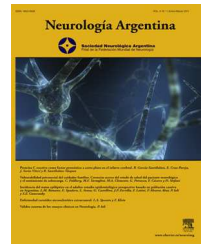




Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Trastornos en la percepción del tiempo en pacientes con alteraciones dopaminérgicas



Sebastian G. Villate^{a,*}, María Emilia Franzán^b, Graciana Passaglia^a,
Magdalena Cáceres^c y Gustavo Andres Ortiz^a

^a Servicio de Neurología, Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina

^b Centro Integral de Neurociencias Almenara, Fundación Despegar, Córdoba, Argentina

^c Servicio de Neurología, Unidad de Neuropsicología y Neurorrehabilitación, Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de abril de 2014

Aceptado el 11 de junio de 2014

On-line el 29 de agosto de 2014

Palabras clave:

Cronobiología

Reloj interno

Dopamina

Parkinson

Déficit atencional

R E S U M E N

Introducción: La capacidad cognitiva de percibir el tiempo ha sido motivo de investigación a lo largo de la historia. Las teorías actuales refieren la dopamina como el neurotransmisor encargado del normal funcionamiento del «reloj interno». Se han descrito implicaciones en la percepción del tiempo, tanto en patologías neurológicas como psiquiátricas.

Objetivo: Evaluar alteraciones en la percepción del tiempo en pacientes con EP y DA.

Materiales y métodos: Se estudió, de forma consecutiva, a pacientes con diagnóstico previo de EP o DA, ambos homologados con sus grupos controles. Se utilizó una batería cognitiva digital según el método de Buetti and Walsh (2010) con modificaciones (Buetti y Walsh, 2010; Ganzmuller, 2012) para evaluar vías dopaminérgicas.

Resultados: El estudio evidenció una diferencia significativa en estimación de tiempo al apreciar intervalos cortos de 3 s de duración ($p=0,001$); la sobreproducción de los tiempos mostrados fue una constante en los 4 grupos.

Conclusión: Las patologías estudiadas mostraron alteración en la percepción de tiempo. Estos datos contribuyen a las teorías que vinculan la dopamina con el funcionamiento del reloj biológico.

© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Time-perception deficits in patients with dopaminergic disorders

A B S T R A C T

Introduction: Cognitive ability to perceive time has been a subject of investigation throughout history and time-perception abnormalities have been described in different Neurological and Psychiatric disorders.

Keywords:

Chronobiology

Internal clock

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: sebastianvillate@hotmail.com, sebastianvillate@yahoo.com.ar (S.G. Villate).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.06.001>

1853-0028/© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Dopamine
Parkinson
Attention Deficit Disorder

Objective: To assess and compare time-perception in patients with PD and ADD.

Materials and methods: Outpatients with previous diagnosis of PD or ADD were studied with modified Bueti and Walsh's cognitive battery (Bueti and Walsh 2010, Ganzenmuller E 2012), to analyze time-perception.

Results: There was a significant difference in estimation of time between both groups, when testing short intervals (3 seconds as reference. $P=.001$). Under-estimation of time was constant in all groups, but more prominent in patients with PD. Patients with ADD showed anticipation in most cases and learning effect was limited.

Conclusion: Time-perception alterations were found in patients with PD and ADD, with more prominent under-estimation in patients with PD and anticipation in patients with ADD. More research in this subject may help to better understand the role of dopamine in the biological clock.

© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El tiempo ha sido motivo de investigación desde épocas antiguas. Según la astronomía, el día solar dura en promedio 24 h 3 min y 56,555 s, y el ritmo circadiano del hombre, 25 h aproximadamente. Si asociamos estos conceptos, podríamos inferir que el cuerpo humano presenta un reloj biológico vinculado a su medio ambiente^{1,2}.

El análisis del tiempo como variable en el cuerpo humano, cronometría, presenta 2 líneas de análisis distintas en el cuerpo humano. Por un lado, las respuestas biológicas que requieren de tiempos y ciclos reglados (cronobiología) y la capacidad cognitiva de percibir el tiempo¹. El proceso cognitivo de percepción y medición del tiempo puede dividirse en cronometraje controlado y automático³. Este último constituye una capacidad esencial para la vida diaria del ser humano debido a que nos permite conocer el tiempo necesario para interpretar un instrumento musical, organizar un programa motor, producción de habla y cualquier otra praxia⁴. El cronometraje controlado, en cambio, consiste en discriminar la duración de segmentos de tiempos y estimaciones de intervalos⁴.

Las alteraciones en la percepción del tiempo han sido evaluadas en patologías neurológicas y psiquiátricas, como esquizofrenia, autismo, déficit atencional (DA) y en la enfermedad de Parkinson (EP)⁵. Un teoría reciente establecería el papel que desempeña la dopamina como neurotransmisor para el funcionamiento de nuestro reloj interno⁵; correlacionando esto con lo expuesto anteriormente, tanto el DA como la EP presentan alteraciones dopaminérgicas y ambos presentan características conductuales opuestas^{6,7}.

Si bien hay evidencia científica de los trastornos en la percepción del tiempo en pacientes con EP y DA, no hay trabajos en nuestro medio que comparen las falencias en forma unificada mediante un mismo test cognitivo con sistema de reproducción, óptimo para evaluar redes dopaminérgicas, entre ambos grupos. El objetivo de dicho estudio consiste en evaluar la función psíquica consciente de percibir el paso del tiempo en pacientes con EP y DA.

Materiales y métodos

Estudio exploratorio de tipo transversal.

Muestra

La población estudiada incluyó a pacientes que concurrieron en forma espontánea al consultorio de Neurología del Sanatorio Allende con diagnóstico confirmado de Parkinson y DA del adulto. Los individuos deberán ser mayores de 18 años y no tener signos de demencias. A los participantes se les entregó un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del Sanatorio Allende, explicándole su participación en dicha investigación.

El trabajo clínico estuvo sujeto a las reglas de buena práctica clínica, según la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial⁸.

Todos los pacientes continuaron recibiendo su medicación habitual durante la experiencia. La medicación de los pacientes con EP fue carbidopa/levodopa 25/100 mg 3 veces al día. La escala clínica de Unified Parkinson Disease Rating Scale promedio en estos últimos fue de 35 puntos.

Los pacientes con DA permanecieron medicados con metilfenidato 10 mg al día. Los individuos participantes no tenían ninguna otra enfermedad crónica y no experimentaron cambios en sus esquemas terapéuticos en los últimos 15 días.

Tanto los pacientes con EP y DA como los grupos fueron evaluados cognitivamente mediante la batería Addenbrooke Cognitive Examination para evaluar déficits que puedan sesgar el estudio.

Los grupos de control fueron armados con pacientes ambulatorios sanos que asistieron por estudios preocupacionales.

Método

Los integrantes realizaron una batería digital que consiste en la estimación de intervalos de tiempo. Consta de 4 fases, la primera presenta el intervalo de referencia o estándar, que es un espacio vacío de tiempo cuya duración queda delimitada por 2 tonos auditivos. A continuación, se emite un sonido de inicio y el paciente deberá pulsar cuando considere que ha

transcurrido el tiempo de referencia mostrado anteriormente. El ejercicio se realiza 4 veces, siempre mostrando el segmento estándar antes de la comparación con la finalidad de evaluar aprendizaje. En la segunda etapa, se continúa con la misma metodología, enseñar un intervalo estándar que luego será reproducido por el paciente pero con 5 segmentos de tiempo distintos ordenados en forma creciente. La tercera consiste en mostrar segmentos decrecientes y, por último, la cuarta, en donde los segmentos de tiempo están desorganizados.

Los periodos son prefijados y para todos los pacientes iguales (3, 5, 7, 9 y 12 s). La medición del tiempo se efectuó con la clase Stopwatch del paquete System Diagnostics, desarrollado por Microsoft, obteniendo una precisión de 1 ms.

Análisis estadístico

Se estudió a los pacientes con DA y EP, y para cada población se conformó un grupo control de acuerdo con el sexo y la edad. El análisis estadístico de los datos se adaptó a las variables en estudio (ANOVA, regresión no lineal, datos categóricos y test de comparaciones múltiples). El nivel de significación se tomará en 0,05.

Resultados

Se reunió a 60 pacientes en total, incluyendo grupos control. Las características poblaciones pueden verse en la [tabla 1](#).

Los datos obtenidos por medio de la batería cognitiva se muestran la [tabla 2](#). Se obtuvo diferencia significativa al reproducir los segmentos de tiempo de 3, 7 y 12 s.

En la fase uno de la evaluación, se presentan 5 s en 4 repeticiones con la finalidad de evaluar aprendizaje. Como muestra la [figura 1](#), no hay diferencia entre los pacientes con EP y DA para el aprendizaje al compararlos con los grupos control. Los valores de la mediana de los pacientes con DA permanecieron más cerca de los valores de referencia que los de los pacientes con EP.

Discusión

El cronometraje controlado consiste en discriminar la duración de segmentos de tiempos y estimaciones de intervalos. El ejemplo más sencillo lo constituye cuando estamos frente a un semáforo y la luz verde no aparece, ¿cómo sabemos que pasó el tiempo promedio y que el semáforo está roto? Solo es posible gracias a la medición, la comparación y la memorización de segmentos de tiempo⁹.

La medición consciente o inconsciente es importante para desarrollar actividades variadas¹⁰; el interrogante de múltiples investigadores es cómo se logra. Son múltiples las teorías que abordan el tema; una de ellas, llamada *modelo del oscilador temporal interno* (Treisman, 1963), consiste de 5 componentes: marcapasos, contador, almacén, comparador y mecanismo verbal selectivo. El oscilador temporal forma parte del marcapasos, el cual genera señales en forma rítmica a una cierta frecuencia. Los pulsos llegan hasta la unidad de calibración, que controla la tasa final de pulsos¹¹. El *modelo de cronometraje escalar* (Gibbon, Church y Meck, 1984) fue desarrollado en experiencias con animales para evaluar aprendizaje; también

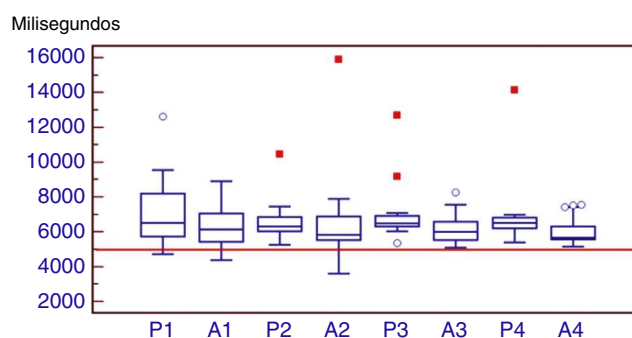


Figura 1 – Curvas de aprendizaje. El cuadro central representa los valores de los cuartiles 25 y 75. La línea central representa la mediana. Los bigotes se extienden hasta los valores máximo y mínimo de la serie o hasta 1,5 veces el rango intercuartil (RIC). Un valor atípico se define como un valor que es menor que el cuartil inferior menos 1,5 veces el rango intercuartil, o mayor que el cuartil superior más 1,5 veces el rango intercuartil (círculos). Los cuadrados representan valores que son menores que el cuartil inferior, menos 3 veces el rango intercuartil, o mayores que el cuartil superior, más de 3 veces el rango intercuartil.

La línea horizontal indica el valor de referencia evaluado (5.000 ms). Esta gráfica muestra que no hay diferencia entre los pacientes con EP y DA para el aprendizaje (p determinada con ANOVA: 0,6031). Comparando el aprendizaje entre los pacientes con EP y el grupo de control (p mediante ANOVA: 0,6845) y lo mismo para los DA (p mediante ANOVA: 0,9278), la prueba no fue significativa tampoco. Es importante destacar que los pacientes con DA presentaron valores de las medianas más cercanos a los de referencia, comparado con los pacientes con EP.

A1: primer intento del grupo con DA; **A2:** segundo intento del grupo con DA; **A3:** tercer intento del grupo con DA; **A4:** cuarto intento del grupo con DA; **P1:** primer intento del grupo de EP; **P2:** segundo intento del grupo de EP; **P3:** tercer intento del grupo de EP; **P4:** cuarto intento del grupo de EP.

presenta 5 componentes que se distribuyen en los 3 procesos siguientes: cronometraje (marcapasos e interruptor), almacenamiento (memoria de trabajo-acumulador y memoria de referencia) y decisión (comparador)¹². Teorías posteriores agregan el concepto de la atención para esclarecer fenómenos como «el tiempo vuela cuando uno se divierte», fundamentando en que se presta menos atención al paso del tiempo por estar ocupado en otra actividad^{7,13}.

Conociendo «cómo» posiblemente se elabora la estimación temporal, el siguiente interrogante es «dónde» se localiza el supuesto reloj interno. Si bien no hay patología que curse solamente con alteración en la percepción del tiempo, a través de pacientes con alteraciones en sitios puntuales del sistema nervioso central se pudo evaluar que los ganglios de la base, la corteza motora suplementaria, el cerebelo y la corteza prefrontal dorsolateral y parietal derecha participan del proceso de estimación temporal^{7,14}. Diversas publicaciones han puesto énfasis en la participación de estructuras subcorticales, como los ganglios de la base¹⁵, y en los circuitos dopaminérgicos^{7,16}.

Tabla 1 – Características poblacionales

n	Parkinson 15	Control Parkinson 15	ADH 15	Control ADH 15
Edad (años), media $\pm$ desviación estándar	64,6 $\pm$ 11,78	64,6 $\pm$ 12,26	35,1 $\pm$ 17,22	35,4 $\pm$ 17,07
Distribución por sexo (%)				
Masculino	53,3	46,6	33,3	66,6
Femenino	46,6	53,3	66,6	33,3

Tabla 2 – Resultados de los tiempos reproducidos por los participantes

Tiempos de referencia	Tiempos ejecutados por los pacientes				Análisis estadístico
	Control Parkinson	Parkinson	Control ADH	ADH	ANOVA
3.000 ms	4.256,24 $\pm$ 688,45	4.944,48 $\pm$ 1.684,5	3.959,2 $\pm$ 823,01	4.448,55 $\pm$ 1.032,5	p = ,0,001
5.000 ms	7.214,93 $\pm$ 3.139,3	7.081,22 $\pm$ 3.020,1	6.771,84 $\pm$ 2.590,8	6.028,93 $\pm$ 846,21	p = ,0,1284
7.000 ms	8.606,55 $\pm$ 1.751,1	8.516,86 $\pm$ 1.153,0	8.825,6 $\pm$ 1.743,9	7.974,6 $\pm$ 906,73	p = ,0,0389
9.000 ms	10.668,22 $\pm$ 1.372,4	11.006,17 $\pm$ 1.062,9	10.983,04 $\pm$ 1.012,2	10.723,11 $\pm$ 2.412,6	p = ,0,645
1.200 ms	12.677,31 $\pm$ 1.972,6	13.862 $\pm$ 4.796,1	12.764,08 $\pm$ 1.463,4	12.144,66 $\pm$ 2.392,5	p = ,0,047

En la primera columna se aprecia el valor de referencia en milisegundos dado para la posterior reproducción. En las columnas siguientes se aprecia el valor medio obtenido por grupos.^a diferencia significativa. En cada grupo se muestra la media $\pm$ desviación estándar.

Coincidiendo con esto, los efectos secundarios de ciertos fármacos han llamado la atención de investigadores debido a las alteraciones evaluadas; se demostró la capacidad de disminuir la velocidad de reloj interno con fármacos neurolepticos, tales como haloperidol, y para aumentarla con fármacos estimulantes, tales como metanfetamina^{9,17}. Más en detalle, los receptores D2 de la dopamina desempeñan un papel importante para la integración temporal de la percepción del tiempo⁹.

Las alteraciones en la percepción del tiempo han sido evaluadas en distintas patologías, entre estas se encuentra la EP y el DA⁵. Correlacionando esto con lo expuesto anteriormente, ambas presentan alteraciones dopaminérgicas^{6,18}. La EP se debe al déficit de neuronas dopaminérgicas a nivel de la sustancia nigra¹⁹, mientras que en los pacientes con DA las alteraciones dopaminérgicas se presentan en distintos niveles¹⁸. Están descritas asimetrías de la cabeza del núcleo caudado^{20,21} y del globo pálido bilateral, aunque en mayor medida en el derecho²²; también hipoperfusión de las estructuras neocórticas y frontales, más marcada en el hemisferio derecho²³. Por último, estos pacientes se benefician ampliamente al incorporar agonistas dopaminérgicos a su esquema terapéutico²⁴.

Existen distintas baterías para evaluar alteraciones sensorio-perceptivas del tiempo; puntualmente pueden compararse segmentos (el intervalo 1 dura más que el segmento 2), o reproducir un tiempo luego de haber presentado antes un segmento de referencia⁵. Las técnicas de reproducción de intervalos dependen de un nivel óptimo de la actividad dopaminérgica en los circuitos corticoestriatales modulados por serotonina y glutamato^{5,7}. Por esta razón, en nuestra investigación adoptamos el método de Buetti y Walsh con modificaciones^{10,25}. Pacientes con EP presentan alteraciones documentadas en la interpretación del tiempo; Malapanini et al., mediante el uso de un diseño de doble duración, donde las 2 duraciones son probadas en bloques de prueba separados, pero dentro de la

misma sesión (p. ej., 8 s y 21 s), demostraron que sobre-reproducen los 8 s de duración e infraestiman los 21 s^{5,6}. Smith et al. compararon a pacientes con EP vs. controles mediante pruebas de estimación de segmentos temporales, encontrando una disminución de la velocidad del reloj interno²⁶. En el DA, pueden conducir a la subestimación de las duraciones probablemente al DA *per se* y a su impulsividad²⁷⁻³⁰.

Por las apreciaciones globales del estudio, podemos observar que en los 4 grupos se tiende a infraestimar el paso del tiempo, ya que tienden a sobrepasarse al momento de reproducirlo. Los pacientes con DA presentaron anticipación en la mayoría de los casos y mayor precisión al estimar, probablemente debido a su componente ansioso. Estos últimos no pudieron memorizar los segmentos en la fase uno, objetivándose posiblemente debido a su DA. Los peores resultados se obtuvieron al estimar intervalos cortos de tiempo en ambos grupos, mostrando la p más significativa. De acuerdo con lo establecido por Malapanini et al., en nuestro estudio los pacientes con EP sobre-reprodujeron los tiempos, especialmente los más cortos (3 s).

Conclusión

A través de nuestro estudio pudimos establecer de forma objetiva déficits en la percepción del tiempo entre 2 grupos de pacientes con enfermedades dopaminérgicas, aun sin interrumpir la medicación. Los segmentos más cortos de tiempo lograron ser los más difíciles de reproducir. De acuerdo con nuestra investigación, y en forma conjunta con las reseñas tomadas, podemos implicar a la dopamina como participante en el reloj interno. También que este último sería un sistema y no una estructura aislada, que para poder funcionar correctamente necesita de diversos órganos y neurotransmisores que lo modulen. Como punto positivo, fue de utilidad realizar una batería, no utilizada en la práctica clínica, corta y

sencilla para estimar en forma objetiva la percepción temporal, herramienta que podría ser utilizada como medidor de la eficacia de los fármacos utilizados en su terapéutica. Para esto es necesario el perfeccionamiento de la misma y el respaldo científico por otros investigadores especialistas en la temática. Conociendo en detalle el proceso cognitivo de percepción de tiempo, gracias a la creciente evidencia científica del área, podremos innovar en el tratamiento farmacológico, como también en la rehabilitación de dichos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dvorkin MA, Cardinali D, Iermoli RH. Best & Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14.^a ed. Argentina: Buenos Aires; 2011. p. 553-79.
2. Díaz JL. Cronofenomenología: El tiempo subjetivo y el reloj elástico. *Salud Mental*. 2011;34:379-89.
3. The compleat time experimenter. Michon JA, Michon JA, Jackson JL, editores. *Time, mind and behavior*. Berlín: Springer; 1985. p. 21-52.
4. Jones MR. Time, our lost dimension: Toward a new theory of perception, attention, and memory. *Psychol Rev*. 1976;83:323-35.
5. Allman M. Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain*. 2012;135:656-77.
6. Malapani C. Interval timing in the dopamine-depleted basal ganglia: From empirical data to timing theory. *Functional and neural mechanisms of interval timing*. Florida: CRC Press; 2003.
7. Coull J. Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:3-25.
8. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 59.^a Asamblea General. Seúl, Corea, octubre del 2008.
9. Meck WH. Affinity for the dopamine D2 receptor predicts neuroleptic potency in decreasing the speed of an internal clock. *Pharmacol Biochem Behav*. 1986;25:1185-9.
10. Ganzenmüller S. Duration reproduction with sensory feedback delay: Differential involvement of perception and action time. *Front Hum Neurosci*. 2012, <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2012.00095>.
11. Treisman M, Treisman M. Temporal discrimination and the indifference interval: Implications for a model of the "internal clock". *Psychological Monographs*. 1963;77 [Whole No. 576].
12. Gibbon J, Church R, Meck W. Scalar timing in memory. En: Gibbon J, Allan L, editores. *Timing and time perception*. Nueva York: Annals of the New York Academy of Sciences; 1984. p. 52-77.
13. Zakay D, Block RA. The role of attention in time estimation processes. En: Pastor MA, Artieda J, editores. *Time, internal clocks and movement*. New York: Elsevier Sciences; 1996. p. 143-64.
14. Koch G. Selective deficit of time perception in a patient with right prefrontal cortex lesion. *Neurology*. 2002;59:1658.
15. Harrington D, Haalan K, Hermanowicz N. Temporal processing in the basal ganglia. *Neuropsychology*. 1998;12:3-12.
16. Matell M, Meck W, Nicolelis M. Interval timing and the encoding of signal duration by ensembles of cortical and striatal neurons. *Behav Neurosci*. 2003;117:760-73.
17. Maricq AV, Church RM. The differential effects of haloperidol and methamphetamine on time estimation in the rat. *Psychopharmacology*. 1983;79:10-5.
18. Narbona-García J. Neurobiología del trastorno de la atención e hiperkinesia en el niño. *Rev Neurol*. 1998;28 Supl 2:S160-4.
19. Lotharius J. Pathogenesis of Parkinson's disease: Dopamine, vesicles and alpha synuclein. *Nature*. 2002;3:932-42.
20. Hydn GW, Hern KL, Novey ES. Attention deficit hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol*. 1993;8:339-47.
21. Mataró M, García-Sánchez C. Magnetic resonance imaging measurement of the caudate nucleus in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder and its relationship with neuropsychological and behavioral measures. *Arch Neurol*. 1997;54:963-8.
22. Castellanos FX, Giedd JN. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:607-16.
23. Lou HC, Henriksen L. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol*. 1998;46:48-52.
24. Shaffer D. Desipramine treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder and tic disorder or Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32:354-60.
25. Buetti D, Walsh V. Memory for time distinguishes between perception and action. *Perception*. 2010;39:81-90.
26. Smith JG, Harper DN. The effect of Parkinson's disease on time estimation as a function of stimulus duration range and modality. *Brain Cogn*. 2007;64:130-43.
27. Buhusi CV, Meck WH. Differential effects of methamphetamine and haloperidol on the control of an internal clock. *Behav Neurosci*. 2002;116:291-7.
28. Buhusi CV, Meck WH. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:755-65.
29. Koeppe MJ, Gunn RN. Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature*. 1998;393:266-8.
30. Barkley RA, Koplowitz S, Anderson T, McMurray MB. Sense of time in children with ADHD: Effects of duration, distraction, and stimulant medication. *J Int Neuropsychol Soc*. 1997;3:359-69.