



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

ESTIMACIÓN TEMPORAL EN UN MODELO ANIMAL DE  
IMPULSIVIDAD: ASPECTOS CONDUCTUALES Y FARMACOLÓGICOS

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA  
P R E S E N T A:  
L O U R D E S V A L E N C I A T O R R E S

DIRECTOR DE TESIS:  
DR. OSCAR VLADIMIR ORDUÑA TRUJILLO

Tesis apoyada por el proyecto 46604-H de CONACYT

MÉXICO D. F.

NOVIEMBRE DE 2007



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.

*Este trabajo es dedicado a mi mamá,  
Sara Torres Guisa, por su apoyo y  
fortaleza, y a mi papá, Humberto  
Valencia y García fallecido hace  
cuatro años, donde quiera que esté.*

## *Agradecimientos*

*Al Dr. Vladimir Orduña quien: me guió a lo largo de mi formación, compartió conmigo todos sus conocimientos, me enseñó a amar la ciencia, fue impresionantemente paciente con alguien que puede ser extraordinariamente impaciente como yo y me motivó a salir adelante. Por estas razones es una persona que admiro y respeto infinitamente como académico e investigador, pero más aún como ser humano ya que posee la sencillez para transmitir su conocimiento siempre con una sonrisa y la sensibilidad para reconocer que antes de ser estudiantes o académicos, somos humanos. "Gracias por tus enseñanzas, guía, apoyo, paciencia e irremplazable amistad."*

*Al Dr. Enrique Hong del Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados (CINVESTAV) del Instituto Politécnico Nacional por la generosa donación de los sujetos experimentales.*

*A mis sinodales: Dr. Arturo Bouzas, Mtro. Gustavo Bachá, Dr. Oscar Zamora y Dr. Oscar Galicia por su valiosa aportación para la realización de este trabajo.*

*A mi compañera de laboratorio y amiga, Ana García, por sus comentarios, aportaciones y ayuda.*

*A todos mis amigos quienes estuvieron conmigo en uno de los momentos más difíciles de mi vida y me ayudaron a salir adelante. Y aquéllos que conocí después y que desde entonces han estado incondicionalmente.*

*A toda mi familia que con el tiempo y el ajetreo diario nos hemos distanciado, pero que llevo en mi corazón.*

## ÍNDICE

<i>Resumen</i> .....	1
<i>Introducción</i> .....	2
I Estimación Temporal.....	2
II Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH).....	9
<i>Déficit de Atención</i> .....	11
<i>Hiperactividad</i> .....	11
<i>Impulsividad</i> .....	12
III Modelos animales.....	19
Planteamiento del problema.....	25
<i>Experimentos</i> .....	26
Experimento 1.....	26
MÉTODO.....	26
<i>Sujetos</i> .....	26
<i>Aparatos</i> .....	26
<i>Procedimiento</i> .....	27
<i>Análisis de datos</i> .....	28
Análisis de Desviación de Pico.....	28
Resultados.....	33
Discusión Experimento 1.....	39
Experimento 2.....	40
MÉTODO.....	41
<i>Sujetos</i> .....	41
<i>Aparatos y procedimiento</i> .....	41
<i>Administración del fármaco</i> .....	41
<i>Análisis de datos</i> .....	41
Resultados.....	41
Discusión Experimento 2.....	48
<i>Discusión General</i> .....	48
<i>Bibliografía</i> .....	56

## Resumen

El TDAH es un trastorno que cada día adquiere más relevancia debido a su incidencia, lo complejo de su diagnóstico y neurobiología. Los síntomas característicos de este trastorno son déficit en la atención sostenida, hiperactividad e impulsividad. Éste último ha sido propuesto como síntoma clave del trastorno. Adicionalmente se ha planteado la existencia de endofenotipos, tales como el déficit en la estimación temporal, que sean capaces de predecir la presencia de la enfermedad. La mayoría de las teorías que explican el TDAH se centran en la disfunción de las vías dopaminérgicas y noradrenérgicas. El tratamiento farmacológico más efectivo en la actualidad son los estimulantes como el metilfenidato y la anfetamina que regulan los niveles de ambos neurotransmisores mejorando los síntomas.

Una alternativa para estudiar la sintomatología del TDAH es el uso de programas de reforzamiento, como el reforzamiento diferencial de tasas bajas (DRL - por sus siglas en inglés-), que nos permite estudiar el procesamiento temporal y medir de manera sistemática la impulsividad. Por otra parte, el desarrollo de modelos animales nos permite realizar manipulaciones que serían imposibles en la especie humana. En la actualidad, a pesar de que todavía no existe el modelo perfecto, las Ratas Espontáneamente Hipertensas (REH) han sido propuestas como modelo del TDAH.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la validez de las REH como modelo animal mediante un programa DRL y su respuesta a la administración del metilfenidato. Los resultados obtenidos sugieren que las REH no presentan impulsividad (inhibición de respuestas disfuncional) ni un déficit en el procesamiento temporal en el estado estable. Sin embargo, su proceso de adquisición de inhibición de respuestas es más lento. La administración de metilfenidato cuando aún existían diferencias en estas variables, empeoró el desempeño de las REH. Estos resultados añaden evidencia en contra del uso de REH como modelo válido del trastorno, y sugiere la importancia de seguir estudiando este modelo, y desarrollando otros, con el fin de encontrar el modelo ideal que se ajuste a la sintomatología y neurobiología del desorden en los humanos

## Introducción

La conducta de los organismos es sensible a las relaciones temporales entre eventos, y para explicar este hecho se ha postulado la existencia de un reloj. Este mecanismo constituye un elemento muy importante en la supervivencia de las especies y posee varias propiedades que lo hacen muy especial. Afortunadamente, no es un Cartier ni un Rolex, y muchas especies contamos con él. Este mecanismo es conocido como *reloj interno*. Ahora imaginemos que este fantástico reloj que guía nuestra conducta sufre una descompostura. Muy probablemente observaríamos alteraciones en el comportamiento que afectarían nuestra vida de manera importante. Gracias a los avances de la ciencia hemos sido capaces de estudiar este reloj, modificar su funcionamiento y ver la relación que tiene con enfermedades psiquiátricas tales como el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. El propósito principal de este trabajo es describir la relación entre dicho trastorno y el proceso de estimación temporal con la ayuda de un modelo animal.

### I Estimación Temporal

El primer antecedente en el estudio de la estimación temporal fue el trabajo realizado por Pavlov. A través de la introducción de un intervalo de tiempo entre el estímulo condicionado y el incondicionado observó un control temporal en la conducta animal, demostrado por un incremento en la respuesta salivar como función inversa del tiempo transcurrido entre la presentación del estímulo condicionado e incondicionado. A partir de estos estudios Pavlov hizo una importante observación y dijo: "...es realmente evidente que el tiempo ha adquirido las propiedades del estímulo condicionado..." (Pavlov 1927, p. 41). Posteriormente Skinner, en su libro, *El Comportamiento de los Organismos*, describe al tiempo "como una simple propiedad de la duración, comparable con la intensidad..." (Skinner, 1938, p. 269). Gracias a estas observaciones, el estudio de la estimación temporal adquirió gran importancia en las teorías de aprendizaje y elección animal. Los procesos por el cual los animales ajustan su conducta de acuerdo al tiempo han sido estudiados a través de diversos procedimientos; las tareas de



estimación temporal han sido divididas en: estimación retrospectiva, estimación prospectiva y estimación inmediata (Killeen y Fetterman, 1988). Ésta última será descrita detalladamente ya que es el procedimiento usado en el presente trabajo.

a) Estimación retrospectiva: En la naturaleza, los animales deben ser capaces de atender los estímulos a su alrededor, así como distinguir y seleccionar los más favorables para su supervivencia. En algunas ocasiones, la duración del estímulo es un factor importante para decidir si es favorable. Por ejemplo, las hembras de muchas especies de aves seleccionan a su pareja con base en la duración del canto. A partir de esta discriminación, los individuos pueden seleccionar a la pareja indicada, la cual posee los mejores genes y así aumentar las probabilidades de supervivencia de sus crías. Con el fin de estudiar este tipo de fenómenos de la naturaleza diversos métodos de laboratorio han sido creados. Uno de los más utilizados es el de bisección temporal (Church y Deluty, 1977). En este procedimiento los sujetos son entrenados para distinguir entre dos estímulos, uno de corta duración (2 seg.) y otro de larga (8 seg.). Posteriormente, estímulos de duraciones intermedias (3, 4, 5, 6 y 7 seg., por ejemplo) son presentados, sin que la respuesta hacia el estímulo corto o largo sea reforzada. Los resultados de este método son descritos a través de una función psicofísica que relaciona la probabilidad de catalogar un estímulo como "largo" con la duración del estímulo. De esta función podemos derivar índices cuantitativos del proceso de estimación temporal tales como el punto de bisección y la fracción de Weber (Church, 2002).

b) Estimación prospectiva: Así como los animales deben ser capaces de distinguir entre la duración de dos estímulos, también deben ser capaces de predecir cuando ocurrirá la entrega del reforzador a partir de que una respuesta fue emitida. Por ejemplo, algunos animales venenosos aprenden a seleccionar sus presas a través de este criterio, es decir, si el tiempo entre la inyección del veneno a una presa y su futura ingesta es muy largo, corren el riesgo de que otro depredador llegue y robe la presa, o los ataque. Es por eso

que esta discriminación permite que estas especies sean cazadores exitosos. Dentro de esta clasificación se encuentran las tareas donde se evalúa el gradiente de demora. En esta tarea se le presentan al sujeto, después de un intervalo ente ensayos, dos alternativas: una cantidad pequeña después de una demora fija y una cantidad mayor después de una demora ajustable. Si el sujeto elige la cantidad grande la demora es incrementada, mientras si elige la cantidad pequeña la demora es disminuida. Cuando el sujeto elige ambas alternativas por igual se dice que el incremento en cantidad compensa el incremento en demora. Esto genera puntos de indiferencia que permiten detectar el efecto de la sensibilidad a la demora y a la cantidad (Mazur y Coe, 1987).

c) Estimación inmediata: La sensibilidad al paso del tiempo tiene como consecuencia que los organismos puedan alimentarse y sean especies exitosas en el mundo natural. En otras palabras, los animales son capaces de estimar el paso de cierto intervalo, por ejemplo, el tiempo necesario para que un reforzador esté disponible. Una de las tareas más utilizadas para modelar este tipo de estimación es el programa de reforzamiento diferencial de tasas bajas (DRL -siglas en inglés-) que fue creado por Skinner y su objetivo consistía en ser usado en combinación con otros programas para modular la tasa de respuesta (Ferster y Skinner, 1957). Skinner clasifica a los programas DRL en términos de tasa de respuesta, no de tiempo y nunca menciona su aplicación exclusiva, sino más bien en conjunto con programas Intervalo fijo (IF) e Intervalo Variable (IV). (Lejeune, Richelle, y Wearden, 2006). Actualmente, los programas DRL son considerados tareas de aprendizaje temporal (Church, 2002). De la misma forma, los programas DRL también han sido clasificados como tareas de inhibición (Bardo, Cain, y Bylica, 2006) y han sido usados como medida de impulsividad (de Wit y Richards, 2004). El desempeño en el programa DRL depende en gran parte de la habilidad de los organismos para estimar el tiempo de manera precisa (Evenden y Meyerson, 1999), sin embargo también se habla que un proceso de inhibición de respuestas está involucrado en dicho desempeño (Bardo, Cain, y Bylica, 2006).

En esta tarea las respuestas reforzadas son aquellas que están separadas más de  $t$  segundos de la respuesta anterior. Por ejemplo, en un DRL-15 s, la primera respuesta que esté separada más de 15 segundos de la respuesta anterior será reforzada. Esto genera una tasa baja de respuestas y muchos intervalos entre respuestas cerca de los 15 segundos. Los histogramas de frecuencia de los intervalos entre respuestas son bimodales con una moda muy corta y la otra ubicada cerca de la duración del DRL (Church, 2002). Así mismo la distribución de los tiempos entre respuestas (TER) es analizada normalmente a través de histogramas de frecuencia relativa (Anger, 1956). Sin embargo con este análisis se pierde mucha información acerca de las características de la respuesta emitida por el organismo. Por esta razón, y con el objetivo de crear un método cuantitativo para describir las propiedades de las distribuciones TER en programas DRL, Richards, Sabol y Seiden (1993) desarrollaron el Análisis de Desviación de Pico. Este análisis se basa en el principio de que si un organismo emitiera respuestas al azar en el tiempo a una tasa constante, la distribución TER resultante podría ser descrita a través de una función exponencial negativa (CNE -por sus siglas en inglés-). La CNE genera una línea base para comparar de manera sistemática las desviaciones entre ésta y la distribución TER.

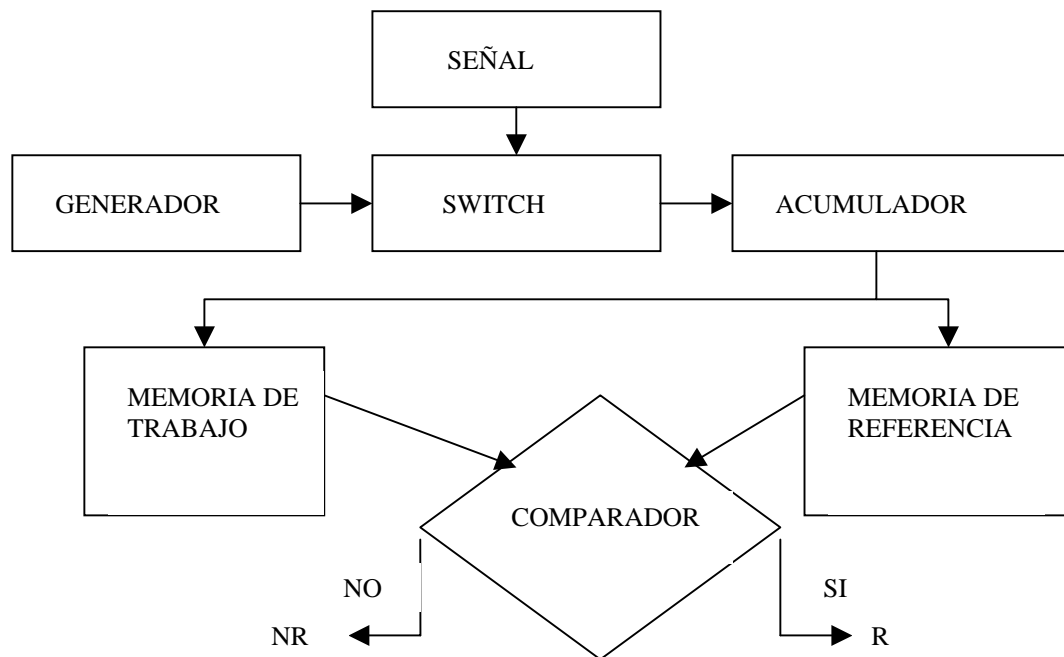
Un resultado consistente acerca de los programas DRL es que tanto la presión de la palanca en las ratas y el picoteo de la tecla en los pichones ocurre antes del valor del DRL criterio (Richards, Sabol, y Seiden, 1993; Staddon, 1965), y conforme el valor del DRL es incrementado, la media TER obtenida cae cada vez más por debajo de este valor y menos reforzadores son obtenidos, indicando un peor desempeño. Varias hipótesis han sido desarrolladas para explicar estos resultados. Una interpretación es que los animales no son capaces de producir intervalos temporales de manera precisa (Wearden, 1985). Otra idea sugiere que el desempeño en esta tarea puede ser caracterizado por una alternación entre estimación y emisión de respuestas sin tomar en cuenta el paso del tiempo (Zeiler, 1981). Siguiendo el desarrollo de esta idea, Jasseltte, Lejeune y Wearden (1990) propusieron que en los procedimientos de producción temporales como el programa DRL, las respuestas se encuentran definidas por dos procesos separados, uno de

estimación y uno de no estimación. Las respuestas bajo el rubro de estimación se definen a través del proceso de estimación escalar (Church y Gibbon, 1982), mientras que las respuestas generadas por el proceso de no estimación son inducidas, y ocurren porque el paso del tiempo se encuentra correlacionado con la entrega del reforzador (Doughty y Richards, 2002; Killeen, 1979).

El procedimiento DRL ha sido ampliamente usado y demostrado su utilidad en estudios sobre fármacos, lesiones cerebrales e impulsividad. Por ejemplo, en un estudio realizado por O'Donnell y Seiden (1983) se utilizó un programa DRL 72-s para estudiar el efecto de varios antidepresivos. Los resultados indicaron que los antidepresivos incrementan la tasa de reforzamiento y decrecientan la tasa de palanqueo. Así mismo, estos autores propusieron a los programas DRL como un elemento muy útil para el estudio y desarrollo de nuevos fármacos. En otro estudio realizado por Finger et al (1987) se utilizó un programa DRL ascendente de 5 a 70 segundos para evaluar el efecto de lesiones en la corteza frontal medial sobre la inhibición de respuestas. Se analizaron tres variables: tasa de respuesta, respuestas por reforzador y eficiencia (reforzadores obtenidos/número de reforzadores posibles). Los resultados no indicaron diferencia alguna entre el desempeño de los animales con lesiones y los controles. Adicionalmente, van den Broek et al (1992) en un estudio sobre impulsividad, sometieron a sujetos humanos a un programa DRL 10-s y observaron que los sujetos impulsivos ganaron menos reforzadores debido a la emisión de muchas respuestas con TERs menores a 10 segundos, en comparación con sujetos no impulsivos.

Diversas teorías han surgido tratando de explicar el comportamiento de los humanos y animales en los procedimientos de estimación temporal. Una de las principales teorías, es la Teoría de Expectancia Escalar (SET) (Gibbon, 1977). Esta teoría explica el procesamiento temporal a través de la interacción de un reloj interno, una memoria y un comparador. El reloj está formado por un generador que emite pulsos. El inicio de la señal del tiempo a estimar cierra un switch que permite que los pulsos se vayan al acumulador, lo cual ocurre mientras el switch se encuentre cerrado. Cuando ocurre un evento importante, el switch se abre y el valor del acumulador es transferido

a la memoria de referencia y a la de trabajo. Posteriormente el comparador revisa el valor en el acumulador y lo compara con el valor del tiempo reforzado que se encuentra almacenado en la memoria de referencia. Si el valor en el acumulador se aproxima al valor en la memoria de referencia, se emite una respuesta (Gibbon, Church, y Meck, 1984). A continuación se presenta este modelo de manera gráfica:



*Figura 1.1 Metáfora del procesamiento de información temporal propuesto por SET.*

La Teoría de Expectancia Escalar ha sido una de las aportaciones más importantes al Análisis Experimental de la Conducta y ha influido y dirigido la investigación en otras áreas tales como la neurobiología. Adicionalmente ha sido probada a través de diferentes procedimientos y ha demostrado ajustarse a datos empíricos. Una de las propiedades más importantes descritas por esta teoría es la de sobreimposición. Existen diversos estudios que confirman este fenómeno (para una revisión ver Gibbon, 1977), por ejemplo, en un estudio realizado por Dews (1970) se encontró que las tasas de respuestas ante diferentes valores de IF se sobreimponen cuando se toma en cuenta el valor relativo del programa, lo que fue descrito como “estimación proporcional.” Es

decir, la superposición de estas funciones es independiente del valor absoluto del intervalo.

Adicionalmente, los resultados encontrados en diversos estudios se ajustan a la Ley de Weber (para una revisión ver Church, 2002). Esta ley indica que los animales discriminan una duración de otra a partir de una fracción constante de la magnitud total de la señal inicial.

Otra teoría importante en el estudio de la estimación temporal es la Teoría Conductual de Estimación Temporal (BET- por sus siglas en inglés) creada por Killeen y Fetterman (1988). Esta teoría propone que los animales utilizan diferentes comportamientos como claves para estimar el tiempo en el que van a emitir una respuesta.

Gracias a la importancia que ha tenido el estudio de la estimación temporal y su relación con ciertos trastornos psiquiátricos y patrones de conducta, la investigación acerca de la localización fisiológica del reloj interno y su funcionamiento ha crecido en los últimos años. La mayoría de los trabajos se centran en el rol del sistema dopaminérgico y los circuitos fronto-estriales en el cerebro (para una revisión ver Meck, 1996). Las neuronas dopaminérgicas que se originan en la sustancia nigra (SN) y que proyectan hacia el estriado han sido postuladas como el generador de pulsos en la estimación temporal (Meck, 1986). Por otro lado, ha sido propuesto que el estriado sirve como el acumulador que integra los potenciales de acción de las células dopaminérgicas generadoras de pulsos (Malapani y Fairhurst, 2002). Así mismo, se ha visto que lesiones en el cerebelo y en el ganglio basal afectan la habilidad de los animales para estimar el tiempo (Ivry, Keele, y Diener, 1988). Una hipótesis desarrollada por Ivry (1996) es que diferentes rangos de tiempo son estimados por dos sistemas independientes, el cerebelo trabaja en el rango de milisegundos mientras que el ganglio basal estima los rangos de segundos a minutos. Sin embargo, estudios realizados a través de lesiones en ambas zonas muestran una disfunción por igual en la estimación de rangos cortos y largos, demostrando un sistema único interconectado (Lacruz, Artieda, Pastor, y Obeso, 1991). De la misma forma, la corteza prefrontal, especialmente el hemisferio derecho está implicada en tareas de procesamiento temporal (Toplak, Dockstader, y Tannock, 2006).

A pesar de que los aspectos neuroanatómicos de la estimación temporal no son del todo claros, disfunciones y afectaciones en este proceso han sido observadas en trastornos psiquiátricos, patologías del cerebro y manipulaciones farmacológicas (Meck, 1996). Existen numerosos estudios sobre procesos anormales de estimación temporal en pacientes psiquiátricos (para una revisión ver Meck, 2005). Por ejemplo, Davalos, Kisley y Ross (2003) realizaron una prueba de estimación temporal en donde pacientes esquizofrénicos y controles debían comparar un intervalo entre estímulos de 400 ms con 500, 1000 ó 3000 ms. Estos autores observaron que los pacientes cometieron un mayor número de errores en todas las manipulaciones experimentales en comparación con los controles y concluyeron que los esquizofrénicos exhiben déficits generales en la percepción temporal auditiva. En otro estudio, Malapani, Deweer y Gibbon (2002) reportaron que pacientes parkinsonianos presentaban un fenómeno de "migración" en una tarea de reproducción de intervalos cortos y largos. Es decir, hacían una sobreestimación de los intervalos cortos y una subestimación de los largos. De igual forma y de suma importancia para esta tesis, han sido los estudios realizados con sujetos que padecen Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por falta de atención e impulsividad. Diversos estudios han reportado deficiencias en el procesamiento de información temporal en sujetos con TDAH (Barkley, 1997; Toplak, Dockstader, y Tannock, 2006; Toplak, Rucklidge, Hetherington, John, y Tannock, 2003; Toplak y Tannock, 2005).

La estimación temporal es una parte relevante en la vida de los organismos. Gracias a este proceso somos capaces de adaptar nuestra conducta al medio ambiente y realizar funciones motores y cognitivas básicas para la supervivencia. Es por eso que disfunciones en la estimación temporal dañan de manera sustantiva nuestra calidad de vida, por lo que es primordial estudiar este fenómeno.

## **II Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)**

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), es un importante desorden cognitivo conductual caracterizado por déficit de

atención, hiperactividad e impulsividad con graves consecuencias en la salud, el entorno social y la economía de quienes lo padecen. El TDAH ha sido encontrado en toda clase de culturas alrededor del mundo (Meyer, 1998) y afecta entre un 2 a un 12% de los niños que asisten a la escuela primaria (Biederman et al., 1998). Normalmente se manifiesta antes de los 7 años y es más común en niños que en niñas. De los infantes diagnosticados con TDAH entre el 50 y 70% tendrán problemas relacionados con la integración y el funcionamiento social y/o problemas psiquiátricos al llegar a la adolescencia y a la adultez (Cantwell, 1996). En la población en general el 9% de los hombres lo padecen, mientras que en la mujeres se presenta en un 3% (American Academy of Pediatrics, 2000).

El TDAH ha sido catalogado como un desorden poligenético, donde los factores genéticos interactúan con factores ambientales dando lugar a los síntomas conductuales observados en estos pacientes (Biederman, Faraone, y Monuteaux, 2002). Dentro de los factores genéticos investigaciones realizadas con familias, gemelos y adopciones indican que el TDAH es hereditario en un 80% (Biederman et al., 1998). Los factores ambientales relacionados con el TDAH son lesiones cerebrales donde el putámen es afectado, adversidad psicosocial, adicción de la madre a la nicotina durante el embarazo, ambiente familiar negativo y relaciones conflictivas entre los padres (Biederman et al., 1995; Johnston y Mash, 2001; Mick, Biederman, Faraone, Sayer, y Kleinman, 2002).

El estudio del TDAH ha sido caracterizado por la confusión en cuanto a su nomenclatura y criterio diagnóstico. Términos como Trastorno por Déficit de Atención, hiperactividad, hiperkinesis, síndrome hiperkinético, disfunción cerebral mínima y daño cerebral mínimo han sido usados como sinónimos para el TDAH (Castellanos y Tannock, 2002). Sin embargo, el término TDAH y los criterios establecidos por el Manual Diagnóstico y Estadístico sobre Desórdenes Mentales, cuarta edición (DSM-IV), han sido los más utilizados para diagnosticar el TDAH. De acuerdo al DSM-IV el TDAH tiene tres subtipos: el predominantemente inatento, el predominantemente hiperactivo/impulsivo y el tipo combinado (American Psychiatric Association, 1994).



### *Déficit de Atención*

La atención, en un sentido muy amplio, se refiere a la relación existente entre comportamiento y ambiente. Cuando hablamos de atención nos referimos a las propiedades que tiene cierto estímulo para controlar nuestra conducta. Atendemos a un estímulo o a las propiedades del mismo cuando la variación de éste o sus propiedades modifican nuestra conducta (Catania, 1992). El déficit de atención es encontrado en muchos trastornos psiquiátricos y muchas veces algún otro desorden pudiera estar enmascarado por un diagnóstico de TDAH (Taylor, 1994). La atención puede ser modificada por procesos sensoriales y motivacionales. Estudios usando la técnica de mapeo funcional de la actividad eléctrica del cerebro indican múltiples déficits en el procesamiento sensorial de niños con TDAH (Pliszka, Liotti, y Woldorff, 2000). Por lo tanto, una combinación de déficits en el procesamiento sensorial y cognitivo podría ser la base del problema de atención observado en niños con TDAH (Sagvolden, Johansen, Aase, y Russell, 2005).

Atención sostenida significa que un estímulo o las propiedades del mismo son capaces de controlar el comportamiento a través del tiempo. El déficit de atención observado en personas con TDAH afecta típicamente la atención sostenida especialmente en situaciones donde el estímulo se encuentra ampliamente distribuido en el tiempo (Douglas, 1983). Sin embargo, el déficit de atención parece sólo estar presente cuando la tarea es catalogada como aburrida o no interesante por los pacientes (Taylor, 1994). A partir de esta observación, se ha postulado que un proceso motivacional también está implicado en el desarrollo de dicho síntoma (Johansen, Aase, Meyer, y Sagvolden, 2002).

### *Hiperactividad*

Las personas con TDAH presentan un nivel excesivo de actividad, desde movimientos nerviosos particulares hasta un incremento en los movimientos corporales en general. Las medidas de hiperactividad involucran juicios de

cuando es apropiado o inapropiado estar en movimiento de acuerdo a reglas sociales implícitas o explícitas (Taylor, 1994).

Los niños con TDAH se mueven el doble y recorren cuatro veces más un área en comparación con niños normales. Sin embargo, el patrón de movimiento es menos complejo y más lineal que los controles (Teicher et al, 1996). Así mismo, los síntomas de hiperactividad pueden ser vistos en el salón de clases, pero estar ausentes en situaciones nuevas (Sagvolden y Sergeant, 1998).

### *Impulsividad*

La impulsividad puede ser vista como parte normal de la personalidad, sin embargo altos niveles de ésta están asociados a trastornos psiquiátricos como el TDAH, la manía, el abuso de sustancias tóxicas y desórdenes de personalidad. La impulsividad, según el DSM-IV, es operacionalmente definida como adelantarse a responder sin que la pregunta haya terminado de ser formulada, dificultad para esperar el turno, interrupciones frecuentes e intrusiones en las actividades de otros. En términos generales la impulsividad se refiere a actuar sin reflexionar e incapacidad para planear. El comportamiento impulsivo podría ser resultado de una alteración en las funciones ejecutivas (procesos psicológicos involucrados en la organización y el planeamiento del comportamiento) debido a la desinhibición conductual (Barkley, 1997). Así mismo, Evenden y Meyerson (1999) identifican tres aspectos de la impulsividad: la preparación de una acción, la ejecución de patrones de conducta y el análisis sobre las consecuencias de una acción. Una definición de impulsividad que integra estas dimensiones es: "Serie de acciones que son pobremente concebidas, prematuramente expresadas, riesgosas e inapropiadas para la situación y que normalmente resultan en consecuencias indeseables" (Daruna y Barnes 1993, p. 23).

Los pacientes con TDAH muestran elevados niveles de impulsividad en varias tareas (para una revisión ver Solanto, 2002). En la prueba de "Stop Signal Reaction Time" (SSRT) donde los sujetos deben inhibir una serie de respuestas, los niños con TDAH son más lentos para inhibirlas (Purvis y Tannock, 2000). Así mismo en tareas "go/no-go", donde el propósito es el

mismo, los niños son incapaces de inhibir sus respuestas (Winstanley, Eagle, y Robbins, 2006). Los pacientes con TDAH son más impulsivos en tareas de descuento temporal y regularmente prefieren el reforzador pequeño pero inmediato sobre el grande, pero con una demora mayor (Solanto et al., 2001).

La impulsividad y la atención han sido estudiadas a través de un procedimiento de condicionamiento operante. Un programa de reforzamiento múltiple intervalo fijo/extinción (IF/Ext), mide la impulsividad (número de TERs cortos durante el IF), la sensibilidad al cambio de estímulo y la atención sostenida (respuestas durante el componente de extinción). A través de este programa se ha demostrado que los niños con TDAH presentan una mayor cantidad de ráfagas de respuesta con TERs muy cortos, las cuales no están presentes en situaciones novedosas, sino que se desarrollan con el tiempo. Por otro lado, los niños con TDAH continúan respondiendo con más persistencia durante la fase de extinción, siendo esto un indicativo de déficit de atención (Sagvolden, 2000).

Han surgido diversas teorías para tratar de estudiar el TDAH de manera más precisa. Un acercamiento interesante es aquel propuesto por Castellanos y Tannock (2002) donde postulan la importancia de los endofenotipos para la comprensión del problema desde una perspectiva neurocientífica. Los endofenotipos son características cuantificables y heredables que indican la propensión de un individuo a desarrollar una enfermedad (Almasy y Blangero, 2001). El primer endofenotipo propuesto por estos autores es la inhibición de respuestas, la cual afecta de manera significativa la regulación de la conducta y las funciones ejecutivas. La inhibición de respuestas abarca tres dimensiones: la capacidad para retardar una respuesta que obtiene un reforzador inmediato, la capacidad para interrumpir respuestas basada en la retroalimentación y la capacidad de inhibir respuestas a fuentes de interferencia (Barkley, 1997). El segundo endofenotipo es el gradiente de demora al reforzador que es más pequeño en personas con TDAH y se manifiesta como una tendencia a elegir un reforzador pequeño pero inmediato sobre uno más grande pero donde el sujeto debe esperar (Sonuga-Barke, 2002). Otro endofenotipo importante es el procesamiento temporal, el cual se define como "la habilidad que permite a los organismos adaptarse a

las condiciones temporales del ambiente" (Toplak, Dockstader, y Tannock, 2006, p. 15). Alteraciones en este proceso originan consecuencias cognitivas y conductuales negativas. Por ejemplo, la sobreestimación del tiempo origina que las respuestas ocurran antes de un tiempo definido lo que podría interpretarse como impulsividad. Así mismo, la sobreestimación temporal también afecta el reforzamiento demorado, ya que el tiempo transcurrido entre la respuesta y el reforzador es considerado de mayor magnitud que el tiempo real, teniendo como resultado la preferencia por reforzadores inmediatos observada en el TDAH.

Hay muchos estudios que reportan un procesamiento temporal anormal en pacientes que padecen TDAH (para una revisión ver Toplak, Dockstader et al., 2006). Por ejemplo, en un estudio realizado por Smith, Taylor et al (2002) se encontraron diferencias entre pacientes con TDAH y sus controles en una tarea de reproducción temporal donde los sujetos enfermos presentaron un mayor número de subestimaciones y sobreestimaciones. En otros estudios relacionados con el procesamiento temporal, se encontró que sujetos con TDAH tienen dificultades en tareas de discriminación de duraciones y en la precisión con la que reproducen los intervalos (Barkley, Murphy, y Bush, 2001).

En cuanto a las áreas del cerebro afectadas por el TDAH la gran mayoría de la literatura sugiere una relación entre la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas, por lo que muchos autores se refieren al TDAH como un trastorno del lóbulo frontal (Yeo et al., 2003). Así mismo, las investigaciones realizadas a través de neuroimagen indican que los niños con TDAH tienen un volumen cerebral menor que niños normales (Castellanos et al., 2001). También se han reportado anomalías en el cerebelo y el ganglio basal, ambas estructuras relacionadas con el procesamiento de información temporal (Ivry, Keele, y Diener, 1988). Motofsky, Reiss et al (1998) sugieren que la disfunción del cerebelo contribuye a problemas de estimación temporal que están generalmente relacionados con el síndrome "prefrontal" en el TDAH, tales como el manejo deficiente del tiempo, la inhabilidad para hacer juicios acerca de las duraciones de tiempo necesarias para completar una tarea y la dificultad para planear.

En las últimas décadas las teorías acerca de la neurobiología del TDAH se han centrado en el rol de las catecolaminas, principalmente la dopamina y la norepinefrina (Pliszka, McCracken, y Maas, 1996). Los estudios realizados con animales han demostrado que tanto la noradrenalina como la dopamina juegan un papel muy importante en la modulación de las funciones ejecutivas (Arnsten, 2001).

Sagvolden, Johansen et al (2005) desarrollaron una teoría dinámica que se centra en la disfunción de las vías dopaminérgicas que afecta los mecanismos de reforzamiento y extinción, y a su vez dan origen a la sintomatología observada en el TDAH. Los reforzadores son importantes para la adquisición y el mantenimiento de la conducta incrementando la probabilidad de responder en el futuro. El efecto reforzante es mayor cuando el reforzador es entregado inmediatamente después de la ocurrencia de la respuesta y se va desvaneciendo conforme incrementa la demora entre respuesta y reforzador. Este fenómeno es conocido como gradiente de demora (Catania, 1992). Por otra parte, la suspensión de la entrega del reforzador genera un proceso de extinción. Los mecanismos de reforzamiento y extinción están asociados a la actividad dopaminérgica que tiene la función de reprogramar las conexiones neuronales, fortaleciendo las que están asociadas con conductas reforzadas y debilitando las asociadas con conductas no reforzadas (Sagvolden, Johansen, Aase, y Russell, 2005). Normalmente, las neuronas dopaminérgicas presentan una actividad tónica que se caracteriza por la liberación sostenida (segundos a minutos) de concentraciones bajas de dopamina y está relacionada con el movimiento, la cognición y los procesos motivacionales. Cuando hay reducciones en esta concentración, se presentan déficits generalizados en procesos conductuales. Estas neuronas también poseen una actividad fásica de corta duración (100-300 ms) que está muy ligada a eventos relacionados con recompensas. Es decir, la dopamina actúa a través de diferentes escalas de tiempo, desde respuestas rápidas relacionadas con los procesos de recompensa hasta el funcionamiento tónico ligado a procesos neuronales postsinápticos (Schultz, 2002). La dopamina es liberada fásicamente cuando los reforzadores empiezan a controlar la conducta y está asociada a reforzadores no esperados. Cuando la conducta se estabiliza y los

organismos son capaces de predecir la entrega del reforzador, la liberación fásica se transfiere al estímulo condicionado el cual predice la entrega del reforzador. Es decir, la liberación de dopamina funciona como una señal correctiva de acuerdo a una regla de predicción. Durante el proceso de extinción o cuando los reforzadores tienen menos valor del esperado ocurre un decremento fásico en la concentración tónica de dopamina (Schultz, 2007).

El argumento de esta teoría es que el nivel tónico de dopamina se encuentra reducido en el TDAH por lo que al recibir un reforzador, no se genera una señal de predicción lo suficientemente fuerte para que el reforzamiento tenga lugar; es decir, para alcanzar el umbral de error se necesita una mayor liberación de dopamina durante la activación fásica (Johansen, Aase, Meyer, y Sagvolden, 2002). En términos conductuales, los reforzadores deben ser más potentes para controlar el comportamiento de los niños con TDAH. Además se observa una menor sensibilidad a los cambios en las contingencias de reforzamiento (Sagvolden, Johansen, Aase, y Russell, 2005).

Uno de los resultados conductuales que describen el mecanismo de reforzamiento en pacientes con TDAH es el gradiente de demora corto (Sagvolden, Johansen, Aase, y Russell, 2005). El gradiente de demora puede ser descrito como la ventana de tiempo disponible para la detección de nuevas contingencias (ej. respuesta-reforzador, estímulo-respuesta-reforzador). En términos neuronales, la dopamina incrementa la ventana de tiempo para esta detección. Por consiguiente, una actividad dopaminérgica reducida como ocurre en el TDAH, limita esta ventana de tiempo y origina un gradiente de demora más corto. Esta característica, implica que sólo las respuestas más cercanas a la entrega del reforzador son fortalecidas. Es por eso que los niños con TDAH prefieren reforzadores inmediatos aunque estos no sean tan atractivos. Así mismo, las relaciones entre respuestas (TERs) también son mantenidas y fortalecidas por los reforzadores, por lo que un gradiente de demora corto sólo permite que TERs cortos sean reforzados y mantenidos. Este patrón de respuesta es considerado como impulsividad y se desarrolla gradualmente mientras más reforzadores modifican la conducta (Sagvolden, Johansen, Aase, y Russell, 2005).

Por otra parte, el gradiente de demora corto también afecta la atención sostenida que se define como la capacidad de un estímulo para controlar el comportamiento a través del tiempo. Para que este control tenga efecto, es necesario que se establezca una relación entre el estímulo discriminativo, la conducta y el reforzador (Catania, 1992). Esta relación no es posible establecerla si el estímulo discriminativo se encuentra alejado temporalmente del reforzador. Es decir, la eficacia del estímulo como reforzador condicionado depende del tiempo transcurrido entre su aparición y la entrega del reforzador. Cuando el gradiente de demora es más corto, es decir el estímulo no es precedido inmediatamente por el reforzador, éste pierde su efectividad como reforzador condicionado y por lo tanto no es atendido. Esta observación es consistente con los estudios que indican que el déficit de atención en el TDAH ocurre cuando el estímulo está distribuido ampliamente en el tiempo (Sagvolden, 2000; Sagvolden, Johansen, Aase, y Russell, 2005).

En cuanto a la disfunción en el proceso de extinción, el nivel tónico de dopamina anormalmente bajo ocasiona que la señal de extinción (un decremento fásico en el nivel tónico) no funcione correctamente debido a un efecto de piso. En consecuencia las respuestas adquiridas, no son extintas, sino que se acumulan como resultado de la exposición a diversas contingencias de reforzamiento. Por esta razón, varios estudios reportan una tasa excesiva de respuestas durante el proceso de extinción en niños con TDAH. Esta acumulación de respuestas se traduce como la actividad motora excesiva donde ningún reforzador puede ser identificado (Johansen, Aase, Meyer, y Sagvolden, 2002).

Por otro lado, la variabilidad de conductas emitidas espontáneamente es necesaria para producir y moldear nuevas conductas. El reforzador, además de fortalecer la respuesta que lo provocó, por generalización o inducción también ejerce influencia sobre las respuestas que no están incluidas en la contingencia de reforzamiento ocasionando que incrementen de manera generalizada. Sin embargo, poco a poco la distribución de respuestas se va reduciendo a la clase de respuestas que son reforzadas, mediante el proceso conocido como diferenciación. De acuerdo a estos procesos, las respuestas se

clasifican en nominales o funcionales. La primera clase corresponde a las respuestas que son reforzadas, mientras que la segunda son aquellas producidas por el proceso de generalización. En otras palabras, mediante el proceso de diferenciación (reforzamiento diferencial), las respuestas gradualmente se restringen a la categoría nominal (Catania, 1992). Para que este proceso ocurra eficientemente, es necesario que los mecanismos de reforzamiento y extinción funcionen de manera adecuada. En el TDAH la alteración de estas funciones provoca que la diferenciación no ocurra y en consecuencia hay un incremento en las respuestas de tipo funcional. Esto provoca la hiperactividad y la variabilidad conductual observada en el TDAH.

El tratamiento farmacológico más utilizado para tratar el TDAH ha sido los psicoestimulantes como el metilfenidato y las anfetaminas (Solanto et al., 2001). El metilfenidato ha sido usado para tratar los síntomas de inatención, impulsividad e hiperactividad así como los déficits cognitivos y sociales (Spencer et al., 1996). El metilfenidato actúa bloqueando el transportador de dopamina y norepinefrina por lo que incrementa la presencia temporal y espacial de estos neurotransmisores en la sinapsis donde son liberados (Volkow et al., 1998). Otra interpretación acerca del mecanismo de acción del metilfenidato es que la actividad fásica y tónica es normalizada por pequeñas dosis del fármaco. Dosis menores, afectan principalmente la fuente tónica que incrementa su nivel, y en consecuencia, conductualmente mejora los mecanismos de reforzamiento y extinción (Sagvolden, Johansen, Aase, y Russell, 2005). Así mismo la correcta medicación no sólo decrementa los síntomas, sino que también reduce el riesgo de conductas no adaptativas futuras tales como el abuso de drogas y alcohol (Biederman, Wilens, Mick, Spencer, y Faraone, 1999).

En los últimos años la investigación del TDAH ha utilizado modelos animales para ampliar el conocimiento acerca de la patología y tratamiento para este desorden. Estos modelos permiten un mayor control experimental de los factores involucrados y simplifican el entendimiento de la enfermedad. A continuación se discutirá la utilidad de los modelos animales para la ciencia y en especial para el estudio del TDAH.



### III Modelos animales

Los modelos animales han sido creados con el fin de comprender una enfermedad, o cualquier otro fenómeno de interés científico (Sagvolden, 2000). Por décadas, la investigación básica relacionada con el TDAH se ha ayudado de modelos animales que representan componentes específicos de las condiciones clínicas y que además han ayudado a avanzar en el conocimiento del trastorno (Davids, Zhang, Tarazi, y Baldessarini, 2003). Las ventajas del uso de modelos animales son: el investigador maneja datos más simples que son mucho más fáciles de interpretar que la complejidad de un caso clínico, los grupos son genéticamente más homogéneos, el control de factores ambientales es más sencillo y la manipulación de una serie de variables es posible. Además los modelos poseen sistemas nerviosos más simples y por lo tanto su comportamiento es más fácil de analizar. De la misma forma se evitan efectos de comorbidad, exposición previa a drogas, interacciones familiares y otros factores sociales relacionados con los sujetos humanos.

En general, un modelo animal debe ajustarse al desorden clínico en lo más posible, incluyendo expresión sintomatológica, respuesta al tratamiento, patofisiología y etiología (Davids, Zhang, Tarazi, y Baldessarini, 2003). Así mismo varios criterios de validez han sido propuestos para evaluar los modelos animales: validez aparente, validez de constructo y validez predictiva (Willner, 1986). La validez aparente se refiere a la habilidad de imitar las características clínicas fundamentales del desorden. La validez de constructo se refiere al razonamiento teórico del trastorno, y por último, la validez predictiva es la habilidad del modelo para predecir aspectos del trastorno no sabidos anteriormente (Sagvolden, Russell, Aase, Johansen, y Farshbaf, 2005). La validez predictiva y aparente representan el aspecto empírico del modelo, mientras que la validez de constructo representa el teórico (Willner 1986).

Un modelo válido de TDAH debe incluir déficits en atención e impulsividad y no sólo síntomas de hiperactividad, aminoramiento de los

síntomas cognitivos y motores por la administración de estimulantes y otros tratamientos efectivos en dosis clínicamente probadas, y efectividad inmediata de los agentes terapéuticos en los sistemas de neurotransmisión dopaminérgicos y noradrenérgicos (Solanto, 2000).

En la literatura se encuentran varios modelos animales del TDAH: ratas seleccionadas de poblaciones generales, ratas criadas en aislamiento social, ratas expuestas a contaminantes ambientales como plomo, ratas expuestas a anoxia neonatal, ratas expuestas a radiación en el hipocampo durante la infancia y ratas con lesiones cerebrales neurotóxicas. De la misma forma también existen modelos genéticos como las ratas espontáneamente hipertensas (REH), las ratas Naples altamente excitables (NHE) y los ratones "knockout" (Russell, 2007).

De todos los animales que han sido propuestos las REH son las que mejor cumplen el criterio de TDAH, mientras que las NHE y las seleccionadas de poblaciones generales prometen ser modelos muy útiles para el TDAH tipo inatento. Los otros modelos mencionados han sido criticados porque se centran en síntomas de menor importancia como la hiperactividad y ofrecen un valor limitado a la investigación del TDAH. Además, muchos de ellos presentan una neurobiología distinta a la propuesta en el TDAH, aunque conductualmente imiten la sintomatología (Sagvolden, Russell, Aase, Johansen, y Farshbaf, 2005). A continuación describiré los modelos más importantes centrándome principalmente en las REH ya que han sido el modelo más utilizado para el estudio del TDAH y además fueron usadas en el presente experimento.

#### *Rata Naples altamente excitable (NHER)*

Esta rata es un modelo genético que involucra un hipofuncionamiento de los sistemas dopaminérgicos en las áreas límbicas y corticales del cerebro anterior (Papa et al., 1995). Su nombre se debe al comportamiento que exhibe en tareas espaciales novedosas tales el laberinto en T y el hexagonal con brazos asimétricos (Aspide, Gironi Carnevale, Sergeant, y Sadile, 1998). La NHER es hiperexcitable y muestra déficits en tareas que requieren atención visoespacial (Papa et al., 1995). Sin embargo, la alta reactividad de las NHER

en situaciones novedosas no se basa en una hiperactividad generalizada, ya que su actividad motora espontánea durante 24 horas no difiere de sus controles (Davids, Zhang, Tarazi, y Baldessarini, 2003). Por otra parte, la respuesta de las NHER a estimulantes no ha sido probada. Las NHER podrían ser un modelo útil para el estudio del TDAH tipo inatento, ya que no exhiben la hiperactividad e impulsividad observada en el TDAH combinado y predominantemente impulsivo.

#### *Ratón Coloboma mutante*

Este ratón es producido a través de la mutación de la proteína SNAP-25 que es primordial para la liberación de catecolaminas y otros neurotransmisores (Davids, Zhang, Tarazi, y Baldessarini, 2003). La mutación de la SNAP-25 altera la transmisión dopaminérgica. El ratón Coloboma presenta hiperactividad espontánea en tareas de espacio abierto la cual es reducida con d-anfetamina, pero no con metilfenidato (Wilson, 2000). Además este animal no presenta síntomas de impulsividad e inatención y padece severos déficits neurobiológicos (Sagvolden, Russell, Aase, Johansen, y Farshbaf, 2005).

#### *Ratón "knockout" carente del transportador de dopamina (DAT-KO)*

Este ratón carece del transportador de dopamina (DAT) y muestra hiperactividad espontánea comparada con sus controles durante las fases de luz y oscuridad de un ciclo diario (Gainetdinov y Caron, 2001). Por otra parte, sus respuestas son difícilmente extintas en tareas de reforzamiento operante (Hironaka, Ikeda, Sora, Uhl, y Niki, 2004) y tiene deficiencias en el aprendizaje y la memoria (Gainetdinov y Caron, 2001). La impulsividad no ha sido sistemáticamente investigada en estos ratones. Este modelo ha sido criticado ya que los fármacos inhibidores de la recaptura de noradrenalina no tienen ningún efecto en su hiperactividad a diferencia de lo que ocurre en seres humanos. Adicionalmente, los fármacos que estimulan el sistema serotoninérgico atenúan de manera importante la hiperactividad en estos ratones, contrario a lo que sucede en seres humanos donde la actividad motora es incrementada (Gainetdinov y Caron, 2001). Así mismo se observan

anormalidades no encontradas en el TDAH como retardo en el crecimiento y muerte prematura (Russell 2007).

#### *Ratas que presentan un desempeño deficiente en la tarea de tiempos de reacción de cinco alternativas (5-CSRT)*

Este modelo fue desarrollado con base en la idea de que los desórdenes mentales son manifestaciones extremas de comportamientos normales (Blondeau y Dells-Hagedorn, 2007). Usando la tarea de 5-CSRT Puumala et al (1996), encontraron que ratas Lister aparentemente normales mostraban déficits en la atención e impulsividad. Esta tarea requiere que el animal discrimine estímulos visuales de corta duración que se presentan en cinco localizaciones diferentes y responda introduciendo la nariz en el lugar preciso donde apareció el estímulo. A pesar de que este modelo presentó déficit de atención e impulsividad, la administración del metilfenidato sólo corrigió la inatención pero no la conducta impulsiva (Puumala y Sirvio, 1997). Así mismo estas ratas seleccionadas de poblaciones generales no presentan hiperactividad, sin embargo podrían ser un modelo útil para el estudio de TDAH tipo inatento (Sagvolden, Russell, Aase, Johansen, y Farshbaf, 2005).

#### *Ratas espontáneamente hipertensas (REH)*

Este es el modelo de TDAH más usado en la actualidad (Sagvolden, 2000). Esta cepa fue creada en Japón a partir de ratas Wistar Kyoto (WKY) seleccionadas artificialmente por hipertensión. Inesperadamente la hipertensión trajo consigo actividad motora espontánea (Okamoto y Aoki, 1963). Las REH han sido estudiadas a través de varios procedimientos aplicados en niños con TDAH. Por ejemplo, por medio de los programas múltiples IF/EXT se han encontrado resultados similares entre este modelo y los infantes con TDAH (Sagvolden 2000). La impulsividad en las REH se presenta como trenes de respuestas con TERs muy cortos y se acentúa con el paso del tiempo (Johansen, Aase, Meyer, y Sagvolden, 2002). Así mismo el déficit en la atención sostenida se desarrolla gradualmente (Sagvolden 2000). Además, este modelo no presenta hiperactividad al inicio de las sesiones experimentales, ésta aparece como resultado del paso del tiempo (Sagvolden 2000).

Por otra parte, el gradiente de demora y el proceso de extinción también han sido estudiados en las REH. Johansen y Sagvolden (2005) estudiaron la extinción de respuestas mantenidas previamente por autoestimulación intracraneal. Un electrodo bipolar fue implantado en el área ventral tegmental y pulsos eléctricos fueron suministrados contingentemente a la presión de la palanca de acuerdo a un programa intervalo variable 60 segs. La extinción fue estudiada en tres diferentes procedimientos: a) la entrega del reforzador fue suspendida por completo, b) los pulsos eléctricos fueron presentados independientemente de la respuesta de acuerdo a un programa tiempo variable 60 segs. y c) la intensidad de la corriente fue reducida. Los resultados indicaron que las REH presentan un proceso de extinción más lento que sus controles en las tres condiciones. En otro estudio, Hand, Fox y Reilly (2006) analizaron el efecto del reforzamiento demorado en la adquisición de respuestas en las REH. Estos autores emplearon un programa conjuntivo razón fija 1 reforzamiento diferencial de otra conducta 15 segundos, donde las respuestas durante la fase de demora reiniciaban este último programa, por lo que la entrega del reforzador siempre se encontraba 15 segundos separada de la respuesta. Los resultados indicaron que las REH tomaron más tiempo en adquirir la respuesta, tuvieron una tasa menor de respuesta, obtuvieron menos reforzadores y reiniciaron más veces el intervalo de demora.

Así mismo la eficacia del metilfenidato ha sido probada en las REH. Las anomalías cognitivas y conductuales observadas en las REH son atenuadas con el metilfenidato y la d-anfetamina (Sagvolden, Hendley, y Knardahl, 1992). La efectividad de los fármacos estimulantes se basa en estudios que reportan que las REH liberan menos dopamina en la corteza prefrontal y el núcleo accumbens, lo que indica un almacenamiento deficiente de dicho neurotransmisor (Russell, de Villiers, Sagvolden, Lamm, y Taljaard, 2000). La administración de dosis menores de metilfenidato incrementan la liberación de dopamina en el núcleo accumbens de estos animales (Carboni, Silvagni, Valentini, y Di Chiara, 2003).

Adicionalmente, se ha propuesto que el proceso de reforzamiento disfuncional es una característica importante en la sintomatología del TDAH

(Sagvolden, Johansen, Aase, y Russell, 2005), los detalles acerca de este proceso no eran conocidos hasta que las REH fueron usadas como modelo animal. Las predicciones más interesantes son aquellas que conductualmente establecen un gradiente de demora corto y la observación de una variedad inmensa de respuestas con TERs muy cortos como indicador de impulsividad (Sagvolden, Johansen, Aase, y Russell, 2005). Así mismo la utilidad de este modelo no sólo se limita a la estructura conductual, sino abarca las áreas de neurobiología, genética y farmacología. A través de las investigaciones genéticas es posible localizar a los genes responsables del TDAH y a través de estudios neurobiológicos se puede estudiar con más precisión las zonas del cerebro involucradas en dicho trastorno.

Por lo anterior visto, podemos concluir que las REH cubren muchos de los criterios de validez propuestos. Sin embargo, también existen algunas críticas a este modelo. Las WKY han sido cuestionadas como control de las REH por su inactividad ya que los síntomas de TDAH aparecen como exagerados. Además las WKY han sido propuestas como modelo de depresión (Pare y Redei, 1993). Al parecer las REH no son tan hiperactivas y las WKY son particularmente inactivas (Bull, Reavill, Hagan, Overend, y Jones, 2000). Para contrarrestar esta crítica estudios recientes han incluido a la cepa Wistar o Sprague-Dawley como un control adicional (Bull, Reavill, Hagan, Overend, y Jones, 2000; van den Bergh et al., 2006).

A pesar de las críticas, ha surgido mucha información de gran utilidad al comparar las REH con las WKY en tareas operantes y en cuanto a la neuroquímica (Russell, 2007). Por ejemplo, los estudios con las REH fueron los primeros en reportar niveles menores en la liberación de dopamina en la corteza prefrontal, el núcleo accumbens, caudado y putámen a consecuencia de estimulación evocada en las terminales mesocortical, mesolímbica y nigro-estriada en comparación con las WKY. Este descubrimiento fue posteriormente encontrado en la mayoría de los modelos animales de TDAH y proporciona una clara evidencia de que alteraciones en los circuitos dopaminérgicos dan lugar a deficiencias en el aprendizaje y en los mecanismos de reforzamiento y extinción (Russell, 2007).

Por lo tanto, podemos concluir que en la actualidad las REH son el modelo del TDAH mejor validado y estudiado. Sin embargo, es innegable la necesidad de seguir estudiando este modelo y otros, con el fin de encontrar el modelo ideal que permita conocer más a fondo este desorden no sólo de manera conductual sino en cuanto a su genética, neurobiología y farmacología.

### **Planteamiento del problema**

Como pudimos ver el TDAH es una enfermedad psiquiátrica que cada día adquiere más importancia por su incidencia y por lo complejo de su sintomatología y diagnóstico. Entre los síntomas descritos se encuentra la impulsividad, el cual ha sido propuesto como una de las principales características del trastorno (Johansen, Aase, Meyer, y Sagvolden, 2002). Uno de los métodos para estudiar el TDAH y sus síntomas, como la impulsividad, es el estudio de endofenotipos que sean capaces de predecir de manera exacta el desarrollo de este desorden. Entre los endofenotipos propuestos por Castellanos y Tannock (2002) se encuentra el déficit en el procesamiento temporal. Este déficit ha sido estudiado mediante diversos métodos como la reproducción de duraciones, sin embargo los métodos tradicionales tales como los programas de reforzamiento no han sido empleados para investigar las deficiencias en la estimación temporal. Mediante el uso de un programa de reforzamiento DRL tenemos la posibilidad de estudiar el procesamiento temporal y además medir de manera sistemática la impulsividad. Por otra parte, a través del desarrollo de modelos animales tenemos la oportunidad de realizar manipulaciones que serían imposibles en la especie humana. En la actualidad, a pesar de que todavía no existe el modelo perfecto, las REH cubren muchos de los criterios de validez para ser consideradas como posibles candidatos del modelo ideal.

El objetivo del presente trabajo fue investigar la estimación temporal inmediata y la impulsividad en las REH mediante el uso de un programa DRL, teniendo como fin saber si existían alteraciones en ambos procesos. Así mismo se evaluó el efecto del metilfenidato (el fármaco más utilizado para tratar los

síntomas del TDAH) en el desempeño de dicha tarea y de esta manera se analizó la validez del modelo.

## Experimentos

### Experimento 1

El objetivo de este experimento fue observar las posibles diferencias entre cepas en la ejecución durante el proceso de adquisición en un programa de diferenciación temporal DRL-10s.

#### MÉTODO

##### *Sujetos*

Se emplearon 3 REH, 3 WKY y 2 Wistar (WIS) macho de aproximadamente 3 meses de edad que pesaron entre 220 y 365 gramos al inicio del experimento. Los animales fueron donados por el Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados (CINVESTAV) y situados en compartimentos individuales en una habitación con temperatura controlada y un ciclo luz-oscuridad de 12:12 iniciando el periodo de luz a las 7 A.M. Así mismo, fueron privados de alimento con el propósito de mantenerlos al 80% de su peso. El acceso al agua fue libre. Las sesiones experimentales se realizaron 7 días a la semana a las 11 A.M. Después de cada sesión experimental cada rata recibió alrededor de 12 gr. de alimento con el fin de controlar su peso.

##### *Aparatos*

Las sesiones experimentales se realizaron en 8 cámaras de condicionamiento operante contenidas en cajas sonoamortiguadoras. Cada caja contó con un extractor de aire que a la vez funcionaba como ruido blanco para enmascarar los sonidos provenientes del exterior. Las medidas de las cámaras de condicionamiento operante fueron las siguientes: 42 cm. de alto, 64 cm. de largo y 38 cm. de ancho. Las dos palancas de respuesta



retráctiles se encontraban ubicadas a 6 cm. del piso en la pared frontal y estaban separadas por un comedero localizado 2 cm. arriba de la rejilla donde se ubicaba el sujeto. Un foco de 2 WT. se encontraba arriba de cada palanca y se mantuvo encendido durante toda la sesión, con excepción del momento de entrega del reforzador. El reforzador consistió en un pellet marca Noyes de 45 mg. La recolección de datos y la presentación de estímulos se realizaron mediante una interfase (MED-SYST-8) conectada a una computadora Pentium IV.

### *Procedimiento*

#### Habitación y entrenamiento

Sesiones 1-2: Durante este periodo de habituación los animales permanecieron 30 min. en las cámaras de condicionamiento en donde se encontraban 50 pellets disponibles en el comedero.

Sesiones 3-4: En estas sesiones se realizó el entrenamiento a la palanca. La luz encima de cada una de las palancas y la luz general se mantuvieron encendidas. Se empleó un programa alternativo tiempo fijo 45 seg. y razón fija 1 donde un pellet era entregado cada 45 seg. o cuando el sujeto presionaba la palanca derecha. Este entrenamiento duró hasta que los animales obtuvieron 80 reforzadores. Los sujetos que no aprendieron a presionar la palanca mediante este programa, fueron moldeados manualmente.

Sesiones 5-6: Se utilizó un programa razón fija 1 para fortalecer la asociación entre la palanca derecha y el reforzador. Es decir, el responder a la palanca derecha (activa) era precedido por un reforzador, mientras que el responder en la palanca izquierda (inactiva) no tenía consecuencia alguna.

Sesiones 6-8: Se empleó un programa DRL-2 s donde cada respuesta debía estar separada de la anterior por al menos 2 segundos para tener acceso al reforzador. Si alguna respuesta ocurría antes de los 2 seg. el intervalo era reiniciado, sin ninguna otra consecuencia adicional. La luz general y la luz

sobre la palanca derecha se mantuvieron encendidas, y sólo eran apagadas durante 3 segundos cuando el sujeto obtenía un reforzador. La sesión tuvo una duración máxima de 20 minutos o el tiempo que llevará a los sujetos obtener 80 reforzadores.

Sesiones 8-10: Si el sujeto obtenía 80 reforzadores dos sesiones seguidas durante el programa DRL-2s, éste pasaba a un programa DRL-5s. La sesión tuvo una duración máxima de 30 minutos o el tiempo que llevará a los sujetos obtener 80 reforzadores.

#### Fase de prueba

Sesiones de 10-80: Después de que los sujetos obtuvieron 80 reforzadores durante dos sesiones seguidas en el programa DRL-5, estos pasaron a un programa DRL-10. La sesión tenía una duración máxima de 45 minutos o el tiempo que llevara a los sujetos obtener 120 reforzadores. Los sujetos permanecieron en esta condición hasta que ya no se presentaron cambios significativos en la distribución de respuestas.

Durante todo el experimento la palanca izquierda estuvo presente. Las respuestas fueron registradas y no tuvieron ninguna otra consecuencia.

#### *Análisis de datos*

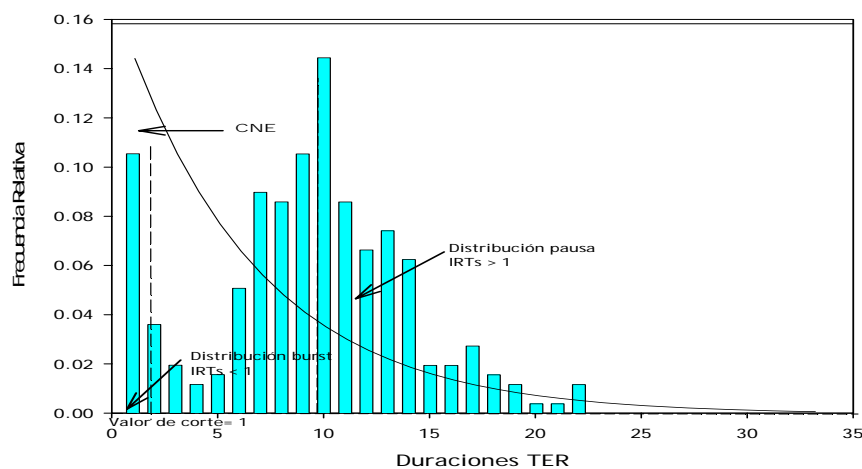
Fueron analizadas las siguientes variables: eficiencia ( $[\text{número de reforzadores} / \text{número de respuestas}] * 100$ ), y distribución de tiempos entre respuestas (TERs). También se realizó un análisis de desviación de pico (Richards, Sabol y Seiden, 1993) donde se evaluaron tres métricas: "burst" ratio, área pico y localización del pico. A continuación se realizaron Análisis de varianza de medidas repetidas (ANOVA) tomando como base estas tres métricas para establecer posibles diferentes entre grupos y sesiones.

#### Análisis de Desviación de Pico

Este análisis fue creado por Richards, Sabol y Seiden (1993) con la finalidad de analizar de manera cuantitativa las distribuciones TER. La distribución TER obtenida de cada sujeto es convertida a una curva de

supervivencia y comparada contra una distribución exponencial negativa (CNE) que resultaría si el sujeto emitiera aleatoriamente el mismo número de respuestas en el mismo intervalo de tiempo. La CNE se determina con la media de la distribución TER obtenida por lo que las predicciones de la CNE se ajustan a la media de cada sujeto. Este ajuste proporciona una línea base para analizar las desviaciones de la distribución TER obtenida con respecto a la CNE.

Las distribuciones TER DRL están compuestas por dos categorías conductuales diferentes: la primera donde ocurren varias presiones de palanca separadas por intervalos cortos (burst), y la segunda donde las presiones de palanca están separadas por intervalos largos (pausa). El análisis de desviación de pico toma en consideración la naturaleza bimodal de la distribución TER y hace una distinción entre estos componentes separándolos mediante un valor de corte y describiéndolos mediante distintas métricas: "burst" ratio (BR), área pico (PKA) y localización del pico (PKL). Para el programa DRL-10 usado en este trabajo el valor fue establecido en 1 seg., ya que a través de un análisis de las distribuciones TER de cada sujeto, pudimos observar que este valor separaba los componentes "burst" y pausa (ver figura 1).



*Fig. 1. Histograma de frecuencia relativa de la distribución obtenida en un programa DRL-10seg, así como la exponencial negativa correspondiente (CNE). La CNE indica la distribución TER si el sujeto emitiera respuestas al azar en el tiempo. La CNE se obtiene con base a los TERs pausa sin tomar en cuenta la distribución burst. La barra que se encuentra a la izquierda del histograma antes de 1 indica el componente burst (TERs < 1s).*

La distribución "burst" es caracterizada por "burst ratio" (BR), que es el número total de duraciones TER en el componente burst dividido por el número total de duraciones TER predichas por la CNE. El cálculo del número de duraciones TER en la distribución "burst" esperadas se realiza a través de extrapolación de la CNE en la categoría "burst" (ver figura 1). El BR es una medida estandarizada de la propensión de cada sujeto a emitir respuestas "burst". BR intenta compensar las diferencias de probabilidad de que un TER en la categoría burst ocurra al azar. Si sólo se midiera la frecuencia relativa o absoluta del componente "burst", se ignoraría el hecho de que mientras la media de la distribución pausa disminuye, la probabilidad de que un TER ocurra en la categoría "burst" incrementa exponencialmente.

La distribución pausa es caracterizada mediante la localización temporal y el área de duraciones TER que se encuentran por encima de la CNE. Esta área puede ser obtenida cuando se substraen la CNE de las duraciones TER pausa obtenidas. El área resultante, se denomina área pico (PkA), mientras que la localización del pico (PkL) es la duración TER que se encuentra en la mediana del área pico (ver figura 2).

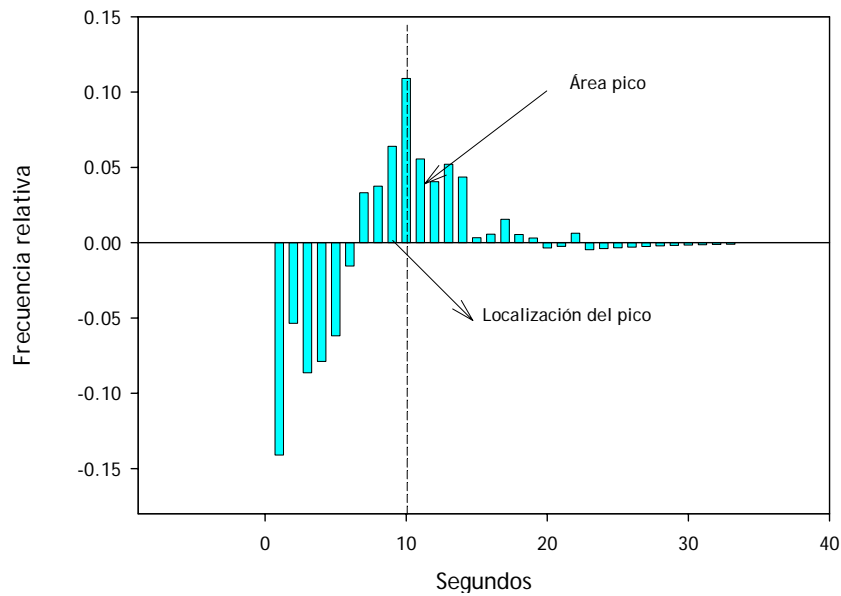


Fig. 2. Histograma de diferencia de la frecuencia relativa de la distribución pausa (TERs > 1s). La CNE es sustraída de la distribución TER pausa para obtener el área pico (PkA). La localización del pico (PkL) es la duración TER que se encuentra en la mediana de PkA.

Para realizar el cálculo de PkA y PkL se requiere que la distribución TER pausa sea convertida a una curva de supervivencia. La distribución TER pausa es ordenada ascendentemente, después se obtiene un valor en  $y$  en la curva de supervivencia para cada  $TER = t$ , este cálculo se realiza determinando la fracción de todos los TERs mayores a  $t$ . El eje de las Y en el plano indica la frecuencia relativa de los TERs pausa con duraciones mayores o iguales a la duración TER indicada en el eje de las X, es decir, la proporción de TERs que “sobrevivieron” por ser mayores o iguales a la duración indicada en el eje de las X. El valor absoluto de la pendiente en cualquier punto a lo largo de las curvas de supervivencia indica la frecuencia relativa de las duraciones TER. En un inicio la pendiente de la curva de supervivencia es plana y posteriormente cae abruptamente. La región plana indica una probabilidad relativamente baja de la ocurrencia de un TER, mientras que la región donde la pendiente se precipita indica una probabilidad relativamente alta de que ocurra un TER (ver figura 3).

En seguida se localiza el segmento donde la pendiente de la curva de supervivencia obtenida se precipita más que la pendiente de la CNE, es decir,

donde las duraciones TERs ocurren con más frecuencia que la predicha por la CNE. Este segmento es delimitado por dos valores: el primero indica la máxima desviación positiva entre la curva de supervivencia obtenida y la CNE,  $t(\text{pos})$ . El segundo valor se refiere a la máxima desviación negativa entre la curva de supervivencia y la CNE,  $t(\text{neg})$  [ver figura 3]. Una vez que estos puntos han sido calculados,  $PkA$  es determinada y es la proporción de duraciones TER que ocurren dentro de estos límites y que no son predichas por la CNE. El máximo posible es 1.0 y ocurriría sólo si todas las duraciones TER obtenidas tuvieran el mismo valor. El valor mínimo posible es 0 e indicaría que la distribución TER obtenida es idéntica a la distribución CNE. Por lo que un valor pequeño en  $PkA$  describe una distribución TER más de acuerdo a un desempeño azaroso.

PKL es la duración TER localizada entre el área delimitada por  $t(\text{pos})$  y  $t(\text{neg})$  que más se aproxima a  $\frac{1}{2}$  de  $PkA$  (ver figura 3).

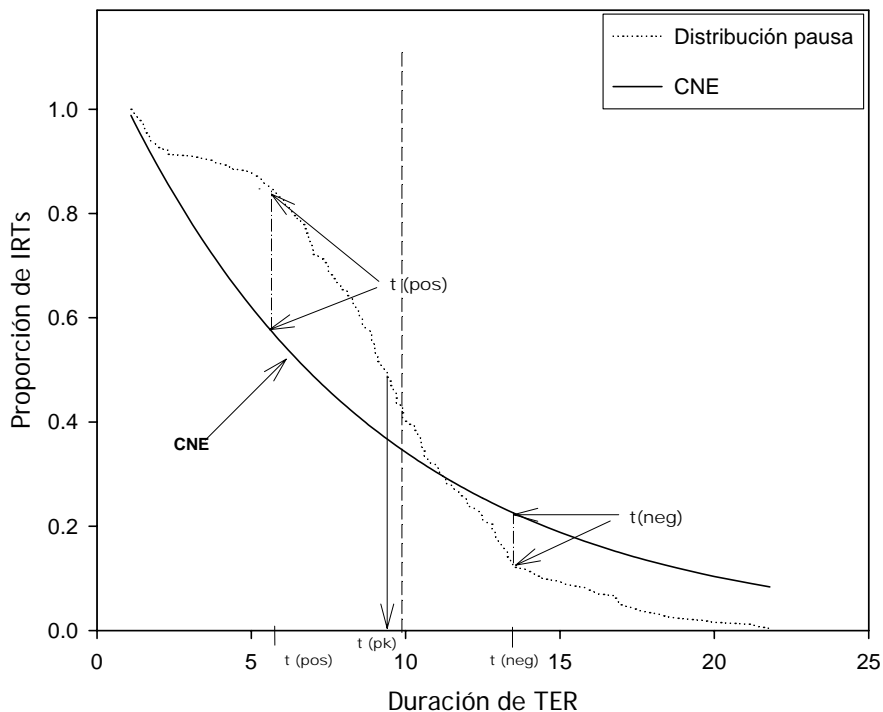


Fig. 3. Funciones de supervivencia de la CNE y la distribución obtenida.  $t$  (pos) indica la máxima desviación positiva entre la curva de supervivencia obtenida y la CNE.  $t$  (neg) indica la máxima desviación negativa entre la curva de supervivencia obtenida y la CNE.  $PKA$  es la proporción de duraciones TER que ocurren dentro de  $t$  (pos) y  $t$  (neg) que no son predichas por la CNE.  $PKL$  es la duración TER localizada entre el área delimitada por  $t$  (pos) y  $t$  (neg) que más se aproxima a  $\frac{1}{2}$  de  $PKA$ .

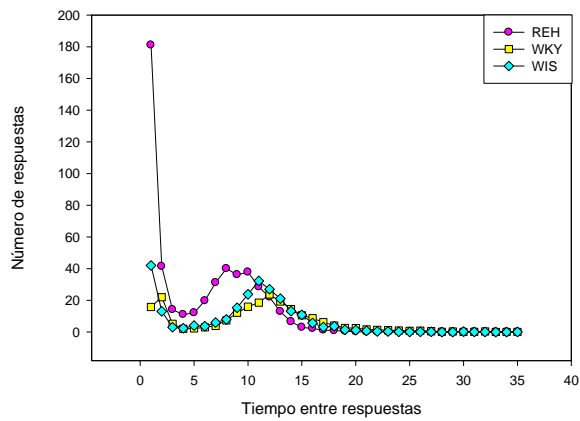
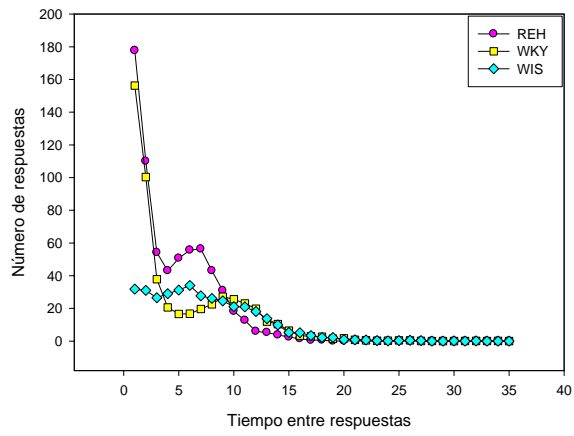
## Resultados

Los histogramas de frecuencia relativa fueron analizados a través de tres variables: número total de respuestas, número total de respuestas "burst" y moda de la distribución. En la figura 4 se observa el desempeño de cada cepa al inicio, a la mitad y al final del experimento. Se pueden observar distribuciones TER típicas con dos modas, una muy corta correspondiente al componente "burst" y otra cerca del valor entrenado. El panel superior que representa la semana inicial muestra una diferencia evidente en la segunda moda de la distribución y en el número de respuestas. En el panel central, se observa un desplazamiento de la distribución hacia la derecha alrededor del tiempo entrenado especialmente para las REH y una menor diferencia en la segunda moda. Para el final del experimento, panel inferior, las diferencias son aún menores. Además es posible observar que el número de respuestas totales y el número de respuestas "burst" decremента con el transcurso de las sesiones. La tabla 1 presenta los valores correspondientes a este análisis.

Tabla 1. Número de respuestas totales, burst y valor de la segunda moda de cada cepa a lo largo del experimento.

Cepa	Número de respuestas totales	Número de respuestas "burst"	Segunda moda de la distribución
Primer semana			
REH	729.60	192.06	7
WKY	510.46	45.5	10
WIS	425.80	43.8	6
Semana Intermedia			
REH	508.66	186.40	8
WKY	200.60	19.73	12
WIS	236	37.10	11

Semana final			
REH	295.60	80.26	11
WKY	216.70	31.80	12
WIS	246.60	57.30	12





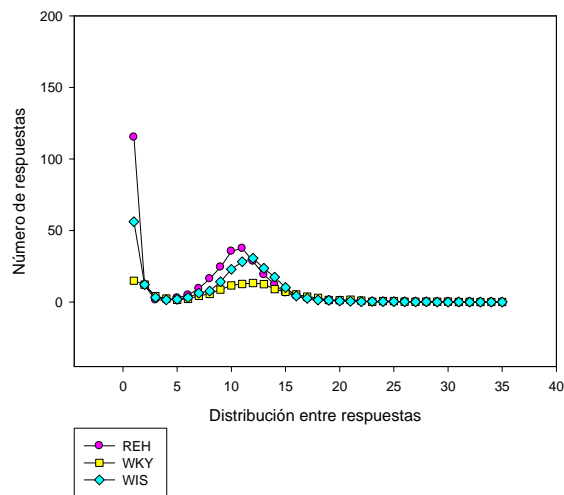


Fig 4. Muestra la distribución TER de cada cepa al inicio (panel superior), mitad (panel central) y final del experimento (panel inferior).

Otra variable analizada fue la eficiencia (reforzadores/respuestas \* 100). En la figura 5 observamos que las WIS y WKY llegan a un índice de eficiencia de aproximadamente 50% a la mitad del experimento, mientras que las REH toman más tiempo en llegar a este nivel. La tabla 2 muestra el porcentaje de eficiencia de las tres cepas al inicio, mitad y final del experimento. Un ANOVA de medidas repetidas reveló un efecto de cepa ( $F[2, 4]=22.760$ ,  $p < .05$ ), sesión ( $F[66, 264]=10.422$ ,  $p < .0001$ ) y la interacción de ambos factores ( $F[132, 264]=1.9980$ ,  $p < .0001$ ). Un análisis posterior de las últimas cinco sesiones mostró que el factor cepa pierde significancia, es decir las diferencias entre cepas desaparecen ( $F[2, 5]=2.0250$ ,  $p=.22$ ).

Tabla 2. Eficiencia a lo largo de las semanas

Cepa	Primera semana	Semana Intermedia	Semana Final
REH	3.80%	16.57%	40.64%
WKY	19.37%	60.09%	55.44%
WIS	17.53%	52.25%	50.64%

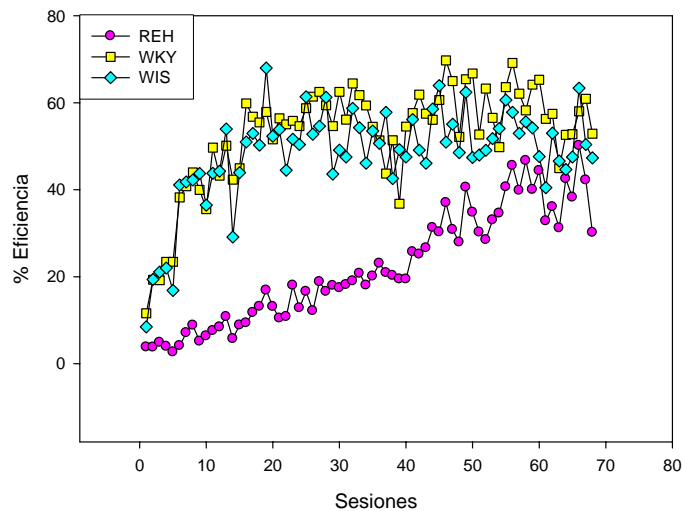


Fig 5. Porcentaje de eficiencia de las tres cepas a lo largo de todo el experimento.

Los histogramas de frecuencia relativa describen las distribuciones TER de cada cepa, sin embargo, no nos permitan analizar de manera detallada el comportamiento de los sujetos, por ejemplo, un porcentaje mayor en eficiencia o el aumento del mismo puede deberse a una tasa menor de respuestas y no indica necesariamente un mejor desempeño en la tarea. A continuación se presentan los resultados del análisis de desviación de pico

#### *"Burst" ratio*

La figura 6 muestra que el BR de las REH es mayor y aumenta conforme las sesiones, mientras que las BR de las otras dos cepas, se mantiene más o menos estable a lo largo del experimento. El promedio de "burst" ratio para cada cepa fue el siguiente: REH =2.98, WKY =0.71 y WIS =1.48. Un ANOVA de medidas repetidas, indicó un efecto de sesión ( $F[66, 264]=1.9496, p < .05$ ), mientras que cepa ( $F[2, 4]=2.6945, p = .18$ ) y la interacción sesión-cepa ( $F[132, 264]=1.0250, p = .42$ ) no fueron significativos. Un análisis de

comparaciones planeadas reveló diferencias entre las REH y las WKY ( $F[1,4]=18.51, p < .05$ ).

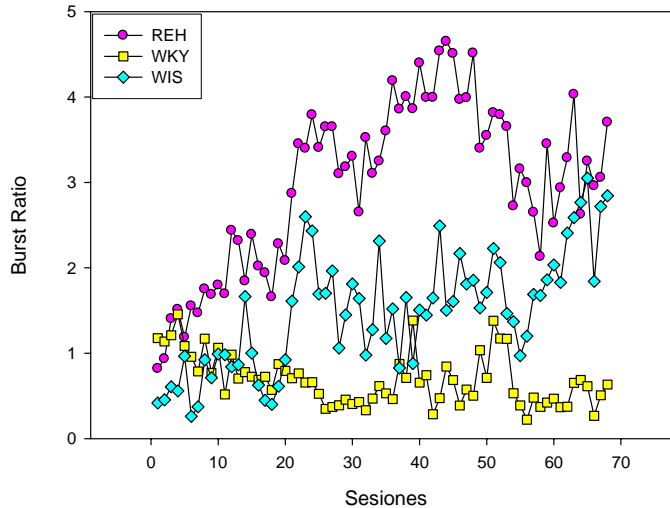


Fig. 6. Burst ratio de cada cepa a lo largo de todo el experimento.

### Área pico

En la figura 7 observamos el PKA de las tres cepas a lo largo de las sesiones. A través de esta gráfica es posible observar que el valor de PkA para las REH incrementa y supera al de las WKY al final del experimento. El PkA promedio para cada cepa fue el siguiente: REH =0.40, WKY =0.36 y WIS =0.45. Un ANOVA de medidas repetidas no reveló diferencias significativas entre las cepas ( $F[2, 4]=1.4815, p = .33$ ) a lo largo del experimento. Sin embargo, el factor sesión ( $F[66, 264]=17.136, p < .0001$ ) y la interacción sesión-cepa ( $F[132, 264]=2.6942, p < .0001$ ) resultaron significativos. Un análisis posterior de PkA durante el estado de conducta estable reveló un efecto de cepa ( $F[2, 5]=24.303, p < .05$ ).

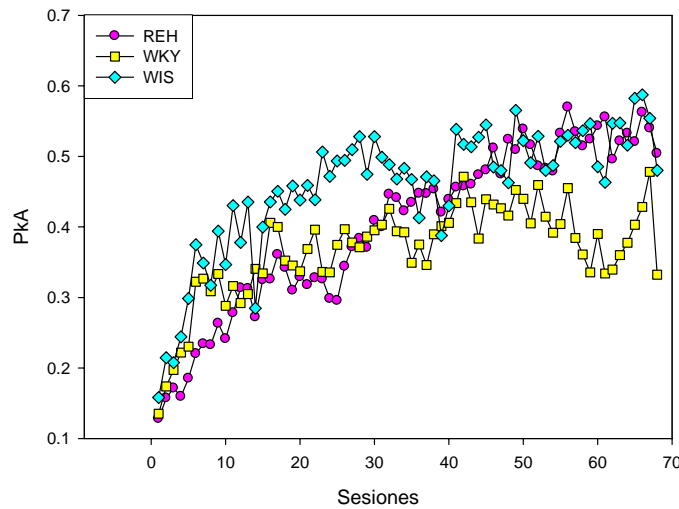


Fig. 7. Área pico de las tres cepas durante todo el experimento.

### Localización del Pico

La figura 8 muestra que el PkL de las REH al inicio del experimento es menor que el de las otras dos cepas, sin embargo con el paso de las sesiones las REH mejoran e igualan a sus controles. El promedio de PkL para cada cepa fue el siguiente: REH =9.04, WKY =11.46 y WIS =10.99. Un ANOVA de medidas repetidas mostró un efecto significativo del factor cepa ( $F[2, 4]=112.29$ ,  $p < .05$ ), sesión ( $F[66, 264]=8.2017$ ,  $p < .0001$ ) y la interacción de ambos factores ( $F[132, 264]=1.6776$ ,  $p < .05$ ). Sin embargo un análisis de las últimas cinco sesiones mostró que las diferencias observadas en el factor cepa a lo largo del experimento desaparecen ( $F[2, 5]=1.6961$ ,  $p = .27$ )

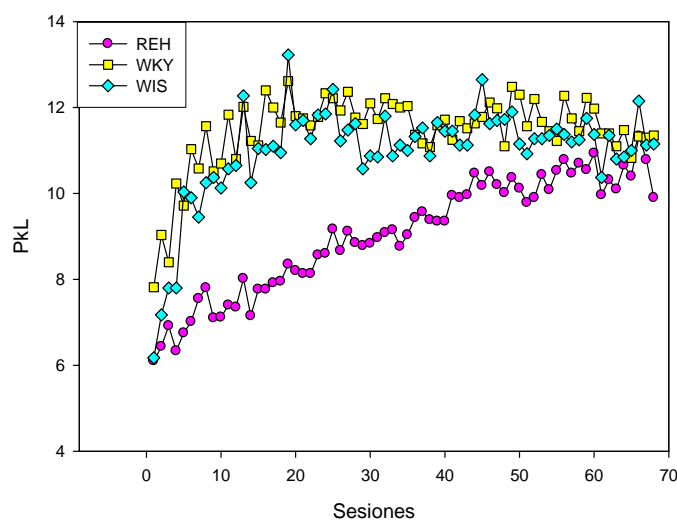


Fig. 8. Localización del pico de las tres cepas a lo largo de todas las sesiones.

### Discusión Experimento 1

Los resultados de este experimento indicaron que existen diferencias significativas en el porcentaje de eficiencia y PkL entre las REH y sus controles a lo largo del experimento. Sin embargo, un análisis posterior de estas variables en estado estable reveló que las diferencias observadas desaparecen. Es decir, el PkL y la eficiencia de las REH en estado estable no difieren de sus controles.

En cuanto a PkA no hay diferencias significativas entre cepas, a pesar de este resultado un análisis posterior de las últimas cinco sesiones mostró que el factor cepa es significativo. Estas diferencias se debe a que con el paso de las sesiones las REH logran igualar a las WKY y superarlas (ver fig. 7).

Así mismo el BR no fue significativamente diferente entre las cepas, aunque un análisis posterior reveló diferencias entre las REH y las WKY. El BR de las REH aumentó con el paso de las sesiones (ver fig. 6) debido a que el número de respuestas totales disminuyó más que el número de respuestas "burst" (ver tabla 1). Es importante resaltar que si sólo se tomará en cuenta la frecuencia relativa o absoluta de los TERs pertenecientes a la categoría

“burst” ignoraríamos el hecho de que mientras la media de la distribución TER pausa disminuye la probabilidad de que un TER ocurra en la categoría “burst” aumenta exponencialmente (Richards, Sabol y Seiden 1993).

En otro estudio reciente (Ferguson et al., en prensa), se investigó la estimación temporal de las REH a través de un programa DRL 10-14s y se reportó que a pesar de que el pico de la distribución de las REH se encontraba más hacia la izquierda, este desplazamiento no fue significativamente diferente a la distribución de las WKY, al igual que la eficiencia. Así mismo se reportó que el número de respuestas “burst” fue mucho mayor en las WKY que en las REH. Bull, Reavill et al (2000) reportaron que el porcentaje de respuestas burst de las REH en un programa DRL-60s no fue significativamente diferente a sus controles. En otro estudio similar, van den Bergh, Bloemarts et al (2006) encontraron que el PkL y el PkA en un programa DRL-72s no difirió entre las REH y sus controles, mientras el BR fue 600% más alto en las REH que en las WKY y las WIS. Las diferencias de estos resultados en la distribución “burst” se deben principalmente a que las respuestas “burst” son altamente variables entre las ratas, algunos sujetos tienen pocas o carecen de respuestas “burst”, mientras que para otros sujetos las respuestas “burst” ocupan más de la mitad del número de respuestas totales (Richard y Seiden, 1991).

Debido a que las diferencias encontradas en PkL y eficiencia desaparecen al final del experimento, podemos sugerir que las REH tardan más en ajustar su comportamiento de acuerdo a la contingencia temporal de reforzamiento impuesta por el programa DRL-10s.

## Experimento 2

El objetivo de este experimento fue observar el efecto del metilfenidato en el desempeño de los sujetos en un programa DRL-10s. El fármaco fue introducido antes de la estabilización de la conducta, es decir cuando aún existían diferencias evidentes, con el fin de observar si dichas diferencias eran minimizadas.

## MÉTODO

### *Sujetos*

Fueron empleadas 4 REH, 4 WKY y 4 WIS macho. Las ratas permanecieron en las mismas condiciones descritas en el experimento 1.

### *Aparatos y procedimiento*

Los aparatos, así como la fase de entrenamiento y habituación fueron los mismos que en el experimento anterior. La fase de prueba con la administración del metilfenidato se inició cuando las ratas habían completado un total de 30 sesiones.

### *Administración del fármaco*

El metilfenidato hidrocloreto (Sigma, RBI) fue donado por el CINVESTAV y disuelto en solución salina para formar una solución inyectable de 1 ml/kg. Tres dosis (2 mg/kg, 4 mg/kg y 8 mg/kg) y el vehículo fueron administradas intraperitonealmente en orden contrabalanceado 10 minutos antes de cada sesión. El efecto de cada dosis fue evaluado durante dos sesiones.

### *Análisis de datos*

Para el análisis del efecto farmacológico fueron evaluadas las sesiones con administración de fármaco y las sesiones con administración del vehículo (inyección de solución salina). El valor del tratamiento con vehículo fue el promedio de las sesiones de inyección de salina (2 sesiones), mientras que los valores del tratamiento con metilfenidato fueron los promedios de dos sesiones para cada dosis en cada sujeto. Los histogramas de frecuencia relativa fueron analizados a través de: número de respuestas totales y "burst", y valor de la segunda moda. Además, fueron analizadas: eficiencia, "burst ratio", PkA y PkL. Posteriormente, ANOVAs de medidas repetidas fueron utilizados para analizar posibles diferencias entre cepas siendo Cepa el factor entre sujeto y Dosis el factor intra sujetos. Un sujeto WKY fue excluido de este análisis ya que falleció antes de la fase de administración del fármaco.

## Resultados

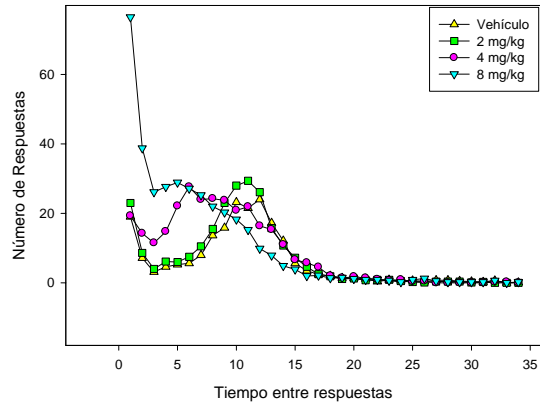
La figura 9 muestra la distribución TER de cada cepa en las cuatro condiciones. La dosis de 2 mg/kg tiene poco efecto sobre las distribuciones, mientras que las dosis de 4 y 8 mg/kg desplazan la segunda moda hacia la izquierda e incrementan el número de respuestas totales y "burst". La tabla 3 muestra el número de respuestas totales, número de respuestas "burst" y el valor de la segunda moda durante las cuatro condiciones.

*Tabla 3. Número de respuestas totales y "burst", y valor de la segunda moda por cepa durante las cuatro condiciones.*

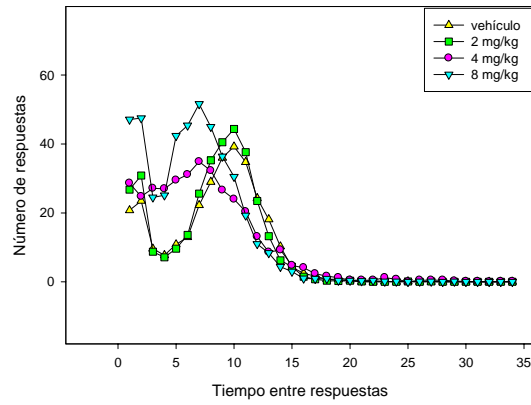
Cepa	Número de respuestas totales	Número de respuestas "burst"	Segunda moda de la distribución
Vehiculo			
REH	317.75	20.62	11
WKY	151.5	5.16	11
WIS	207.25	15.5	12
2 mg/kg			
REH	328	24.75	11
WKY	198	14.83	10
WIS	237.25	19	11
4 mg/kg			
REH	354	25.62	8
WKY	173.16	14.5	9
WIS	269.75	15.5	6
8 mg/kg			
REH	441.62	44	8
WKY	273.66	37.16	6
WIS	372.25	73.12	5



WIS



REH



WKY

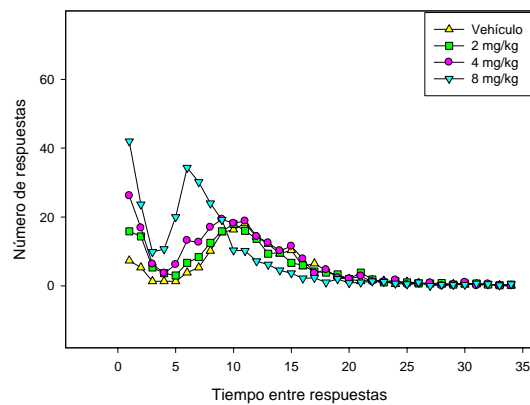


Fig 9. Muestra la distribución TER de cada cepa durante las cuatro condiciones: vehículo, 2, 4 y 8 mg/kg de metilfenidato. WIS, panel superior, REH panel central y WKY panel inferior.

En la figura 10 observamos que el metilfenidato disminuye el porcentaje de eficiencia en las tres cepas. La tabla 4 muestra el promedio del porcentaje de eficiencia durante las cuatro condiciones. Un ANOVA de medidas repetidas reveló un efecto significativo de los factores cepa ( $F[2, 8]=5.5848$ ,  $p < .05$ ) y tratamiento ( $F[3, 24]=8.0810$ ,  $p < .05$ ), mientras que la interacción entre ambos no fue significativa ( $F[6, 24]=.43103$ ,  $p=.85$ ).

Tabla 4. Porcentaje de eficiencia durante las cuatro condiciones.

Cepa	Vehículo	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg
REH	29.13%	26.52%	24.41%	11.83%
WKY	64.60%	55.88%	58.68%	34.96%
WIS	53.15%	47.92%	35.63%	33.53%

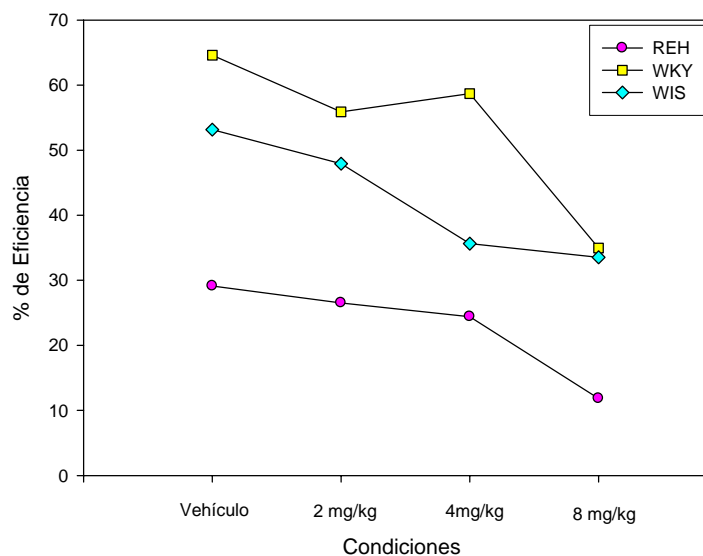


Fig. 10. Porcentaje de eficiencia de las tres cepas durante los cuatro tratamientos.

### *“Burst” Ratio*

La figura 11 muestra que el “burst” ratio de las REH y las WIS permanece estable a lo largo de las sesiones, sin embargo en las WKY aumenta conforme la dosis. La tabla 5 contiene los valores de “burst” ratio por cepa en cada condición. Un ANOVA de medidas repetidas no mostró diferencias significativas de ningún factor: cepa ( $F[2, 8]=1.1456$ ,  $p=.36$ ), tratamiento ( $F[3, 24]=1.8562$ ,  $p=.16$ ) y tratamiento-cepa ( $F\{6, 24\}=1.2868$ ,  $p=.30$ ).

Tabla 5. Valores de burst ratio, Pkl y Pka en las tres cepas durante los cuatro tratamientos.

Cepa	Burst Ratio	PkA	PKL
Vehículo			
REH	0.41	0.39	9.16
WKY	0.31	0.43	12
WIS	0.65	0.40	11
2 mg/kg			
REH	0.48	0.42	9.18
WKY	0.60	0.32	12.3
WIS	0.60	0.45	10.66
4 mg/kg			
REH	0.52	0.32	8.08
WKY	0.81	0.32	10.6
WIS	0.65	0.38	9.63
8 mg/kg			
REH	0.52	0.30	7.51
WKY	1.41	0.30	10.04
WIS	0.64	0.31	9.53

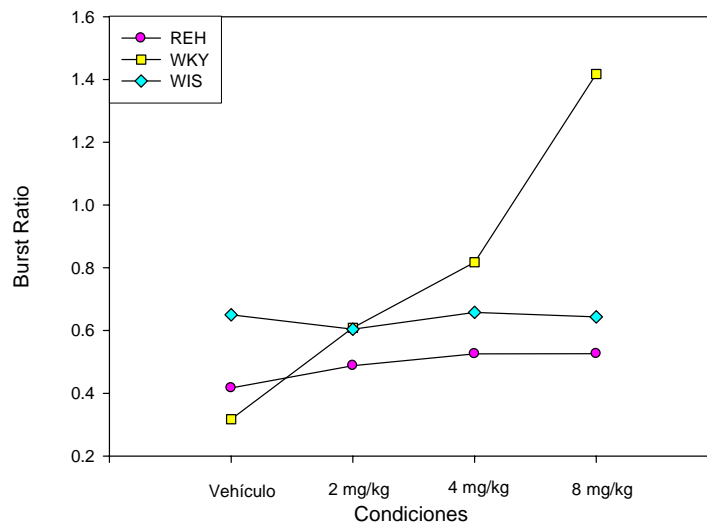


Fig. 11. Burst ratio de las tres cepas durante los cuatro tratamientos.

### Área pico

La figura 12 muestra que el PkA incrementó con la dosis de 2 mg/kg en las REH y WIS, mientras que las dosis mayores (4 y 8 mg/kg) lo disminuye en las tres cepas. La tabla 5 muestra los valores de PkA de cada cepa en las cuatro condiciones. Un ANOVA de medidas repetidas reveló un efecto del factor tratamiento ( $F[3, 24]=7.6653$ ,  $p < .05$ ), mientras que cepa ( $F[2, 8]=1.1682$ ,  $p=.35$ ) y la interacción tratamiento-cepa ( $F[6, 24]=1.4022$ ,  $p=.25$ ) no tuvieron efectos significativos.

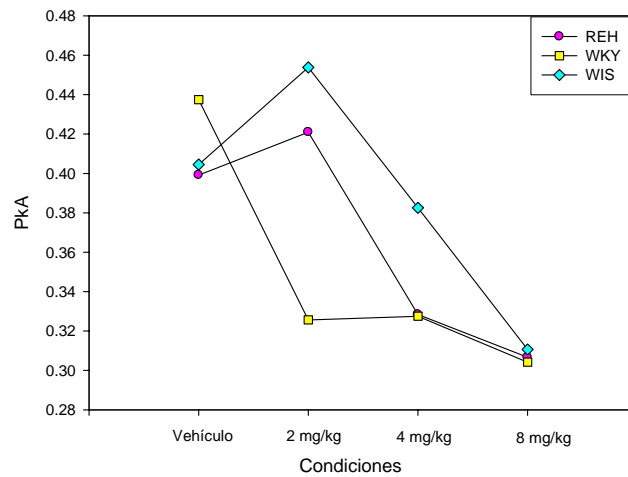


Fig. 12. PKA de las tres cepas durante los cuatro condiciones.

### Localización del pico

En la figura 13 observamos que el PkL de todas las cepas disminuye con las dosis más altas (4 y 8 mg/kg), mientras que la dosis menor tiene poco efecto sobre esta variable. La tabla 5 muestra los valores de PkL de cada cepa en las cuatro condiciones. Un ANOVA de medidas repetidas reveló un efecto del factor tratamiento ( $F[3, 24]=4.4596$ ,  $p < .05$ ), mientras que cepa ( $F[2, 8]=3.1124$ ,  $p=.10$ ) y la interacción de ambos factores no fue significativa ( $F[6, 24]=.12591$ ,  $p=.99$ ).

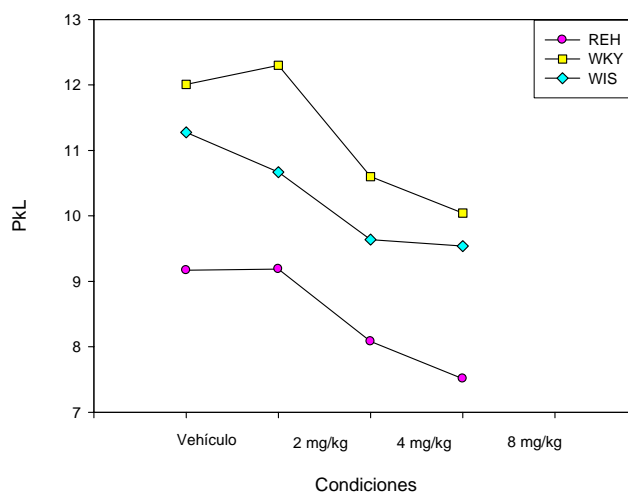


Fig. 13. PkL de las tres cepas durante los cuatro tratamientos.

## Discusión Experimento 2

Los resultados de este segundo experimento indicaron que el efecto del metilfenidato no difiere entre las cepas. Estos resultados también concuerdan con estudios previos que han reportado que la administración de metilfenidato y otros estimulantes del sistema nervioso central, tales como amfetamina y metanfetamina, en sujetos normales desplazan la moda de la distribución hacia la izquierda, disminuyen el PKL y PKA, disminuyen el porcentaje de eficiencia y no cambian de manera significativa el BR en programas de diferenciación temporal (Ferguson et al., en prensa; Mayorga, Popke, Fogle, y Paule, 2000; McMillan, Adams, Wenger, McClure, y Hardwick, 1994; Richards, Sabol, y Seiden, 1993; Seiden, Andresen, y MacPhail, 1979; van den Bergh et al., 2006; Yang, Amini, Swann, y Dafny, 2003).

El metilfenidato es el tratamiento farmacológico más utilizado para tratar el TDAH. Aunque su mecanismo de acción aún no es bien conocido, se sabe que incrementa la presencia temporal y espacial de dopamina, por lo que su administración regula los niveles de dopamina en los pacientes con TDAH, mejorando los síntomas de hiperactividad, impulsividad e inatención. Investigaciones recientes han reportado que la administración de metilfenidato en las REH no tiene el efecto esperado, dada su postulación como modelo animal. van den Bergh, Bloemarts et al (2006) reportaron que las REH no presentaron niveles menores de impulsividad con la administración de metilfenidato en dosis similares a las empleadas en el presente trabajo, además el PKL de sus distribuciones fue desplazado hacia la izquierda en un programa DRL -72s. En otro estudio Ferguson et al (en prensa), usando un programa DRL 10-14s, reportaron que la administración de metilfenidato no mejoró la precisión de las REH para estimar el tiempo.

## Discusión General

El objetivo de este trabajo fue estudiar la conducta de estimación temporal y la impulsividad de las REH como el modelo animal válido de

TDAH. Dada la importancia del proceso de estimación temporal como endofenotipo (Castellanos y Tannock, 2002) y la impulsividad, como síntoma clave del trastorno, se utilizó un programa de diferenciación temporal DRL-10s para investigar ambos conceptos. Posteriormente, se administró metilfenidato en varias dosis con el fin de observar si las posibles diferencias entre las REH y sus controles eran atenuadas y de esta forma validar el modelo animal.

Los resultados del primer experimento pueden dividirse en dos fases: adquisición y estado estable. Durante la fase de adquisición se observaron diferencias en el nivel de eficiencia y PkL de las REH con respecto a sus controles; por el contrario no hubo diferencias en PkA ni en burst ratio. En estado estable las diferencias observadas en la fase de adquisición desaparecieron, observándose incluso un menor nivel de PkA en las WKY. En otras palabras, en estado estable, la conducta de las REH para estimar el tiempo e inhibir respuestas no difiere de sus controles.

Aunque los programas DRL han sido generalmente considerados en la categoría de diferenciación temporal, existe evidencia en la literatura de que el desempeño en esta tarea no sólo involucra la percepción del tiempo, sino un proceso de inhibición de respuestas. Reynolds (1966) llevó a cabo un experimento empleando un programa de reforzamiento encadenado; cuando los pichones satisfacían un programa Razón Fija 2 (señalado por una tecla roja) activaban otro programa de reforzamiento que estaba en marcha por 30 segundos (señalado por color azul en la misma tecla). Si el TER en el primer programa había sido igual o mayor a 18 segundos, el programa en la tecla azul era IV 30 segundos, pero si el TER había sido menor a 18 segundos el programa en la tecla azul era extinción. Los resultados indicaron que la tasa de respuestas durante el componente azul era mayor cuando el TER en el componente rojo había sido mayor a 18 segundos, sugiriendo que los animales fueron sensibles al TER que habían emitido. Sin embargo, los pichones consistentemente emitían TERs demasiado cortos. Reynolds concluyó que la adecuada discriminación temporal no asegura que los pichones inhiban el picoteo, por lo que el desempeño pobre de los pichones en el programa DRL no era debido a una falla en la discriminación temporal. En otro estudio,

Doughty y Richards (2002) evaluaron el efecto de la magnitud del reforzador en un programa DRL; en la primera fase, la respuesta de palanqueo de dos grupos de ratas fue reforzada con 30 o 300  $\mu$ l de agua de acuerdo a un programa DRL 72-s. Después de la fase de adquisición la cantidad de agua fue invertida para cada grupo. Los resultados indicaron que el grupo con el reforzador más pequeño tenía el PkL más próximo al tiempo criterio (72 seg.) y su PkA fue mayor. Los autores concluyeron que el desempeño ineficiente en los programas DRL es resultado de diversos factores relacionados con la activación inducida por la presentación del reforzador. De manera más general, sugirieron que cuando la motivación es fomentada por medio de incrementos en la magnitud del reforzador o el nivel de privación, el desempeño de los animales es menos eficiente en procedimientos que requieren periodos de no respuesta.

La forma tradicional de analizar las distribuciones TER ha sido por medio de la tasa de respuestas, tasa de reforzamiento e índice de eficiencia, sin embargo, incrementos en la tasa de reforzamiento y en la eficiencia y disminuciones en la tasa de respuesta pueden estar acompañados de muy diferentes efectos en la distribución TER (Richards, Sabol y Seiden 1993). Por otro lado, estas métricas no permiten diferenciar entre los procesos de inhibición de respuestas y estimación temporal. Por ejemplo, en este trabajo se observó que las WKY tuvieron un mayor índice de eficiencia, pero ello pudo deberse a la inactividad particular de esta cepa y no a un mejor desempeño en la tarea como el concepto de eficiencia sugiere. Dado que las WKY han sido propuestas como modelo de depresión (Pare y Redei, 1993) es razonable suponer que la privación de alimento no tuvo el mismo efecto que en las otras cepas, es decir su inducción o motivación es menor, en consecuencia su índice de eficiencia en los programas DRL es mayor.

El análisis de desviación de pico tiene en común con el análisis de TERs por oportunidad desarrollado por Anger (1956), que ambos toman en cuenta el hecho de que por azar existe una probabilidad más alta de que ocurra un TER corto a uno largo. La diferencia entre ambas propuestas es que el análisis de desviación de pico utiliza la CNE para predecir la probabilidad de ocurrencia



de un TER de cierta duración. Una ventaja adicional de este análisis es el desarrollo de variables cuantitativas como PkA y PkL.

PkA es la métrica que indica el control temporal del programa DRL sobre la conducta, por lo que está relacionada con el proceso de estimación temporal de los sujetos. El presente trabajo encontró que el proceso de estimación temporal de las REH es igual al de sus controles. En un estudio reciente, Orduña, Hong y Bouzas (2007) evaluaron la estimación temporal retrospectiva de las REH mediante un procedimiento de bisección, y encontraron que el punto de bisección y la fracción de Weber no diferían entre las REH y sus controles. En una tesis reciente, García (2007) utilizó otro procedimiento de estimación temporal inmediata, el procedimiento de pico, y encontró que no existieron diferencias ni en el tiempo pico ni en la fracción de Weber. Estos resultados y el reportado en el presente trabajo apoyan la idea de que las REH no padecen un déficit en la discriminación temporal.

Por otro lado, PkL refleja la capacidad de los animales para inhibir sus respuestas y emitir las de acuerdo al tiempo criterio. El análisis de esta variable durante el periodo de conducta estable indica que no hay diferencias entre las REH y sus controles, sin embargo, las diferencias encontradas a lo largo del experimento nos permiten concluir que el proceso de adquisición de inhibición de respuestas es más lento en este modelo animal. van den Bergh, Bloemarts et al (2006) utilizaron una tarea 5CSRT, donde la precisión para responder refleja atención y la ocurrencia de respuestas antes de que el estímulo sea presentado mide la impulsividad. Los resultados indicaron que las REH presentaron menos respuestas anticipatorias que las WIS y por lo tanto fueron menos impulsivas. Estos mismos autores reportaron que el PKL de las REH en un programa DRL-72s no fue diferente al de sus controles. Es decir, la conducta de inhibición de respuestas en las REH en estado estable no es diferente de las WKY y WIS, por lo tanto, no presentan impulsividad.

Diversos estudios han propuesto a las REH como modelo de TDAH basados en resultados obtenidos a través de programas IF/Ext (Johansen, Aase, Meyer, y Sagvolden, 2002; Johansen y Sagvolden, 2004; Sagvolden, 2000; Sagvolden, Johansen, Aase, y Russell, 2005; Sagvolden, Russell, Aase, Johansen, y Farshbaf, 2005). Una diferencia importante entre los programas

IF/Ext y DRL es que en los primeros el animal puede responder en cualquier momento durante el componente IF sin que el intervalo sea reiniciado, en consecuencia se observa un incremento en las tasas de respuestas. Mientras que en los programas DRL las respuestas que no cumplen con el tiempo criterio reinician el intervalo, de esta forma los animales obtienen retroalimentación y ocurre una disminución en la tasa de respuestas. Esta retroalimentación, permite que los animales adapten su comportamiento de acuerdo a la contingencia temporal establecida por el programa y posiblemente explica la diferencia en los resultados entre los estudios que emplean IF/Ext y los que emplean DRL. Sin embargo, al analizar estas diferencias debe tomarse en cuenta el estudio de Alsop (2007) quien critica las investigaciones que consideran a la tasa de respuestas una variable válida para evaluar a las REH, ya que a través de un reanálisis de diversos estudios que fortalecieron a las REH como modelo del TDAH, encontró que la única diferencia notoria entre las REH y las WKY es la tasa de respuesta mayor observada en las primeras. Adicionalmente, argumenta que la diferencia en la tasa de respuesta ha sido erróneamente interpretada como indicativo de impulsividad, gradiente de demora más corto e inatención, y demuestra que cuando la conducta es presentada como una proporción de las tasas máximas, estas diferencias desaparecen o son atenuados.

Por otro lado, la impulsividad ha sido definida operacionalmente como una gran cantidad de respuestas con TERs muy cortos (Johansen, Aase, Meyer, y Sagvolden, 2002; Sagvolden, 2000). En el componente "burst" de las distribuciones DRL encontramos trenes de respuesta con TERs muy cortos, sin embargo, es debatible si este componente está relacionado con la impulsividad. Richards y Seiden (1991) utilizaron un DRL-72 y encontraron que no había correlación entre la tasa de respuesta en la distribución burst y el número de reforzadores; en contraste hubo una correlación negativa entre la tasa de respuesta en la distribución pausa y el número de reforzadores. A través de estas observaciones, estos autores llegaron a la conclusión de que el componente "burst" no afecta la tasa de reforzamiento.

Al no haberse encontrado diferencias en la conducta estable de las REH y sus controles, se decidió, en un segundo experimento, aplicar el

metilfenidato cuando aún había diferencias claras para observar si eran minimizadas por el fármaco.

Uno de los criterios para considerar un modelo como válido indica que la administración de estimulantes y otros fármacos efectivos en dosis clínicamente probadas debe aminorar los síntomas cognitivos y motores, al igual que sucede en seres humanos (Solanto, 2000). Los resultados encontrados en el presente trabajo reportan que los procesos de estimación temporal e inhibición de respuestas de las REH no mejoraron con la administración de metilfenidato. Así mismo, la actividad de las cepas, medida a través de la tasa de respuestas reveló que aumentó conforme a la dosis. Estos resultados concuerdan con algunos estudios recientes, por ejemplo, Yang, Amini et al (2003) observaron incrementos en la actividad locomotora de las REH, WKY y Sprague Dawley debido a la administración de 2.5 y 10 mg/kg de metilfenidato. Ferguson et al (en prensa) reportaron que la administración de metilfenidato incrementó las respuestas burst y totales de las REH y sus controles, en un programa DRL 10-14s. Adicionalmente reportaron que la forma gaussiana de la distribución TER se va perdiendo conforme la dosis aumenta y se vuelve más similar a la CNE. Por otro lado, el incremento en la actividad motora e impulsividad a consecuencia del metilfenidato también ha sido reportado en otro modelo animal de TDAH; Navarra et al (en prensa) estudiaron el comportamiento de ratas long Evans en la tarea de 5CSRT y encontraron que los índices de impulsividad (respuestas durante el intervalo entre ensayos) y de inatención (respuestas incorrectas) aumentaron conforme la duración del intervalo entre ensayos incrementó. La administración de 2.5 y 5.0 mg/kg de metilfenidato provocó un mayor número de respuestas durante el intervalo entre ensayos, es decir incrementó la impulsividad.

Se ha reportado (Berridge et al., 2006) que la administración de dosis menores de metilfenidato (0.25, 0.5 y 1 mg/kg) mejora la atención y la memoria de trabajo en una tarea de detección visual y memoria en ratas Sprague Dawley. Paine et al (2007) estudiaron el efecto del metilfenidato en el desempeño de ratas Sprague Dawley en una tarea 5CSRT y observaron que la dosis de .5 mg/kg mejoraba moderadamente la atención de los sujetos,

pero no la ocurrencia de respuestas prematuras, mientras que dosis de 1 y 2 mg/kg no tuvieron efectos sobre la atención ni la impulsividad.

Estos resultados sugieren que la atención y la impulsividad en las ratas son afectadas de manera diferencial por distintas dosis de metilfenidato. Dosis menores mejoran la atención y la memoria de trabajo (Arnsten y Li, 2005; Berridge et al., 2006), y dosis mayores incrementan la actividad motora y la impulsividad y comprometen el desempeño de los animales en tareas cognitivas (Paine et al., 2007). Es posible que estos resultados representen la combinación de dos efectos diferentes: el primero, un aumento en el poder reforzante de los estímulos apetitivos (Mayorga, Popke, Fogle, y Paule, 2000), y el segundo, un incremento en la actividad motora. En la tarea 5CSRT estos efectos pueden ser observados en el incremento en la proporción de respuestas correctas debido al aumento en el valor de los reforzadores, y en el incremento en la impulsividad, derivado de aumentos en la actividad motora. El primero de estos efectos sería deseable en el tratamiento del TDAH, mientras que el segundo sería indeseable. En un programa DRL, los dos efectos del fármaco se suman (ambos indeseables) ya que la administración del metilfenidato es análoga al aumento del valor del reforzador, lo que provoca un desempeño deficiente en programas que requieren periodos de no respuesta; si a esto le agregamos el aumento en la tasa de respuesta provocado directamente por el fármaco, es fácil comprender el grave deterioro en la ejecución observado con las dosis más altas. Es importante destacar que los aumentos en actividad generados por los estimulantes sólo han sido reportados en ratas, lo que sugiere que no es posible desarrollar un modelo animal válido en esta especie en el aspecto relacionado al efecto de este fármaco (Solanto, 2002).

Al igual que en el presente trabajo, existen otros reportes en la literatura (Bull, Reavill, Hagan, Overend, y Jones, 2000; van den Bergh et al., 2006) que no han encontrado una mejoría en el desempeño por la administración del metilfenidato en las REH, lo cual contrasta con el hecho de que el 98% de los niños diagnosticados con TDAH responden satisfactoriamente al tratamiento con metilfenidato o d-anfetamina (Greenhill et al., 2006).

Debido a las observaciones anteriores, es conveniente considerar a otras especies en las que la farmacodinamia del metilfenidato sea más similar a la de los humanos. Por ejemplo, Roentgen y Schneider (1991) desarrollaron un modelo en monos macacos exponiéndolos a dosis menores de la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MTPT), la cual destruyó vías dopaminérgicas (núcleo caudado y putámen) y noradrenérgicas (regiones frontales). Estas lesiones provocaron síntomas de inatención, déficits motores en preparación y planeación y disfunción en los procesos de estimación temporal. En otro estudio más reciente, Funahashi y Shimizu (en prensa) inyectaron 6-hidroxidopamina (6-OHDA) en el área dorsal de la corteza prefrontal de monos infantes para destruir la inervación dopaminérgica. Esta lesión provocó que los monos presentaran un incremento en la actividad espontánea, la cual fue significativamente reducida con la administración vía oral de metilfenidato. De acuerdo a estos estudios, los primates no humanos ofrecen una visión esperanzadora para el estudio del TDAH, sin embargo, aún es necesario seguir investigando esta especie en diversas tareas para obtener el modelo ideal que más se acerque al desorden en los humanos.

Dada la complejidad del TDAH, la propuesta del estudio de endofenotipos (Castellanos y Tannock, 2002), en particular el déficit en el procesamiento temporal y la inhibición de respuestas disfuncional, y su correlación con los síntomas observados en los humanos, abre una puerta al entendimiento de este desorden. La presente investigación sugiere la necesidad de encontrar un modelo animal que se adapte a la sintomatología observada en los humanos, además de que comparta los aspectos de farmacodinamia básicos.

## Bibliografía

- Almasy, L., y Blangero, J. (2001). Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: rationale and study design. *American Journal of Medical Genetics*, 105(1), 42-44.
- Alsop, B. (2007). Problems with spontaneously hypertensive rats (SHR) as a model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Journal of Neuroscience Methods*, 162(1-2), 42-48.
- American Academy of Pediatrics. (2000). Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*, 105, 1158-1170.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: APA.
- Anger, D. (1956). The dependence of interresponse times upon the relative reinforcement of different interresponse times. *Journal of Experimental Psychology*, 52(3), 145-161.
- Arnsten, A. F. (2001). Modulation of prefrontal cortical-striatal circuits: relevance to therapeutic treatments for Tourette syndrome and attention-deficit hyperactivity disorder. *Advances in Neurology*, 85, 333-341.
- Arnsten, A. F., y Li, B. M. (2005). Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1377-1384.
- Aspide, R., Gironi Carnevale, U. A., Sergeant, J. A., y Sadile, A. G. (1998). Non-selective attention and nitric oxide in putative animal models of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Behavioural Brain Research*, 95(1), 123-133.
- Bardo, M. T., Cain, M. E., y Bylica, K. E. (2006). Effect of amphetamine on response inhibition in rats showing high or low response to novelty. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 85(1), 98-104.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94.

- Barkley, R. A., Murphy, K. R., y Bush, T. (2001). Time perception and reproduction in young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology, 15*(3), 351-360.
- Berridge, C. W., Devilbiss, D. M., Andrzejewski, M. E., Arnsten, A. F., Kelley, A. E., Schmeichel, B., et al. (2006). Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biological Psychiatry, 60*(10), 1111-1120.
- Biederman, J., Faraone, S. V., y Monuteaux, M. C. (2002). Impact of exposure to parental attention-deficit hyperactivity disorder on clinical features and dysfunction in the offspring. *Psychological Medicine, 32*(5), 817-827.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Taylor, A., Sienna, M., Williamson, S., y Fine, C. (1998). Diagnostic continuity between child and adolescent ADHD: findings from a longitudinal clinical sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 37*(3), 305-313.
- Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S. V., Kiely, K., Guite, J., Mick, E., et al. (1995). Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 34*(11), 1495-1503.
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Spencer, T., y Faraone, S. V. (1999). Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics, 104*(2), e20.
- Blondeau, C., y Dellu-Hagedorn, F. (2007). Dimensional analysis of ADHD subtypes in rats. *Biological Psychiatry, 61*(12), 1340-1350.
- Bull, E., Reavill, C., Hagan, J. J., Overend, P., y Jones, D. N. (2000). Evaluation of the spontaneously hypertensive rat as a model of attention deficit hyperactivity disorder: acquisition and performance of the DRL-60s test. *Behavioural Brain Research, 109*(1), 27-35.
- Cantwell, D. P. (1996). Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 35*, 978-987.

- Carboni, E., Silvagni, A., Valentini, V., y Di Chiara, G. (2003). Effect of amphetamine, cocaine and depolarization by high potassium on extracellular dopamine in the nucleus accumbens shell of SHR rats. An in vivo microdialysis study. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(7), 653-659.
- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Berquin, P. C., Walter, J. M., Sharp, W., Tran, T., et al. (2001). Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58(3), 289-295.
- Castellanos, F. X., y Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), 617-628.
- Catania, C. A. (1992). *Learning* (Third Edition ed.). New Jersey: Prentice-Hall.
- Church, R. M. (2002). Temporal Learning. In C. R. Gallistel (Ed.), *Steven's Handbook of Experimental Psychology* (Vol. 3, Learning, Motivation and Emotion, pp. 365-394). New York: Wiley.
- 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 Behavior Processes*, 8(2), 165-186.
- Daruna, J., y Barnes, P. (1993). A neurodevelopmental view of impulsivity. In W. McCown, J. Johnson & M. Shure (Eds.), *The Impulsive Client: Theory, Research and Treatment* (pp. 23). Washington DC: American Psychological Association.
- Davalos, D. B., Kisley, M. A., y Ross, R. G. (2003). Effects of interval duration on temporal processing in schizophrenia. *Brain & Cognition*, 52(3), 295-301.
- Davids, E., Zhang, K., Tarazi, F. I., y Baldessarini, R. J. (2003). Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Brain Research - Brain Research Reviews*, 42(1), 1-21.
- de Wit, H., y Richards, J. B. (2004). Dual determinants of drug use in humans: reward and impulsivity. *Nebraska Symposium on Motivation*, 50, 19-55.



- Dews, P. B. (1970). The theory of fixed-interval responding. In W. N. Schoenfeld (Ed.), *The Theory of Reinforcement Schedules* (pp. 43-61). New York: Appleton-Century-Crofts.
- Doughty, A. H., y Richards, J. B. (2002). Effects of reinforcer magnitude on responding under differential-reinforcement-of-low-rate schedules of rats and pigeons. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, *78*(1), 17-30.
- Douglas, V. I. (1983). Attentional and cognitive problems. In M. Rutter (Ed.), *Developmental Psychiatry* (pp. 280-329): Guildford Press.
- Evenden, J., y Meyerson, B. (1999). The behavior of spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats under a paced fixed consecutive number schedule of reinforcement. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, *63*(1), 71-82.
- Ferguson, S. A., Paule, M. G., Cada, A., Fogle, M. C., Gray, E. P., y J., B. K. (en prensa). Baseline behavior, but not sensitivity to stimulant drugs, differs among Spontaneously Hypertensive, Wistar-Kyoto, and Sprague-Dawley rat strains. *Neurotoxicology and Teratology*.
- Ferster, C. S., y Skinner, B. F. (1957). *Schedules of Reinforcement*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Finger, S., Altemus, K. L., Green, L., Wolf, C., Miller, J., y Almli, C. R. (1987). Effects of medial frontal cortex lesions on DRL performance in rats. *Physiology & Behavior*, *41*(4), 387-389.
- Funahashi, S., y Shimizu, K. (en prensa). Primate model of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience Research*, *58*.
- Gainetdinov, R. R., y Caron, M. G. (2001). Genetics of childhood disorders: XXIV. ADHD, part 8: hyperdopaminergic mice as an animal model of ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *40*(3), 380-382.
- García, A. (2007). *Estimación temporal inmediata en Ratas Espontáneamente Hipertensas, un modelo animal de Trastorno por Deficit de Atención e Hiperactividad*. Facultad de Psicología. Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.

- Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychology Review*, *84*, 279-325.
- 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.
- Greenhill, L. L., Muniz, R., Ball, R. R., Levine, A., Pestreich, L., y Jiang, H. (2006). Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *45*(7), 817-823.
- Hand, D. J., Fox, A. T., y Reilly, M. P. (2006). Response acquisition with delayed reinforcement in a rodent model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Behavioural Brain Research*, *175*(2), 337-342.
- Hironaka, N., Ikeda, K., Sora, I., Uhl, G. R., y Niki, H. (2004). Food-reinforced operant behavior in dopamine transporter knockout mice: enhanced resistance to extinction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1025*, 140-145.
- Ivry, R. B. (1996). The representation of temporal information in perception and motor control. *Current Opinion in Neurobiology*, *6*(6), 851-857.
- Ivry, R. B., Keele, S. W., y Diener, H. C. (1988). Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Experimental Brain Research*, *73*(1), 167-180.
- Jasseltte, P., Lejeune, H., y Wearden, J. H. . (1990). The perching response and the laws on animal timing. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *16*, 150-161.
- Johansen, E. B., Aase, H., Meyer, A., y Sagvolden, T. (2002). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) behaviour explained by dysfunctioning reinforcement and extinction processes. *Behavioural Brain Research*, *130*(1-2), 37-45.
- Johansen, E. B., y Sagvolden, T. (2004). Response disinhibition may be explained as an extinction deficit in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Behavioural Brain Research*, *149*(2), 183-196.

- Johansen, E. B., y Sagvolden, T. (2005). Slower extinction of responses maintained by intra-cranial self-stimulation (ICSS) in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Behavioural Brain Research*, 162(1), 22-31.
- Johnston, C., y Mash, E. J. (2001). Families of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: review and recommendations for future research. *Clinical Child & Family Psychology Review*, 4(3), 183-207.
- Killeen, P. R. (1979). *Arousal: Its genesis, modulation, and extinction* (Vol. 1). Chichester, England: Wiley
- Killeen, P. R., y Fetterman, J. G. (1988). A behavioral theory of timing. *Psychological Review*, 95(2), 274-295.
- Lacruz, F., Artieda, J., Pastor, M. A., y Obeso, J. A. (1991). The anatomical basis of somaesthetic temporal discrimination in humans. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 54(12), 1077-1081.
- Lejeune, H., Richelle, M., y Wearden, J. H. (2006). About Skinner and time: behavior-analytic contributions to research on animal timing. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 85(1), 125-142.
- Malapani, C., Deweer, B., y Gibbon, J. (2002). Separating storage from retrieval dysfunction of temporal memory in Parkinson's disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(2), 311-322.
- Malapani, C., y Fairhurst, S. (2002). Scalar timing in animals and humans. *Learning and Motivation*, 33, 156-176.
- Mayorga, A. J., Popke, E. J., Fogle, C. M., y Paule, M. G. (2000). Similar effects of amphetamine and methylphenidate on the performance of complex operant tasks in rats. *Behavioural Brain Research*, 109(1), 59-68.
- Mazur, J. E., y Coe, D. (1987). Tests of transitivity in choices between fixed and variable reinforcer delays. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 47(3), 287-297.
- McMillan, D. E., Adams, S. L., Wenger, G. R., McClure, G. Y., y Hardwick, W. C. (1994). Effects of drugs on response duration differentiation. III. Acute variation of reinforced duration. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 48(4), 941-957.

- Meck, W. H. (1986). Affinity for the dopamine D2 receptor predicts neuroleptic potency in decreasing the speed of an internal clock. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 25(6), 1185-1189.
- Meck, W. H. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception.[erratum appears in Brain Res Cogn Brain Res 1998 Jan;6(3):233]. *Cognitive Brain Research*, 3(3-4), 227-242.
- Meck, W. H. (2005). Neuropsychology of timing and time perception.[erratum appears in Brain Cogn. 2006 Feb;60(1):103-4]. *Brain & Cognition*, 58(1), 1-8.
- Meyer, A. (1998). Attention Deficit/Hyperactivity Disorder among North Sotho speaking primary school children in South Africa: Prevalence and sex ratios. *Journal of Psychology in Africa*, 8, 186-195.
- Mick, E., Biederman, J., Faraone, S. V., Sayer, J., y Kleinman, S. (2002). Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy.[see comment]. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41(4), 378-385.
- Mostofsky, S. H., Reiss, A. L., Lockhart, P., y Denckla, M. B. (1998). Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology*, 13(9), 434-439.
- Navarra, R., Graf, R., Huang, Y., Logue, S., T., C., Hughes, Z., et al. (en prensa). Effects of atomoxetine and methylphenidate on attention and impulsivity in the 5-choice serial reaction time test. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*.
- O'Donnell, J. M., y Seiden, L. S. (1983). Differential-reinforcement-of-low-rate 72-second schedule: selective effects of antidepressant drugs. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 224(1), 80-88.
- Okamoto, K., y Aoki, K. (1963). Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Japan Circulation Journal*, 27, 282-293.
- Orduna, V., Hong, E., y Bouzas, A. (2007). Interval bisection in spontaneously hypertensive rats. *Behavioural Processes*, 74(1), 107-111.
- Paine, T. A., Tomasiewicz, H. C., Zhang, K., y Carlezon Jr., W. A. (2007). Sensitivity of the Five-Choice Serial Reaction Time Task to the Effects

- of Various Psychotropic Drugs in Sprague-Dawley Rats. *Biological Psychiatry*, 62(687-693).
- Papa, M., Pellicano, M. P., Cerbone, A., Lamberti-D'Mello, C., Menna, T., Buono, C., et al. (1995). Immediate early genes and brain DNA remodeling in the Naples high- and low-excitability rat lines following exposure to a spatial novelty. *Brain Research Bulletin*, 37(2), 111-118.
- Pare, W. P., y Redei, E. (1993). Depressive behavior and stress ulcer in Wistar Kyoto rats. *Journal of Physiology, Paris*, 87(4), 229-238.
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes* London: Oxford University Press.
- Pliszka, S. R., Liotti, M., y Woldorff, M. G. (2000). Inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biological Psychiatry*, 48(3), 238-246.
- Pliszka, S. R., McCracken, J. T., y Maas, J. W. (1996). Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives.[see comment]. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(3), 264-272.
- Purvis, K. L., y Tannock, R. (2000). Phonological processing, not inhibitory control, differentiates ADHD and reading disability. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39(4), 485-494.
- Puumala, T., Ruotsalainen, S., Jakala, P., Koivisto, E., Riekkinen, P., Jr., y Sirvio, J. (1996). Behavioral and pharmacological studies on the validation of a new animal model for attention deficit hyperactivity disorder. *Neurobiology of Learning & Memory*, 66(2), 198-211.
- Puumala, T., y Sirvio, J. (1997). Stimulation and blockade of alpha1 adrenoceptors affect behavioural activity, but not spatial working memory assessed by delayed non-matching to position task in rats. *Journal of Psychopharmacology*, 11(1), 45-51.
- Reynolds, G. S. (1966). Discrimination and emission of temporal intervals by pigeons. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 9(1), 65-68.

- Richards, J. B., Sabol, K. E., y Seiden, L. S. (1993). DRL interresponse-time distributions: quantification by peak deviation analysis. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 60(2), 361-385.
- Richards, J. B., y Seiden, L. S. (1991). A quantitative interresponse-time analysis of DRL performance differentiates similar effects of the antidepressant desipramine and the novel anxiolytic gepirone. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 56(2), 173-192.
- Roeltgen, D. P., y Schneider, J. S. (1991). Chronic low-dose MPTP in nonhuman primates: a possible model for attention deficit disorder. *Journal of Child Neurology*, 6 Suppl, S82-89.
- Russell, V. A. (2007). Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neuroscience Methods*, 161(2), 185-198.
- Russell, V. A., de Villiers, A. S., Sagvolden, T., Lamm, M. C., y Taljaard, J. J. (2000). Methylphenidate affects striatal dopamine differently in an animal model for attention-deficit/hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Brain Research Bulletin*, 53(2), 187-192.
- Sagvolden, T. (2000). Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24(1), 31-39.
- Sagvolden, T., Hendley, E. D., y Knardahl, S. (1992). Behavior of hypertensive and hyperactive rat strains: hyperactivity is not unitarily determined. *Physiology & Behavior*, 52(1), 49-57.
- Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H., y Russell, V. A. (2005). A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behavioral & Brain Sciences*, 28(3), 397-419; discussion 419-368.
- Sagvolden, T., Russell, V. A., Aase, H., Johansen, E. B., y Farshbaf, M. (2005). Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1239-1247.

- Sagvolden, T., y Sergeant, J. A. (1998). Attention deficit/hyperactivity disorder--from brain dysfunctions to behaviour. *Behavioural Brain Research*, *94*(1), 1-10.
- Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, *36*(2), 241-263.
- Schultz, W. (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends in Neurosciences*, *30*(5), 203-210.
- Seiden, L. S., Andresen, J., y MacPhail, R. C. (1979). Methylphenidate and d-amphetamine: effects and interactions with alphanemethyltyrosine and tetrabenazine on DRL performance in rats. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, *10*(4), 577-584.
- Skinner, B. F. (1938). *The behavior of organisms: An experimental analysis*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Smith, A., Taylor, E., Rogers, J. W., Newman, S., y Rubia, K. (2002). Evidence for a pure time perception deficit in children with ADHD. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, *43*(4), 529-542.
- Solanto, M. V. (2000). Clinical psychopharmacology of AD/HD: implications for animal models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *24*(1), 27-30.
- Solanto, M. V. (2002). Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behavioural Brain Research*, *130*(1-2), 65-71.
- Solanto, M. V., Abikoff, H., Sonuga-Barke, E., Schachar, R., Logan, G. D., Wigal, T., et al. (2001). The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *29*(3), 215-228.
- Sonuga-Barke, E. J. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioural Brain Research*, *130*(1-2), 29-36.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Harding, M., O'Donnell, D., y Griffin, S. (1996). Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder

- across the life cycle.[see comment]. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(4), 409-432.
- Staddon, J. E. (1965). Some Properties of Spaced Responding in Pigeons. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 8, 19-27.
- Taylor, E. (1994). Syndromes of Attention Deficit and Overactivity. In M. Rutter, E. Taylor & L. Hersov (Eds.), *Child and Adolescent Psychiatry. Modern Approaches* (Third ed., pp. 285-307): Blackwell Science Ltd.
- Teicher M. H., I. Y., Glod C.A. , Barber N. I. (1996). Objective measurement of hyperactivity and attentional problems in ADHD. . *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35, 334-342.
- Toplak, M. E., Dockstader, C., y Tannock, R. (2006). Temporal information processing in ADHD: findings to date and new methods. *Journal of Neuroscience Methods*, 151(1), 15-29.
- Toplak, M. E., Rucklidge, J. J., Hetherington, R., John, S. C., y Tannock, R. (2003). Time perception deficits in attention-deficit/ hyperactivity disorder and comorbid reading difficulties in child and adolescent samples. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, 44(6), 888-903.
- Toplak, M. E., y Tannock, R. (2005). Time perception: modality and duration effects in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Abnormal Child Psychology*, 33(5), 639-654.
- van den Bergh, F. S., Bloemarts, E., Chan, J. S., Groenink, L., Olivier, B., y Oosting, R. S. (2006). Spontaneously hypertensive rats do not predict symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 83(3), 380-390.
- van Den Broek, M. D., Bradshaw, C. M. y Szabadi E. . (1992). Performance of impulsive and non-impulsive subjects on two temporal differentiation tasks. *Personality and Individual Differences*, 13(2), 169-174.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Gatley, S. J., Logan, J., Ding, Y. S., et al. (1998). Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *American Journal of Psychiatry*, 155(10), 1325-1331.



- Wearden, J. H. (1985). The power law and Weber's law in fixed interval postreinforcement pausing: A scalar timing theory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 37(B), 191-211.
- Wilson, M. C. (2000). Coloboma mouse mutant as an animal model of hyperkinesia and attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24(1), 51-57.
- Willner, P. (1986). Validation criteria for animal models of human mental disorders: learned helplessness as a paradigm case. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 10(6), 677-690.
- Winstanley, C. A., Eagle, D. M., y Robbins, T. W. (2006). Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: translation between clinical and preclinical studies. *Clinical Psychology Review*, 26(4), 379-395.
- Yang, P. B., Amini, B., Swann, A. C., y Dafny, N. (2003). Strain differences in the behavioral responses of male rats to chronically administered methylphenidate. *Brain Research*, 971(2), 139-152.
- Yeo, R. A., Hill, D. E., Campbell, R. A., Vigil, J., Petropoulos, H., Hart, B., et al. (2003). Proton magnetic resonance spectroscopy investigation of the right frontal lobe in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 42(3), 303-310.
- Zeiler, M. D. (1981). Model of temporal generalization. In C. M. Bradshaw, E. Szabadi & C. F. Lowe (Eds.), *Quantification of steady-state operant behavior* (pp. 205-214). Amsterdam: Elsevier.