora, A. O., Miranda, H. O. y Sanchez-Castillo, H. (2011). *Evaluation of cognitive impairment in schizophrenia model on a timing task*. Program No. 610.13/VV90. Neuroscience Meeting Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, Online.

Attaway, C. M., Compton, D. M. y Turner, M. D. (1999). The effects of nicotine on learning and memory: a neuropsychological assessment in young and senescent Fischer 344 rats. *Physiology and Behavior*, 67, 421–431.

Balakumar, P. y Kaur, J. (2009). Is nicotine a key player or spectator in the induction and progression of cardiovascular disorders? *Pharmacological Research*, 60, 361–368.

Balfour, D. J. K. y Fugerstrijm, K. (1996). Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. *Pharmacology and Therapeutics*, 72, 1, 51-81.

Barr, A. M., Procyshyn, R. M., Hui, P., Johnson, J. L. y Honer, W. G. (2008). Self-reported motivation to smoke in schizophrenia is related to antipsychotic drug treatment. *Schizophrenia Research*, 100, 252–260.

Berlin, I., Said, S., Spreux-Varoquaux, O., Olivares, R., Launay, J. M. y Puesch, A. J. (1995). Monoamine oxidase a and b activities in heavy smokers. *Biological Psychiatry*, 38, 756–761.

Breese, L. S., Adams, C., Benhammou, K., Gault, J., Stevens, K., Lee, M., Adler, L., Olincy, A., Ross, R. y Freedman, R. (2000). Smoking and schizophrenia: abnormal nicotinic receptor expression. *European Journal of Pharmacology*, 393, 237–242.

Breese, C. R., Lee, M. J., Adams, C. E., Sullivan, B., Logel, J., Gillen, K. M., Marks, M. J., Collins, A. C. y Leonard, S. (2000). Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 23, 4.

Buhusi, C.V. y Meck, W.H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 755–765.

Caggiula, A. R., Donny, E. C., Chaudhri, N., Perkins, K. A., Evans-Martín, F. F. y Sved, A. F. (2002). Importance of nonpharmacological factors in nicotine self-administration. *Physiology and Behavior*, *77*, 683– 687.

Carroll, C. A., Boggs, J., O'Donnell, B. F., Shekhar, A. y Hetrick, W. P. (2008). Temporal processing dysfunction in schizophrenia. *Brain and Cognition*, *67*, 150–161.

Carroll, C. A., O'Donnell, B. F., Shekhar, A. y Hetrick, W. P. (2009). Timing dysfunctions in schizophrenia as measured by a repetitive finger tapping task. *Brain and Cognition*, *71*, 345–353.

Caselli, L., Iaboli, L. y Nichelli, P. (2009). Time estimation in mild Alzheimer's disease patients. *Behavioral and Brain Functions*, *5*, 32. DOI: 10.1186/1744-9081-5-3

Chiang, T. J., Al-Ruwaitea, A. S. A., Mobini, S., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M. y Szabadi, E. (2000). The effect of d-amphetamine on performance on two operant timings schedules. *Psychopharmacology*, *150*, 170–184.

Chiodini, F. C., Tassonyi, E., Hulo, S., Bertrand, D. y Muller, D. (1999). Modulation of synaptic transmission by nicotine and nicotinic antagonists in hippocampus. *Brain Research Bulletin*, *48*, 623-628.

Church, R. (2001). A tribute to John Gibbon. *Behavioral Processes*, 57, 261-274.

Dani, J. A. y Heinemann, S. (1996). Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron*, 16, 905-908.

Dani, J. A., Ji, D. y Zhou, F. M. (2001). Synaptic plasticity and nicotine addiction. *Neuron*, 31, 349-352.

de la Fuente-Fernández, R. (2009). The placebo-reward hypothesis: dopamine and the placebo effect. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15S3, S72–S7.

Dépatie, L., O'Driscoll, G. A., Holahan, A. V., Atkinson, V., Thavundayil, J., Kin, Y. y Lal, S. (2002). Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuropsychopharmacology*, 27, 1056–1070.

Dome, P., Lazary, J., Kalapos, M. P. y Rihmer, Z. (2010). Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34, 295–342.

Feldman, R. S., Meyer, J. S. y Quenzer, L. F. (1997). *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA: Sinauer Associated, Inc., Publishers.

Harsing, L. G. (2008). Dopamine and the dopaminergic systems of the brain. En A. Lajtha (Ed.) y E. S. Vizi (Vol. Ed) *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology neurotransmitter systems* (pp. 149-170). New York, NY: Springer.

Heimer, L. (1983). *The human brain and spinal cord: functional neuroanatomy and dissection guide*. Nueva York: Springer. Recuperado el 25 de marzo del 2014 en: http://books.google.com.mx/books/about/The_Human_Brain_and_Spinal_Cord.html?id=Q_rO4ZFpUcgC&redir_esc=y

Hinton, S. C. y Meck, W. H. (1996). Increasing the speed of an internal clock: the effects of nicotine on interval timing. *Drug Development Research*, 38, 204–211.

Hukkanen, J., Jacob III, P., Peng, M., Dempsey, D. y Benowitz, N. L. (2011). Effect of nicotine on cytochrome P450 1A2 activity. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72, 5, 836–838. DOI:10.1111/j.1365-2125.2011.04023.x

Jacobsen, L. K., D'Souza, D. C., Mencl, W. E., Pugh, K. R., Skudlarski, P. y Krystal, J. H. (2004). Nicotine Effects on Brain Function and Functional Connectivity in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 55, 850–858.

Ji, D., Lape, R. y Dani, J.A. (2001). Timing and location of nicotinic activity enhances or depresses hippocampal synaptic plasticity. *Neuron*, 31, 131-141.

Kebabian, J. W. y Calne, D. B. (1979). Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 277, 93-96.

Killeen, P. y Fetterman, J. (1988). A behavioral theory of timing. *Psychological Review*, 95, 2, 274-295.

Kofalvi, A., Sperlagh, B., Zelles, T. y Vizi, E. S. (2000). Long-lasting facilitation of 4-amino-n-[2,3-³H]butyric acid ([³H] GABA) release from rat hippocampal slices by nicotinic receptor activation. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 295, 453-462.

Koveen, A. R., Liebevman, J. A., Alvir, J. y Chakos, M. (1997). The Behavioral Effect of m-Chlorophenylpiperazine (mCPP) and Methylphenidate in First-Episode Schizophrenia and Normal Controls. *Neuropsychopharmacology*, 16, 61-68.

Kulak, J. M., Nguyen, T. A., Olivera, B. M. y McIntosh, J. M. (1997). α -Conotoxin MII blocks nicotine stimulated dopamine release in rat striatal synaptosomes. *The journal of neuroscience*, 17, 5263-5270.

Kumaria, V. y Postmab, P. (2005). Nicotine use in schizophrenia: The self medication hypotheses. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 1021–1034.

Larrison-Fauchera, A. L., Matorinb, A. A. y Serenoa, A. B. (2004). Nicotine reduces antisaccade errors in task impaired schizophrenic subjects. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28, 505– 516.

Lena, C. y Changeux, J-P. (1997). Role of Ca²⁺ ions in nicotinic facilitation of GABA release in mouse thalamus. *The journal of neuroscience*, 17: 576-585.

Lendvai, B. (2008). Cholinergic Transmission. En A. Lajtha (Ed.) y E. S. Vizi (Vol. Ed) *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology neurotransmitter systems* (pp. 114-124). New York, NY: Springer.

Levin, E. D. y Torry, D. (1996). Acute and chronic nicotine effects on working memory in aged rats. *Psychopharmacology*, 123, 88–97.

Levin, E. D., Wilson, W., Rose, J. E. y McEvoy, J. (1996). Nicotine-Haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, 15, 5.

Lewis, D. A. y Gonzalez-Burgos, G. (2006). Pathophysiologically based treatment interventions in schizophrenia. *Nature Medicine*, 12, 1016-1022.

Lohr, J. B. y Flynn K. (1992). Smoking and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 8, 93-102.

Mann, E. O. y Greenfield, S. A. (2003). Novel modulatory mechanisms revealed by the sustained application of nicotine in the guinea pig hippocampus in vitro. *The journal of physiology*, 551.2, 539-550.

Mansvelder, H. D. y McGehee, D. S. (2000). Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron*, 27, 349-357.

Maricq, A. V., Roberts, S. y Church, R. M. (1981). Methamphetamine and time estimation. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 7, 18-30.

Maricq, A. V. y Church, R. M. (1983). The differential effects of haloperidol and methamphetamine on time estimation in the rat. *Psychopharmacology (Berlin)*, 79, 1, 10-15.

McClure, E. A., Saulsgiver, K. A. y Wynne, C. D. L. (2005). Effects of *d*-amphetamine on temporal discrimination in pigeons. *Behavioral Pharmacology*, 16, 193–208.

McClure, E. A., Saulsgiver, K. A. y Wynne, C. D.L. (2011). D-amphetamine, nicotine, and haloperidol produce similar disruptions in spatial and non spatial temporal discrimination procedures. *Behavioral Pharmacology*, 22, 2, 101–112.
DOI:10.1097/FBP.0b013e3283425028.

Mechawar, N. (2008) Structural organization of monoamine and acetylcholine neuron systems in the rat CNS. En A. Lajtha (Ed.) y E. S. Vizi (Vol. Ed) *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology neurotransmitter systems* (pp. 1-19). New York, NY: Springer.

Meck, W. H. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. *Cognitive Brain Research*, 3, 227– 242.

Mirza, N.R. y Bright, J.L. (2001). Nicotine-induced enhancements in the five-choice serial reaction time task in rats are strain-dependent. *Psychopharmacology*, 154, 8–12.

Miyamoto, S., LaMantia, A. S., Duncan, G. E., Sullivan, P., Gilmore, J. H. y Lieberman, J. A. (2003). Recent Advances in the Neurobiology of Schizophrenia. *Molecular interventions*, 3, 1.

Molerlo, C. A. y Muñoz, N. J. (2005). Psicofarmacología de la nicotina y conducta adictiva. *Trastornos Adictivos*, 7, 3, 137-152.

Moragrega, I., Carrasco, M.C., Vicens, P. y Redolat, R. (2003) Spatial learning in male mice with different levels of aggressiveness: effects of housing conditions and nicotine administration. *Behavioral Brain Research*, 147, 1–8.

Odum, A. L. y Ward, R. D. (2007). Characterizing the effects of *d*-amphetamine on temporal discrimination. *Behavioral Processes*, 175, 156–166.

Orduña, V., Hong, H. y Bouzas, A. (2007). Interval bisection in spontaneously hypertensive rats. *Behavioral Processes*, 74, 107–111.

Paz-Trejo, D. B. (2011). *Efecto de la estimulación de los receptores dopaminérgicos D2 sobre la estimación temporal inmediata* (Tesis de Licenciatura inédita). Universidad Nacional Autónoma de México. México.

Pidoplichko, V. I., De Biasi, M., Williams, J. T. y Dani, J. A. (1997). Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature*, 390, 401-404.

Polanczyk, G., Zeni, C., Genro, J. P., Guimaraes, A. P., Roman, T., Hutz, M. H. y Rohde, L. A. (2007). Association of the adrenergic 2A receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 64, 218-224.

Poltavski, D. V. y Petros, P. (2005). Effects of transdermal nicotine on prose memory and attention in smokers and nonsmokers. *Physiology and Behavior*, 83, 33–843.

Pogocki, D., Ruman, T., Danilczuk, M., Danilczuk, M., Celuch, M. y Wałajtys-Rode, E. (2007). Application of nicotine enantiomers, derivatives and analogues in therapy of neurodegenerative disorders. *European Journal of Pharmacology*, 563, 18–39.

Popke, E. J., Mayorga, A. J., Fogle, C. M. y Paule, M. G. (2000). Effects of acute nicotine on several operant behaviors in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 65, 2, 247-54.

Radcliffe, K. A y Dani, J. A. (1998). Nicotinic stimulation produces multiple forms of increased glutamatergic synaptic transmission. *The Journal of Neuroscience*, 18, 7075-7083.

Role, L. W. y Berg, D. K. (1996). Nicotinic receptors in the development and modulation of CNS synapses. *Neuron*, 16, 1077-1085.

Rose, J. E. (2006). Nicotine and nonnicotine factors in cigarette addiction. *Psychopharmacology*, 184, 274–285. DOI: 10.1007/s00213-005-0250-x

Sánchez-Castillo, H., Franco, O. G. L., Ramírez, R. A. K., Paz, T. D. B. y Miranda, H. F. (2013). Evaluación de la nicotina como estímulo aversivo. *Acta de investigación psicológica*, 3, 1, 930-940.

Scherer, E. B. S., Da Cunha, M. J., Matté, C., Schmitz, F., Netto, C. A. y Wyse, A. T. S. (2010). Methylphenidate affects memory, brain-derived neurotrophic factor immunocontent and brain acetylcholinesterase activity in the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 94, 247–253.

Sershen, H., Balla, A., Lajtha, A. y Vizi, E. S. (1997). Characterization of nicotinic receptors involved in the release of norepinephrine from hippocampus. *Neuroscience*, 77, 121-130.

Sharma, G. y Vijayaraghavan, S. (2003). Modulation of presynaptic store calcium induces release of glutamate and postsynaptic firing. *Neuron*, 38, 929-939.

Smith, R. C., Singh, A., Infante, M., Khandat, A. y Kloos, A. (2002). Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 27, 479–497.

Stahl, S. H. (2010). *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge: University of Cambridge.

Vizi, E.S., Sershen, H., Balla, A., Mike, A., Windish, K., Juranyi, Z. S. y Lajtha, A. (1995). Neurochemical evidence of heterogeneity of presynaptic and somatodendritic nicotinic acetylcholine receptors. *Annals of the New York academy of sciences*, 757, 84-99.

Ward, R. D., Barret, S. T., Johnson, R. N. y Odum, A. L. (2009). Nicotine does not enhance discrimination performance in a temporal bisection procedure. *Behavioral Pharmacology*, 20, 1, 99-108. DOI: 10.1097/FBP.0B013E3283242fc2

Ward, R. D., Kellendonk, C., Kandel, E. R. y Balsam, P. D. (2012). Timing as a window on cognition in schizophrenia. *Neuropharmacology*, 62, 1175-1181.

Ward, R. D. y Odum, A. L. (2005). Effects of morphine on temporal discrimination and color matching: general disruption of stimulus control or selective effects on timing? *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 84, 401–415.

Wearden, J. H. (2008). Slowing down an internal clock: Implications for accounts of performance on four timing tasks. *The quarterly journal of experimental psychology*, 61, 2, 263–274.

World Health Organization. (2004). Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Washington, D.C: OPS. Recuperado de http://www.who.int/substance_abuse/publications/neuroscience.pdf el 10 de marzo de 2014.

www.iuphar-db.org/. Iuphar database of receptors and ion channels. Recuperado el 6 de marzo de 2014 en: <http://www.iuphar-db.org/>

Zhou, F. M., Liang, Y. y Dani, J.A. (2001). Endogenous nicotinic cholinergic activity regulates dopamine release in the striatum. *Nature neuroscience*, 4, 1224-1229.