

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

T E S I S:

***RELACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS rs2180619 y rs1535255
DEL GEN CNRI CON LA CAPACIDAD DE INHIBIR
ESTÍMULOS DISTRACTORES DURANTE LA MEMORIA DE
TRABAJO***

Que para obtener el título de licenciada en Psicología

Presenta:

Elsa Ivett Ortega Mora

Directora de tesis:

Dra. Alejandra E. Ruiz Contreras

Revisor de tesis:

Dr. Oscar Próspero García

México, D.F.

Febrero, 2014





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.

Esta tesis se desarrolló en el laboratorio de Neurogenómica Cognitiva, a cargo de la Dra. Alejandra E. Ruiz Contreras, en la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México, con el apoyo económico de DGAPA-UNAM PAPIIT IN217311

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Armando Ortega Guarneros y Elsa Mora Juárez, que con empeño perseverancia y sabiduría me regalaron el mejor ejemplo, mis estudios, su esfuerzo y amor.

Gracias papá por tus extensos consejos y tu gran paciencia.

Gracias mamá por tu fortaleza, tu ingenio, mi mente y cuerpo sanos.

A ambos gracias por las noches de desvelo y estrés contagiado.

A mi hermana Karla Itzel Ortega Mora que por tantos años has sido mis ojos, gracias por ser parte esencial de mi felicidad, por tu apoyo y tu tiempo.

Gracias por todo, los amo

A la Dra. Alejandra E. Ruiz Contreras, por su dedicación y su tiempo. Gracias por ser más que mi directora de tesis, excelente profesora un ejemplo a seguir y una amiga. Gracias por contagiarme tu entusiasmo por la ciencia.

A mi revisor de tesis el Dr. Oscar Próspero García, por la confianza depositada en mí, por sus enseñanzas, por su tiempo, y sobre todo por su paciencia.

A mis sinodales: Dra. Alicia E. Vélez García, Dra. Martha L. Escobar Rodríguez, Dra. Gabriela Orozco Calderón, por su tiempo y sus aportaciones que en gran parte fortalecen el presente trabajo.

A mis compañeros de laboratorio de Neurogenómica Cognitiva: Miguel Barrera, Ulises Caballero, Cintia Rosas, Talía Román, Antonio Franco, Lorena Flores, a todos gracias, porque el trabajo conjunto nos condujo al éxito. Gracias por compartir sus conocimientos, por forjar juntos nuevos aprendizajes, por las risas que dan vida al alma, por su amistad, su apoyo y los festejos que aún nos faltan.

A Juan Pablo Dupinet Candila, que complementas mis días con tus besos y tu amor y compartes mis momentos de estrés y relajación. Gracias por ser participe en este proceso, por tu apoyo incondicional tu interés y tu tiempo. Agradezco tu excelente ortografía.

A mi familia y amigos gracias por su cariño, su compañía y tantos buenos momentos. Porque el trabajo se disfruta más cuando estas rodeado de las personas que te aprecian y a quien sabes le dará gusto tu éxito y tu felicidad. Gracias por los instantes que nos faltan por vivir.

A la universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Psicología. Es para mí un orgullo formar parte de esta institución y siempre buscaré representarla con dignidad y retribuir lo que me ha dado.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	VI
1. RESUMEN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	2
2.1. Atención	2
2.1.1. Capacidad de inhibición de información irrelevante y PREs	11
2.1.2. Diferencias individuales en atención y memoria de trabajo.....	16
2.1.3. Neuroquímica de la atención selectiva en humanos	18
2.2. Memoria de Trabajo	26
2.2.1. Modelo de Baddeley y Hitch	26
2.2.2. Neuroquímica de la MT.....	33
2.3. Sistema Endocannabinoide	35
2.3.1. Endocannabinoides y cannabinoides exógenos.....	36
2.3.2. Receptor CB1.....	37
2.3.3. Cannabinoides y atención	43
2.3.4. Cannabinoides y memoria de trabajo.....	46
2.4. Genes y Polimorfismos	48
2.4.1. Gen CNR1	51
3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	55
4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	55
5 OBJETIVOS	56
6 HIPÓTESIS.....	56
7 MÉTODO:.....	57
7.1. Participantes	57
7.1.1. Criterios de exclusión:.....	57
7.1.2. Criterio de eliminación	58
7.1.3. Diseño experimental	58

7.2. Instrumentos	58
7.3. Estímulos	62
7.3.1. Tarea de control atencional y memoria de trabajo	62
7.4. Materiales y aparatos.....	63
7.5. Análisis Genético	65
7.6. Análisis de Datos	68
8 RESULTADOS	70
8.1. rs2180619	70
8.1.1. Equilibrio de Hardy - Weinberg.....	70
8.1.2. Variables descriptivas y demográficas	71
8.1.3. Memoria de trabajo y Control de la atención.....	72
9 DISCUSIÓN	77
9.1. rs2180619.....	77
9.2. rs1535255	83
9.3. Limitaciones y Sugerencias.....	84
10 CONCLUSIÓN	86
11 REFERENCIAS	87

ABREVIATURAS

A	Adenina
AC	Adenilato ciclasa
ADN	Acido desoxi ribonucleico
ANA	Anandamida
ANOVA	Análisis de varianza
AMPC	Adenosine monophosphate cyclic, Adenosín monofosfato cíclico
BOLD	Blood-oxygen-level dependent, dependiente del nivel de oxigeno en sangre
C	Citocina
Ca	Calcio
CB1	Endocanabinoide 1
CB2	Endocanabinoide 2
CI	coeficiente intelectual
CNR1	Receptor endocanabinoide 1
CPF	Corteza prefrontal
CPFDL	Corteza prefrontal dorso lateral
DA	Dopamina
DAGL	Lipasa-diacil-glicerol
EEM	Error estándar de la media
e. g.	Por ejemplo
FAAH	Hidrolasa de los ácidos grasos aminados
IRMf	Imagen de Resonancia Magnética Funcional
G	Guanina
GABA	Ácido gamma amino butírico
Gi	Proteína G inhibidora
K	Potasio

Kb	kilo base
MAGL	Lipasa-monoacil-glicerol
MAPK	Proteínas quinasas activadas por mitógenos
MT	Memoria de trabajo
NAPE	N-acil-fosfatidil-etanolamida
OLE	Oleamida
P	Probabilidad
PCR	Polymerase Chain Reaction, reacción en cadena de la polimerasa
PET	Positron Emission Tomography, tomografía por emisión de positrones
PKA	Proteína cinasa A
PREs	Potenciales Relacionados a Eventos
rpm	Revoluciones por minuto
s	Segundo
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Single Nucleotide Polymorphism, Polimorfismos de nucleótido único
T	Timina
TR	Tiempos de reacción
V1	Área visual primaria
VTA	Área ventral tectamental
WAIS- III	Wechsler Adult Intelligence Scale- III
2-AG	2 araquidonil-glicerol
Δ^9 -THC	Δ^9 tetrahidrocannabinol
μL	Microlitros
χ^2	Chi-cuadrada

1. RESUMEN

La atención nos permite seleccionar la información relevante del resto de información que nos rodea y que es irrelevante. Las variaciones en la eficiencia de la atención afecta el desempeño de la memoria de trabajo. Las diferencias individuales en el desempeño de ambas funciones pueden ser influenciadas por la variabilidad genética entre individuos asociada a diversos grupos de neurotransmisores y neuromoduladores, incluido el sistema endocannabinoide. Uno de sus receptores, el receptor cannabinoide 1 (CB1) está ampliamente distribuido en las regiones del cerebro implicadas en la atención y memoria. El gen CNR1 codifica para CB1, y polimorfismos de este gen se han asociado a patologías tales como la adicción y esquizofrenia y, más recientemente, también con funciones cognitivas. Dos polimorfismos de nucleótido único (SNPs) se localizan en regiones reguladoras del gen CNR1, rs2180619 (G/A) y rs1535255 (G/T). El alelo G en ambos SNPs se ha relacionado con el abuso de drogas, la impulsividad y la ansiedad. El presente estudio examinó si la eficiencia en una tarea de memoria de trabajo que desafió la capacidad de los sujetos para atender selectivamente un estímulo e inhibir el efecto distractor de lo irrelevante y la carga en memoria de trabajo, están relacionadas con las formas alternativas del SNP rs2180619 y rs1535255 del gen CNR1. Los resultados indican que los homocigotos GG del rs2180619 tuvieron menor rendimiento que los homocigotos AA ante una alta carga de MT y fueron vulnerables a la distracción. No se encontraron resultados significativos para el rs1535255. Los resultados indican que la forma alternativa del rs2180619 se asocia con la capacidad para atender selectivamente e inhibir información, lo que sugiere la participación del sistema endocannabinoide en atención y memoria.

2. ANTECEDENTES

2.1 Atención

El término atención es parte del vocabulario cotidiano. Todos hemos escuchado que debemos “poner atención”, por ejemplo, cuando el profesor explica algo, lo cual significa que nos enfoquemos en seleccionar determinados estímulos con exclusión de otros. Si en el transcurso de la clase nuestro mejor amigo desea contarnos algo que le ocurrió y decidimos escucharlo, mostramos la capacidad de desplazar la concentración de un estímulo a otro. Pero si observamos en el pizarrón algo que nos parece importante podemos dirigir nuevamente la atención a la explicación del profesor y ahora la conversación con el amigo es un distractor para nuestro objetivo, que en ese momento es lo que el profesor escribe.

La atención se entiende como un proceso dinámico que filtra la información relevante de los estímulos que nos distraen, es decir, posee vías de procesamiento muy eficientes en detectar características relevantes del estímulo por medio de las cuales permite el acceso de los estímulos pertinentes y al mismo tiempo excluye la gran cantidad de información que nos rodea y que en ese momento se torna irrelevante; por ello, el foco de atención varía dependiendo de la tarea en curso y de los objetivos del sujeto (Pashler et al., 2001).

Podemos definir a la atención como la capacidad para seleccionar la información relevante y, paralelamente, inhibir información irrelevante (Posner y Fan, 2004; Aston-Jones et al., 1998), pero, ¿cómo sabemos cuál es la información relevante y cual la irrelevante? La información relevante es un estímulo, un atributo del mismo o de varios estímulos que al dirigir nuestra atención a ellos facilitan la ejecución de una tarea (e.g., focalizar nuestra

atención en los gestos y palabras de nuestro jefe al mantener una conversación con él en un salón, rodeados de personas, facilita la comunicación).

La información irrelevante es todo aquello que nos distrae del objetivo y que se debería ignorar (e.g., la televisión encendida cuando estudiamos para un examen).

La información relevante e irrelevante continuamente compite por ser procesada; es decir, que cuando los sistemas sensoriales son activados, ocurre un procesamiento de aspectos físicos del estímulo, como forma, color y movimiento para posteriores operaciones cognitivas; mediante el filtrado, se amplifica la información conductualmente relevante, a costa de otra información irrelevante (Noudoost et al., 2010)

Diversas metodologías de estudios con pacientes con daño cerebral, estudios de neuroimagen funcional y electrofisiología (como el electroencefalograma, EEG) en personas sanas han permitido conocer redes cerebrales encargadas del procesamiento de la atención (Posner & Fan, 2004). Por ejemplo, atender selectivamente a un objetivo evoca determinada actividad cerebral en regiones parietales y prefrontales, que es diferente a orientar la atención hacia un estímulo inesperado que principalmente involucra áreas posteriores y temporales (Noudoost et al., 2010). Distintas áreas del cerebro participan en diferentes aspectos del procesamiento de la atención (Posner & Fan, 2004),

Corbetta & Schulman (2002) propusieron la existencia de dos redes cerebrales para explicar el control de la atención, parcialmente independientes, con un funcionamiento diferente y que están en constante interacción. Las dos redes cerebrales encargadas del procesamiento de la atención revisadas por Corbetta & Schulman son: mecanismo de abajo-arriba (*bottom-up*) y mecanismo de arriba-abajo (*top-down*). Nomenclatura que no se refiere

a estructuras anatómicas, sino al orden de procesamiento de la información, ambos mecanismos se llevan a cabo con participación de la corteza cerebral. El primer mecanismo participa cuando en el ambiente aparecen estímulos relevantes en un contexto estable, mientras que el segundo está dirigido por las expectativas, las metas o el conocimiento previo del sujeto (Baluch & Itti, 2011; Corbetta & Schulman, 2002). Constantemente interactúan ambos procesos atencionales, por ejemplo, en un suceso inesperado o novedoso; como escuchar el sonido de una alarma mientras leemos, el cual es un estímulo que parece importante por lo que lo atendemos de manera involuntaria (mecanismo abajo-arriba) hasta verificar que es o no una prioridad y focalizar la atención hacia donde sea requerida (Sarter et al., 2001; Corbetta, & Schulman, 2002; Fox et al., 2006). Si es irrelevante, entonces continuaremos con la lectura (mecanismo arriba-abajo).

Para que el mecanismo abajo-arriba se lleve a cabo, algunos estudios sugieren que se activan conexiones frontoparietales en regiones ventrales lateralizadas al hemisferio derecho, incluyendo la unión temporo-parietal (o giro temporal superior) y la corteza prefrontal ventral (Corbetta & Schulman, 2002; Fox et al., 2006) (**Figura 1**), mientras que el mecanismo arriba-abajo se sugiere que activa conexiones fronto-parietales en regiones dorsales de manera bilateral, incluyendo la corteza parietal posterior en su región superior y la corteza prefrontal dorsolateral (Shomstein, 2012) en particular la unión del surco frontal superior con el surco precentral (Fox et al., 2006), el surco intraparietal (**Figura 1**, que recibe proyecciones dorsales del área visual primaria (V1) y del área visual secundaria (V2) provenientes de la retina central y se activa al poner atención a un estímulo visual que aparece dentro del campo visual y se activa en menor grado cuando el mismo estímulo aparece fuera del campo visual) y el surco frontal medial izquierdo (Gazzaley & D'Esposito,

2007). Se dice que el mecanismo arriba-abajo depende de la función fronto-parietal en su porción dorsal y el mecanismo abajo-arriba de la función parietal-frontal en su porción más ventral (Sarter *et al.*, 2001).

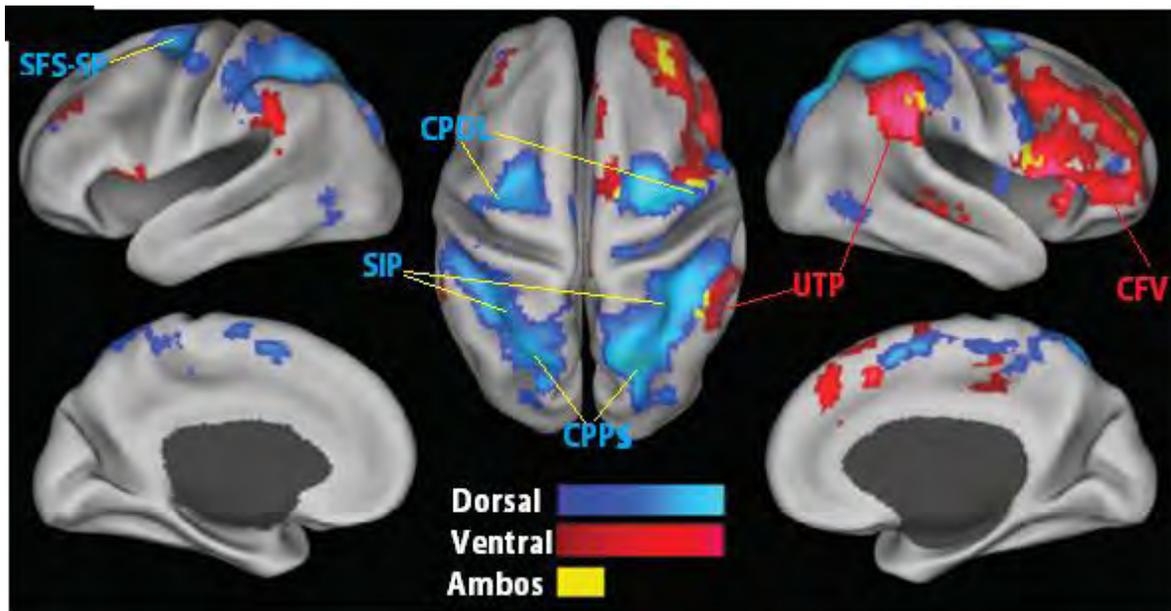


Figura 1 Imagen de Resonancia Magnética Funcional (IRMf) con regiones cerebrales asociadas a mecanismos de atención arriba-abajo (en azul), abajo-arriba (rojo) y con ambos mecanismos (amarillo). Del lado izquierdo de la figura se muestran datos de las superficies lateral y medial del hemisferio izquierdo, en el centro se muestran la superficie dorsal y a la derecha las superficies lateral y medial del hemisferio derecho. Tomado de Fox *et al.*, (2006). Se muestra el sitio aproximado de las regiones asociadas al mecanismo de atención abajo-arriba: unión temporo-parietal (UTP), corteza frontal ventral (CFV). Mecanismo de atención arriba-abajo: corteza parietal posterior superior CPPS, unión del surco frontal superior con el surco precentral (SFS-SP) y surco intraparietal (SIP).

Se ha propuesto a la corteza prefrontal (CPF) como mediadora de la interacción funcional entre ambos mecanismos atencionales (Posner & Fan, 2004; Fox *et al.*, 2006), ya que se encuentra involucrada en la atención arriba-abajo y abajo-arriba (Katsuki y Constantinidis, 2013). Sin embargo, algunos autores han encontrado que la CPF participa principalmente en el mecanismo arriba-abajo (Gazzaley & D'Esposito, 2007; Rossi *et al.*,

2009; Gazzaley, 2010; Theodore et al., 2011). Evidencia proveniente de estudios en monos en donde al perturbar el funcionamiento de la CPF (seccionando el área dorsolateral y ventrolateral) resultó en deterioro de la capacidad de atención selectiva hacia un objetivo visual (situación que requiere de mecanismo arriba-abajo), pero no se afectó la capacidad de reaccionar ante un estímulo sobresaliente (mecanismo abajo-arriba) (Rossi et al., 2009). Un segundo experimento en humanos reveló mayor activación en regiones de la CPF medial e inferior (medida indirectamente a través del consumo de oxígeno hecho por las células cerebrales; valores BOLD por Blood-oxygen-level dependent) registrado por Imágenes de Resonancia Magnética Funcional (IRMf) cuando los participantes seleccionaron un estímulo relevante (mecanismo arriba-abajo) en comparación con orientar la atención a un estímulo sobresaliente (mecanismo abajo-arriba). Tras un análisis de conectividad funcional, se encontró que la CPF, en específico la región del giro frontal medial izquierdo, participa en el mecanismo de modulación de la atención arriba – abajo. Se determinó su participación ya que incrementó la magnitud de su actividad junto con la de proyecciones recíprocas de áreas frontales y de la corteza de asociación visual cuando los participantes debían atender y recordar una escena en una tarea de igualdad a la muestra. Se observó una fuerte correlación positiva entre esas estructuras cuando los sujetos atendieron y una menor correlación positiva cuando debían ignorar la escena en relación a cuando debían mirarla pasivamente (Gazzaley & D'Esposito, 2007). Diversos grupos de investigación han comenzado a estudiar la interacción funcional entre la CPF y otras regiones corticales que se ven comprometidas en el procesamiento de atención visual arriba-abajo (Corbetta y Schulman, 2002; Kastner & Ungerleider, 2000). Lo anterior aporta información de la función de la CPF como modulador en el control de mecanismos arriba-abajo (Gazzaley & D'Esposito, 2007).

Atender a un estímulo es un proceso organizado jerárquicamente que requiere de la representación y reconocimiento del objeto. En la primera etapa del proceso de atención visual, la corteza estriada o área V1 en la corteza occipital es crucial para la identificación de los objetos, pues descompone las imágenes en características simples como color, forma y orientación. Posteriormente, la corteza de asociación o corteza extraestriada que comprende las áreas visuales V2, V3, V3a, V4 y V5 combinan las características y envían la información al lóbulo temporal inferior y a la corteza del lóbulo parietal posterior en donde se reconoce el *qué* y el *dónde* de los objetos respectivamente (Kandel et al., 2013). La corteza del lóbulo temporal inferior de forma bilateral participa ampliamente en el reconocimiento de objetos complejos, como rostros o escenas, y la corteza del lóbulo parietal posterior hace la localización de los objetos en el entorno (Al-Aidroos et al., 2012). Se ha encontrado que en la corteza estriada no ocurre una diferenciación entre estímulos atendidos y no atendidos (Clark y Hillyard, 1996), aunque ha sido recientemente cuestionado por Cohen & Tong (2013), quienes encontraron patrones de actividad recíproca entre el área V1 y V4 al atender selectivamente a un objetivo en comparación con mirarlo pasivamente.

No todos los estímulos visuales del medio pueden ser procesados y representados simultáneamente por la atención visual (Yantis, 2008), para ello la atención selectiva provee un medio para especificar qué debe ser procesado y representado y qué no (Desimone & Duncan, 1995) guiados por nuestros objetivos e intenciones a través de mecanismos de atención arriba-abajo (Al-Aidroos et al., 2012). Estudiar el grado de conectividad funcional entre algunas estructuras cerebrales que participan en el mecanismo de atención arriba-abajo mientras el objetivo es atender, ignorar o mirar pasivamente un estímulo ha hecho posible

identificar las áreas o regiones cerebrales que participan en el mecanismo de modulación de la atención arriba – abajo y que determinan los estímulos que atendemos o que ignoramos (Gazzaley & D'Esposito, 2007; Al-Aidroos et al., 2012)

Para fines de nuestra investigación nos centraremos en el mecanismo guiado por nuestros objetivos e intenciones; es decir, el mecanismo de atención arriba-abajo.

Conocer la actividad eléctrica cerebral en cuestión de milisegundos concomitante a una función cognitiva proporciona indicadores confiables que nos permiten hacer asociaciones e inferencias sobre el procesamiento cerebral que subyace a diferentes procesos como la atención (Hillyard & Anllo-Vento 1998), memoria y aprendizaje (Mäntysalo & Gaillard, 1986; Liu, Guo & Luo, 2010) y capacidad de inhibición: de información irrelevante (Zanto & Gazzaley, 2010)

Para ello, nos valemos del uso de la técnica de Potenciales Relacionados a Eventos (PREs) como la única técnica capaz de proporcionar información sobre el curso temporal en milisegundos de la actividad eléctrica cerebral concomitante al procesamiento asociado a un tipo de estímulos (Woodman, 2010). Los PREs son una técnica electrofisiológica en la que se colocan electrodos sobre el cuero cabelludo o intracorticalmente para registrar los cambios de voltaje de actividad sincrónica de una población neuronal concomitantes al procesamiento de un tipo de estímulos o eventos (Woodman, 2010). Los componentes de los PREs se obtienen promediando los registros divididos en épocas (periodos) tomados a través de un electroencefalograma mientras se presenta repetidamente un mismo estímulo o una misma condición experimental; y se compara con otro estímulo o condición. Los componentes de los PREs o picos de voltaje se nombran de acuerdo a sus características de

polaridad (positiva o negativa), latencia (tiempo en milisegundos desde la presentación del estímulo hasta el punto de máxima amplitud dentro de un rango de latencia concreta) y topografía (Woodman, 2010).

Se han podido identificar diversos componentes eléctricos cerebrales en regiones específicas, correspondientes a las asociadas con el mecanismo de atención visual arriba-abajo que han sido usados como un índice de control cognitivo (monitoreo o capacidad para inhibir información irrelevante). Atender o ignorar un estímulo visual difiere en cuanto al voltaje (microvolts, μV) y latencia (milisegundos, ms) de los componentes eléctricos cerebrales, ver ejemplo en **Figura 2** (Baluch & Itti 2011).

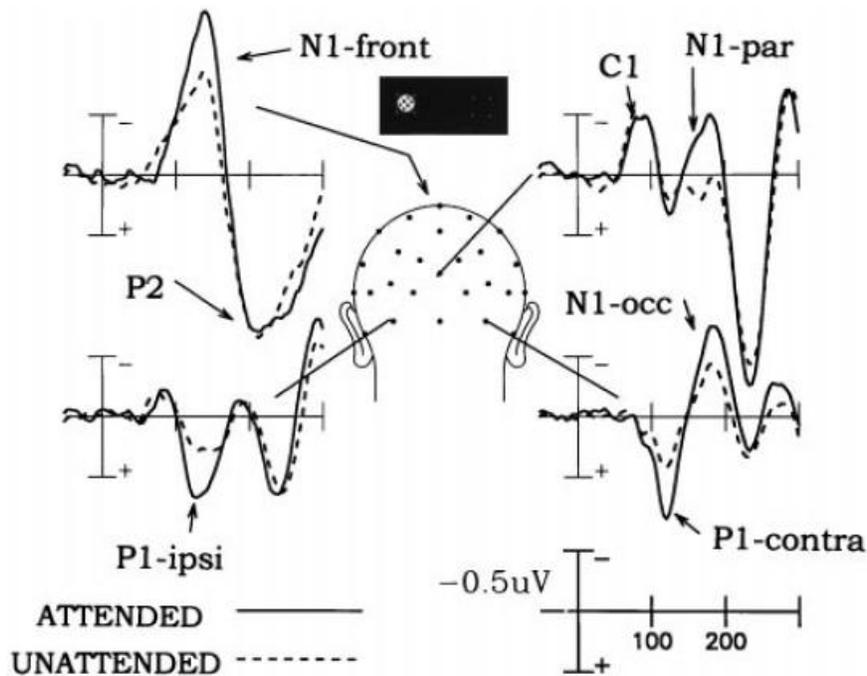


Figura 2 Promedio de la amplitud del registro de PREs de 17 participantes al atender (línea continua) un estímulo visual en el hemicampo izquierdo de la pantalla e ignorar (línea punteada) el hemicampo derecho de la pantalla. Atender a la localización de los estímulos produjo un incremento en la amplitud del componente P100 (80-130 ms) en la región contralateral e ipsilateral occipital del cuero cabelludo, así como en el componente N100 (120-200 ms) en la región frontal (front), parietal (par) y occipital (occ). En contraste en el componente de aparición temprana llamado C1 (50-90 ms), localizado en la corteza visual primaria, no se encontraron diferencias en función de la atención. El eje de las abscisas muestra el tiempo en milisegundos (Tomado de Clark & Hillyard, 1996).

En el área visual primaria se ha observado actividad eléctrica entre los 90 y 120 ms después de la presentación de un estímulo visual (componente P100), a esta identificación temprana de estímulos se le conoce como proceso atencional temprano y ocurre en el área visual que procesa las características de color (V2) u orientación (V4) del objeto. El potencial N170 (entre los 150 ms y los 180 ms después de la presentación de un estímulo visual) se genera en regiones de la corteza occipito-temporal ante el procesamiento de rostros (Sreenivasan, Katz & Jha, 2007), el componente N2 o N200 anterior prominentemente fronto-central (entre los 200 y los 365 ms después de la presentación de un estímulo novedoso) es asociado con la orientación visual y surge al cambiar de objetivo atencional (Folstein & Petten, 2008). La amplitud del componente P300 es sensible a la probabilidad de ocurrencia y relevancia de un estímulo y su latencia refleja el tiempo de evaluación de los estímulos (Polich, 2007), comúnmente la P300 se divide en dos subcomponentes: P3a y P3b (el primero ocurre en la región fronto-central y el segundo, en la región parietal central, entre los 230 y 500 ms después de la aparición de un estímulo novedoso), P3a se ha asociado a la evaluación del estímulo novedoso, orientar la atención al evento significativo y P3b al procesamiento o inhibición del estímulo para mantenerlo o no en la memoria de trabajo (Folstein & Petten, 2008; Polich., 2007).

La actividad eléctrica cerebral varía de acuerdo al tipo de estímulo que se presente, a la regularidad en la presentación y a la intención del sujeto (Woodman, 2010; Folstein & Petten, 2008; Polich., 2007). Diversos estudios que revisaremos a continuación aprovechan la técnica de los PREs para hacer asociaciones e inferencias sobre el procesamiento cerebral que subyace a procesos de atención y como una forma de explicar las diferencias individuales en el desempeño de estas funciones.

2.1.1 Capacidad de inhibición de información irrelevante y PREs

Observar la actividad eléctrica durante la resolución de tareas de atención ha permitido observar diferencias electrofisiológicas entre los individuos ante una misma instrucción y proporciona información sobre cómo funciona el sistema nervioso central (SNC) ante el procesamiento de la información (Vogel & Machizawa, 2004).

Como se mencionó previamente la atención selectiva es la habilidad para focalizar nuestros recursos cognitivos en información que es relevante para nuestros objetivos por lo que interviene en el proceso de mantenimiento de la información en la memoria de trabajo (MT, ver en el apartado 2.2, Gazzaley, 2011)

Estudios electrofisiológicos y conductuales establecen estrecha relación entre el mecanismo de modulación o de control de la atención arriba-abajo y la MT. Ambas funciones, el mecanismo de control atencional arriba-abajo y la MT en forma dinámica y constante dirigen nuestro desempeño cognitivo (Gazzaley, 2011).

Una estrategia para investigar el mecanismo de control atencional arriba-abajo es a través de evaluar el desempeño de las personas al resolver pruebas de MT, se ha encontrado que enfocar la atención en información distractora afecta negativamente la precisión y los tiempos de reacción (TR, intervalo de tiempo en ms que se mide desde la presentación de un estímulo objetivo al momento en que el participante emite su respuesta), deteriorando el desempeño de la MT (Gazzaley & D'Esposito, 2007). Probablemente, el impacto negativo se debe a la interrupción por la información distractora en el proceso activo del mecanismo de control arriba-abajo requerido para mantener información relevante (Clapp & Gazzaley, 2012).

Rutman et al., (2010) realizaron un estudio para evaluar la actividad eléctrica cerebral del mecanismo de modulación arriba-abajo y el desempeño durante la resolución de una tarea de MT. Los participantes eran instruidos a recordar un rostro e ignorar una escena, recordar una escena e ignorar un rostro o mirar pasivamente los estímulos. Los rostros y las escenas aparecían sobrepuestos. Estas instrucciones se separaron en bloques. En cada ensayo se presentaban dos complejos de estímulos (escena sobrepuesta al rostro) y después de un periodo de retraso de 9000 ms, los participantes debían reconocer en el estímulo prueba la presencia o ausencia de uno de los estímulos previos. Simultáneamente, se realizaron mediciones de PREs. Los resultados identificaron a la amplitud del componente P100 como predictor del mantenimiento de la información en la memoria y de la exactitud del reconocimiento subsecuente. En función de la amplitud de P100 en cada participante, este componente se asoció con un incremento o disminución del desempeño en la tarea: mayor amplitud de P100, mejor selección del estímulo relevante; mayor inhibición del irrelevante y mejor eficiencia en MT.

Gazzaley et al. (2005) emplearon registro de PREs y fMRI durante la realización de una tarea de atención y MT que consiste en cuatro condiciones experimentales. En todas se presentaban ensayos conformados por secuencias de cuatro estímulos clave o de codificación, dos rostros y dos escenas, que se presentaban en orden aleatorio. Cada imagen fue presentada durante 800 ms, con un intervalo entre estímulos de 200 ms. Después del cuarto estímulo, había un periodo de retraso de 9000 ms, en que los sujetos mantenían en su memoria la información previamente vista, seguido de un quinto estímulo, el estímulo prueba: un rostro o una escena o una flecha (dependiendo de la condición experimental). La tarea difería en la exigencia demandada en cada condición experimental e informaba a los

participantes que hacer: 1. ignorar rostros recordar escenas, 2. ignorar escenas recordar rostros (para estas dos condiciones, los sujetos debían recordar un tipo de estímulo e ignorar el otro tipo de estímulo, que funge como información irrelevante) 3. atender a escenas y a rostros (atender a ambos tipos de estímulos lo que incrementó la demanda de memoria de trabajo) y 4. observar pasivamente (sin intentar recordar los estímulos o evaluarlos). En las tres primeras condiciones, los sujetos indicaban si el estímulo prueba era uno o no de los estímulos clave. En la cuarta condición, los participantes únicamente respondían al sentido de la flecha, no implicaba proceso de atención o MT. La región parahipocampal (asociada al procesamiento de escenas bilateralmente) tuvo mayor activación al prestar atención a escenas que al ignorarlas, ocurriendo lo mismo en el área fusiforme (área asociada al procesamiento de rostros) del lóbulo derecho cuando los sujetos prestaban atención a rostros que cuando los ignoraban. El análisis de los PREs encontró que la latencia del componente N170 fue menor al recordar rostros que al ignorarlos. En todos los análisis fue significativamente mayor la actividad cerebral y menor la latencia de la N170 al atender que al mirar pasivamente. Dichos análisis revelan que la actividad cerebral puede ser modulada dependiendo de la instrucción que se le dé al sujeto, poner atención a un estímulo es más demandante (reflejado en menor latencia y mayor amplitud del componente) que ignorarlo o que mirarlo pasivamente.

Daffner et al. (2012) aplicaron una batería de pruebas cognitivas (Subescala de lapsos de dígitos hacia atrás, subescala de secuenciación de letras y números del *Wechsler Adult Intelligence Scale-I III* (WAIS-III; que miden mantenimiento y manipulación de la información (ver en el apartado 2.2) y la subescala de codificación de símbolos de dígitos del WAIS-III (que mide atención sostenida) para distinguir a participantes de “alta

capacidad” (por arriba del percentil 67) y de “capacidad promedio” (entre el percentil 33 y 66) con el objetivo de posteriormente examinar las diferencias en los marcadores eléctricos entre ambos grupos de sujetos, mientras realizaban una tarea de atención selectiva que consiste en la presentación serial de conjuntos de 5 letras. La tarea contiene dos condiciones: 1. atender a un conjunto de 5 letras objetivo solo cuando sean del color especificado (rojo o azul) e ignorar el otro color y 2. atender al conjunto de letras objetivo en una serie de color neutral. Los participantes eran instruidos a presionar un botón cuando detectaran el objetivo dependiendo la instrucción del bloque.

Los resultados conductuales mostraron mayor precisión en la ejecución de la tarea de atención en el grupo de alta capacidad que en el grupo de capacidad promedio. El resultado de los PREs se enfocó a los componentes P3a, P3b y N2 anterior (involucrado en detección de conflicto e inhibir una respuesta). La latencia de la amplitud máxima de los componentes P3a y P3b ocurrió con menor latencia en los participantes de alta capacidad que en los de capacidad promedio en la condición de atender comparado con la de ignorar; y también en la condición neutral comparado con la de ignorar. Este resultado se asemeja a lo encontrado por Gazzaley (2010) en donde la latencia del componente N170 es menor en la condición de atender que la de ignorar. Es decir, en ambos estudios la latencia es mayor al ignorar más que en la condición control y más aún que en la de atender, lo que podría significar que ignorar un estímulo requiere más tiempo para su procesamiento.

El componente N2 fue significativamente mayor (más negativo) en el grupo de alta capacidad en la condición de ignorar respecto a las condiciones de atender o neutral. El grupo de capacidad promedio no mostró diferencias de amplitud en el componente. El aumento en la amplitud de la N2 en el grupo de alta capacidad cuando deben procesar el

estímulo irrelevante podría sugerir un mecanismo que les ayuda a evitar respuestas inapropiadas para el objetivo y contribuir a una tasa de precisión más alta (Daffner et al. 2012).

Los estudios previos identifican las áreas o regiones cerebrales que participan en el mecanismo de modulación atencional arriba-abajo, y muestran como la actividad cerebral dirige el desempeño de funciones como atención y MT.

Mayor actividad cerebral, menor latencia y mayor amplitud en la señal eléctrica cerebral ante la presentación de un estímulo que debe ser atendido, comparado con la actividad cerebral al mirar pasivamente el mismo estímulo, se asocia con mejor desempeño en la capacidad de reconocimiento del estímulo relevante (Clapp, Rubens & Gazzaley, 2010; Gazzaley, et al., 2005). Otros estudios han encontrado que en la corteza visual de asociación (relacionada con distinguir y dirigir la atención a un objetivo), ocurren latencias más tempranas en la actividad eléctrica ante la presentación de un estímulo irrelevante comparado con mirar pasivamente al mismo estímulo; conductualmente estos resultados se correlacionan con bajo desempeño en tareas de MT (Clapp et al., 2010). Esta actividad eléctrica temprana al mirar el estímulo irrelevante sugiere una excesiva atención hacia el estímulo distractor. Procesar información que debería ser irrelevante interfiere negativamente en el rendimiento de la memoria de trabajo (Clapp & Gazzaley, 2012). Excesiva atención a la información irrelevante sugiere un déficit en el mecanismo atencional arriba-abajo para suprimir la información distractora (Gazzaley, et al, 2008; Clapp & Gazzaley, 2012).

Los adultos mayores son más vulnerables comparados con adultos jóvenes a manifestar este déficit atencional sugiriendo que colabora en el deterioro cognitivo relacionado con el envejecimiento (Gazzaley, et al, 2008); no obstante la vulnerabilidad a la distracción también ocurre incluso en adultos jóvenes sanos (Clapp et al., 2010; Daffner et al., 2012)

2.1.2 Diferencias individuales en atención y memoria de trabajo.

Al estudiar la capacidad de participantes sanos para atender de forma selectiva a un estímulo e inhibir la información distractora, se ha descubierto a personas que son menos capaces para inhibir la información irrelevante que otras, es decir podemos distinguir a las personas que se distraen más que otras y ver como eso repercute en su MT. (Daffner et al. 2012). Estas diferencias entre individuos sanos fueron investigadas por Vogel y su equipo (2005), quienes sometieron a sus participantes a una tarea de MT visual. Con una fórmula obtuvieron un índice de capacidad de memoria y con base a los resultados separaron a los participantes entre los de alto desempeño y bajo desempeño. Posteriormente, emplearon PREs mientras los participantes resolvían una tarea de control atencional para conocer si existían diferencias electrofisiológicas entre los grupos resultantes (individuos de bajo vs. alto desempeño). La tarea manipuló la demanda en la MT de acuerdo al número de elementos que debían ser recordados y consistió en presentar en la pantalla dos rectángulos rojos con dos rectángulos azules, cuatro rectángulos rojos sin rectángulos azules o dos rectángulos rojos sin rectángulos azules con una diferente orientación cada uno. La instrucción consistió en que los sujetos debían recordar la orientación sólo de los rectángulos rojos, entonces, los rectángulos azules fueron distractores. Presentar cuatro rectángulos rojos sin distractor tiene mayor carga para la MT que presentar dos rectángulos rojos sin distractor

y presentar dos rectángulos rojos con distractor permite medir la capacidad para inhibir información irrelevante.

En los resultados se encontraron diferencias electrofisiológicas entre los grupos (**ver Figura 3**); el grupo de alto desempeño mostró una amplitud en una onda positiva lenta (entre 200 y 600 ms) significativamente mayor cuando los sujetos debían atender a cuatro rectángulos rojos en comparación con atender a dos rectángulos rojos, entre más elementos se deben atender mayor es la amplitud electrofisiológica. Además, cuando se presentaban dos rectángulos rojos con dos azules (estímulos distractores) la amplitud electrofisiológica se comportaba igual que al atender los dos rectángulos rojos sin distractores, indicando que estos participantes atendieron sólo los estímulos relevantes y excluyeron a los distractores eficientemente. En cambio, en los participantes de bajo desempeño no hubo diferencias en la amplitud cuando debían atender cuatro rectángulos rojos que cuando se les presentaban dos rojos y dos rectángulos distractores, indicando que el grupo de baja capacidad procesa igual a los cuatro estímulos objetivo que a dos objetivo y dos distractores, siendo ineficientes al inhibir la información irrelevante y afectando su desempeño en la tarea. Las diferencias individuales en el desempeño en tareas cognitivas son resultado del procesamiento eficiente o deficiente de la información irrelevante que afecta directamente el desempeño en tareas de memoria.

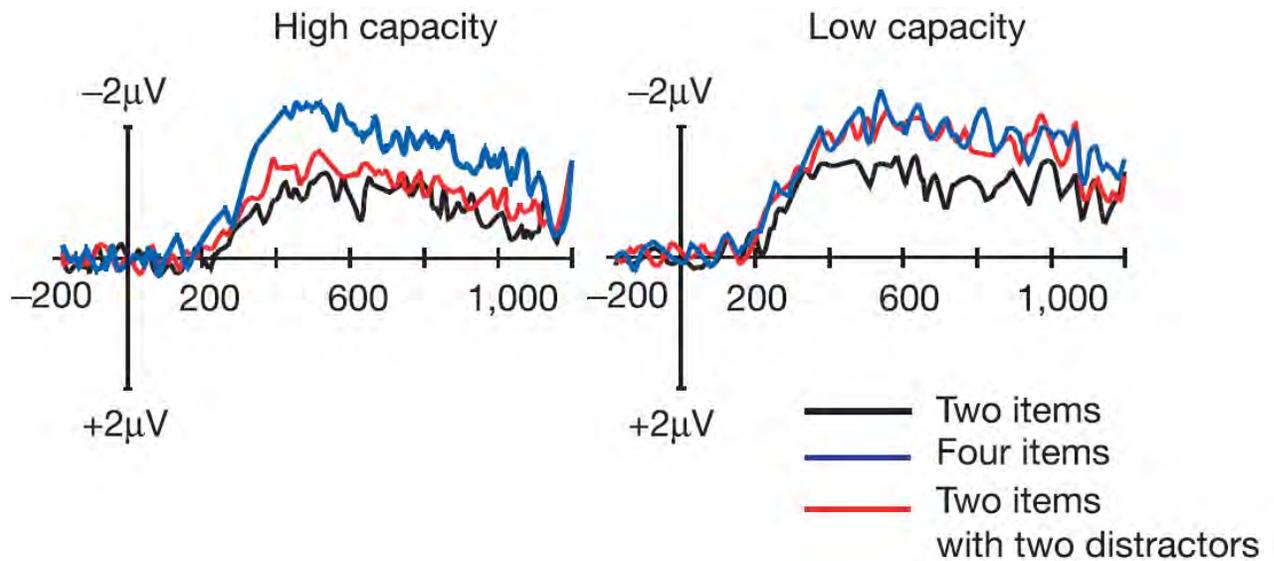


Figura 3. Comparación de las diferencias electrofisiológicas entre los grupos. Diferencias en el promedio de amplitud de la onda en los electrodos lateral occipital y parietal posterior en tres condiciones experimentales (línea negra, dos rectángulos rojos; línea azul, cuatro rectángulos rojos y línea roja, dos rectángulos rojos con dos distractores) (Tomado de Vogel et al., 2005).

La variabilidad en la sincronización de la comunicación neuronal contribuye a explicar las diferencias individuales al procesar eficiente o deficientemente la información irrelevante.

2.1.3 Neuroquímica de la atención selectiva en humanos

La atención selectiva se sustenta de la participación de diversos neurotransmisores que median la comunicación neuronal en diferentes estructuras cerebrales. Estudiar los cambios en la neuroquímica cerebral durante la realización de una tarea de control ejecutivo ha sugerido que el sistema dopaminérgico está ampliamente ligado con las funciones cognitivas incluyendo la capacidad para inhibir información irrelevante. Por ejemplo, pacientes con una desregulación en la neurotransmisión de dopamina (pacientes con trastorno por déficit de

atención e hiperactividad, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson y Esquizofrenia) muestran deterioro en el desempeño en tareas de inhibición ejecutiva (Nigg, 2000).

A continuación, se describirá la participación de diversos sistemas de neurotransmisión en la regulación de la atención.

2.1.3.1 Dopamina

Se ha encontrado evidencia de la participación del sistema dopaminérgico en procesos de atención (Del Campo et al., 2011), incluyendo los procesos de inhibición de información irrelevante (Badgaiyan & Wack, 2011).

El sistema dopaminérgico ha sido ampliamente relacionado con mecanismos de atención debido a que las proyecciones desde los núcleos de síntesis de dopamina (DA) en el mesencéfalo específicamente en el área ventral tegmental (VTA) proyectan a varias estructuras corticales y subcorticales, como a la corteza del cíngulo anterior, amígdala e hipocampo, corteza entorrinal y particularmente gran proporción de esas neuronas dopaminérgicas inervan a la CPF (Kandel et al., 2013) la cual tiene abundante cantidad de receptores a dopamina (Floresco et al., 2006), lo que podría sugerir una función prominente en la regulación de las funciones cognitivas (Noudoost & Moore, 2011).

Experimentos con neuroimagen han reportado un incremento de actividad BOLD en áreas cerebrales inervadas por neuronas dopaminérgicas (en el núcleo caudado, corteza anterior del cíngulo y en el giro frontal medial superior) durante la realización de tareas de atención selectiva (Badgaiyan & Wack 2011). Con el objetivo de proveer evidencia directa de la trayectoria dopaminérgica en la inhibición de información irrelevante, Badgaiyan & Wack (2011) usaron una técnica de imagen molecular dinámica para detectar y mapear la

liberación de dopamina durante el desempeño de un tarea de inhibición ejecutiva. La técnica aprovecha la competencia entre la DA y sus ligandos por la ocupación del receptor. Los participantes recibieron una inyección intravenosa de un ligando al receptor a DA (raclopride). El paradigma que utilizaron, llamado *tarea de flancos*, consiste básicamente en identificar un estímulo objetivo que se presenta rodeado o flanqueado de otros estímulos denominados flancos o distractores a los que hay que ignorar (inhibir). Los sujetos debían mirar en la pantalla series de 7 flechas y responder presionando un botón de su mano derecha o izquierda de acuerdo a la dirección de la flecha central. La manipulación experimental básica en esta tarea es la relación que se establece entre el tipo de respuesta que lleva asociado el estímulo objetivo y la dirección de los estímulos que lo flanquean. En concreto, cuando los flancos llevan asociada la misma dirección que el objetivo (la flecha central), se dice que los flancos son compatibles con el objetivo (condición de congruencia); cuando los flancos llevan una dirección contraria a la del objetivo, se dice que los flancos son incompatibles con el objetivo (condición de incongruencia). El resultado básico en este tipo de situaciones es que los tiempos de reacción son mayores en la condición incongruente que en la congruente y se cometen más errores en las respuestas de los ensayos incongruentes que en los congruentes. Los investigadores midieron las tasas de cambio de desplazamiento del ligando entre la condición congruente e incongruente. Los resultados demostraron incremento en el porcentaje de liberación de dopamina (decremento en la potencial unión del ligando), principalmente en el núcleo caudado dorsal izquierdo, la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) y la corteza del cíngulo anterior durante la condición incongruente en comparación con la congruente. Estas regiones cerebrales han sido previamente relacionadas con la tarea de *los flancos*, específicamente cuando los participantes deben focalizar la atención para resolver el conflicto de la interferencia

(Zurawska et al., 2011). Los resultados proveen evidencia de modulación en la liberación de dopamina en una tarea de atención y de inhibición de estímulos irrelevantes (Badgaiyan & Wack, 2011).

2.1.3.2 Serotonina

También se ha propuesto a la serotonina como un modulador de la atención (Drueke et al., 2009). Administrar a participantes humanos 20 miligramos (mg) de escitalopram (un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina que incrementa la liberación de serotonina en el espacio sináptico) produjo efectos negativos en el desempeño de tareas de atención selectiva (ejecución y tiempos de reacción) en comparación al grupo control, a quienes se les administró un placebo (Wingen et al., 2007). No obstante Drueke et al. (2009) administraron a un grupo de participantes 10 mg de escitalopram en una sesión y siete días después un placebo y en otro grupo el orden se intercambió. En ambas sesiones experimentales midieron el desempeño de la atención con la *tarea de flancos*. Los resultados mostraron diferencias en la ejecución de la tarea (tiempos de reacción) entre el escitalopram y el placebo dependientes del orden de administración. Los participantes que recibieron primero el escitalopram mostraron mayores tiempos de reacción en comparación con placebo. El escitalopram afectó negativamente el desempeño como en el estudio de Wingen et al., 2007) Mientras que los participantes que recibieron escitalopram en segundo lugar mostraron menores tiempos de reacción en comparación con placebo. Existe controversia en los efectos del incremento de serotonina en la atención y la diferencia en las dosis administradas entre ambos estudios dificulta hacer una conclusión. No obstante estos resultados muestran que incrementar los niveles de serotonina puede modificar el desempeño de la atención en comparación con controles (Ogren et al., 2008).

2.1.3.3 Acetilcolina

Se ha demostrado que la acetilcolina es partícipe de los mecanismos neurobiológicos que subyacen a los procesos atencionales (Bailey et al., 2010).

Proyecciones colinérgicas ascendentes originarias de los núcleos basales inervan a la CPF asociada con procesos cognitivos como atención. Se ha demostrado que el deterioro de proyecciones provenientes del cerebro basal anterior y/o decremento en la producción de acetilcolina se ha asociado con la disfunción cognitiva en atención y memoria características de la primer etapa de la enfermedad de Alzheimer (Wallace & Bertrand, 2013) y desregulación en el sistema neuronal del receptor nicotínico a acetilcolina ha sido implicado en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos diagnosticados con la enfermedad, agonistas nicotínicos se usan como tratamiento para mejorar la atención de los pacientes (Bain et al., 20012). Estos hechos clínicos demuestran la participación del sistema colinérgico en procesos de atención. A continuación, revisaremos algunas investigaciones que han estudiado más a detalle esta relación.

La acetilcolina actúa a través de dos tipos de receptores: uno ionotrópico (acoplado a un canal iónico que actúa en rangos de milisegundos) llamados receptores nicotínicos y el otro tipo es metabotrópico (acoplado a una proteína G que activa a sistemas de segunda mensajería y que actúan en rangos de segundos) llamados receptores muscarínicos. Un agonista exógeno a los receptores nicotínicos es la nicotina (el principal componente de la planta de tabaco) y un agonista a los receptores muscarínicos es la muscarina (principal componente de la planta *amanita muscaria*). Alteración en ambos tipos de receptores se ha asociado con deterioro o mejoría en procesos atencionales (Wallace & Bertrand, 2013). Por

ejemplo, administrar dosis bajas de nicotina mejora la concentración en humanos no adictos al tabaco (Wallace & Bertrand, 2013; Lawrence et al 2002).

En roedores, se ha encontrado que la expresión del receptor nicotínico subunidad $\alpha 5$ en el SNC es necesaria en el funcionamiento normal de la atención (Bailey et al., 2010). La tarea que se utilizó para medir el desempeño atencional consistió en presentar brevemente un estímulo luminoso al azar en una de cinco diferentes localizaciones, la duración en la presentación de los estímulos fue variada (1, 0.5, 0.25 y 0.125 s) y con ello también la demanda de los recursos atencionales (el estímulo luminoso con menor tiempo de presentación requiere mayor demanda atencional; 0.125 s). Se comparó el desempeño entre roedores *silvestres* y roedores *knock-out* (genéticamente modificados para no sintetizar una proteína, en este caso el receptor nicotínico subunidad alfa 5; $\alpha 5$), los resultados mostraron que los roedores silvestres tuvieron significativamente un mayor porcentaje de respuestas correctas que los *knock-out* en la condición de mayor complejidad (Bailey et al., 2010). Los resultados comprometen a la subunidad $\alpha 5$ del receptor nicotínico y, en general, a la acetilcolina en procesos neurobiológicos que subyacen a la atención.

En humanos, Lawrence et al (2002) investigaron el efecto de la nicotina en la actividad cerebral asociada a procesos de atención. Dividieron a sus participantes en dos grupos; con parche de nicotina o placebo. Posteriormente, los participantes desempeñaron una tarea de atención. La tarea consistió en presentar en la pantalla una serie de números, cada dígito de manera individual, 100 dígitos por minuto con intervalos de 30 s de descanso entre cada serie. Los participantes debían presionar un botón cuando observaran tres números nones o tres números pares consecutivos e. g. 7, 3, 5 y 2, 6, 4. Los resultados mostraron que el grupo tratado con el parche de nicotina (21mg) tuvo mayor cantidad de respuestas correctas en la

tarea de atención en comparación con el grupo que recibió el placebo. El porcentaje de cambio en la actividad BOLD fue significativamente mayor bilateralmente en la corteza parietal y occipital, el tálamo y el núcleo caudado en el grupo que recibió nicotina. La corteza parietal, tálamo y núcleo caudado son áreas asociadas a procesos de atención (Corbetta et al., 2002). Los resultados sugieren que la nicotina facilita la atención, debido al incremento en la activación de los receptores colinérgicos (Lawrence et al., 2002).

2.1.3.4 Noradrenalina

Las neuronas noradrenérgicas en el SNC provienen de dos pequeños grupos de neuronas que se ubican en el piso de cuarto ventrículo, en el tallo cerebral, llamados *locus coeruleus*, cuyos axones inervan a toda la corteza cerebral, al núcleo magnocelular hipotálamico y al hipocampo, al bulbo olfatorio y al cerebelo (Bloom, 2004). Las vías noradrenérgicas regulan numerosas funciones en el SNC, entre las que se encuentra la atención (Aston-Jones et al., 1998).

Las neuronas ascendentes del *locus coeruleus* aumentan su actividad en presencia de diferentes estímulos sensoriales, de manera que el grado de excitación de estas neuronas es proporcional a la relevancia del estímulo. Aston-Jones et al. (1998) registraron la actividad eléctrica de las neuronas del *locus coeruleus* en monos mientras desempeñaban una tarea de atención visual. Esta tarea requirió que los animales miraran un punto de fijación central en la pantalla y presionaran una palanca después de la presentación de una señal objetivo. Un buen desempeño en la tarea, se relacionó con una respuesta neuronal fásica selectiva al estímulo objetivo y respuesta tónica al estímulo irrelevante (no objetivo). Al invertir los estímulos, es decir, el estímulo al que los monos ahora debían responder previamente era no objetivo y el estímulo irrelevantes antes fue el objetivo, también se observó actividad fásica

únicamente ante el nuevo estímulo objetivo, confirmando que la actividad era dirigida por la atención al estímulo relevante. Bajo desempeño en la tarea se relacionó con respuesta neuronal tónica ante el estímulo objetivo. Este experimento manifiesta que existe relación entre los patrones de disparo en las neuronas que conforman el *locus coeruleus* y la modulación de la atención.

Actividad noradrenérgica excesiva puede tener efectos adversos sobre la atención, Wang et al. (2013) midieron el nivel basal de noradrenalina para observar su relación con las diferencias en el desempeño cognitivo; compararon la concentración de noradrenalina en el líquido céfalo-raquídeo con el desempeño en la tarea de *interferencia palabra-color* de Stroop (1935), en participantes con un estado mental y cognitivo saludable. El pobre desempeño en la tarea se asoció con altos niveles de norepinefrina (Wang et al., 2013). Este desbalance del sistema noradrenérgico, particularmente una excesiva liberación del neurotransmisor se ha relacionado con la dificultad atencional que ocurre en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Russell, 2002). Existe evidencia en modelos de trastorno por déficit de atención en roedores que sugiere que disminución del autoreceptor a noradrenalina α 2 deteriora la inhibición en la liberación de noradrenalina causando hiperactividad noradrenérgica en la CPF y, consecuentemente, deterioro en la atención (Russell, 2002).

Estos cuatro sistemas de neurotransmisión entre otros, en conjunto median el funcionamiento saludable de la atención. La desregulación en cualquiera de estos sistemas neuroquímicos producto de fármacos exógenos, o alteraciones en el sistema endógeno; e incluso diferencias individuales en el funcionamiento basal entre personas sanas parece ser suficiente para que se modifique el desempeño de la atención.

2.2. Memoria de Trabajo

La mayoría de los estudios evalúan la capacidad de selección e inhibición de la atención a través del desempeño en tareas de memoria de trabajo. A continuación revisaremos cómo es que dicha relación se ha establecido.

En la actualidad, la clasificación de los sistemas de memoria humana depende de la clase de información que se almacena (Baddeley, 2011). El concepto de memoria de trabajo (MT) fue propuesto por Baddeley y Hitch (1974) como una forma de explicar más detalladamente aspectos de la memoria a corto plazo.

2.2.1 Modelo de Baddeley y Hitch

La MT es un sistema de capacidad limitada que se encarga de mantener, manipular y actualizar -temporalmente- la información necesaria para la ejecución exitosa de nuestros objetivos (Baddeley y Hitch, 1974; Baddeley, 2003). Es requerida por un conjunto de otras funciones cognitivas como la toma de decisiones, el lenguaje o el razonamiento (Baddeley, 2012).

Podemos medir a la MT con tareas experimentales que nos permiten evaluar al mantenimiento, manipulación y actualización -temporal- de la información e.g. Tareas mantenimiento en las que se presenta: un estímulo-clave, un periodo de retraso y un estímulo-prueba. El sujeto debe indicar sí el estímulo prueba formó parte de los estímulos clave (Sternberg, 2011), esto es, una tarea de igualación a la muestra. De hecho, la tarea de MT que se utilizó para esta tesis es una tarea que evalúa el mantenimiento de la información, debido a que demanda a los sujetos el almacenamiento de los estímulos clave por un tiempo determinado (9000 ms) para su posterior reconocimiento comparado con el estímulo prueba.

Una tarea de manipulación es por ejemplo la tarea de *backward digit-span task*, la cual consiste en presentar series de dígitos que el participante debe almacenar y posteriormente manipular indicando el orden inverso de la serie e.g., si se presentó 1,9,5 el sujeto debería indicar 5,9,1. Actualización de la información la podemos medir con las Tareas *de n-back* en las que los sujetos deben ir comparando una serie de estímulos consecutivos con los estímulos presentados n ensayos atrás (Sternberg, 2011). Esta tarea es usada como medida de memoria de trabajo porque se requiere por un lado el almacenamiento de los estímulos presentados y, por otro, demanda al sujeto una constante actualización de información por la presentación de nuevos estímulos; y el olvido de aquéllos que ya no son requeridos para la comparación actual (Jonides et al., 1997).

El modelo de Baddeley y Hitch en su versión actualizada (Baddeley, 2012) sugiere que la memoria de trabajo puede ser dividida en el procesamiento y almacén de la información, dividiendo su modelo en tres componentes de almacenamiento: el lazo fonológico, la agenda viso-espacial y el búfer episódico; además de un sistema de comando: el ejecutivo central (**ver Figura 4**). Los tres primeros componentes están relacionados con el almacén y el último, con el procesamiento de la información. El ejecutivo central es responsable de coordinar a los sistemas subordinados, de ofrecer la conexión entre éstos y la memoria a largo plazo, y de la selección y planeación de estrategias. Asimismo, este sistema controla la atención, permitiendo la entrada de información relevante y rechazando a la irrelevante (Baddeley, 2003; Baddeley et al., 2011).

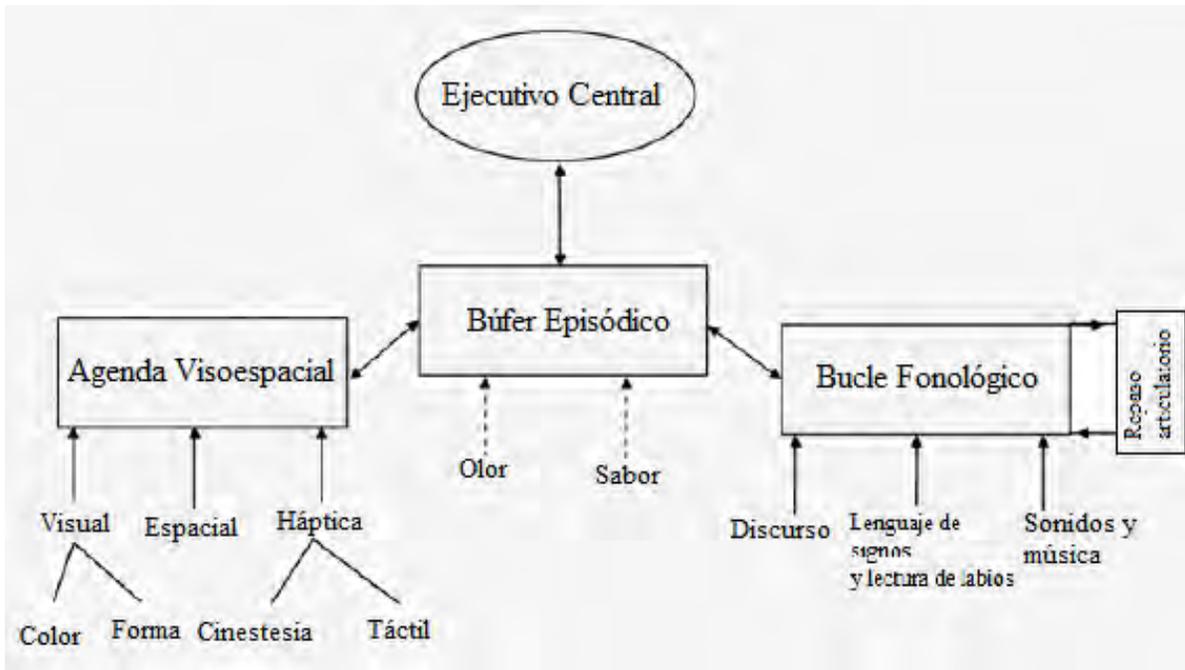


Figura 4. Modelo actual de memoria de trabajo. Los rectángulos grandes representan los subsistemas: Agenda Visoespacial, Bucle (Lazo) Fonológico y Búfer Episódico; mientras que el rectángulo pequeño representa el “repaso articulatorio” parte del Lazo Fonológico. Las flechas señalan los diferentes tipos de información que se está integrando a cada subsistema; se introduce el término “Háptica” y se ejemplifica a lo que se refiere. Se observa además, cómo la información de la Agenda Visoespacial y del Búcle Fonológico, tienen una conexión recíproca con el Búfer Episódico. Además, se observa que el Ejecutivo Central (en la parte más alta y en un óvalo), conecta directa y recíprocamente con el Búfer Episódico. Se representa, así, un modelo jerárquico: en la parte más baja la entrada de información sensorial, en la parte media la integración de la información sensorial recibida y en la parte más alta la modulación, control de subsistemas (Modificado de Baddeley et al., 2011).

El lazo fonológico es un almacén de información auditiva, conectado a un proceso de repetición subvocal que permite mantener la información en la memoria durante un breve lapso de tiempo. Cuando se codifica la información verbal presentada auditivamente o visualmente, la información se transforma a un código basado en el sonido o código “auditivo-fonológico”, es decir, ocurre la repetición interna (Baddeley, 2003). Por ejemplo, cuando nos topamos con un amigo en la calle y nos comparte su teléfono pero no tenemos donde anotararlo, recurrimos a la repetición articulada, en donde pronunciamos los dígitos

internamente en repetidas ocasiones para evitar o retrasar el olvido hasta poder escribirlo en un papel.

De manera experimental, el lazo fonológico se ha probado con tareas que requieren la repetición inmediata de pequeños conjuntos de letras, palabras o dígitos. Para su estudio se deben contemplar diversas variables como: las palabras con significado son más sencillas de recordar que conjuntos de palabras sin sentido, letras con sonido fonológicamente similar e.g. B, V, G, T, P, C son más difíciles de recordar que los conjuntos de letras con sonido fonológicamente diferentes tal como W, X, K, Y (Baddeley, 2003).

Kim, Mattheus & Park (2010) identificaron las regiones cerebrales asociadas con el mantenimiento fonológico, usaron el paradigma de reconocimiento retrasado en una tarea de memoria de trabajo verbal al mismo tiempo que midieron la actividad BOLD. La tarea consistió en la presentación serial de conjuntos de tres palabras sin sentido, un periodo de espera de 6000 ms y una palabra de prueba. Los participantes debían decidir si la palabra de prueba pertenecía o no a las tres palabras previamente mostradas. Los resultados mostraron patrones de actividad bilateral en el giro frontal medial, frontal superior izquierdo y en el giro precentral durante el periodo de mantenimiento de la información de los ensayos correctamente contestados, comparado con la actividad cerebral de los ensayos erróneamente contestados. Estos hallazgos sugieren amplias redes de regiones frontales y parietales que subyacen al mantenimiento de la MT verbal.

La agenda visoespacial está relacionada con la retención y manipulación inmediata de la información de tipo visual y espacial (Baddeley, 2003). Al igual que la memoria verbal, la memoria visoespacial tiene una capacidad limitada de aproximadamente tres o cuatro

objetos y es vulnerable a las interferencias. De manera conductual, se ha medido este componente de memoria mediante dos pruebas; una de ellas es la prueba de bloques de Corsi (Corsi, 1972), en la cual el experimentador señala una secuencia espacial de cubos ubicados en un plano con diferente patrón visual, el sujeto debe repetir la secuencia en el mismo orden. La longitud de la secuencia incrementa hasta que el sujeto falla. Mientras esta prueba requiere de más elementos de retención espacial, la otra prueba altamente empleada es la “de lapsos de patrón visual” (Sala et al., 1997), que no se desarrolla en un contexto tridimensional, así que es más visual que espacial. En esta segunda prueba, se presenta al sujeto una serie de matrices de las cuales la mitad de las celdas están rellenas. El patrón es removido y al sujeto se le pide llenar las celdas en una hoja de respuesta. La cantidad de celdas aumenta hasta que el sujeto falla. Los resultados han mostrado que no hay diferencias en la longitud de las secuencias recordadas por los participantes en ambas tareas y que por lo general se alcanza a recordar entre 5 y 6 estímulos de la secuencia (Baddeley, 2003). Ambas tareas comparten componentes tanto visuales como espacio-secuenciales; sin embargo, una característica puede resaltar más que la otra y, por lo tanto, estos elementos del componente visoespacial de la memoria de trabajo pueden medirse por separado (Sala et al., 1997).

Estudios de neuroimagen con humanos han mostrado dominios cerebrales separados para el mantenimiento en la MT de información espacial y de información visual; las regiones de la corteza prefrontal en su región más dorsal inferior y superior y el surco frontal superior (Courtney et al. 1996); la corteza parietal posterior izquierda, la corteza parietal inferior derecha (Koenigsberg et al., 2005) exhiben un incremento en la magnitud de su actividad en tareas de MT espacial mientras que las regiones ventrales de la corteza prefrontal se han visto más activas durante tareas de MT visual (Courtney et al. 1996).

El búfer episódico se sugiere (aunque aún no ha sido demostrado experimentalmente) como un almacén de información autobiográfica y de capacidad limitada, integra la información procedente del lazo fonológico y de la agenda visoespacial con la memoria a largo plazo, para mantener episodios a lo largo del espacio y del tiempo (Baddeley et al., 2011) e.g. recordar una clase de idiomas en la que se debe integrar información visoespacial como dibujos y colores con información fonológica relacionada con leer y escribir. De esta manera, permite formar una representación del ambiente y nuevas representaciones cognitivas que faciliten la solución de problemas (Baddeley et al., 2011).

Finalmente, el componente que coordina la interacción de los otros subsistemas es el ejecutivo central. Es un sistema de control atencional y conductual, que coordina la información de los diferentes subsistemas: enfocando la atención a situaciones desconocidas, dividiendo la atención o bien priorizando la estimulación sensorial de algún subsistema sobre los otros de acuerdo a la demanda ambiental (Baddeley et al., 2011). La atención selectiva, la cual permite la entrada de información relevante y rechaza a la irrelevante es parte del ejecutivo central (Baddeley, 2003), ambos, el ejecutivo central y la atención determinan la codificación y mantenimiento de la información en la memoria de trabajo (Chun, 2011). Por ello, se ha establecido una estrecha relación entre el procesamiento de ambos sistemas funcionales (Chun, 2011).

El ejecutivo central en relación al mantenimiento de la información ha sido explorado de manera experimental mediante diversos paradigmas. Uno de los más destacados paradigmas que permite evaluar el periodo de mantenimiento de la información en la memoria de trabajo es la tarea de Sternberg (*Sternberg Item-Recognition Paradigm*; SRIP, por sus siglas en inglés; Sternberg, 1966). Esta tarea consiste en presentar en cada ensayo

una secuencia de estímulos clave durante un breve tiempo seguida de un estímulo-prueba. La tarea del sujeto consiste en informar si el estímulo-prueba formó o no parte de la serie de estímulos clave. Se pueden tener diferentes niveles de dificultad de acuerdo al número de estímulos clave. Se pueden tener diferentes niveles de dificultad de acuerdo al número de estímulos que se deben memorizar (Bossong et al., 2012). Las variables que se consideran para medir la ejecución en la tarea consisten en la precisión (media del porcentaje de los estímulos identificados correctamente y el rechazo correcto de los no objetivos) y el tiempo de reacción. Esta tarea de MT es sensible al mantenimiento de la información.

El sustento neurofisiológico del ejecutivo central, al permitir la entrada de información relevante y rechazar a la irrelevante, se ha evidenciado a través de técnicas de neuroimagen que evalúan la actividad cerebral en el periodo de codificación y mantenimiento de la información durante la resolución de tareas de MT. Se ha mostrado que diversas regiones frontoparietales incrementan su actividad; el giro frontal superior bilateral, el giro frontal inferior y el lóbulo parietal inferior (Schmidt et al., 2009); el giro frontal medio, el tálamo, el hipocampo y el surco intraparietal (corteza parietal dorsal; Harms et al., 2013; Miller y Cohen 2001; Schmidt et al., 2009).

Pacientes con daño en la corteza prefrontal dorsolateral son incapaces de mantener un plan que previamente estaban dispuestos a llevar a cabo, indicando que esta región cerebral está relacionada con el mantenimiento de información en la MT requerida para la conducta dirigida por objetivo (Carlson, 2006).

Los componentes que conforman al modelo de MT de Baddeley (2003) aún requieren de investigación que nos permita definirlos operacionalmente. Sin embargo, es el modelo que actualmente nos permite definir conceptualmente a la MT como un mecanismo de

procesamiento, almacenamiento y actualización de diferentes tipos de información determinados por los objetivos del sujeto y mecanismos de selección e inhibición de información (atención).

2.2.2 Neuroquímica de la MT

La MT es mediada por un sistema neuronal ampliamente distribuido en el cerebro humano (Baddeley, 2003). Sistemas neuroquímicos que involucran a la dopamina, noradrenalina, acetilcolina y serotonina participan en los diferentes procesos de la MT (Ellis & Natham 2001).

2.2.2.1 Dopamina

Similar a como ocurre en la atención, el sistema neuroquímico más estudiado en la MT es el dopaminérgico,

Se ha sugerido que los niveles de dopamina parecen modular el desempeño de la memoria (Cools & D'Esposito, 2011). Administrar una pequeña dosis de 1.25 mg/kg de bromocriptina (un agonista específico al receptor a dopamina D2) en humanos sanos facilitó el desempeño de la memoria de trabajo espacial (Luciana & Collins 1997). Pero administrar una dosis mayor del mismo agonista (2.5 mg/kg) no facilitó el desempeño en la misma tarea de memoria (Luciana & Collins, 1997). La concentración de dopamina parece modificar la eficiencia de la memoria, el efecto es dependiente de la dosis, funciona como una U invertida (Cools & D'Esposito 2011); excesiva estimulación del receptor a dopamina tipo 2 (D2) produce un detrimento en el funcionamiento de la MT (Ellis & Natham 2001), por lo

que se requiriere una concentración basal óptima para un desempeño eficiente (Cools & D'Esposito. 2011).

2.2.2.2 Noradrenalina

Mehta et al. (2000) midieron el efecto en la memoria después de la administración (vía oral) de metilfenidato, una droga estimulante que incrementa la concentración sináptica de dopamina y noradrenalina a través de bloquear su recaptura. Los resultados mostraron que los participantes mejoraron su desempeño en la tarea de MT después de la administración del fármaco en comparación con su desempeño basal. Este experimento demuestra beneficios al incrementar las monoaminas en el espacio sináptico a causa del metilfenidato, sin embargo, los efectos no son específicos a causa del incremento de noradrenalina. No obstante, también se ha encontrado que un agonista (clonidina) al adrenoceptor alfa-2 que bloquea la neurotransmisión noradrenérgica y produce decremento en la liberación de noradrenalina en humanos sanos deteriora el desempeño en la memoria espacial (Coull et al., 1995). Los autores reportaron un efecto dependiente de la dosis, 2.5mg/kg produjo mayor déficit en el desempeño que 1.5 mg/kg. En estudios más recientes con ratas y monos, también se propone al sistema noradrenérgico como modulador de la MT (Ramos et al., 2008; Franowicz & Arnsten, 2002).

2.2.2.3 Acetilcolina

Evidencia de participación colinérgica en la MT deriva del uso de antagonistas selectivos a los receptores colinérgicos, particularmente para los receptores muscarínicos. Mintzer & Griffiths (2007) reportaron que la administración oral de anticolinérgicos produce deterioro en el desempeño de la MT visual, específicamente en el proceso de mantenimiento y manipulación. Mewaldt & Ghoneim (1979), usando una tarea de memoria numérica y una

tarea de memoria espacial, encontraron bajo desempeño en los participantes experimentales a quienes administraron escopolamina (antagonista colinérgico específico a receptores muscarínicos) en comparación con el desempeño de los controles. Rammsayer et al. (2000) evaluaron también el efecto farmacológico inducido por la administración de escopolamina en una tarea de MT, el grupo experimental tuvo menor desempeño que el control. Los datos sugieren que al bloquear receptores muscarínicos y producir decremento en la función colinérgica, se perjudica el desempeño en tareas de MT.

Como se puede apreciar diversos sistemas neuroquímicos subyacen a la actividad cerebral que guía el funcionamiento de la memoria y de la atención. Un sistema que recientemente se considera como participe en estas funciones es el sistema endocannabinoide, que se describirá más ampliamente a continuación.

2.3. Sistema Endocannabinoide

El sistema endocannabinoide está integrado por diversos ligandos endógenos o endocannabinoides, enzimas que los sintetizan y degradan y por sus receptores. Este sistema participa en muchos procesos neurobiológicos, como el sueño (Rueda-Orozco et al., 2010, Herrera-Solís et al., 2010), la ingestión de alimento (Soria-Gómez et al., 2007) y conducta sexual (Martínez-González et al., 2004), la memoria (Rueda-Orozco et al., 2008, Ruiz-Contreras et al., 2013), el aprendizaje (Pedroza-Llinás et al., 2013, Ruiz-Contreras et al., 2011), y en respuestas sensoriales autónomas y neuroendócrinas (Onaivi et al., 2002).

2.3.1. Endocannabinoides y cannabinoides exógenos

Los endocannabinoides son ácidos grasos que se sintetizan “a demanda” por la acción enzimática en la membrana plasmática celular (Di Marzo & Deutsch, 1998). Por su naturaleza lipídica pueden traspasar fácilmente las membranas celulares (Howlett et al., 2002) y, por lo tanto, no se almacenan en vesículas sinápticas (Edwards et al., 2008). Los endocannabinoides ejercen su efecto cuando se unen a su receptor (ver más adelante).

En 1992 se descubrió y caracterizó el primer endocannabinoide: la Anandamida (arquidonil-etanolamida; ANA) por Devane et al. (1992); y en 1995, el 2-araquidonoil glicerol (2-AG) por Mechoulam et al., (1995); y la oleamida (9-octadecenamida, OLE) fue también caracterizada en 1995 por Cravatt et al. (1995). En la **Tabla 1** se describen las enzimas que se encargan de la síntesis y degradación de estos endocannabinoides.

Tabla 1. Enzimas que se encargan de la síntesis y degradación de los endocannabinoides ANA (arquidonil-etanolamida), OLE (9,10-octadecenoamida) y 2AG (2-araquidonoil glicerol).

Endocannabinoide	Síntesis	Degradación
ANA o anandamida	N-acil-fosfatidil-etanolamida (NAPE)	Hidrolasa de los ácidos grasos aminados (FAAH)
OLE u oleamida	N-acil-fosfatidil-etanolamida (NAPE)	Hidrolasa de los ácidos grasos aminados (FAAH)
2AG	Lipasa-diacil-glicerol (DAGL)	Lipasa-monoacil-glicerol (MAGL)

Existen cannabinoides exógenos, tal como el Δ^9 tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), principal componente psicoactivo de la *Cannabis sativa* (marihuana), que tiene propiedades similares a los endocannabinoides y se pega a los mismos receptores (Di Marzo, Bifulco, & De Petrocellis, 2004). Una vez que se conoció la estructura de uno de los receptores a

cannabinoides, se empezaron a diseñar una serie de cannabinoides sintéticos agonistas como el WIN 55,212-2; y antagonistas como el Rimonabant y Surinabant, entre otros, que sirvieron para conocer mejor las funciones que desempeñan los cannabinoides (Onaivi et al., 2002).

2.3.2. Receptor CB1

El efecto de los endocannabinoides se ejerce a través de los receptores a cannabinoides. Hasta la fecha, se han identificado dos tipos de receptores a cannabinoides: el receptor a cannabinoides 1 (CB1) y el receptor a cannabinoides 2 (CB2). Ambos receptores son de tipo metabotrópico, acoplados a una proteína G inhibidora (Gi; Devane et al., 1988). Dichos receptores tienen una distribución diferencial (Devane et al., 1992). El receptor CB1 está predominantemente expresado en el SNC, aunque también se encuentra, pero en menor medida, en la periferia; por ejemplo, en el sistema gastrointestinal y en la vejiga (Mackie, 2005); mientras que periféricamente en el sistema inmune, células macrófagas y linfocitos predomina el CB2 (Munro et al., 1993). En el SNC el receptor CB1 muestra una distribución anatómica amplia y está presente en mayores densidades que la mayoría que otros receptores metabotrópicos (De Jesus et al., 2006). Justo por esta amplia distribución, el CB1 es de interés para esta tesis, por lo que a continuación sólo se abordará información asociada a este receptor.

El receptor CB1 se expresa preferentemente de manera presináptica (Pertwee, 1997; Mackie, 2005) en neuronas glutamatérgicas (Katona et al., 2006), GABAérgicas y opioidérgicas (Onaivi et al., 2002). En el momento que los cannabinoides endógenos y exógenos activan al receptor CB1, ocurre una inhibición de la adenilato ciclasa (AC) que impide la conversión del ATP a AMP cíclico (AMPc) y, consecuentemente, disminuye su

producción. Esta disminución en el AMPc impide la activación de la proteína cinasa A (PKA), se bloquean los canales de Ca^{++} y se abren los de K^+ (**Figura 5**). Esto provoca la disminución de la liberación de diversos neurotransmisores, como del ácido gamma amino butírico (abreviado como GABA por sus siglas en inglés [Deshpande et al., 2011]), glutamato (Pistis et al., 2002), acetilcolina (Degroot et al., 2006), dopamina (El Khoury et al., 2012; Fernandez-Ruiz et al., 2010) y serotonina (Balázs et al., 2008). La principal función fisiológica del sistema endocannabinoide es la de reducir la liberación de neurotransmisor en diversos tipos de sinapsis en el cerebro (como GABA y glutamato, Onaivi et al., 2002), desempeñando así una función de neuromodulación (Freund et al., 2003). Por lo tanto, el sistema endocannabinoide tiene una función protectora al evitar un desequilibrio de la actividad neuronal que repercuta en el comportamiento (Häring et al., 2011), a causa de un exceso de excitación o inhibición (Fernández-Ruiz et al., 2010).

El receptor CB1 está ampliamente distribuido en el SNC (Burns et al., 2007, ver **figura 6**), por ejemplo, en el sistema límbico (áreas relacionadas con las emociones; Solinas et al., 2008), en los núcleos de la base (asociados con el control motor y aprendizaje de procedimiento; De Jesus et al., 2006); en el hipocampo (área involucrada con memoria; Tsou et al., 1998, Caballero & Tseng, 2012), en la corteza prefrontal (asociado con la función cognitiva, incluyendo memoria de trabajo, organización temporal del comportamiento y adaptación de las estrategias de comportamiento), en el cerebelo (asociado con la coordinación motriz; Solinas et al., 2008), en la médula espinal y en la sustancia gris periacueductal (asociadas con la modulación del dolor; Grotenhermen, 2006).

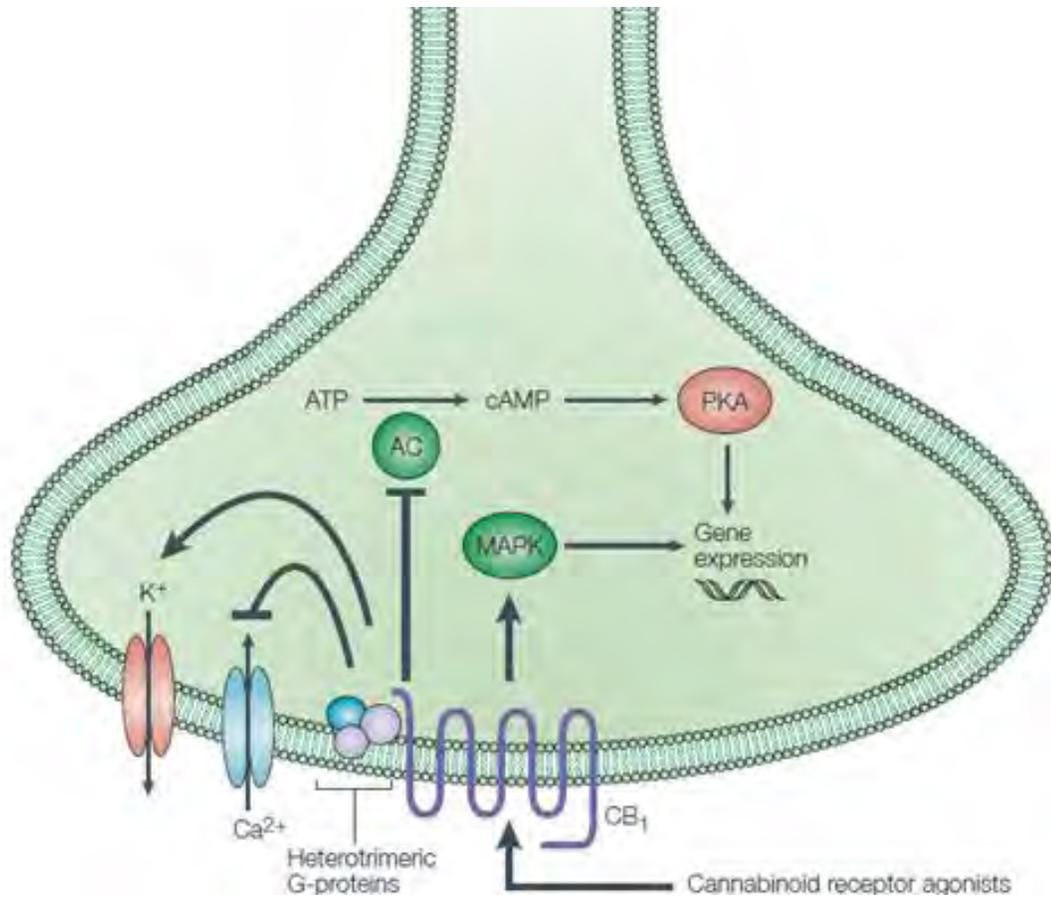


Figura 5 Activación del receptor a cannabinoides CB1 y posterior mecanismo de acción. La activación del receptor CB1 ligado a una proteína Gi inhibe a la enzima adenilato ciclasa (AC) reduciendo la producción de Adenosín monofosfato cíclico (cAMP), inactivando así la fosforilación de la quinasa A (PKA). También estimula a proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK). Ambos eventos provocan efectos en la regulación de la expresión de varios genes. Por otro lado, la activación de los receptores CB1 bloquea a los canales de Ca^{++} y activa a los canales de K^{+} , inhibiendo la liberación del neurotransmisor (Tomada de Di Marzo et al., 2004).

En la Figura 6 se muestra una imagen donde puede observarse la distribución del receptor CB1 *in vivo*, realizada con tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés; *Positron Emission Tomography*)¹ por Burns et al. (2007) en el que se utilizó un radiomarcador ($[^{18}\text{F}]\text{MK-9470}$), agonista inverso, con alta afinidad al receptor CB1.

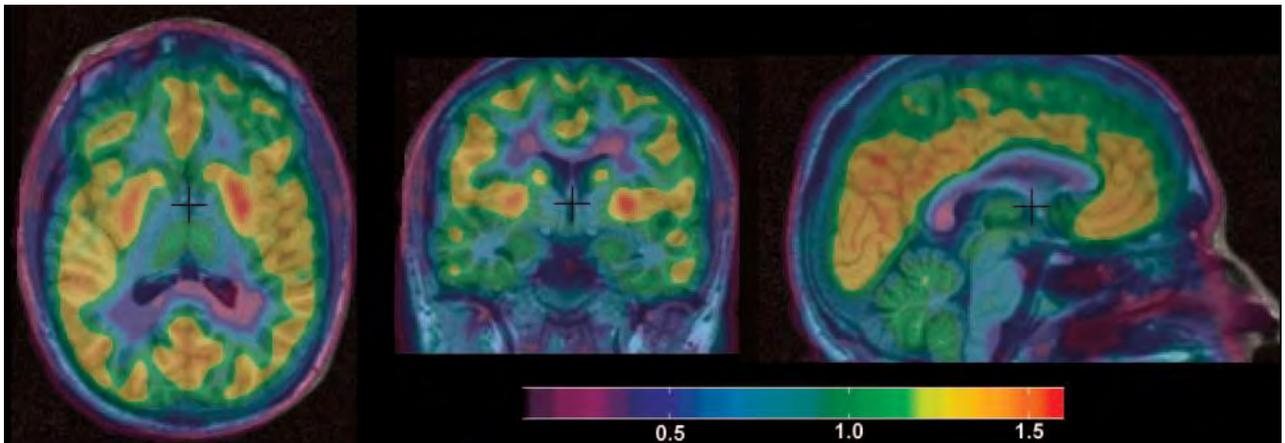


Figura 6. Distribución del receptor CB1 en cerebro humano. En la imagen puede observarse la amplia distribución de este receptor *in vivo*, realizada con PET. En la imagen se observa un corte transversal, un corte coronal y un corte sagital de cerebro humano; la escala de colores en tonos amarillos y rojizos indican mayor pegado del radiomarcador $[^{18}\text{F}]\text{MK-9470}$, es decir, mayores concentraciones del receptor CB1 (estriado, la corteza posterior del cíngulo y la corteza frontal) comparado con las regiones con tonos azules y morados que indican menor concentración (tálamo; tomada de Burns et al., 2007).; tomado de Burns et al., 2007).

¹La técnica PET permite obtener imágenes de sujetos *in vivo*. Esta técnica consiste en la inyección de un radiomarcador (regularmente administrado por vía intravenosa) que se adhiere a los tejidos de interés (Olinger y Fessler, 1997). Este radiomarcador emite un positrón (que es un electrón cargado positivamente y antipartícula de éste). Cuando el radio marcador emite el positrón, éste aniquila al electrón, el choque entre positrón y electrón se generan dos fotones que viajan en direcciones contrarias y las cuales son detectadas por el tomógrafo como coincidentes en el espacio generando así una imagen que se reestructura en computadora con un software especializado (Olinger y Fessler, 1997).

En áreas corticales, las dos principales subpoblaciones neuronales que expresan al receptor CB1 son las interneuronas GABAérgicas (con altos niveles de los receptores CB1) y las neuronas glutamatérgicas (con niveles menores de receptor CB1 que en las células GABAérgicas; Häring et al., 2011). En cultivos de neuronas del hipocampo, aproximadamente 60% de los receptores CB1 se localizan en terminales GABAérgicas (Deshpande et al., 2011).

Estudios en ratones *knock-out*, modificados genéticamente para no producir el receptor CB1 exclusivamente en neuronas corticales glutamatérgicas (excitadoras), se encontró que los ratones disminuyeron significativamente su comportamiento de exploración y socialización en comparación con controles (Häring et al., 2011). Por el contrario, ratones *knock-out* para el receptor CB1 en neuronas GABAérgicas incrementaron la conducta de exploración y de socialización en comparación con controles (Häring et al., 2011). Los efectos antónimos que produce eliminar el receptor CB1 en estas dos estirpes neuroquímicas demuestran su labor neuromoduladora de GABA y glutamato y cómo afectan la conducta de un individuo.

En la corteza frontal, prefrontal, hipocampo y amígdala en humanos se ha encontrado abundante expresión del receptor CB1 (Caballero & Tseng, 2012), a su vez estas estructuras son invadidas por proyecciones dopaminérgicas, serotoninérgicas, GABAérgicas y glutamatérgicas, entre otras, cuyos cuerpos celulares están situados en la formación reticular (e.g., sustancia negra y área ventral-tegmental; Fernandez-Ruiz et al., 2010). Dichas terminales nerviosas participan en la regulación de la función cognitiva (El Khoury et al., 2012). Debido a la amplia distribución del receptor CB1 en el SNC, no es sorprendente que su activación por el consumo de *cannabis* dé lugar a efectos farmacológicos y

comportamentales, como por ejemplo, hipotermia, hipomotilidad, pérdida de memoria, decremento en el desempeño psicomotor, hipersensibilidad, déficit cognitivo, entre otros (Caballero & Tseng, 2012).

La DA, como se mencionó arriba, es uno de los neurotransmisores que está frecuentemente afectado por los cannabinoides. Se ha descrito que al administrar agonistas para el receptor CB1, como el Δ 9-THC, en ratones silvestres se incrementa el nivel de DA extracelular en la CPF (Pistis et al., 2002) y la densidad del receptor a DA tipo D1 en estructuras del sistema límbico (Fernandez-Ruiz et al., 2006); pero al administrar Δ 9-THC en ratones *knock-out* para el CB1 no se observan estos efectos. Esto indicaría que el aumento de DA de forma extracelular depende de la activación del receptor CB1 y demuestra el efecto del sistema cannabinoide en la DA (Fernández-Ruiz et al., 2010).

Un ejemplo que manifiesta la interacción entre los endocannabinoides y la DA, es que los endocannabinoides han sido implicados en diversos desordenes en los que ya se ha demostrado la participación de la DA, tales como adicción a drogas, psicosis, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington (El Khoury et al., 2012), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Castelli et al., 2011) y en funciones como la MT (Versace & Zorzi, 2010).

El sistema endocannabinoide también tiene efectos moduladores en la acetilcolina. Se ha encontrado que la administración local o sistémica de antagonistas al receptor CB1 (rimonabant y AM251) incrementa los niveles de acetilcolina hasta en un 200% del nivel basal en el hipocampo de ratones, en cambio en ratones *knock-out* para el CB1 no se observa este efecto (Degroot et al., 2006).

La interacción manifiesta entre el sistema endocannabinoide y otros neurotransmisores clave para el funcionamiento normal de procesos cognitivos, que en el presente trabajo ya se han abordado, nos ayuda a comprender la razón por la cual el sistema endocannabinoide podría estar relacionado con funciones cognitivas como la memoria y la atención.

2.3.3. Cannabinoides y atención

Solowij, Michie & Fox (1991) mostraron evidencia de la relación entre los cannabinoides y la atención. Esto mediante la comparación de los PREs durante la realización de una tarea de atención selectiva en un grupo de consumidores de marihuana consuetudinarios (es decir, que hayan consumido marihuana por un periodo de tres años o más; mínimo una vez al mes) y un grupo control de no consumidores. Los resultados indicaron que en comparación con los controles, los consumidores mostraron un desempeño significativamente menor en la ejecución de la tarea, y la actividad eléctrica cerebral asociada con inhibir al estímulo distractor mostró significativamente mayor amplitud (lo que sugiere incapacidad de filtrar información irrelevante (Gazzaley, et al., 2005), y menor amplitud en el componente P300 (interpretándose como una disfunción para enfocar su atención en el estímulo relevante, Solowij et al., 1991).

En un segundo estudio, Solowij et al. (1995) encontraron que la frecuencia de consumo de marihuana afecta diferencialmente a la atención selectiva y a la actividad cerebral asociada. No sólo tomaron en cuenta el consumo de marihuana, sino también la frecuencia de consumo. Los resultados muestran que, en comparación con el grupo control, los usuarios de marihuana tardaron mayor tiempo en detectar los estímulos objetivo en una tarea de atención selectiva; mientras que la frecuencia de consumo se correlacionó positivamente con mayor latencia en el componente P300, es decir, a mayor frecuencia de consumo de

marihuana, mayor latencia del componente. Además, se observó que a mayor frecuencia de consumo, mayor amplitud del componente N200, lo que se interpretó como incapacidad para rechazar la información irrelevante. Ambos estudios proveen evidencia de que el periodo y la frecuencia de consumo de marihuana afecta el procesamiento de la información relevante e influye en el desempeño de la atención selectiva.

Un estudio más reciente realizado por Bocker et al., (2010) evaluaron el efecto agudo del Δ^9 -THC sobre los marcadores electrofisiológicos de los participantes mientras resolvían una tarea de atención selectiva visual. En la tarea los participantes debían seleccionar de la pantalla una de cuatro rejillas que variaban en orientación (horizontal o vertical) y frecuencia de líneas (numerosa o escasa) e ignorar las otras tres dependiendo de la instrucción e.g. atender a barras escasas, horizontales. Antes de la tarea, los participantes fumaron *cannabis* con una de cuatro diferentes dosis de Δ^9 THC (69.4 mg dosis alta, 49.2 mg dosis media y 29.3 mg dosis baja) y placebo. Los resultados conductuales mostraron un decremento lineal en la ejecución total de la tarea y un incremento lineal en los tiempos de reacción en función de la dosis de Δ^9 -THC; peor desempeño y mayores tiempos de reacción se observaron en la condición de dosis alta. En el análisis de los PREs encontraron diferencias significativas en la actividad eléctrica cerebral entre los participantes en la condición placebo y las tres dosis de Δ^9 -THC. Significativamente mayor amplitud del componente P300 asociado con la aparición del estímulo objetivo en la condición placebo en comparación con las tres dosis de Δ^9 THC. No hubo efecto en la actividad eléctrica cerebral dependiente de la dosis.

En los estudios de Solowij et al. (1991), Solowij et al. (1995) y Bocker et al. (2010) la actividad cerebral asociada al procesamiento de la información relevante disminuye en

amplitud después de la administración de Δ^9 -THC o *cannabis* y el desempeño en la tarea se ve deteriorado en comparación con el grupo control, demostrando que el Δ^9 -THC produce alteraciones en la atención.

D'Souza et al. (2004) evaluaron si la administración de Δ^9 -THC tiene efectos diferenciales dependientes de la dosis en la atención de sus participantes. Ellos contemplaron dos condiciones: administración de Δ^9 -THC (2.5 mg y 5 mg) y placebo (se les administró como vehículo etanol), por vía intravenosa. La prueba de atención visual fue una tarea de distractibilidad. Consiste en presentar en la pantalla de la computadora una serie de estímulos (números) presentados secuencialmente en conjuntos de tres, el participante debía considerar sólo el número que quedaba en el centro e ignorar los dos que lo flanqueaban (distractores) y debía presionar un botón sólo cuando el número "1" estaba precedido por un "9". Los resultados mostraron un efecto significativo asociado a la dosis de Δ^9 THC en la cantidad de errores por omisión (no presionar el botón cuando aparecía el estímulo objetivo) y en los tiempos de reacción. Los participantes a quienes se les administró una dosis alta de Δ^9 THC cometieron más errores en comparación con el grupo de una dosis baja y más aún en comparación con los controles, demostrando que los efectos negativos en la atención por consumo de Δ^9 THC varían en función de la dosis.

Los estudios anteriores muestran que, un incremento de cannabinoides en el organismo produce un deterioro en la precisión y en el tiempo de procesamiento de la información. Por lo tanto, se demuestra de manera indirecta la función del sistema endocannabinoide en los mecanismos de atención.

2.3.4. Cannabinoides y memoria de trabajo

El sistema endocannabinoide participa en el funcionamiento normal que subyace a las funciones cognitivas como atención y memoria de trabajo. Evidencia de ello surge a partir de observar un significativo deterioro cognitivo después de la administración o consumo Δ^9 -THC (D'Souza et al., 2004). Por ejemplo, en un estudio en ratas se midió la memoria de trabajo en un laberinto radial. Esta tarea se llevó a cabo en un laberinto de ocho brazos. Se les enseñó a las ratas a recoger un cacahuate, como reforzador, que se encontraba al final del brazo. En la fase experimental se dejó a las ratas en el centro y debían entrar a cada uno de los ocho brazos por el reforzador. Se usa como una tarea de MT, porque se asume que las ratas deben mantener información acerca de cuáles brazos ya han visitado (y tomado el reforzador), cuáles no y evitar reingresar a uno que ya habían visitado (Silva de Melo et al., 2005). La administración de Δ^9 -THC en la corteza prefrontal e intraperitonealmente mostró que las ratas aumentaban la cantidad de errores (entradas a brazos que ya habían visitado), en ambas condiciones, comparadas con la administración de un vehículo (Silva de Melo et al., 2005).

En humanos Bossong et al. (2012) examinaron los efectos en la MT por la administración de manera inhalada de Δ^9 -THC en participantes sanos consumidores incidentales de marihuana, es decir que, habían consumido marihuana al menos cuatro veces en los doce meses previos a la investigación pero máximo una vez a la semana. Los participantes resolvieron la tarea de Sternberg con cinco niveles (1, 3, 5, 7, 9) de dificultad mientras se midió la actividad BOLD. Los resultados para la condición placebo fue que la actividad cerebral aumentó linealmente en la CPF dorso-lateral izquierda, el giro temporal inferior, giro parietal inferior y cerebelo conforme aumentó la dificultad de la tarea y el desempeño

se vio significativamente reducido. Con la administración de Δ^9 -THC disminuyó el porcentaje de respuestas correctas y aumentó el TR en esta condición con respecto a la condición placebo. También se observaron diferencias en la activación cortical de la red asociada a MT: se incrementó significativamente la actividad cerebral durante la tarea de baja carga de MT en comparación con la condición placebo y se perdió la relación lineal entre la dificultad de la tarea y la actividad cerebral en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, el giro temporal inferior, la circunvolución parietal inferior y el cerebelo; es decir, que el consumo de Δ^9 -THC redujo la actividad cerebral en el nivel de mayor dificultad de la tarea de MT.

En otro estudio realizado por Bolla, Brown, Eldreth, Tate y Cadet (2006) se probó si el déficit neurocognitivo producido por el consumo de marihuana está relacionado con la dosis, es decir, el número de cigarrillos de marihuana fumados por semana. Los participantes se dividieron en consumidores leves (en promedio 10.5 cigarrillos en 5.8 días a la semana), medios (42.1 cigarrillos en 5.9 días) y altos (93.9 cigarros en los 7 días de la semana). Todos los participantes resolvieron una batería de pruebas neuropsicológicas: el *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised* (WAIS-III) para obtener una estimación en habilidades intelectuales; el *Rey Auditory Verbal Learning Test* para evaluar memoria verbal, el *Rey Osterreith Complex Figure* y el *Symbol Digit Paired Associate Learning Test* usados para medir memoria. Los participantes fueron evaluados 28 días después de ingresar a la unidad de investigación hospitalaria, cuando los efectos físicos y psicológicos de los síntomas asociados con abstinencia a la droga ya pasaron. Los resultados de las pruebas de memoria mostraron que el desempeño de los participantes era peor conforme mayor es el uso de cigarrillos que consumía por semana. Se encontró también interacción entre los puntajes de

coeficiente intelectual y el número de cigarrillos fumados por semana; los individuos con menor puntaje de coeficiente intelectual (CI) es decir menor a 96, mostraron la disminución en el desempeño cognitivo conforme fue mayor el número de cigarrillos de marihuana fumados por semana mientras que los individuos con puntajes más altos de CI tuvieron mejor desempeño a medida que aumenta el consumo de marihuana. Los investigadores concluyeron que el deterioro en el desempeño de la memoria ocurre conforme mayor es el número de cigarrillos de marihuana fumados por semana y que el CI puede ser una variable protectora.

Los estudios de los últimos dos apartados nos muestran que efectivamente la marihuana, cuando incide en el organismo, provoca efectos en la atención y la memoria que pueden variar de acuerdo al tiempo, la dosis y la frecuencia de consumo; demostrando así la participación del sistema cannabinoide en estas funciones cognitivas.

2.4 Genes y Polimorfismos

Nuestro grupo ha asociado diferencias individuales en la eficiencia cognitiva con variaciones del gen que codifica para el receptor CB1, el CNR1 (Ruiz-Contreras et al., 2013; Ruiz-Contreras et al., 2011). La búsqueda de esta asociación se justifica por diversos factores que ya hemos abordado, como la extensa distribución cerebral de receptor CB1 en regiones involucradas con la codificación de la información, por la interacción del CB1 con diversos neurotransmisores que son los principales responsables de procesos cognitivos como memoria y atención, al efecto funcional que produce eliminar la presencia del CB1 y la conducta consecuente a la administración de agonistas exógenos al CB1 como el Δ^9 -THC.

La aproximación que empleamos es la comparación de diferentes genotipos, es decir, la conformación genética de un individuo de un sitio específico de su genoma (Klug, Cummings & Spencer, 2006); particularmente, en esta tesis evaluamos dos polimorfismos del gen CNR1 y su relación con la variabilidad en la capacidad cognitiva, particularmente, en la habilidad para inhibir información irrelevante en una tarea de memoria de trabajo en jóvenes sanos. A continuación explicaremos ampliamente cómo ocurre la relación entre la conformación genética y las diferencias individuales ante la exposición ambiental.

Un gen es un segmento de ácido desoxirribonucleico (abreviado como ADN) que es una molécula compuesta por muchos nucleótidos y que contiene la información necesaria para sintetizar proteínas. Los nucleótidos se componen de tres elementos; una de cuatro posibles bases nitrogenadas (adenina-A, guanina-G, timina-T o citosina-C), una desoxirribosa (un azúcar) y un grupo fosfato. En ciertas ocasiones, ocurre una variación en la secuencia de los genes; es decir, en el orden en el que están distribuidos los nucleótidos a lo largo del ADN entre los individuos de una población. A las múltiples formas de distribución de nucleótidos de un mismo gen se le conoce como "polimorfismo".

Existen tres tipos de polimorfismos: polimorfismo de nucleótido simple (SNP, single nucleotide polymorphism por sus siglas en inglés), polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RLFP, Restriction Fragment Length Polymorphism por sus siglas en inglés) y en el número de segmentos repetidos en tándem (VNTR, Variable number tandem repeat por sus siglas en inglés). Este último tipo de polimorfismo ocurre cuando se repite un segmento de ADN cierto número de veces que pueden ir desde 0.1 a 20 Kb (llamado minisatélite) o de 2 a 100 nucleótidos (llamado microsatélites; Wang, Tomso, Liu y Bell, 2005). Los polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción son las

secuencias específicas de nucleótidos que son reconocidas y cortadas por las enzimas de restricción y que varían entre individuos. Si una persona tiene un polimorfismo en estas secuencias, la enzima no reconoce dónde debe cortar el fragmento. En el otro tipo de polimorfismo, los SNPs, ocurre un reemplazo de un nucleótido por otro (p.ej., una G por una C) en un sitio específico de la secuencia. Los SNPs son el tipo de polimorfismo con mayor ocurrencia en todo el genoma, pues se han encontrado cerca de 9 millones de SNPs y explican el 90% de las variaciones en la secuencia del ADN humano (Wang et al., 2005).

La mayoría de los SNPs son posiblemente neutrales, ya que se encuentran en regiones no codificantes (secuencias de ADN que no son representadas en el código genético) también denominadas intrones (Klug et al., 2006), aunque aún no se sabe su efecto funcional. Existen tipos de SNPs que ocurren en regiones codificantes (secuencias del gen que se traducen en aminoácidos); algunos de estos SNPs son sinónimos, es decir, el intercambio de un nucleótido por otro produce un codón (secuencia de tres nucleótidos) que codifica para el mismo aminoácido, p.ej., intercambio del tercer nucleótido en el triplete UUU por UUC, ambos codifican para el aminoácido fenilalanina. Otros SNPs que ocurren en la región codificante del gen, no son sinónimos, por lo que codifican para un aminoácido diferente, p.ej., si ocurre un intercambio en el primer nucleótido del triplete que codifica para el aminoácido valina-GUG por AUG- entonces se codifica para metionina. Esto produce cambios en la estructura de la proteína. Estos tipos de SNPs se dice que tienen un efecto funcional (Wang et al., 2005).

Existen SNPs que están ubicados en regiones reguladoras del gen (que es una secuencia de nucleotidos clave para controlar los procesos de transcripción tal como la región promotora, la región potenciadora y la región silenciadora), que afectan la regulación de la

expresión (ya sea aumento o disminución) de la proteína (Zdanowicz, 2010). Se ha demostrado que un SNP en las secuencias reguladoras puede causar desconocimiento del sitio donde el factor de transcripción detecta el sitio de iniciación de la transcripción, alterando la expresión génica (Wang et al., 2005).

La expresión génica es controlada en todas las etapas del proceso, sin embargo, gran parte de la regulación se realiza al momento de la transcripción, cuando las proteínas de regulación transcripcional están ligadas a secuencias reguladoras, es decir, cuando se unen a la región promotora e inician con los mecanismos de transcripción (Wang et al., 2005).

A estos SNPs en regiones reguladoras se les ha responsabilizado de algunas de las diferencias individuales y de la susceptibilidad a enfermedades y/o respuesta al tratamiento terapéutico (Wang et al., 2005). A nosotros en particular nos interesa evaluar la participación de dos SNPs del gen *CNR1* en la capacidad de seleccionar información relevante e ignorar a la irrelevante. Ambos SNPs se han ubicado en regiones reguladoras del gen (rs2180619; rs1535255)

2.4.1 Gen *CNR1*

El gen *CNR1*, que codifica para el receptor CB1, se localiza en el cromosoma 6q14-q15 (en el brazo largo del cromosoma 6, en la región 1, entre las bandas 4 y 5, en la posición que se extiende desde el nucleótido 88'906,306 hasta el 88'911,775; Hoehe et al., 1991). El *CNR1* está compuesto por 4 exones y tres intrones, ver **figura 7** (Zhang et al., 2004).

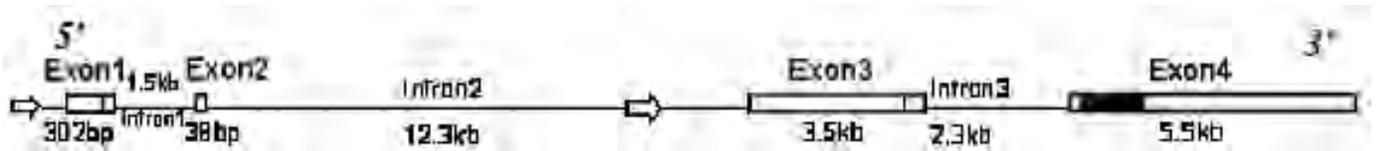


Figura 7, Representación esquemática del gen CNR1. Los rectángulos representan la ubicación de cada uno de los exones, el rectángulo negro representa la región que se traduce, las flechas representan los sitios de inicio de la transcripción y las líneas representan a los intrones (modificada de Zhang et al., 2004).

El CNR1 presenta más de 20 SNPs a lo largo de toda su secuencia (Zhang et al., 2004). Estos SNPs se encuentran predominantemente en regiones no codificantes y se desconoce su efecto funcional. Sólo el rs1049353 (G/A) está ubicado en el exón 4, sin embargo, es un polimorfismo sinónimo, es decir, que en ambas posibilidades se codifica para el aminoácido treonina en el codón 453 (Zhang et al., 2004), por lo que es posible que no exista un cambio funcional en el CB1.

En diversas investigaciones se han asociado algunos de los polimorfismos del gen CNR1 con rasgos, tales como: Depresión mayor (rs1049353-1359 G/A-Monteleone et al., 2010), Obesidad (rs806368 C/T-Mutombo et al., 2012), dependencia a *cannabis* y a nicotina (rs806368 C/T -Agrawal et al., 2009) entre otros.

En el presente trabajo se exploran dos SNPs del gen CNR1 que se ubican en una región reguladora del gen: el rs2180619 (A/G) que está cercano a la región 5' del exón 1 del gen, a -3068 pares de bases del sitio de inicio de transcripción con mayor actividad (exón 1); y el rs1535255 (T/G), cercano al exón 4, a -6215 pares de bases (Zhang et al., 2004). La ubicación de estos SNPs en la región reguladora aumenta la probabilidad de que tengan un efecto funcional sobre la proteína, es decir, podría asociarse con diferencias en la expresión

del receptor CB1; no obstante, hasta donde es de nuestro conocimiento, no se ha descrito el efecto funcional de estos SNPs (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1268>)

Sin embargo, en la búsqueda de posibles efectos de los SNPs rs2180619 y rs1535255 se han asociado a diferentes conductas y estados de ánimo congruentes con las funciones donde se sabe que interviene el sistema endocannabinoide.

2.4.1.1 rs2180619

En el caso del rs2180619, el alelo con mayor presencia en algunas poblaciones (caucásicos con ancestros europeos, chinos, japoneses) de acuerdo al HapMap-3 es A (adenina), mientras que el alelo menos frecuente es G (guanina). No tenemos registro de las frecuencias alélicas en población mexicana dentro del país. Sin embargo, en el HapMap-3 están reportadas las frecuencias alélicas y genotípicas para este SNP en población con ancestros mexicanos en Los Ángeles, California. En esta población se ha detectado que los heterocigotos AG tienen mayor frecuencia genotípica (0.474) que los homocigotos (GG: 0.228; AA: 0.289). En el presente estudio reportamos las frecuencias alélicas y genotípicas para este SNP en una muestra de jóvenes mexicanos sanos.

El SNP rs2180619 ha sido asociado con ansiedad, las personas homocigotas GG puntúan más alto en ansiedad (a través del inventario *The State-Trait Anxiety Inventory*, STAI) en comparación con los portadores AA (Lazary et al., 2009). Por otro lado, Zhang et al., (2004) encontraron diferencias significativas en la frecuencia del alelo G entre euro-americanos diagnosticados con abuso de drogas en comparación con el grupo control. Estos resultados establecen una relación entre un polimorfismo del gen CNR1 que codifica para el receptor CB1 del sistema endocannabinoide y el comportamiento. Para nuestra investigación

consideramos que el alelo G en este SNP es de riesgo para diversas condiciones patológicas, pero que en individuos normales puede asociarse con menor eficiencia cognitiva.

2.4.1.2 rs1535255

En el caso del rs1535255, sólo se ha descrito la frecuencia alélica, no la genotípica, en diversas poblaciones (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/np_ref.cgi?rs=1535255), como chinos, japoneses, nigerianos y caucásicos; pero no en población mexicana. El alelo de mayor frecuencia es el T (timina; 0.773), mientras que el de menor frecuencia es G (0.227).

Portadores del alelo G del SNP rs1535255 (T/G) se han encontrado con mayor frecuencia en población euroamericana diagnosticados con dependencia en consumo de alcohol (Herman et al., 2006), mientras que el alelo T en euroamericanos con dependencia a drogas (Zhang et al., 2004). Por otro lado, Ehlers et al. (2007) mostraron que los portadores del alelo G presentan mayor impulsividad, medida a través de un inventario de personalidad. En este SNP los resultados han sido menos consistentes al dilucidar a un posible alelo de riesgo, sin embargo, considerando que mayor impulsividad se asocia con menor eficiencia en la memoria de trabajo (Hinson et al., 2003; James et al., 2007) y que en la investigación de Ehlers y colaboradores los portadores del alelo G resultaron ser más impulsivos, posiblemente ejecuten con menor desempeño en tareas de memoria de trabajo, así que para nuestros fines el alelo G será considerado como el alelo de riesgo.

Los estudios anteriores sugieren la posibilidad de que el alelo G en ambos SNPs sea el alelo de riesgo en algunas conductas o procesos fisiológicos; sin embargo, aún no se ha evaluado si es posible que se asocien con diferencias individuales en la ejecución de una tarea de memoria de trabajo visual que requiere de atender a la información relevante e ignorar la irrelevante para obtener un desempeño eficiente.

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La capacidad para atender selectivamente a un estímulo y paralelamente inhibir la información irrelevante facilita el mantenimiento de los estímulos en la memoria de trabajo. Las diferencias individuales en esta capacidad determinan nuestro desempeño. Estos procesos dependen, entre otras, de la corteza prefrontal y parietal, cuya función involucra la participación de diversos sistemas de neurotransmisión. Estos sistemas están modulados por el sistema endocannabinoide, a través del receptor CB1. Dicho receptor muestra alta distribución en regiones que participan en atención y memoria. El gen CNR1 codifica para el CB1. Dos SNPs ubicados en la región reguladora (rs2180619 y rs1535255) podrían ejercer un efecto funcional sobre el receptor CB1 explicando las diferencias individuales en el desempeño en tareas de memoria de trabajo. Sin embargo, aún se desconoce su efecto funcional.

4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La capacidad para inhibir información irrelevante y mantener información en la memoria de trabajo varía en función del tipo de alelo del rs2180619 y/o rs1535255 que porte un individuo?

5 OBJETIVO

- Mostrar que el desempeño en una tarea de memoria de trabajo que requiere de la capacidad de inhibir información irrelevante difiere en función del tipo de alelo del rs2180619 y/o rs1535255 que porten los individuos.

6 HIPÓTESIS

- Los participantes con genotipo GG del rs2180619 tienen menor eficiencia en el mantenimiento de información en memoria de trabajo y en la capacidad para inhibir información irrelevante que los homocigotos A.
- Los participantes con genotipo GG del rs153255 tienen menor eficiencia en el mantenimiento de información en memoria de trabajo y en la capacidad para inhibir información irrelevante que los homocigotos T.

7 MÉTODO:

7.1 Participantes

Participaron 164 personas diestras, de los cuales 66 fueron hombres y 98 fueron mujeres. Los participantes cubrieron los siguientes criterios de inclusión:

Tener entre 20 y 30 años de edad, ser diestro (evaluado mediante el Inventario de Edimburgo que se detalla más adelante); tener 12 años de estudios o más, no haber consumido alguna droga ilícita en los últimos 12 meses previos a la sesión experimental y que el participante aceptara firmar la carta de Consentimiento informado.

7.1.1 Criterios de exclusión:

Los participantes fueron excluidos si obtuvieron un manejo de vocabulario por debajo del promedio de acuerdo a la subescala verbal de la *Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler* para población Mexicana versión WAIS-III; si estaban o habían sido diagnosticado con algún tipo de enfermedad neurológica o psiquiátrica (e. g., Epilepsia, Trastorno por Déficit de Atención, Depresión, Ansiedad, Enfermedad de Parkinson), si tenían o tuvieron antecedentes de familiares directos (padres, hermanos o hijos) con patologías de esta índole; si eran ambidiestros o zurdos, si habían consumido sustancias psicoactivas en los 12 meses previos a la aplicación del experimento o manifiestan dependencia a nicotina, cafeína o alcohol. Asimismo, fue factor excluyente la presencia de síntomas de depresión y ansiedad severas (evaluadas a través del *Inventario de Depresión de Beck*, mas de 30 puntos y del *Inventario de Ansiedad de Beck*, mas de 26 puntos); presentar dependencia a sustancias como: cafeína, nicotina, alcohol y drogas ilegales (valorado de acuerdo a los parámetros que establece el DSM-IVR)

7.1.2 Criterio de eliminación

No haber concluido con la sesión experimental.

7.1.3 Diseño experimental

Se empleó una muestra no probabilística, homogénea e intencional; las personas participaron de manera voluntaria.

7.2 Instrumentos

➤ Cuestionario de Datos Generales

Este cuestionario de lápiz y papel elaborado en nuestro laboratorio nos permite recabar datos generales del participante como: nombre completo, edad, sexo, fecha de nacimiento, teléfono particular y celular, escolaridad, correo electrónico, dirección, años de estudio. Además, se exploró si el participante padecía de alguna enfermedad o tomaba algún medicamento y si padres, hermanos o hijos padecían alguna enfermedad neurológica o psiquiátrica diagnosticada. Los datos anteriores permitieron detectar si el participante era candidato para colaborar en el estudio.

➤ Carta de consentimiento informado

Se describían algunos aspectos de la investigación a fin de que el participante tuviera conocimiento de lo que realizaría y confiara en que su información sería confidencial. La carta contó con la aprobación de la Comisión de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM y se realizó en nuestro laboratorio. En la carta se describía desde el título de la investigación, la justificación, los objetivos, la confidencialidad de la información que el participante proporcionó, así como el procedimiento de la sesión experimental. Todos los participantes firmaron la carta de consentimiento informado.

➤ Cuestionario sobre el consumo de Sustancias Psicoactivas

El objetivo de este cuestionario elaborado en el laboratorio, no auto-aplicable fue explorar el consumo de diversas sustancias, lícitas e ilícitas, a lo largo de la vida de una persona. Permitió confirmar que los participantes no consumieron alguna droga ilícita en el periodo de 12 meses previos a la realización del experimento. Las drogas exploradas fueron las siguientes: cafeína, nicotina, alcohol, marihuana, estimulantes, cocaína, narcóticos, alucinógenos, inhalantes, tranquilizantes, esteroides, pastillas para bajar de peso y pastillas para dormir u otras sustancias de abuso que no se mencionan en el cuestionario. El participante respondió de manera afirmativa o negativa si consumió en los últimos 12 meses a cada grupo de sustancias, así como cuántas veces en toda su vida, y a qué edad la consumió por primera vez. El consumo de cafeína, nicotina y alcohol durante los últimos 12 meses estuvo permitido siempre y cuando el participante no presentara dependencia a cualquiera de ellas (evaluado con el *cuestionario de criterios diagnósticos para dependencia a cafeína, nicotina y alcohol*). Si el participante aceptaba haber consumido alguna sustancia ilícita en los 12 meses previos a la participación en el estudio, se suspendió su participación.

➤ Cuestionario de criterios diagnósticos para dependencia a cafeína, nicotina y alcohol.

Este cuestionario evaluó los criterios de dependencia para estas sustancias de acuerdo al DSM-IVR (Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales IV, texto revisado). Se exploraron aspectos como: tolerancia, haber intentado dejar de consumir la sustancia sin lograrlo, la presencia de síndrome de abstinencia, entre otros. Para responder, el participante debió considerar sólo los 12 meses previos a la aplicación del cuestionario. Siete reactivos evaluaron dependencia, con respuestas dicotómicas sí o no. Si el participante respondía tres o más reactivos afirmativamente, quedaba excluido de la investigación.

➤ Inventario de Edimburgo

Es un cuestionario que evalúa la lateralidad del participante a fin de comprobar que la muestra se conformará por personas diestras. Es un cuestionario auto-aplicable en que los participantes indicaron con una cruz, la preferencia del uso de las manos y otras regiones del cuerpo. Se compone de 12 preguntas con cinco opciones de respuesta: Derecha muy preferente (2pts), Derecha preferente (1pto), Mano indiferente (1pto para derecha y 1pto para izquierda), Izquierda preferente (1pto) e Izquierda muy preferente (2pts). Para definir la dominancia lateral se obtiene la sumatoria de la frecuencia de veces en que se seleccionaron las opciones asociadas al lado derecho y se resta la sumatoria de la frecuencia de veces en que se seleccionaron las opciones asociadas al lado izquierdo; esta diferencia se divide entre la sumatoria de las frecuencias en que se seleccionó derecha más la sumatoria de la frecuencia en que se seleccionó izquierda; el cociente se multiplica por 100. Una puntuación mayor a +40 indica que el participante es diestro; obtener menos de +40, excluye al participante de la investigación.

➤ Subescala de Vocabulario de la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos Versión Revisada para Población Mexicana (WAIS- III).

Es una subescala que evalúa la fluidez de vocabulario que posee una persona. La puntuación se correlaciona con el Coeficiente Intelectual general del WAIS- III . La escala se compone de una lista de 40 palabras que el participante debe definir. Sólo las personas que obtuvieron un puntaje normalizado equivalente a un Coeficiente entre 90 y 110 fueron incluidos en la investigación.

➤ Inventario de Depresión de Beck

Es un instrumento de lápiz y papel, autoaplicable, que evalúa la existencia de síntomas relacionados con depresión en una persona. Permite considerar que quienes participaron no manifestaban síntomas asociados a depresión que pudiesen interferir con los resultados. El instrumento se conforma de frases agrupadas en categorías como: ánimo, pesimismo, sensación de fracaso, insatisfacción, sentimientos de culpa, sentimientos de castigo, autoaceptación, ideación suicida, llanto, irritabilidad, aislamiento, indecisión, apetito, pérdida de peso, preocupación somática y pérdida de interés sexual. El participante debía elegir la oración que corresponda a cómo se había sentido en la última semana incluyendo el día de la aplicación. A cada frase le correspondió un puntaje que va de 0 a 3 (cero significa ausencia del síntoma y tres la máxima severidad); al sumar los puntos se obtuvo un puntaje que debía ser menor a 30 para poder considerar al participante dentro de la investigación.

➤ Inventario de Ansiedad de Beck

Es un instrumento que evalúa la presencia o ausencia de síntomas relacionados con ansiedad. Se compone de 21 síntomas físico-somáticos, por ejemplo, sensación de ahogo, de calor, dificultad para relajarse, terror, miedo a morir e indigestión, entre otros. El participante debía contestar sobre la frecuencia en que se han presentado los síntomas, considerando la última semana incluyendo el día de la aplicación. La frecuencia se cuantificó de acuerdo a un puntaje entre 0 a 3 (cero significa ausencia del síntoma y tres presencia severa o altamente frecuente del síntoma). Las personas deberían obtener un puntaje igual o menor a 28 puntos para poder participar.

7.3 Estímulos

Para esta tarea se emplearon 525 fotografías en escala de grises (ver **figura 8**), 263 fueron escenas y 262 fueron rostros con expresión neutral. Todas las imágenes fueron estandarizadas a 225 píxeles de alto y 173 píxeles de ancho con un ángulo visual vertical=3.4° y un ángulo visual horizontal =2.8°. La mitad de las fotografías de escenas eran de exteriores y la otra mitad, interiores. La mitad de fotografías de rostros era de hombres y la otra mitad, de mujeres. Se usaron dos imágenes de una flecha, una apuntando a la izquierda y la otra, a la derecha con un ángulo visual vertical =0.57° y un ángulo visual horizontal=1.7°. Las imágenes fueron recabadas por nuestro grupo de investigación.

7.3.1 Tarea de control atencional y memoria de trabajo

La tarea conductual (ver **figura 8**) consistió en cuatro condiciones experimentales. En todas se presentaban ensayos conformados por secuencias de cuatro estímulos clave o de codificación, dos rostros y dos escenas, que se presentaban en orden aleatorio. Cada estímulo clave fue presentado durante 800 ms, con un intervalo entre estímulos de 200 ms. Después del cuarto estímulo, había un periodo de retraso de 9000 ms en que los sujetos mantenían la información previamente vista en su memoria, seguido de un quinto estímulo (presentado durante 800 ms), el estímulo prueba: un rostro o una escena o una flecha (dependiendo de la condición experimental). La tarea difería en la exigencia demandada en cada condición experimental e informaba a los participantes que hacer: 1. ignorar rostros y recordar escenas, 2. ignorar escenas y recordar rostros (para estas dos condiciones, los sujetos debían recordar un tipo de estímulo e ignorar el otro tipo de estímulo, que funge como información irrelevante) 3. atender a escenas y a rostros (atender a ambos tipos de estímulos incrementó la demanda en el mantenimiento de información en la memoria de

trabajo) y 4. observar pasivamente (sin intentar recordar los estímulos o evaluarlos). En las tres primeras condiciones, la tarea del participante consistió en indicar si el estímulo prueba era uno o no de los estímulos clave. En la cuarta condición, los participantes únicamente respondían al sentido de la flecha, no implicaba proceso de atención o MT. Cada condición fue presentada en 2 bloques de 15 ensayos.

7.4 Materiales y aparatos

Para realizar el experimento se requirió de una computadora laptop, el software E-Prime v.1.2. Se utilizó para la presentación de la prueba de memoria y se encargó de la adquisición de las respuestas. También se ocuparon dos cajas de respuestas, una para la mano derecha y otra para la izquierda.7.5 ProcedimientoConsistió en una entrevista inicial empleando los instrumentos arriba citados y una sesión experimental en que los participantes respondieron a una tarea en computadora.

La sesión experimental inició con la lectura y la firma de la carta de consentimiento informado. Luego, se inició la entrevista, en que se procedió a realizar una serie de preguntas estructuradas que se componen por los instrumentos antes descritos en el orden siguiente; en primer lugar se aplicó el Cuestionario de Datos Generales, posteriormente el Inventario de Edimburgo, el cuestionario sobre el consumo de Sustancias Psicoactivas; el cuestionario sobre el consumo y dependencia a caféina, nicotina y alcohol, Inventario de Depresión de Beck, Inventario de Ansiedad de Beck y, finalmente, la Subescala de vocabulario WAIS-III. Si el participante cumplía con los criterios de inclusión se continuaba con la tarea en computadora.

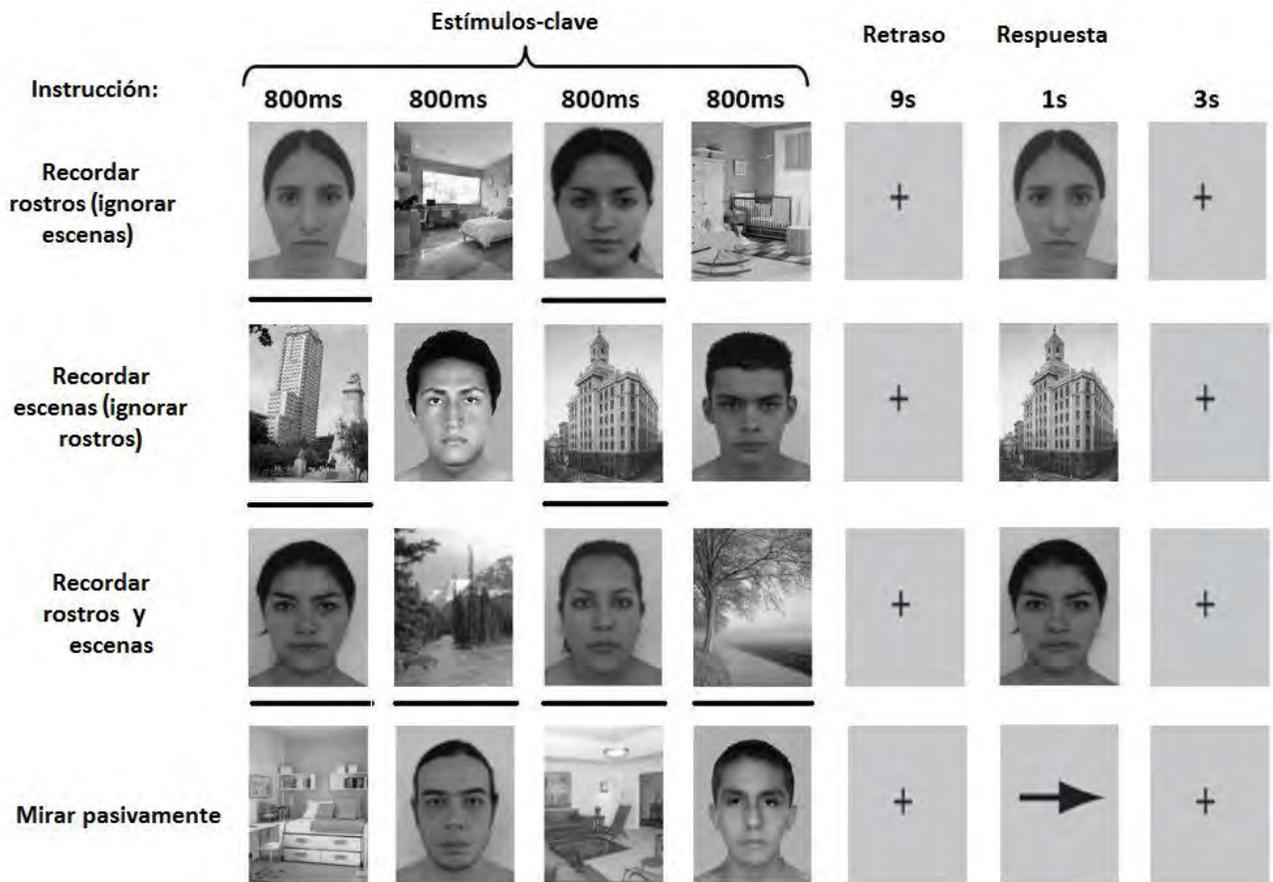


Figura 8. Tarea de control atencional y memoria de trabajo. Las primeras tres condiciones experimentales presentadas en esta figura difieren únicamente en las instrucciones dadas al principio de cada bloque sobre a qué estímulo deben atender los participantes, rostro, escena o ambos. En la última condición, deben mirar pasivamente a todos los estímulos que se presenten. En todas las condiciones, luego se presentó una cruz en el centro de la pantalla 9000 ms, funcionando como periodo de retraso; después se presentará el estímulo prueba al que deben responder, en función de la condición experimental. En las tres primeras condiciones, el participante tiene que indicar si el estímulo prueba fue o no uno de los estímulos clave. En la condición de Mirar pasivamente, el estímulo prueba fue una flecha que apuntaba a la izquierda o a la derecha; el participante tenía que indicar el sentido de la flecha. Esta fue una condición control, puesto que no requiere de memoria. Las líneas bajo el estímulo son usadas para destacar el tipo de estímulo al que debían responder los sujetos de acuerdo a la condición experimental y no se presentaron en la prueba real (tarea modificada de Gazzaley et al., 2005).

La sesión experimental se llevó a cabo en un cuarto adaptado especialmente para experimentación, ubicado dentro del Laboratorio de Neurogenómica Cognitiva de la Facultad de Psicología de la UNAM (cubículo 5 del sótano del edificio C), con características apropiadas de luz tenue y aislamiento de ruido exterior. Una vez que el participante ingresaba al cuarto de experimentación, se le pedía que tomara asiento de la manera más cómoda posible y se verificaba que se encontrara a un metro de distancia del monitor. Se le pedía que leyera las instrucciones, que parafraseara lo que comprendió, que se colocara unos auriculares dispuestos para mitigar el posible ruido exterior y se aseguraba que no tuviera alguna duda, luego comenzaba la solución de la tarea cuando el participante se encontraba listo. Al finalizar la tarea en computadora se solicitó al participante la donación de una muestra de saliva. Se brindó retroalimentación de cada cuestionario e inventario que el participante resolvió durante el experimento, se explicaron los objetivos del estudio y finalmente se agradeció su participación.

7.5 Análisis Genético

Los participantes proporcionaron una muestra de saliva, recolectada mediante el Kit comercial Oragene (DNA-Genotek, Ontario, Canadá). Posteriormente, se purificó el ADN contenido por medio del método Oragene Purifier. La purificación consistió en aislar el ADN con respecto a todo lo existente en la saliva como, membranas celulares, proteínas y bacterias. La purificación de ADN se realizó en el Laboratorio de Fisiología y Metabolismo del embarazo en la Facultad de Medicina de la UNAM.

A continuación se describe el procedimiento para la purificación: se dispersó la totalidad de la muestra contenida en el kit de recolección en un tubo cónico de 15 ml. Posteriormente, del tubo cónico se tomó 1 mililitro (ml) por muestra con la micropipeta de 100 micro litros

(μL) y se transfirió a microtubos eppendorf de 1.5 ml previamente etiquetados. Se incubaron las muestras de los microtubos eppendorf a 50°C en una incubadora durante una hora. Posteriormente, debieron agregarse 20 μL por cada 500 μL de solución Oragene Purifier (para más detalles, ver más adelante) y se mezcla por inversión durante unos cuantos segundos. Después, se incubaron los tubos durante 10 minutos en hielo y se centrifugaron por tres minutos a $1,500 \times g$ (13,000 revoluciones por minuto, rpm); después, se tomó el sobrenadante de cada tubo y se separó colocándolo en otro tubo eppendorf de 1.5 ml. Posteriormente, se adicionó 600 ml de etanol al 95% y se mezcló por inversión. Luego, se dejó reposar 10 minutos a temperatura ambiente y nuevamente se centrifugó por 2 minutos a 13,000 rpm. Luego, se desechó el sobrenadante y se agregaron 250 mL de etanol al 70%, nuevamente se centrifugó por 5 minutos a 13,000 rpm, se descartó el sobrenadante y se dejó secando sobre papel para quitar la mayor cantidad de etanol posible. La pastilla de ADN se disolvió en 100 μL de buffer de ADN rehidratado, se agitó y se dejó reposando.

A partir del ADN obtenido se determinaron los genotipos para los SNPs rs2180619 y rs1535255 mediante ensayo de discriminación alélica, con tecnología TaqMan® (Applied Biosystems, CA). Este método de genotipificación combina el principio de hibridación específica con la actividad nucleasa 5' de la enzima Taq polimerasa, y un paso de detección de los alelos específicos con un fluorocromo utilizando sondas específicas, una para el rs2180619 (TaqMan® SNP Genotyping Assay cat. #4351379) y otra para el rs1535255 (TaqMan® SNP Genotyping Assay bajo pedido). El método consiste en un paso de reacción en cadena de la polimerasa en presencia de sondas alelo específicas marcadas con fluoróforos, seguida por un paso de lectura de la fluorescencia generada.

Las sondas TaqMan específicas para el rs2180619 y el rs1535255 marcadas con fluoróforos detectaron los alelos específicos en el producto amplificado por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, Polymerase Chain Reaction) que sirve para amplificar *in vitro* un fragmento de ADN a través de una reacción enzimática catalizada por ADN-polimerasa. La utilidad de esta tecnología es que resulta más fácil identificar y discriminar con una alta probabilidad entre los dos alelos del polimorfismo de interés en una muestra de ADN.

Las dos sondas TaqMan consisten en un oligonucleótido (secuencia corta de ADN, con 50 pares de bases o menos) complementario a cada uno de los dos alelos de un SNP y cada uno posee una molécula fluoróforo (conocida como reportero) en su extremo 5' y una molécula en el 3' que bloquea su emisión de fluorescencia (denominada en inglés “*quencher*”); la secuencia y la longitud de las sondas son diseñadas de tal manera que el polimorfismo queda localizado al centro de la sonda, por lo que la sonda marcada hibrida específicamente el centro del producto de PCR. Cuando se efectúa la PCR (con la sonda más el par de cebadores o *primers* específicos), la sonda hibrida los alelos del polimorfismo para el cual está diseñada, pero debido a la cercanía del fluoróforo al quencher, no se emite fluorescencia. Durante la PCR cuando la polimerasa se topa con la sonda la hidroliza mediante su actividad exonucleasa 5'-3', la rotura de las sondas hibridadas con su secuencia separa físicamente el quencher del reportero, lo que aumenta la fluorescencia de éste. La señal de fluorescencia que genera la amplificación de PCR indica qué alelos hay en la muestra (e.g. alelo G – fluorescencia verde, T – fluorescencia roja.). Un substancial incremento en la fluorescencia emitida por un solo fluoróforo indicaría homocigocidad para uno de los alelos, mientras que si existe fluorescencia por parte de ambos fluoróforos

entonces indicaría que la muestra corresponde a un individuo heterocigoto, puesto que contiene ambos alelos para el mismo gen.

Finalmente, una vez realizada la reacción de PCR en presencia de las sondas TaqMan® se llevó a cabo la lectura de fluorescencia por medio de un equipo en tiempo real. Estos datos fueron interpretados por un software especializado que devuelve en forma de gráfica la asignación de genotipos para cada muestra.

El ensayo de discriminación alélica se realizó en la Unidad de Secuenciación e Identificación de polimorfismos del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN, Tlalpan, Distrito Federal, México). Las sondas TaqMan® SNP Genotyping Assay constan de un solo tubo listo para ser utilizado siguiendo el protocolo del proveedor.

7.6 Análisis de Datos

Se aplicó una Chi-cuadrada (χ^2) para verificar si las frecuencias observadas estuvieron en equilibrio de Hardy-Weimberg, se calcularon las frecuencias genotípicas esperadas y el número de sujetos esperados por genotipo sustituyendo las frecuencias alélicas observadas en la fórmula de Hardy-Weimberg

Para comparar las características demográficas entre los grupos de genotipos, análisis de varianza (ANOVA) de una-vía (por sus siglas en inglés *mixed Analysis of Variance*) o la prueba de Kruskal–Wallis fueron utilizadas cuando fue apropiado.

Para conocer si existe relación entre el genotipo y el desempeño de los participantes en su capacidad para inhibir información irrelevante en la tarea, se evaluó la ejecución con el cálculo de d' como medida de discriminación entre los estímulos *target* y *non-target*; se empleó esta medida para disminuir la probabilidad de observar respuestas correctas debidas

a falsas alarmas. Además, se analizaron los tiempos de reacción (TR; intervalo temporal medido desde la presentación del estímulo a la ejecución de la respuesta) en cada condición experimental, medidos en ms.

Para analizar d' y los TR, se realizaron ANOVAs mixtos. El factor fue el Genotipo, que definió tres grupos independientes para cada SNP (rs2180619 AA, AG, GG; rs1535255 CC, CT, TT). El factor intragrupos fue la condición experimental (Atender a rostros, Atender escenas, Atender a ambos estímulos, Mirar pasivamente). El índice de respuestas correctas obtenido en la prueba representó nuestra variable dependiente.

Se consideraron los resultados como significativos con una $P < 0.05$. Se utilizó la prueba *post hoc* de *Tukey Honest Significant Difference* (HSD) para detectar las interacciones significativas entre los factores.

8 RESULTADOS

8.1 rs2180619

El porcentaje de las frecuencias genotípicas para el SNP rs2180619 (frecuencias: A/A n= 40, A/G n= 92, G/G n= 32) y las frecuencias alélicas (frecuencias: A: 172 =52.44%, G: 156= 47.56%) se presentan en la **Figura 9**.

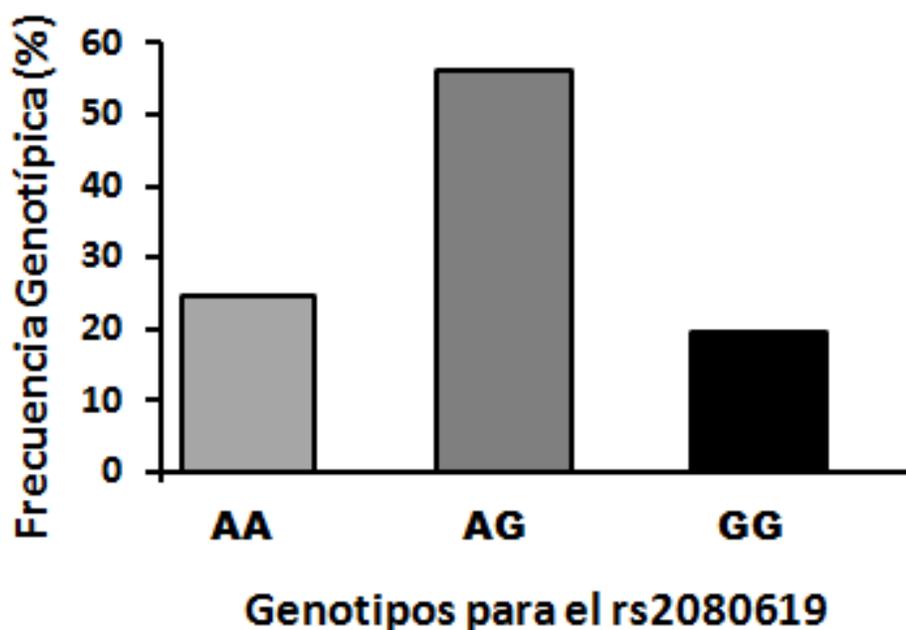


Figura 9, Distribución de las frecuencias genotípicas (%) AA/AG/GG para el rs2080619 del gen CNR1, 164 participantes jóvenes Mexicanos libres de desórdenes psiquiátricos o neurológicos.

8.1.1 Equilibrio de Hardy - Weinberg

Se verificó que las frecuencias genotípicas observadas se encontraran en equilibrio de Hardy – Weinberg. No se encontraron diferencias significativas entre las frecuencias genotípicas observadas y las esperadas en una población normal ($\chi^2=2.53$, $P=0.28$). Las frecuencias genotípicas están en equilibrio.

8.1.2. Variables descriptivas y demográficas

No se encontraron diferencias significativas en las características descriptivas de la muestra en función del genotipo del rs2180619 ($P > 0.05$, ver **Tabla 2**).

Tabla 2. Comparación de características descriptivas de los genotipos del rs2180619 (AA vs. AG vs. GG). No fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas en ninguna variable entre los genotipos ($P > 0.05$).

	Genotipo para el rs2180619			Prueba estadística	P
	AA	AG	GG		
Hombres/Mujeres (#)	16/24	38/54	12/20	$\chi^2=0.25$	0.09
Edad (años) (Media±EEM)	22.92±0.38	22.71±0.29	23.40±0.50	F(2, 161)=0.12	0.88
Años de estudio (Media ± EEM)	16.07±0.28	15.79±0.19	15.94±0.31	F(2, 161)=0.33	0.71
Índice de masa corporal (kg/m ²) (Media ± EEM)	22.22±0.82	23.69±0.33	22.82±0.63	F(2, 161)=2.17	0.11
Inventario de lateralidad Edinburgo [Mediana (Rango)]	100 (55-100)	90.74 (45-100)	91 (60-100)	H(2, N=164) =0.13	0.93
Inventario de Depresión Beck [Mediana (Rango)]	5 (0-17)	5 (0-19)	4 (0-23)	H(2, N=164) =0.37	0.82
Inventario de ansiedad Beck [Mediana (Rango)]	4 (0-22)	4 (0-19)	4 (0-25)	H(2, N=164) =1.21	0.54
Escala de somnolencia Epworth [Mediana (Rango)]	5 (0-18)	4 (0-17)	3 (0-13)	H(2, N=164) =0.39	0.81
Cronotipo [Mediana (Rango)]	15(8-22)	16 (9-24)	13 (8-23)	H(2, N=164) =5.92	0.051
Horas dormidas el día previo a la sesión experimental (Media±EEM)	7.11±0.42	6.45±0.31	7.29±0.26	F(2, 161)=1.53	0.21
Subescala de Vocabulario de la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos Versión Revisada para Población Mexicana.	42.37±1.10	40.56±0.73	43.59±1.07	F(2, 161)=2.65	0.07

EEM: Error estándar de la media

8.1.3 Memoria de trabajo y Control de la atención.

8.1.3.1 Memoria de trabajo

Se realizó un ANOVA mixto donde el factor entre grupos fue el genotipo que definió tres grupos independientes (GG, GA y AA) para el SNP rs2180619, el factor para medidas repetidas fue condición experimental. La variable dependiente fue el índice de discriminación d' . Se encontró una diferencia significativa en el desempeño entre los genotipos [$F(2, 161)=3.99, *P=0.02$]. El análisis *post hoc* de *Tukey Honest Significant Difference* (HSD) identificó que los participantes con genotipo GG tuvieron menor desempeño en la ejecución total de la tarea en comparación con los participantes con genotipo AA (**Figura 10**); no se encontraron diferencias al comparar participantes AG con AA o GG.

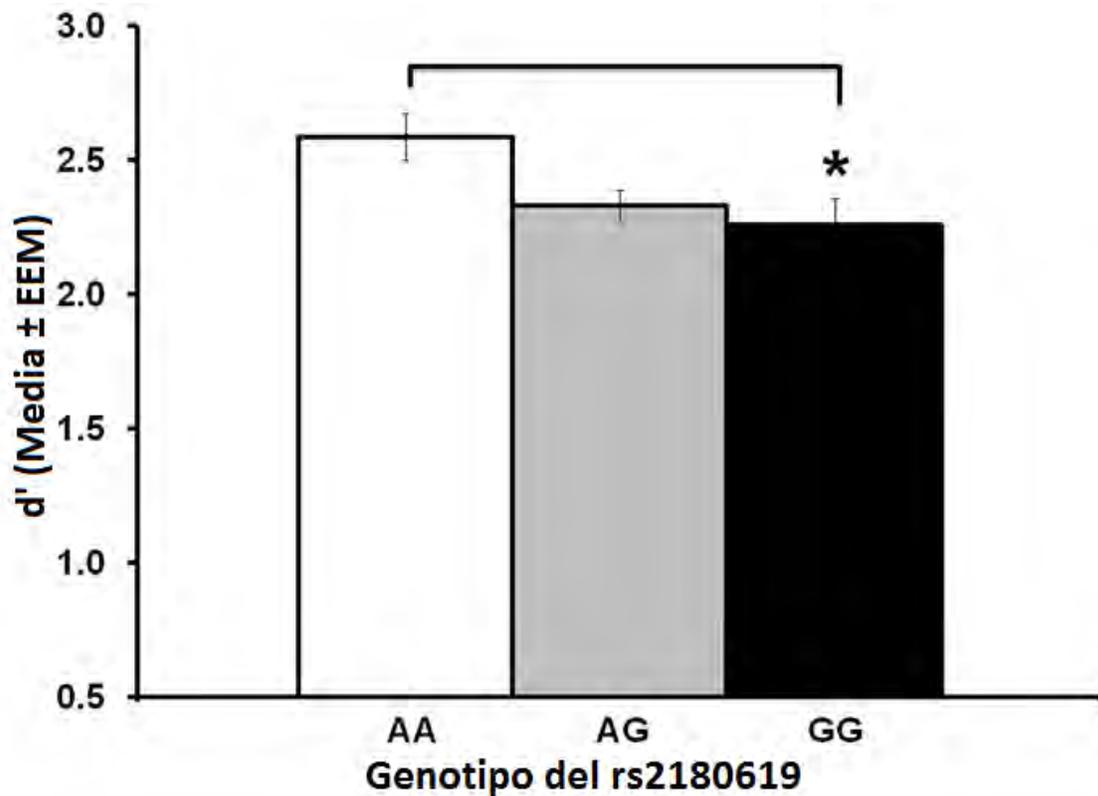


Figura 10. Media \pm error estándar de la media (EEM) de la ejecución correcta medido por el índice de discriminación d' en las cuatro condiciones experimentales (recordar rostros, recordar escenas, recordar ambos y mirar pasivamente) en función del genotipo del rs2180619; [F(2, 161)=3.99, *P=0.02].

8.1.3.2 Carga en la memoria de trabajo

Con el ANOVA mixto se encontró además una interacción significativa entre genotipo y condición experimental [F(6,483)=2.61,P=0.017]. El análisis *post hoc* de *Tukey Honest Significant Difference* (HSD) identificó que los participantes con genotipo GG tuvieron un índice de d' menor que los participantes con genotipo AA solo en la condición de mayor carga de MT, recordar ambos estímulos, escenas y rostros (P=0.017; **Figura 11**). No se observaron diferencias entre genotipos en alguna otra condición experimental.

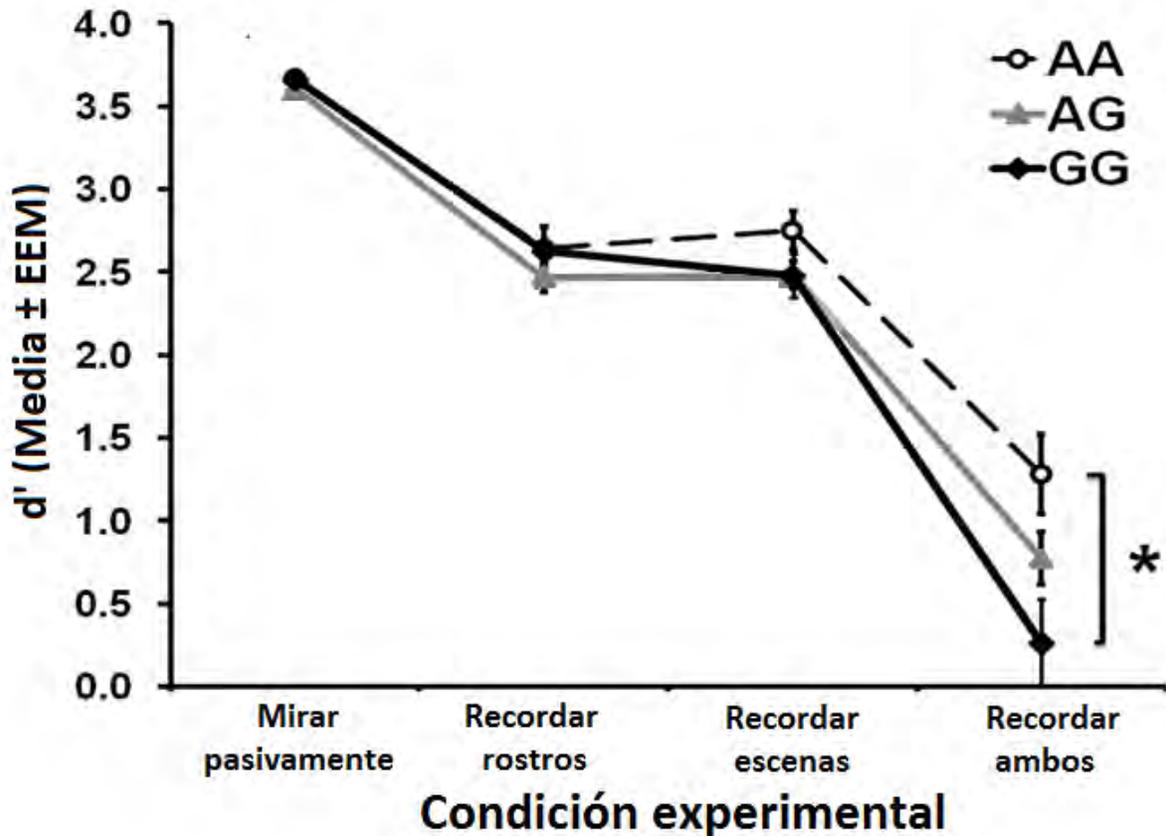


Figura 11. Comparación de la media \pm error estándar de la ejecución de los diferentes genotipos en función de la condición experimental (mirar pasivamente, recordar rostros, recordar escenas y recordar rostros y escenas). Se encontró que sólo los sujetos con genotipo GG tuvieron menor desempeño que los participantes AA diferencia significativa entre los genotipos GG y AA sólo en la condición de alta carga de memoria de trabajo (recordar ambos estímulos). * $P=0.017$.

En los tiempos de reacción no se encontraron diferencias entre los genotipos ($p=0.82$) ni interacción significativa entre los factores genotipo y condición experimental ($p=0.82$).

8.1.3.3 Control de la atención

Para determinar si existían diferencias en el control de la atención se hizo un análisis subsecuente con los TR. Se empleó un ANOVA mixto con el factor entre grupos, genotipo (AA, AG y GG) y el factor intra grupos, condición experimental (Recordar rostros contra Recordar escenas). Se encontró una interacción significativa entre los factores ($F(2, 161)=3.58, *P=0.03$). El análisis *post hoc* mostró que los tiempos de reacción sólo de los participantes GG fueron mayores cuando debían ignorar rostros (recordar escenas), en contraste a cuando debían recordarlos (Figura 12).

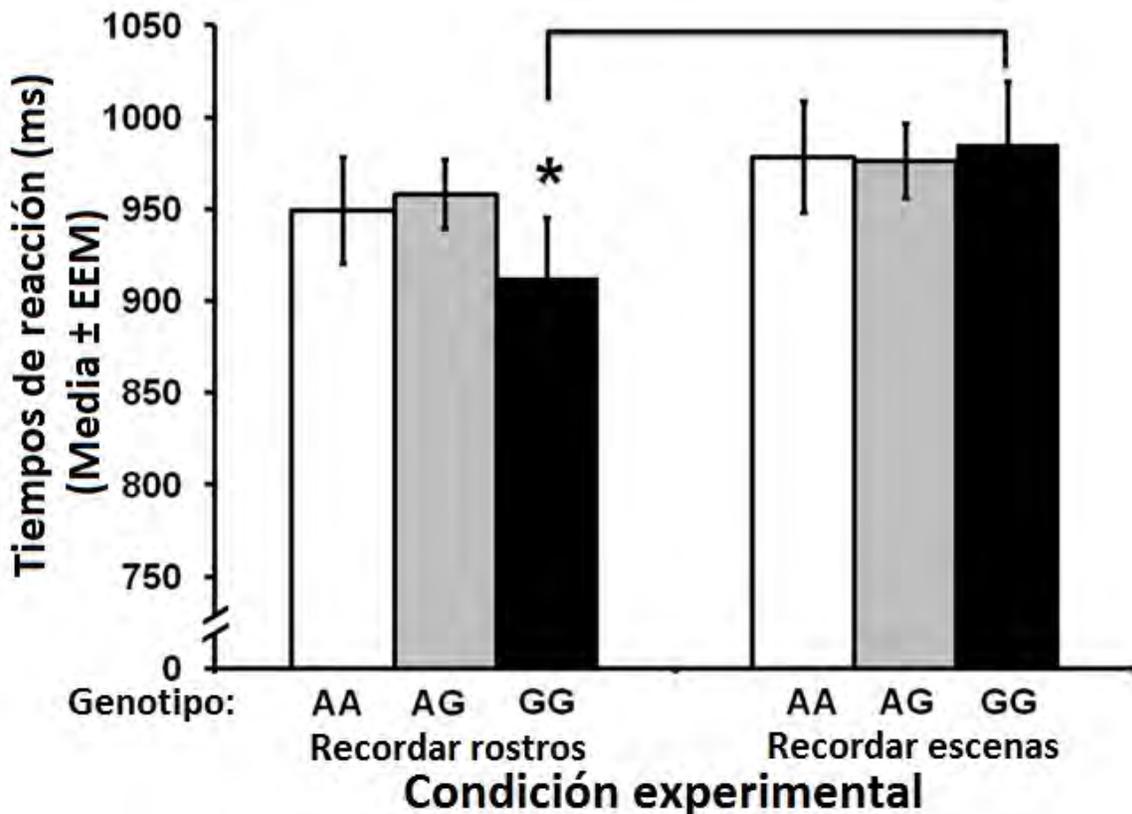


Figura 12, Media \pm error estándar de los tiempos de reacción para los tres genotipos para la condición Recordar rostros y Recordar escenas (ignorar rostros). Solo los sujetos GG incrementaron significativamente sus tiempos de reacción cuando tenían que ignorar rostros (recordar escenas) que cuando tenían que ponerles atención (recordar rostros), sugiriendo una menor habilidad para ignorar información irrelevante (* $P=0.03$).

8.2 rs1535255

Las frecuencias genotípicas observadas se encontraron en equilibrio de Hardy – Weinberg (χ^2 1.52, P=0.21).

El porcentaje de las frecuencias genotípicas para el SNP rs1535255 (T/T n=141., T/G n=23., G/G n= 0) se presentan en la **Figura 13**. Frecuencias alélicas T=305, 92.99%; G=23, 7.01%.

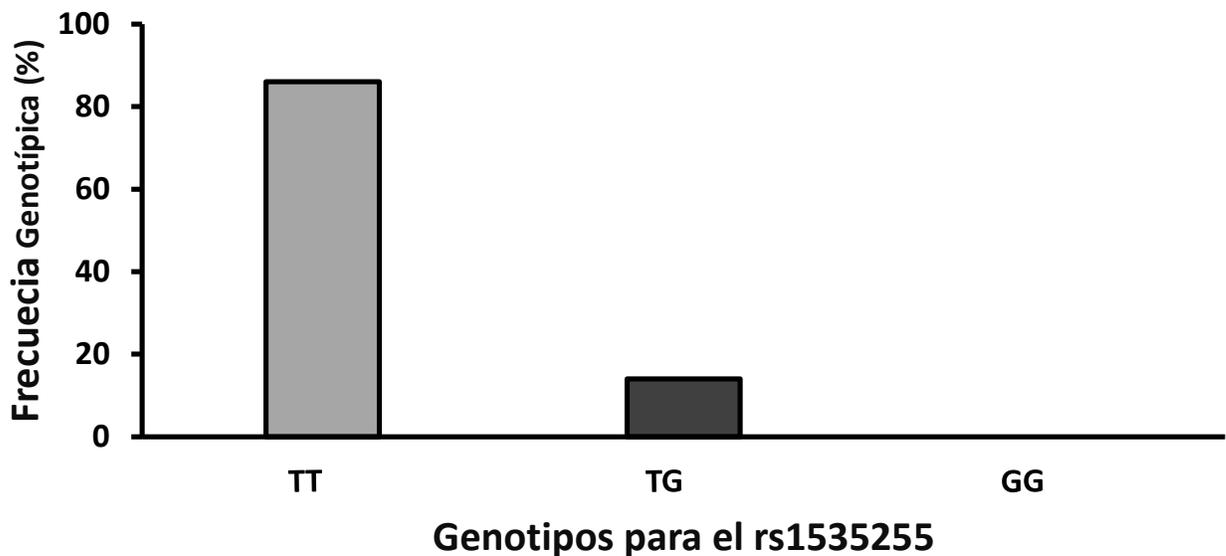


Figura 13, Distribución de las frecuencias genotípicas (%) TT/TG/GG para el rs1535255 del gen CNR1, en 164 participantes jóvenes Mexicanos libres de desórdenes psiquiátricos o neurológicos (p=.21).

Ni para la medida del índice de d' como para los TR se encontraron efectos o interacción significativa en ninguna de las mediciones de memoria de trabajo y de control de la atención.

9 DISCUSIÓN

9.1 rs2180619

Los resultados demostraron que el SNP rs2180619 de la región reguladora del gen CNR1 está relacionado con la capacidad para inhibir estímulos distractores y con la carga de información en la memoria en una tarea de control atencional y memoria de trabajo.

Los participantes con genotipo GG mostraron menor eficiencia en la capacidad para inhibir información irrelevante, particularmente para rostros (**figura 12**). Se observaron diferencias en el tiempo de reacción cuando debían atender el estímulo relevante (rostros) y les tomó significativamente más tiempo ignorarlos. Esto no se observó en los participantes con genotipo AA y AG. Este efecto se podría interpretar como que los rostros provocaron que a los participantes con genotipo GG les costará mayor cantidad de tiempo procesar las escenas, tratando de ignorar a los rostros.

Se ha sugerido que las personas menos eficientes son más vulnerables a la distracción, al grado en que la complejidad y el tipo de estímulo distractor afecta la realización de una tarea de memoria de trabajo (Clapp & Gazzaley, 2012). Enfocar nuestra atención a un estímulo es más demandante (reflejado en mayores tiempos de reacción) que ignorarlo y que mirarlo pasivamente (Gazzaley et al., 2005). En este sentido, en este estudio quienes poseen dos alelos G del SNP rs2180619 son menos eficientes para inhibir el procesamiento de los rostros cuando se tienen que ignorar, están poniendo atención al estímulo que deberían ignorar, lo que sugiere que son más vulnerables para procesar información irrelevante cuando los rostros son el distractor, aunque la precisión en sus respuestas no se vea

comprometida; es decir, requirieron mayor tiempo de procesamiento pero emitieron la misma cantidad de respuestas correctas que los participantes con genotipo AA y AG.

El efecto que tienen los rostros como distractores en los participantes con grupo GG no es causa de diferente complejidad entre los dos tipos de estímulos utilizados (rostros y escenas), los rostros como distractores no son más complejos que las escenas como para requerir mayor tiempo de procesamiento (Al-Aidroos et al., 2012). Rostros y escenas utilizados como estímulos distractores se han considerado equivalentes en complejidad y en la velocidad de procesamiento ante su observación (Al-Aidroos et al., 2012), ya que son una clase de estímulos presentes en la vida cotidiana, representan importancia evolutiva y en el cerebro se ha encontrado que el área parahipocampal responde selectivamente a escenas y el área fusiforme responde selectivamente a rostros (Kanwisher, 2010)

La condición "recordar ambos, tanto a rostros como escenas" implica mayor carga de memoria porque son cuatro estímulos (dos escenas y dos rostros) los que deben ser almacenados, lo cual resulta en una disminución en el desempeño de la tarea en comparación con atender sólo a rostros o a escenas, que implica recordar dos estímulos en cada ensayo (Clapp & Gazzaley., 2012). El aumento en la complejidad de la tarea con la condición recordar ambos, rostros y escenas, afectó la eficiencia más fuertemente a quienes poseen dos alelos G que a los participantes con genotipo AA y AG (**Figura 11**). También en la ejecución total de la tarea, sin importar la condición experimental, los participantes GG se desempeñaron peor que los homocigotos AA (**figura 10**); por lo tanto, se puede considerar que ser homocigoto G está relacionado con una menor eficiencia en la capacidad de mantenimiento de la información.

Nuestros resultados aportan evidencia sobre que el polimorfismo homocigoto G del SNP rs2180619 afecta el mantenimiento de la información en la memoria de trabajo, además de afectar a la modulación atencional.

El efecto negativo en la capacidad de mantenimiento de la información en la memoria de trabajo y en la modulación atencional que se observó en los participantes con genotipo GG y no en los participantes con genotipo AG aporta información sobre que el alelo G parece ser un alelo recesivo y el alelo A dominante de acuerdo con la investigación originada en los descubrimientos de Mendel. No encontrar diferencias en el desempeño entre participantes con genotipo AG y AA muestra que la capacidad atencional que subyace a la memoria parece no ser un fenotipo continuo. Sin embargo, explicar un fenotipo a partir de un solo polimorfismo resulta insuficiente por lo que es importante establecer haplotipos que puedan explicar mejor los efectos diferenciales en la capacidad atencional que subyace a la memoria de las personas.

Previamente, ya se ha documentado que el sistema endocannabinoide está implicado en procesos de memoria (Rueda-Orozco et al., 2008; Riedel & Davies, 2005). Esta relación se establece al observar un deterioro o mejora en la memoria después de administrar agonistas y/o antagonistas al receptor CB1 en modelos animales y en experimentos con humanos. En el presente trabajo se aborda la relación entre el sistema cannabinoide y la memoria pero desde una perspectiva genética en la que variaciones en el gen que codifica al receptor CB1 manifiestan un fenotipo diferente en el desempeño entre las personas.

Relacionar polimorfismos del gen CNR1 con procesos cognitivos hasta fechas muy recientes (Ruiz-Contreras et. al., 2013; Ruiz-Contreras et al., 2011) no se había realizado.

Previamente el polimorfismo rs2180619, se había asociado a conductas de riesgo como adicciones (Zhang et al., 2004) ansiedad (Lazary et al., 2009) y extinción del miedo (Heitland et al., 2012). En el estudio de Ruiz-Contreras y colaboradores (2011) se asoció la presencia de un tipo de polimorfismo que consiste en la repetición de un triplete de nucleótidos (AATn) un determinado número de veces y que son diferentes entre sujetos, con las variaciones individuales en la ejecución de una tarea de aprendizaje visomotor, los sujetos con 12/14 repeticiones fueron más eficientes en comparación de quienes tuvieron >12/>13 repeticiones. En otro estudio de Ruiz-Contreras y colaboradores (2013) midieron si el triplete AAT también está relacionado con el desempeño en una tarea de MT. Los participantes con $\leq 12/\leq 12$ repeticiones tuvieron un mejor desempeño en la tarea que los participantes con >12/>12 repeticiones. Estos resultados sugieren que, existe una asociación de un polimorfismo del gen CNR1 con la función cognitiva. En el presente trabajo se relacionó otro tipo de variación genética, un polimorfismo de un solo nucleótido del gen CNR1 con el mecanismo de control atencional que subyace a la memoria de trabajo visual. Previamente ya ha sido documentada estrecha relación entre el control atencional y la MT (Rutman et al., 2010; Gazzaley *et al.*, 2005; Clapp y Gazzaley, 2011). Emplear o no el mecanismo de control atencional arriba-abajo determina en gran medida la eficiencia o ineficiencia en la realización de una tarea de memoria (Vogel et al., 2005).

Este trabajo aporta información sobre la potencial participación del sistema endocannabinoide en la atención y memoria en humanos, además de que contribuye a explicar las diferencias individuales en la función cognitiva, específicamente en el mecanismo atencional que subyace al desempeño de la memoria de trabajo.

Las diferencias individuales en la eficiencia de memoria de trabajo son ejemplo de un fenotipo posiblemente heredable y multigénico (Blokland et al., 2011). Nuestros resultados demostraron que el genotipo en el polimorfismo rs2180619 del gen CNR1 se asocia con la ejecución en una tarea de memoria de trabajo, por lo cual sumamos nuevos datos para considerar al CNR1, como gen candidato en el fenotipo de la capacidad atencional que subyace a la memoria. No obstante que uno de los polimorfismos aquí estudiados, el rs1535255 del gen CNR1 parece no estar relacionado con la función cognitiva, este gen posee más de veinte polimorfismos tan sólo de tipo SNP (Zhang et al., 2004) y, a reserva de nuevas investigaciones, parece contundente la idea de que el sistema endocannabinoide está implicado en atención selectiva y memoria de trabajo en humanos.

Nuestros resultados mantienen la hipótesis de que dos alelos G en el polimorfismo rs2180619 del gen CNR1, conforman el genotipo de riesgo. Los participantes GG se desempeñaron peor que los AA en la ejecución total de la tarea, mostraron menor capacidad en el mantenimiento de la información en la condición de alta complejidad y les tomó más tiempo procesar la información relevante cuando el distractor fueron rostros, este genotipo fue menos eficiente en la tarea de memoria de trabajo.

Como se muestra en la **Tabla 2** no hay diferencias en las variables demográficas entre los genotipos AA, AG y GG del SNP rs2180619 así que las diferencias encontradas en la presente investigación no pueden explicarse por factores como depresión, ansiedad, edad o años de escolaridad, entre otros factores que se sabe pueden afectar la eficiencia en memoria de trabajo.

Con el presente trabajo de investigación podemos describir que los participantes con genotipo GG en el SNP rs2180619 requieren mayor tiempo para procesar la información relevante cuando simultáneamente se les muestra un rostro como distractor en comparación con los participantes con genotipo AG y AA. Que presentar información irrelevante tome más tiempo de procesamiento previamente ha sido relacionado con mayor latencia de la amplitud máxima de diversos componentes electrofisiológicos y con menor eficiencia en el mecanismo de control de la atención arriba-abajo ya que este efecto no es significativo en participantes de alta capacidad en MT (Daffner et al., 2012; Gazzaley, 2010).

También podemos describir que los participantes con genotipo GG son menos eficientes en el mantenimiento de la información ante alta carga de MT en comparación con los genotipo AA, sin embargo, estos resultados no especifican qué es lo que ocurre en el cerebro al momento de ejecutar la tarea o la razón molecular que hace que los participantes se desempeñen de forma diferente en función de su genotipo. Esta es una limitación de nuestro trabajo. Hasta donde es de nuestro conocimiento aún se desconoce el efecto funcional de este polimorfismo sobre el receptor CB1. Sin embargo, podemos recurrir a investigaciones previas que nos ayuden a comprender mejor.

Impedir la función de los endocannabinoides al administrar antagonistas para el receptor CB1 evita que ocurran la serie de eventos de segunda mensajería que inhibe la liberación de diversos neurotransmisores (Di Marzo et al., 2004), a los cuales el receptor CB1 modula, por ejemplo GABA (Deshpande et al., 2011), glutamato (Pistis et al., 2002), acetilcolina (Degroot et al. 2006), dopamina (El Khoury et al., 2012; Fernandez-Ruiz et al., 2010) y serotonina (Balázs et al., 2008). Sin la participación de un sistema que disminuya la liberación de estos neurotransmisores es lógico pensar que muchos otros sistemas se

desregulan y producen diferentes efectos cognitivos o comportamentales. Por otro lado, estimular la producción del receptor CB1 con la administración de agonistas inhibe la expresión génica de los neurotransmisores que a su vez afectan el funcionamiento del cerebro y consecuentemente de la conducta (Di Marzo et al., 2004). Por ejemplo, insuficiente o excesiva liberación de dopamina decreta el funcionamiento de la memoria de trabajo (Ellis & Natham 2001).

El SNP rs2180619 (A/G) está ubicado en la región reguladora del gen (Zhang et al., 2004) y por ello podría afectar la transcripción necesaria en la regulación de la expresión (ya sea aumento o disminución) de la proteína CB1 o afectar otra característica de la proteína. Por ejemplo, que provoque mayor o menor afinidad del ligando sobre el receptor CB1 (Zdanowicz, 2010). Así que este polimorfismo puede tener un efecto funcional en la neuroquímica del cerebro que contribuya a determinar las diferencias individuales en la función cognitiva.

9.2 rs1535255

No se encontró asociación significativa entre los genotipos del SNP rs1535255 (TT vs GT) y la eficiencia del control atencional en una tarea de memoria de trabajo. La ausencia de participantes con dos alelos G (**figura 13**) probablemente se deba a que es más frecuente en otras poblaciones o quizá a la relación con conductas de riesgo con las que se ha relacionado como dependencia en el consumo de alcohol (Herman et al., 2006) abuso de drogas (Zhang et al., 2004) e impulsividad (Ehlers et al., 2007). En nuestro estudio, los participantes a quienes se les detectó dependencia a cualquier sustancia quedaron fuera del estudio y, quizá, en consecuencia excluimos a participantes con genotipo GG. Sin embargo nuestra intención

fue conocer si el polimorfismo rs1535255 se asociaba con la capacidad para inhibir estímulos distractores durante una tarea de memoria de trabajo en jóvenes Mexicanos sanos, lo cual resultó ser negativo.

La ausencia de participantes homocigotos GG del polimorfismo rs1535255 en nuestra muestra nos permite seguir sugiriendo la hipótesis de ser el genotipo de riesgo, aunque no necesariamente en la capacidad para inhibir estímulos distractores en tareas de memoria de trabajo de participantes sanos.

9.3 Limitaciones y Sugerencias

Una limitación en nuestro estudio es que si bien existen investigaciones que tratan de relacionar los efectos de diversos polimorfismos del gen CNR1 con condiciones, como dependencia a sustancias de abuso o, como en nuestro caso, con el control atencional, aún no se ha descrito qué hacen los polimorfismos estudiados en términos funcionales. Es decir, no sabemos si provocan una sobreproducción del receptor CB1 o al contrario, la disminución de él, o bien, un cambio en la estructura del receptor que provoque diferencias en la afinidad de los ligandos endógenos sobre el receptor; otra posibilidad es que los polimorfismos propicien desconocimiento del sitio de unión donde los factores de transcripción deben comenzar o finalizar la transducción, alterando la expresión génica. Si bien hallamos que la homocigocidad G para el rs2180619 (A/G) se asocia con menor eficiencia en la atención de personas sanas, sabemos que no podemos explicar una función a partir de un sólo polimorfismo. Para ello consideramos necesario ampliar la investigación a otros polimorfismos del gen CNR1 y establecer alelos de riesgo.

Otra limitante del presente trabajo es la nula frecuencia de participantes homocigotos G del polimorfismo rs1535255 que nos impidió hacer comparaciones en función del genotipo. Debido a que el alelo G ha sido asociado con abuso y dependencia a sustancias psicoactivas resulta sustancial que para próximas investigaciones se integre a otros grupos de personas por ejemplo con adicción a drogas. En general debe incrementar la investigación acerca del gen CNR1, si bien existe bastante evidencia (Ruiz-Contreras et. al., 2013; Ruiz-Contreras et al., 2011; Rueda-Orozco et al., 2008; Riedel & Davies, 2005) de su participación asociada a diversas funciones, hace falta dilucidar sus efectos moleculares que nos permita explicar las diferencias individuales en personas sanas.

10 CONCLUSIÓN

Existe asociación del polimorfismo del gen CNR1 rs2180619 con las diferencias individuales en el desempeño de una tarea de memoria de trabajo y con la capacidad para inhibir información irrelevante. Los sujetos con genotipo GG se desempeñaron menos eficientemente en la tarea de memoria de trabajo en comparación con los participantes AA y mostraron ser vulnerables para procesar información irrelevante. Jóvenes mexicanos sanos homocigotos G tuvieron menor eficiencia para resolver una tarea de control atencional y memoria de trabajo. No se encontró asociación entre el rs1535255 y el control atencional y la memoria de trabajo.

11 REFERENCIAS

- Al-Aidroos, N.; Said, C. P. & Turk-Browne N. B. (2012). Top-down attention switches coupling between low-level and high-level areas of human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(36):14675-14680.
- Agrawal, A.; Wetherill, L.; Dick, D.; Xuei, X.; Hinrichs, A.; Hesselbrock, V. et al. (2009). Evidence for association between polymorphisms in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene and cannabis dependence. *American Journal Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*, 150B(5):736-740.
- Aston-Jones, G.; Rajkowsky, J.; Ivanova, S.; Usher, M. & Cohen, J. (1998). Neuromodulation and cognitive performance: recent studies of noradrenergic locus ceruleus neurons in behaving monkeys. *Advances in Pharmacology*, 42:755-759.
- Baddeley, A. (2003). Working Memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4:829- 839.
- Baddeley, A. & Hitch, G. J. (1974). Working memory. En: G H Bower (ed.) *The Psychology of Learning and Motivation*. New York: Academic Press, 8, 47-89.
- Baddeley, A.; Richard, A.; Hitch, G. (2011). Binding in visual working memory: The role of the episodic buffer. *Neuropsychologia*, 49:1393-1400.
- Badgaiyan, R.D. & Wack, D. (2011). Evidence of dopaminergic processing of executive inhibition. *PLoS One*, 6(12):28075.
- Bailey, C.; De Biasi, M.; Fletcher, P. & Lambe, E. (2010). The nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 5$ subunit plays a key role in attention circuitry and accuracy. *Journal of Neuroscience*, 30(27):9241-9252.
- Bain, E.; Robieson, W.; Pritchett, Y.; Garimella, T.; Abi-Saab, W.; Apostol, G. et al. (2013). A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of $\alpha 4\beta 2$ agonist ABT-894 in adults with ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 38(3):405-413.
- Balázsa, T.; Bíró, J.; Gullai, N.; Ledent, C. & Sperlágh, B. (2008). CB1-cannabinoid receptors are involved in the modulation of non-synaptic [3H] serotonin release from the rat hippocampus. *Neurochemistry International*, 52(1-2):95-102.
- Baluch, F. & Itti, L. (2011). Mechanisms of top-down attention. *Trends in Neuroscience*, 34(4):210-224.
- Best J. (2003). *Psicología cognoscitiva* (5ª ed.) Thomson paraninfo, España 507 pags.

- Blokland, G. A.; McMahon, K. L.; Thompson, P. M.; Martin, N. G.; de Zubicaray, G. I. & Wright, M. J. (2011). Heritability of working memory brain activation. *Journal of Neuroscience*, 31(30):10882-10890.
- Bloom, F. (2004). Neurotransmitters, Overview. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 3:350-356.
- Bocker, K.; Gerritsen, J.; Hunault, C.; Kruidenier, M.; Mensinga, T.; Kenemans, J. (2010). Cannabis with high Δ 9-THC contents affects perception and visual selective attention acutely: An event-related potential study. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 96:67-74.
- Bossong, M.; Jansma, J.; Van Hell H.; Jager, G.; Oudman, E.; Saliassi, E. et al. (2012). Effects of δ 9-tetrahydrocannabinol on human working memory function. *Biological Psychiatry*, 71(8):693-699.
- Burns, H.; Laere, K.; Sanabria-Bohorquez; Hamill, T.; Bormans, G. et al. (2007). [18F]MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor. *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 104(23):9800-9805.
- Caballero, A. & Tseng, K. (2012). Association of Cannabis Use during Adolescence, Prefrontal CB1 Receptor Signaling, and Schizophrenia. *Frontiers in Pharmacology*. 3(101):1-6.
- Castelli, M; Federici, M; Rossi, S; De Chiara, V; Napolitano, F; Studer, V; et al. (2011). Loss of striatal cannabinoid CB1 receptor function in attention-deficit/hyperactivity disorder mice with point-mutation of the dopamine transporter. *European Journal of Neuroscience*, 34:1369-1377.
- Chun, M. (2011). Visual working memory as visual attention sustained internally over time. *Neuropsychologia*. 49:1407-1409.
- Clapp, W.C. & Gazzaley, A. (2012). Distinct mechanisms for the impact of distraction and interruption on working memory in aging. *Neurobiology of Aging*, 33(1):134-148.
- Clapp, W.C.; Rubens, M.T & Gazzaley, A. (2010). Mechanisms of working memory disruption by external interference. *Cereb Cortex*, 20(4):859-872.
- Clark, V. P. & Hillyard, S. A. (1996). Spatial selective attention affects early extrastriate but not striate components of the visual evoked potential. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8(5):387-402.

- Corbetta, M. & Schulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Neuroscience Reviews*, 3:201-215
- Corsi, P. M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstract International*, 34:819B.
- Cools, R & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological Psychiatry*, 69(12):113-125.
- Coull, J.T; Middleton, H; Robbins, T; Sahakian, B. (1995). Contrasting effects of clonidine and diazepam on tests of working memory and planning. *Psychopharmacology (Berl)*, 120(3):311-321.
- Courtney, S. M; Ungerleider, L; Keil, K. & Haxby, J. (1996). Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cerebral Cortex*. 6:39–49.
- Cravatt, B; Prospero-Garcia, O; Siuzdak, G; Gilula, N; Henriksen, S; Boger, D; Lerner, R. (1995). Chemical characterization of a family of brain lipids that induce sleep, *Science*. 268(5216):1506-1509.
- Daffner, K. R.; Tarbi, E. C.; Haring, A. E.; Zhuravleva, T. Y.; Sun, X.; Rentz, D. M. & Holcomb, P. J. (2012). The influence of executive capacity on selective attention and subsequent processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6(167):1-19.
- Deary, I; Corley, J; Gow, A; Harris, S; Houlihan, L; Marioni, R; et al. (2009). Age-associated cognitive decline. *Centre for Cognitive Ageing and Cognitive Epidemiology*, 92:135-152.
- De Jesus, M; Salles, J; Meana, J & Callado, L. (2006). Characterization of CB1 cannabinoid receptor immunoreactivity in postmortem human brain homogenates. *Neuroscience*. 140: 635–643.
- Del Campo, N; Chamberlain, S; Sahakian, B; Robbins, T. (2011). The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 69(12):145-157.
- Degroot, A.; Köfalvi, A.; Wade, M.; Davis, R.; Rodrigues, R.; Rebola, N. et al. (2006). CB1 receptor antagonism increases hippocampal acetylcholine release: Site and mechanism of action. *Molecular Pharmacology*, 70(4):1236-1245.
- Deshpande, L. S; Blair, R. E. & De Lorenzo, R. J. (2011). Prolonged cannabinoid exposure alters GABA A receptor mediated synaptic function in cultured hippocampal neurons. *Experimental Neurology*, 229(2):264-273.

- Desimone, R. & Duncan, J. (1995). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annual Review of Neuroscience*, 18:193-222.
- Devane, W.; Dysarz, F.; Johnson, M.; Melvin, L. & Howllet, A. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*, 34: 605-613.
- Devane, W. A; Hanus, L.; Breuer, A.; Pertwee, R. G.; Stevenson, L.A.; Griffin, G. et al. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258:1946-1949.
- Di Marzo, V. & Deutsch, D. G. (1998). Biochemistry of the endogenous ligands of cannabinoid receptors, *Neurobiological Disease*, 5:386–404.
- Di Marzo, V.; Bifulco, M. & De Petrocellis, L. (2004). The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(9):771-784.
- Dinu I. R.; Popa, S.; Bîcu, M.; Moța, E. & Moța, M. (2009). The implication of CNR1 gene's polymorphisms in the modulation of endocannabinoid system effects. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 47(1):9-18.
- Drueke, B.; Baetz, J.; Boecker, M.; Moeller, O.; Hiemke, C.; Gründer, G. et al. (2009). Differential effects of escitalopram on attention: a placebo-controlled, double-blind cross-over study. *Psychopharmacology*, 207:213–223.
- D'Souza, D. C. (2007). Cannabinoids and psychosis. *International Review of Neurobiology*. 78:289–326.
- D'Souza, D.; Perry, E.; MacDougall, L.; Ammerman, Y.; Cooper, T.; Wu, Y. et al. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 29:1558–1572.
- Edwards, D. A.; Zhang, L. & Alger, B. E. (2008). Metaplastic control of the endocannabinoid system at inhibitory synapses in hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 105(23):8142-8147.
- Ehlers, C. L.; Slutske, W. S.; Lind, P. A. & Wilhelmsen, K. C. (2007). Association between single nucleotide polymorphisms in the cannabinoid receptor gene (CNR1) and impulsivity in southwest California Indians. *Twin Research & Human Genetics*, 10(6):805-811.

- El Khoury, M.; Gorgievski, V.; Moutsimilli, L.; Giros, B. & Tzavara, E. (2012). Interactions between the cannabinoid and dopaminergic systems: Evidence from animal studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 38(1):36-50.
- Ellis, K. & Nathan, P. (2001). The pharmacology of human working memory. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4:299–313.
- Fan, J. & Posner, M. (2004). Human attentional networks. *Psychiatrische Praxis*. 31 (2):S210-214.
- Fernandez-Ruiz, J.; Hernandez, M. & Ramos, J. A. (2010). Cannabinoid–dopamine interaction in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. *Neuroscience and therapeutics*, 16(3):72-91.
- Fernandez-Ruiz, J.; De Miguel, R.; Hernandez, M.; Cebeira, M. & Ramos, J. (2006). Endocannabinoids and dopamine-related functions in the CNS. En: E. S. Onaivi; T. Sugiura, V. Di Marzo, 5 eds. Endocannabinoids: The brain and body's marijuana and beyond. *Boca Raton*, 261–290.
- Floresco, S.B.; Magyar, O.; Ghods-Sharifi, S.; Vexelman, C. & Tse, M. T. (2006). Multiple dopamine receptor subtypes in the medial prefrontal cortex of the rat regulate set-shifting. *Neuropsychopharmacology*. (2):297-309.
- Folstein, J. R. & Van Petten C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology* 45:152–170.
- Fox, M.; Corbetta, M.; Snyder, A.; Vincent, J. & Raichle, M. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 26:10046-10051.
- Franowicz, J. & Arnsten, A. (2002). Actions of alpha-2 noradrenergic agonists on spatial working memory and blood pressure in rhesus monkeys appear to be mediated by the same receptor subtype. *Psychopharmacology (Berl)*, 162(3):304-312.
- Freund, T.; Katona, I. & Piomelli, D. (2003). Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiological Review*. 83:1017–1066.
- Gazzaley, A.; Cooney, J.; Rissman, J. & D'Esposito, M. (2005). Top-Down suppression deficit underlies working memory impairment in normal aging. *Nature Neuroscience*, 8:1298-1300.
- Grotenhermen, F. (2006). Cannabinoids and the endocannabinoid system. *Cannabinoids*, 1(1):10-14.

- Häring, M.; Kaiser, N.; Monory, K. & Lutz, B. (2011). Circuit specific functions of cannabinoid CB1 receptor in the balance of investigatory drive and exploration. *PLoS ONE*, 6(11):26617.
- Harms, M.; Wang, L.; Csernansky, J. & Barch, D. (2013). Structure–function relationship of working memory activity with hippocampal and prefrontal cortex volumes. *Brain Structure & Function*, 18(1):173-86.
- Heitland, I.; Klumpers, F.; Oosting, R. S.; Evers, D. J.; Leon Kenemans, J. & Baas, J. M. (2012). Failure to extinguish fear and genetic variability in the human cannabinoid receptor 1. *Translational Psychiatry*. 2(9):e162.
- Herman, A.I.; Kranzler, H.; Cubells, J.; Gelernter, J. & Covault, J. (2006). Association study of the CNR1 gene exon 3 alternative promoter region polymorphisms and substance dependence. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatr Genet*, 141B(5):499-503.
- Herrera-Solís A.; GuzmánVasquez, K. & Prospéro-García O. (2010). Acute and subchronic administration of anandamide or oleamide increases REM sleep in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 96(1):106-112.
- Hillyard, S. A. & Anllo-Vento, L. (1998). Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proceedings of the National Academy of Science*. 95(3):781-7.
- Hinson, J.; Jameson, T & Whitney, P. (2003). Impulsive decision making and working memory. *Journal of Experimental Psychology Learning Memory and Cognition*, 29(2):298-306.
- Hoehe, M.; Caenazzo, L.; Martinez, M.; Hsieh, W.; Modi, W.; Gershon, E. & Bonner, T. (1991). Genetic and physical mapping of the human cannabinoid receptor gene to chromosome 6q14–q15. *Nature New Biology*, 3(9):880–885.
- Howlett, A.C.; Barth, F.; Bonner, T.I.; Cabral, G.; Casellas, P.; Devane, W.A; et al. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Review*, 54:1161–202.
- James, A.; Groman, S.; Seu, E.; Jorgensen, M.; Fairbanks, L. & Jentsch, J. (2007). Dimensions of impulsivity are associated with poor spatial working memory performance in monkeys. *The Journal of Neuroscience*, 27(52):14358–14364.
- Kandel, E. R.; Schwartz, J. H. & Jessell, T. (2013). Principles of Neural Science. New York: McGraw-Hill.

- Kanwisher, N. (2010). Functional specificity in the human brain: A window into the functional architecture of the mind. *Proceedings of the National Academy of Science*. USA, 107:11163–11170.
- Kastner, S. & Ungerleider L. G. (2000). Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 23:315–341.
- Katona, I.; Urban, G. M.; Wallace, M.; Ledent, C.; Jung, K. et al. (2006). Molecular composition of the endocannabinoid system at glutamatergic synapses. *Journal of Neuroscience*, 26: 5628–5637.
- Katsuki, F. & Constantinidis, C. (2013). Early involvement of prefrontal cortex in visual bottom up attention. *Nature Neuroscience*, 15(8): 1160–1166.
- Kim, J.; Matthews, N. & Park, S. (2010). An event-related fMRI study of phonological verbal working memory in schizophrenia. *Plos One*, 5(8):e12068.
- Klug, W.; Cummings, M. & Spencer, C. (2006). *Conceptos de Genética*. Madrid: Pearson Educación.
- Koenigsberg, H. W.; Buchsbaum, M. S.; Buchsbaum, B. R.; Schneiderman, J. S.; Tang, C. Y. et al. (2005). Functional MRI of visuospatial working memory in schizotypal personality disorder: a region-of-interest analysis. *Psychological Medicine*, 35(7):1019-30.
- Lawrence, N.; Ross, T. & Stein, E. (2002). Cognitive mechanisms of nicotine on visual attention. *Neuron*, 36(3):539–548.
- Lazary, J.; Lazary, A.; Gonda, X.; Benko, A.; Molnar, E.; Hunyady, L.; et al. (2009). Promoter variants of the cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) in interaction with 5-HTTLPR affect the anxious phenotype. *American Journal of Medicine Genetics B Neuropsychiatric Genetics*, 150B(8):1118-27.
- Luciana, N. & Collins, P. (1997). Dopaminergic modulation of working memory for spatial but not object cues in normal humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(3):330-47.
- Mäntysalo, S. & Gaillard, A. W. (1986). Event-related potentials (ERPs) in a learning and memory test. *Biological Psychology*. 23(1):1-20.
- Mackie, K. (2005). Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handbook of Experimental Pharmacology*, (168):299-325.

- Martínez-González, D.; Bonilla-Jaime, H.; Morales-Otal.; Henriksen, S. J.; Velázquez-Moctezuma, J. & Prospéro-García, O. (2004). Oleamide and anandamide effects on food intake and sexual behavior of rats. *Neuroscience Letters*, 364(1):1-6.
- Mechoulam, R.; Ben-Shabat, S.; Hanus, L.; Ligumsky, M.; Kaminski, N.; Schatz, A. et al. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*, 50(1):83-90.
- Mehta, M.; Owen, A.; Sahakian, B.; Mavaddat, N.; Pickard, J.; Robbins, T. (2000). Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 20(6):65RC.
- Mewaldt, S. P. & Ghoneim, M. M. (1979). The Effects and interactions of scopolamine, physostigmine and methamphetamine on human memory. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 10(2):205–210.
- Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1):167-202.
- Monteleone, P.; Bifulcob, M.; Mainac, G.; Tortorellaa, A.; Gazerrob, P. et al. (2010). Investigation of CNR1 and FAAH endocannabinoid gene polymorphisms in bipolar disorder and major depression. *Pharmacological Research*, 61:400–404.
- Munro, S.; Thomas, K. L. & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365:61–65.
- Mutombo, P.; Yamasaki, M.; Nabika, T. & Shiwaku, K. (2012). Cannabinoid receptor 1 (CNR1) 4895 C/T genetic polymorphism was associated with obesity in japanese men. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 19(8):779- 785.
- Nigg, J. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126(2): 220–246.
- Noudoost, B.; Chang, M.; Steinmetz, N. & Moore, T. (2010). Top-down control of visual attention. *Current Opinion in Neurobiology*, 20:183–190.
- Noudoost, B. & Moore, T. (2011). The role of neuromodulators in selective attention. *Trends in cognitive sciences*, 15(12):585-591.

- Ogren, S.; Eriksson, T.; Elvander-Tottie, E.; D'Addario, C.; Ekström J.; Svenningsson, P. et al. (2008). The role of 5-HT(1A) receptors in learning and memory. *Behavioural Brain Research*, 195(1):54-77.
- Olinger, J. y Fessler, J. (1997). Positron Emission Tomography. *Signal Processing Magazine*, 14 (1), 43-55.
- Onaivi, E. S.; Leonard, C. M.; Ishiguro, H.; Zhang, P. W.; Lin, Z.; Akinshola, B. E. & Uhl, G. R. (2002). Endocannabinoids and cannabinoid receptor genetics. *Progress in Neurobiology*, 66:307–344.
- Pashler, H.; Johnston, J. C. & Ruthruff, E. (2001). Attention and performance. *Annual Review Psychology*. 52:629–651.
- Pedroza-Llinás, R.; Méndez-Díaz, M.; Ruiz-Contreras, A. E. & Prospéro-García Ó. (2013). CB1 receptor activation in the nucleus accumbens core impairs contextual fear learning. *Behavioural Brain Research*. 237:141-147.
- Pertwee, R. G. (1997). Pharmacology of Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors. *Pharmacology Therapeutics*. 74(2):129-180.
- Pistis, M.; Ferraro, L.; Pira, L.; Flore, G.; Tanganelli, S.; Gessa, G. & Devoto, P. (2002). Delta-Tetrahydrocannabinol decreases extracellular GABA and increases extracellular glutamate and dopamine levels in the rat prefrontal cortex: an in vivo microdialysis study. *Brain Research*, 948(1-2):155–158.
- Polich, J. (2007). Updating P300: integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10):2128-48.
- Posner, M. I. & Fan, J. (2004). Attention as an organ system. J. R. Pomerantz and M. C. Crair, Eds. Topics in integrative neuroscience: From cells to cognition. *Cambridge UK: Cambridge University Press*.
- Rammsayer, T.; Rodewald, S. & Groh, D. (2000). Dopamine-antagonistic, anticholinergic, and GABAergic effects on declarative and procedural memory functions, *Cognitive Brain Research*, 9(1):61–71.
- Ramos, B. P.; Colgan, L.; Nou, E. & Arnsten, A. (2008). Beta2 adrenergic agonist, clenbuterol, enhances working memory performance in aging animals. *Neurobiology of Aging*, 29(7):1060-1069.

- Riedel, G. & Davies, S. N. (2005). Cannabinoid function in learning, memory and plasticity. *Handbook of Experimental Pharmacology*, (168):445-477.
- Rossi, A. F.; Pessoa, L.; Desimone, R. & Ungerleider, L. G. (2009). The prefrontal cortex and the executive control of attention. *Experimental Brain Research*, 192(3):489–497.
- Rueda-Orozco, P. E.; Soria Gómez, E.; Montes Rodríguez, C. J; Pérez Morales M. & Prospéro-García, O. (2010). Intrahippocampal administration of anandamide increases REM sleep. *Neuroscience Letters*, 473(2):158–162.
- Rueda-Orozco P. E.; Soria-Gomez E.; Montes-Rodriguez, C. J.; Martínez-Vargas, M.; Galicia, O.; Navarro, L. & Prospéro-García, O. (2008). A potential function of endocannabinoids in the selection of a navigation strategy by rats, *Psychopharmacology*, 198(4):565–576.
- Ruiz-Contreras, A. E.; Delgado-Herrera, M.; García-Vaca, P. A.; Almeida-Rosas, G. A.; Soria-Rodríguez, G.; Soriano-Bautista, G. et al. (2011). Involvement of the AATn polymorphism of the CNR1 gene in the efficiency of procedural learning in humans. *Neuroscience Letters*, 494(3):202-206.
- Ruiz-Contreras, A. E.; Carrillo-Sánchez, K.; Gómez-López, N.; Vadillo-Ortega, F.; Hernández-Morales, S.; Carnevale-Cantoni, A. et al. (2013). Working memory performance in young adults is associated to the AATn polymorphism of the CNR1 gene. *Behavioural Brain Research*, 236(1):62-66.
- Russell, V.A. (2002). Hypodopaminergic and hypernoradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Behavioural Brain Research*, 130(1-2):191-6.
- Rutman, A. M.; Clapp, W. C.; Chadick, J. Z. & Gazzaley A. (2010). Early top-down control of visual processing predicts working memory performance. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 22(6):1224–1234.
- Sala, S.; Della, C.; Gray, A. & Baddeley, L. (1997). Wilson the visual patterns test: A new test of short-term visual recall Thames Valley Test Company, Feltham, Suffolk.
- Sarter, M.; Givens, B. & Bruno, J. P. (2001). The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Research Reviews*, 35(2):146–160.
- Schmidt, H.; Jogia, J.; Fast, K.; Christodoulou, T.; Haldane, M.; Kumari, V. & Frangou, S. (2009) No gender differences in brain activation during the N-Back task: An fMRI study in healthy individuals. *Human Brain Mapping*, 30:3609–3615.

- Shomstein, S. (2012). Cognitive functions of the posterior parietal cortex: top-down and bottom-up attentional control. *Frontiers in integrative neuroscience*, 6:38.
- Silva de Melo, L.; Cruz, A.; Rios Valentim, S.; Marinho, A.; Mendonca, J.; Nakamura-Palacios, E. (2005). Delta-THC administered into the medial pre-frontal cortex disrupts the spatial working memory. *Psychopharmacology*, 183:54-64.
- Solinas, M.; Chauvet, C.; Thiriet, N.; El Rawas, R. & Jaber, M. (2008). Reversal of cocaine addiction by environmental enrichment. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 105(44):17145–17150.
- Solowij, N.; Michie, P. T. & Fox, A. M. (1995). Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biological Psychiatry*, 37(10):731-739.
- Solowij, N.; Michie, P. T. & Fox, A. M. (1991). Effects of long-term cannabis use on selective attention: an event-related potential study. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 40(3):683-388.
- Soria-Gómez; Matias, I.; Rueda-Orozco.; Cisneros, M.; Petrosino, S.; Navarro, L. (2007). Pharmacological enhancement of the endocannabinoid system in the nucleus accumbens shell stimulates food intake and increases c-Fos expression in the hypothalamus. *British Journal of Pharmacology*, 151(7):1109-1116.
- Sreenivasan, K.; Katz, J. & Jha, A. (2007). Temporal characteristics of top-down modulations during working memory maintenance: an event-related potential study of the N170 component. *Journal Cognitive Neuroscience*. 19(11):1836-1844.
- Sternberg, S. (1966). High-speed scanning in human memory. *Science*, 153:652– 654.
- Sternberg, R. (2011). *Psicología Cognoscitiva*. Cengage Learning. México, D.F
- Tsou, K.; Brown, S.; Sanudo-Pena, M. C.; Mackie, K. & Walker, J. M. (1998). Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 83:393–411.
- Versace, M. & Zorzi, M. (2010). The role of dopamine in the maintenance of working memory in prefrontal cortex neurons: input-driven versus internally-driven networks. *International Journal of Neural Systems*, 20(4):249–265
- Vogel, E. K. & Machizawa, M. G. (2004). Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature*, 428(6984):748-751.
- Vogel, E. K.; McCollough, A. W. & Machizawa, M. G. (2005). Neural measures reveal individual differences in controlling access to working memory. *Nature*, 438(7067):500–503.

- Wallace, T. & Bertrand, D. (2013). Importance of the nicotinic acetylcholine receptor system in the prefrontal cortex. *Biochemical Pharmacology*, 85:1713–1720.
- Wang, L.; Murphy, R.; Hanscom, B.; Li, G.; Millard, S.; Petrie, E. et al. (2013). Cerebrospinal fluid norepinephrine and cognition in subjects across the adult age span. *Neurobiology of Aging*, 34(10):2287-2292.
- Wang, X.; Tomso, D.; Liu, X. & Bell, D. (2005). Single nucleotide polymorphism in transcriptional regulatory regions and expression of environmentally responsive genes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 207(2):S84 – S90.
- Wingen, M.; Kuypers, K. & Ramaekers, J. (2007). The role of 5-HT1a and 5-HT2a receptors in attention and motor control: a mechanistic study in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 190(3):391–400.
- Woodman, G. F. (2010). A brief introduction to the use of event-related potentials in studies of perception and attention. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 72(8):2031-2046.
- Yantis, S. (2008). The neural basis of selective attention: Cortical sources and targets of attentional modulation. *Current Directions in Psychological Science*, 17(2):86-90.
- Zanto, T. P.; Rubens M. T.; Thangavel, A. & Gazzaley, A. (2011). Causal role of the prefrontal cortex in top-down modulation of visual processing and working memory. *Nature neuroscience*, 14(5):656–661.
- Zanto, T. P; Toy, B. & Gazzaley, A. (2010). Delays in neural processing during working memory encoding in normal aging. *Neuropsychologia*, 48(1):13-25.
- Zdanowicz, M. M. (2010). Concepts in pharmacogenomics. *American Society of Health-System Pharmacists. USA*.
- Zhang, P.; Ishiguro, H.; Ohtsuki, T.; Hess, J.; Carillo, F.; Walther, D. et al. (2004). Human cannabinoid receptor 1: 5'exons, candidate regulatory regions, polymorphisms, haplotypes and association with polysubstance abuse. *Molecular Psychiatry*, 9(10):916–931.
- Zurawska Vel Grajewska, B.; Sim, E. J.; Hoenig, K.; Herrnberger, B. & Kiefer, M. (2011). Mechanisms underlying flexible adaptation of cognitive control: behavioral and neuroimaging evidence in a flanker task. *Brain Research*, 1421:52-65.