



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**Asociación del polimorfismo rs2180619 del gen CNR1 con la eficiencia en la
atención en consumidores y no consumidores de marihuana**

TESIS

Que para obtener el título de:

Licenciada en Psicología

Presenta:

Cintia Berenice Rosas Escobar

Sinodales:

Directora de Tesis: Dra. Alejandra Evelyn Ruiz Contreras

Revisora de Tesis: Mtra. Azalea Reyes Aguilar

Dr. Óscar Próspero García

Dr. Rodolfo Solís Vivanco

Dra. Jana Aylim Mejía Toiber



Ciudad Universitaria, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 apoyo económico de PAPIIT, proyecto No. IN223314.

Agradezco a PAPIIT, proyecto No. IN223314, por la beca recibida.

Gracias al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca que se me otorgó del proyecto 176196, otorgado a la Dra. Alejandra E.

Ruiz Contreras.

“Los sueños pueden convertirse en realidad si los deseamos tanto para ir tras ellos”

Walt Disney

Agradecimientos

A la Dra. Alejandra Ruiz por ser mi profesora, amiga y directora de tesis. Gracias tu tiempo, apoyo y por compartir conmigo tus conocimientos. Gracias por dar lo mejor de ti para el desarrollo de la misma, desde la planeación hasta la conclusión de este sueño.

A la Mtra. Azalea Reyes desde el aula hasta la presente tesis me permitió compartir sus conocimientos. Por sus comentarios que ayudaron al enriquecimiento de esta tesis. Por su disposición por ayudarme en el desarrollo de la misma.

Gracias al Dr. Óscar Próspero, al Dr. Rodolfo Solís y a la Dra. Jana Mejía por sus aportaciones hechas a la presente tesis. Sus observaciones ayudaron al enriquecimiento de la misma y me permitieron analizar mi tesis desde diferentes perspectivas, en ese proceso pude adquirir nuevos conocimientos para criticarla y defenderla. Gracias.

A mis papás, quienes en todo momento me han apoyado en cada paso que doy. Quienes me han impulsado para seguir mis objetivos. Gracias a ti mamá por apoyarme incondicionalmente en cada decisión que he tomado, por estar conmigo en mis triunfos y derrotas. Por inculcarme el gusto por la lectura que me sirvió durante toda mi formación escolar. Gracias a ti papá por inculcarme el gusto por el estudio, por estar conmigo en cada paso que doy. Gracias por sus enseñanzas, desvelos y sacrificios. Los quiero infinitamente.

A mi hermano quien en las buenas y en las malas ha estado a mi lado. Por despertarme en las madrugadas para seguir estudiando o escribiendo. Gracias por los momentos de alegría. Te quiero infinitamente.

A ti Iván, por estar siempre conmigo, por impulsarme en mis metas y por consolarme en mis caídas. Por estar conmigo durante mi formación académica y en la construcción de este sueño. Gracias por tu tiempo, por tus sermones, por escucharme en mis momentos de tristezas, alegrías y crisis que son muy recurrentes. Gracias por estar conmigo en las buenas, en las malas y en las peores. Gracias por ser mi amigo y compañero de vida. Te amo infinitamente.

A mis ángeles mami y a mi tía Manu. Gracias mami por estar conmigo en todo momento, por tus consejos y apoyo. A mi tía Manu por siempre escucharme, por tus consejos y por celebrar mis éxitos. Sé que desde un lugar continúan conmigo, celebrando mis triunfos.

A mi tía Irene quién siempre ha estado conmigo cuidándome, gracias por todo tu apoyo. A mi tía Graciela por darme un ejemplo de lucha y superación, por demostrarme que no importan los obstáculos que te ponga la vida lo importante es aprender de ellos y no rendirse jamás. Por ser quienes son y por nunca dejarme sola. Gracias por su apoyo incondicional. A mi prima Nancy porque hemos crecido como hermanas y ha estado conmigo en todo momento. A mi abuelita Abigail que siempre ha estado a mi lado y me apoya en cada decisión que tomo.

A mi familia tíos, primos, sobrinos, etc. gracias por estar conmigo en todo momento, por celebrar mis éxitos, por demostrar que somos una familia unida y que en todo momento nos apoyaremos. Los quiero a cada uno de ustedes.

A ti mi querida amiga Chío, gracias por tantos años de amistad. Gracias por estar conmigo en las buenas, en las malas y en las peores. Porque sin necesidad de decirte las cosas, sabes lo que me pasa y que siempre estás dispuesta a sacarme una sonrisa. Por cada momento que sentía que la situación me rebasa estabas conmigo para impulsarme a continuar con mi objetivo. Gracias infinitas.

A mis amigos Adri y pp quienes me han brindado su amistad incondicional, gracias por todas las aventuras vividas, por los momentos de risas y por la comida. Gracias por sus consejos y apoyo los quiero. A Diego por ser mi amigo desde hace tiempo, por tu apoyo y por los momentos de risas. Gracias por tu amistad durante todos estos años.

A mis queridas amigas Suspi y Yack, gracias por su amistad. Por sus consejos y apoyo. Gracias por los momentos de aventura, risas y alegría. Que nuestra amistad continúe siempre.

Gracias Jonathan por ayudarme en la difusión de la investigación, por los momentos de alegría y por tu amistad.

Gracias a mis amigos y compañeros del LNGC: Ulises, Talinsky, Ivett, Lore, Migue, Antonio, Silvia, Pedro, Carlos e Iván. Gracias por su tiempo y consejos. Gracias por escucharme en los momentos de crisis (que ocurrían a cada momento), por los momentos de risas y alegría. Especialmente gracias Uli por estar conmigo durante este proceso de tesis, gracias por todo tu apoyo durante todo este proceso. Gracias por ser mi compañerito de Licenciatura, laboratorio, tesis y congreso.

Gracias a todas aquellas personas que participaron en la investigación, gracias por su tiempo, interés y esfuerzo.

Gracias a mi segunda casa, la Universidad Nacional Autónoma de México que me ha brindado la oportunidad de adquirir conocimientos y oportunidades de desarrollo profesional. Gracias por brindarme la oportunidad de conocer magnificas personas a quienes estimo y quiero. Es un orgullo pertenecer a esta institución.

Índice

Resumen.....	5
Introducción.....	6
1. Antecedentes.....	8
1.1. Marihuana	8
1.1.2. Formas de consumo	10
1.2. Atención	13
1.2.1 Sistemas de atención.....	17
1.2.2 Falla de la atención.....	21
1.2.2.1 Captura atencional	23
1.2.2.1.1 Tarea de Singleton	24
1.3. Marihuana y atención.....	28
1.4. Sistema endocannabinoide	35
1.4.1. Los receptores a cannabinoides CB1 y CB2	35
1.4.1.1 Distribución del receptor CB1	39
1.4.2. Los endocannabinoides.....	42
1.4.3. Enzimas que sintetizan y degradan a los endocannabinoides	44
1.5. Sistema endocannabinoide y atención.....	45
2. Planteamiento del problema	48
3. Pregunta de investigación.....	49
4. Hipótesis.....	49
5. Objetivos	49
5.1 Objetivos específicos	50
6. Método.....	50
6.1 Participantes	50
6.2 Instrumentos	52
6.3 Materiales.....	58
6.4 Aparatos.....	59
6.5 Tareas experimentales.....	59

6.6	Procedimiento	61
6.7	Genotipificación.....	63
6.8	Análisis de datos	65
7	Resultados.....	67
7.1	Descripción de la muestra.....	67
7.2	Ejecución de la tarea ANT	73
7.2.1	Sistemas de la atención.....	73
7.2.2	Porcentaje de Respuestas Correctas (%RC).....	74
7.2.3	Análisis subsecuente edad de inicio de consumo de marihuana, sistemas de la atención y alelos del rs2180619.....	75
7.3	Ejecución de la tarea de <i>singleton</i>	76
7.3.1	Tiempos de Reacción (TR).....	76
7.3.2	Porcentaje de Respuestas Correctas (%RC).....	77
7.4	Uso de videojuegos y atención	78
8	Discusión	78
9	Limitaciones y sugerencias.....	87
10	Conclusión.....	89
11	Referencias	90

Abreviaturas

Δ 9-THC	Δ 9-tetrahidrocannabinol
μ l	Microlitros
χ^2	Chi cuadrada
2-AG	Araquidonilglicerol
A	Adenina
ACh	Acetilcolina
AEA	N-araquidonil-etanolamina
ANT	<i>Attentional Network Task</i> , Tarea de Red Atencional
CB1	Receptor a cannabinoides 1
CB2	Receptor a cannabinoides 2
CI	Coeficiente Intelectual
DA	Dopamina
DAG	Diacilglicerol
eCBs	Sistema Endocannabinoide
ENA	Encuesta Nacional de Adicciones
FAAH	Amida Hidrolasa de Ácidos Grasos
G	Guanina
GABA	Ácido gamma-aminobutírico (GABA)
Glu	Glutamato
IRMf	Imagen de Resonancia Magnética Funcional
MAGL	Monoacetil Glicerol Lipasa
Ms	Milisegundos

MT	Memoria de Trabajo
NT	Neurotransmisor
ODA	Oleamida
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> , Reacción en Cadena por Polimerasa
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> , Tomografía por Emisión de Positrones
RC	Respuestas Correctas
RGB	<i>Red-Green-Blue</i> , Rojo-Verde-Azul
SDS	<i>Severity Dependence Scale</i> , Escala de Severidad de Dependencia a Marihuana
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> , Polimorfismo de un solo nucleótido
TR	Tiempo de Reacción
WDR	World Drug Report

Resumen

La atención permite seleccionar información del entorno, mientras se inhibe información distractora. El receptor a cannabinoides 1 (CB1) está distribuido en regiones asociadas con la atención. Este receptor forma parte del Sistema Endocannabinoide (eCBs) que modula a otros neurotransmisores y es codificado por el gen CNR1. Un polimorfismo de este gen (GG), el rs2180619 ha sido asociado con una menor eficiencia en tareas de atención. Cuando el Δ^9 -THC (componente de la marihuana y agonista para el receptor CB1) se une al CB1, se reduce la eficiencia de la atención. Se desconoce si esto ocurre con un consumo prolongado de marihuana. Es posible que portar al menos un alelo G del rs2180619 modifique la eficiencia en atención en consumidores de marihuana, p.ej., tener un alelo G del rs2180619 puede ser un factor de vulnerabilidad en la eficiencia de la atención. Los objetivos de la presente tesis fueron: 1. evaluar si existe una asociación entre los genotipos del rs2180619 y la eficiencia de los sistemas de la atención; y los genotipos del rs2180619 y la vulnerabilidad a la distracción; 2. evaluar si esta asociación se modifica por el consumo de marihuana; y 3. Evaluar si la frecuencia alélica del rs2180619 difiere entre consumidores y no consumidores de marihuana. En función del rs2180619, no se observaron diferencias alélicas entre el grupo de no consumidores y el de consumidores de marihuana; no se encontró asociación del alelo G con la eficiencia en la atención; ni un efecto de vulnerabilidad por portar el alelo G en la alerta, la orientación y el sistema ejecutivo de la atención entre consumidores y no consumidores de marihuana. Sin embargo, cuando se presentan distractores, los consumidores de marihuana portadores G tardan más en responder a un estímulo objetivo que los consumidores AA, efecto que no se observa en los no consumidores. Los resultados sugieren que el consumo de marihuana y portar el alelo G del rs2180619 vulnera a responder más lento cuando se presentan distractores.

Introducción

La atención es la capacidad para seleccionar información del entorno, y activamente inhibir información irrelevante o distractora (Stevens y Bavelier, 2012). Esta capacidad de seleccionar e inhibir información se deteriora por el consumo de marihuana, debido a que su principal agente psicoactivo, el Δ 9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC) se adhiere a los receptores a cannabinoides 1 y 2 (CB1 y CB2) teniendo un efecto sobre el sistema endocannabinoide (eCBs por sus siglas en inglés) (Howlett et al., 2004). El receptor CB2 es un receptor predominantemente periférico (Guzmán, 2003); mientras que el CB1 se encuentra ampliamente distribuido en el Sistema Nervioso Central (SNC), en estructuras como en el hipocampo, la corteza cerebral, los núcleos de la base y el cerebelo; regiones que participan en procesos de atención y memoria (Mechoulam y Parker, 2012; Pattij et al., 2008; Howlett et al., 2004). Por este motivo se ha evaluado si el consumo de marihuana tiene un efecto sobre la atención y la memoria. Algunos estudios demuestran que después de un consumo de marihuana a largo plazo hay un deterioro en la memoria y en la atención deterioro, mientras que otros no. Dejando la controversia de sobre si el déficit en la atención y en la memoria permanece (Crean et al., 2012; Bolla et al., 2002; Pope et al., 2001; Solowij et al., 1995) ¿Qué puede explicar esta discrepancia en la atención de sujetos consumidores de marihuana? Una posible explicación es que existen diferencias individuales en la ejecución cognitiva que dependen de variaciones genéticas; ya que esto se ha observado en sujetos controles (Ruiz-Contreras et al., 2013).

En nuestro laboratorio hemos abordado variaciones genéticas del gen CNR1. Este codifica para el receptor CB1 y se ubica en el cromosoma 6 humano (6q14-q15; Zhang et al., 2004). Este gen presenta variaciones en su conformación entre individuos como el polimorfismo de un sólo nucleótido (SNP por sus siglas en inglés) rs2180619 ubicado en una región potencialmente reguladora, en que una Adenina (A) se sustituye por una Guanina (G). Se desconoce el efecto funcional de este cambio, pero el alelo G ha sido asociado con adicciones (Zhang et al., 2004) y, tenerlo de manera homocigota, se asocia con una menor eficiencia en memoria de trabajo y atención en sujetos controles (Ruiz-Contreras et al., 2014). Es posible que las personas con genotipo G del rs2180619 del gen CNR1 tengan un mayor efecto sobre la atención por el consumo prolongado de marihuana, siendo así un factor de vulnerabilidad que se asocia con una menor eficiencia en atención en consumidores de marihuana.

Los objetivos de la presente tesis fueron: 1. evaluar si existe una asociación entre los genotipos del rs2180619 y la eficiencia de los sistemas de la atención; y los genotipos del rs2180619 y la vulnerabilidad a la distracción; 2. evaluar si esta asociación se modifica por el consumo de marihuana; y 3. Evaluar si la frecuencia alélica del rs2180619 difiere entre consumidores y no consumidores de marihuana.

1. Antecedentes

1.1. Marihuana

La planta de *Cannabis* también conocida como marihuana, contiene más de 400 compuestos químicos, entre los cuales, se han identificado alrededor de 60 compuestos lipofílicos conocidos como cannabinoides (Huestis, 2005). Entre ellos se encuentran el cannabidiol, el cannabinoil y el cannabigerol (Howlett et al., 2008; Greydanus et al., 2013). Entre todos estos cannabinoides, se cree que el principal componente de la marihuana que provoca los efectos psicoactivos es el Δ 9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC) (Pamplona y Takahashi, 2012; Howlett et al., 2004; Guzmán, 2003), al ser el cannabinoide más abundante en la *Cannabis* (Guzmán, 2003), que más se ha estudiado.

La marihuana es la droga ilícita de mayor consumo en el mundo, teniendo entre 128 y 232 millones de consumidores, cuyas edades oscilan entre los 15 y 64 años de edad (ONU WDR, 2015). En el caso de México, las cifras son muy similares a las obtenidas internacionalmente por el Reporte Mundial de Drogas (ONU WDR, 2015): la edad de los consumidores de marihuana oscila entre los 12 y 65 años (ENA, 2011). De igual forma, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA), en la Ciudad de México la marihuana es la sustancia ilícita de mayor consumo en comparación con los inhalables y la cocaína (ENA, 2011). Al tomar el 100% de frecuencia de todas las sustancias ilícitas, la marihuana tiene una frecuencia de consumo de 61%, comparada con los inhalables que tiene una frecuencia de 40.4% y la cocaína, de 34.0% (ENA, 2011).

De acuerdo con el Sistema de Registro e Información en Drogas (SRID) en promedio, en la Ciudad de México las personas consumen por primera vez la marihuana antes de los 11 años de edad (Ortiz, Martínez y Meza, 2010). Sin embargo, el consumo más frecuente comienza alrededor de los 15 y 19 años edad (ENA, 2011).

Al comparar la prevalencia de consumo de marihuana en la población total obtenida por la ENA en el 2011 (1.2%) (ENA, 2011) con la encuesta del año 2008 (1.0%) (**Figura 1**), no se encuentra un incremento significativo en el consumo de marihuana, lo que indica que el consumo de esta sustancia se ha mantenido en estos tres años (2008 al 2011).

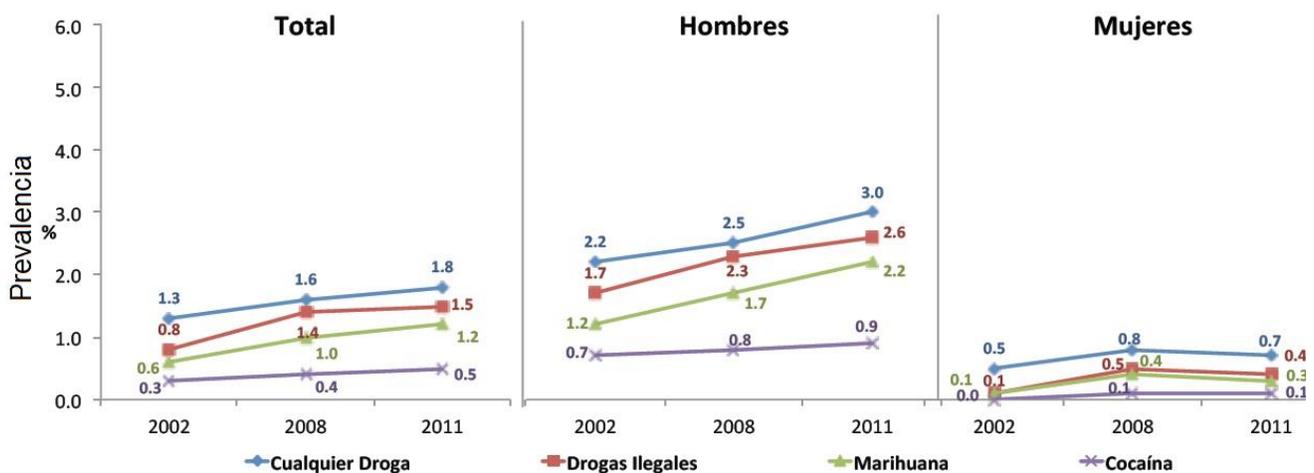


Figura 1. Descripción del consumo de drogas en la población mexicana de 12 a 65 años, en los años 2002, 2008 y 2011 de acuerdo a la ENA. En la primera gráfica se muestra la prevalencia total de consumo donde la marihuana en el 2008 tenía una prevalencia de 1.0% y en el 2011 una prevalencia de 1.2%. En la segunda gráfica se muestra la prevalencia de consumo en hombres, donde se observa que el consumo de marihuana en 2008 era de 1.7% y en el 2011 aumentó significativamente a 2.2%. En la última gráfica se observa la tendencia de consumo en mujeres que en 2008 fue de 0.4% y en 2011 disminuyó a 0.3% (ENA, 2011).

Pero al analizar la frecuencia de consumo entre hombres y mujeres si se encuentran diferencias significativas en el consumo, ya que los hombres son los que más consumen marihuana. La frecuencia de consumo de marihuana obtenida

en el 2011 del total de hombres entrevistados fue de 2.2% (ENA, 2011); y al comparar esta frecuencia con la obtenida en el 2008, que fue de 1.7% (ENA, 2011), se encuentra un aumento significativo en el consumo (**Figura 1**). En cambio, en las mujeres no se encuentran diferencias en el consumo de marihuana: en el año 2008 el consumo fue de 0.4% y en el 2011 fue de 0.3% (ENA, 2011) (**Figura 1**). Asimismo, en la ENA 2011 se reportan diferencias en las estadísticas de dependencia entre hombres y mujeres, ya que los hombres son los que más dependencia presentan con un 1.3% en comparación con las mujeres con un 0.2% (ENA, 2011).

Con estos datos podemos observar que la marihuana es la droga ilícita de mayor consumo tanto en México como en el mundo. En México el consumo de marihuana se ha mantenido desde el año 2008 hasta el año 2011. El sector de mayor vulnerabilidad a consumir marihuana es el de los adolescentes, ya que la edad del primer consumo de esta sustancia ocurre alrededor de los 11 años y la edad del consumo más frecuente ocurre entre los 15 y 19 años.

1.1.2. Formas de consumo

La marihuana se administra principalmente de forma inhalada, mientras que la segunda forma más común de administración es la oral, a través de comida como *brownies*, galletas y té (Greydanus et al., 2013). La forma de administración determina la absorción y biodisponibilidad de Δ 9-THC en el organismo (Iversen, 2000; Huestis, 2005), de tal forma que cuando la marihuana se administra de manera inhalada, el Δ 9-THC es absorbido en los pulmones e ingresa a la sangre, para llegar al corazón, el cual bombea la sangre con el Δ 9-THC y llega a los

diferentes órganos del cuerpo; el $\Delta 9$ -THC llega al cerebro aproximadamente quince minutos después de que se inhala la marihuana (Kumar et al., 2001; Ashton, 2001; Huestis 2005).

En cambio, en la administración por vía oral, la biodisponibilidad del $\Delta 9$ -THC es menor (Ashton, 2001), la mayor cantidad del $\Delta 9$ -THC es rápidamente degradado por el hígado antes de que alcance a llegar al sistema circulatorio (Iversen, 2000). Otra parte del componente es absorbido en el intestino, haciendo que el proceso absorción sea lento (Iversen, 2000) y la duración de los efectos sea prolongado. Los picos de concentración en sangre alcanzan del $\Delta 9$ -THC se obtienen de 0.5 a 2 horas después del consumo de marihuana por vía oral (Ashton, 2001; Iversen, 2000) y los efectos comienzan a presentarse desde la media hora hasta las dos horas después del consumo (Ashton, 2001).

Debido a que los componentes de la marihuana son extremadamente lipídicos. En diferentes tejidos, los picos de concentración de los cannabinoides se alcanzan hasta tres o cuatro días después de la administración (**Figura 2**). Poco a poco el $\Delta 9$ -THC es liberado a los órganos del cuerpo, el cerebro incluido. La eliminación del organismo de los cannabinoides también es lenta, los rastros del $\Delta 9$ -THC pueden ser encontrados hasta 30 días después del consumo (Ashton, 2011).

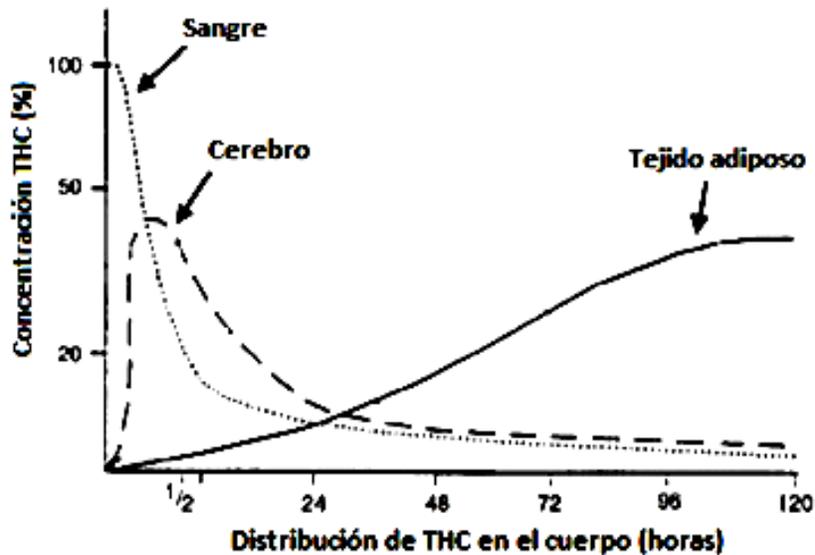


Figura 2. Distribución del % de concentración de Δ 9-THC en el cuerpo después de una sola administración. Se observa en línea punteada que el THC alcanza máxima concentración en sangre pocos minutos después de la administración; y en la línea discontinua se observa que se alcanza un 40% de la concentración de THC en el cerebro cerca de los 20 minutos después de la administración. En la línea continua se observa que se alcanza un 45% de concentración de THC en el tejido adiposo cerca de los 97 minutos después de la administración (Imagen modificada de Nahas 1975; tomada en Ashton, 2001)

Diversos autores destacan que los efectos en el estado de ánimo y en la cognición que produce la marihuana al ingresar al SNC, dependen de la dosis y la vía de administración, el uso de otras drogas, las expectativas del consumidor, así como la edad de inicio del consumo (Hall y Degenhard, 2009; Abood y Martin, 1992). Entre los efectos más comunes que produce la marihuana están la presencia de euforia (sensación de bienestar o felicidad), ansiedad (estado de malestar psicofísico caracterizado por inquietud, inseguridad o temor ante una situación que se siente como amenazante), disforia (estado de tristeza), paranoia (estado mental caracterizado por delirios), pánico (brote abrupto de angustia) y psicosis (incapacidad para distinguir la realidad de la fantasía) (Hall y Degenhard, 2009; Ashton, 2001). También puede llegar a producir sedación y/o relajación, alteraciones perceptuales (por ejemplo, que los colores parezcan más brillantes,

que la música tenga mayor significado y que se valoren las emociones con más significancia) (Ashton, 2001). La percepción espacial puede verse distorsionada, así como la percepción del tiempo, al sentir que los eventos ocurren más rápido (Ashton, 2001).

En estudios sobre cognición y desempeño motor, se ha observado que los consumidores son más lentos para reaccionar (Abood y Martin, 1992; Solowij et al., 1995), tienen dificultad para mantener información en la memoria a corto plazo (Fletcher et al., 1996), alteraciones en la coordinación motora (Weinstein et al., 2008) y déficit en la atención (Solowij et al., 1995). La presente tesis se enfocará en la atención.

1.2. Atención

El término de atención está presente en nuestra vida cotidiana, por ejemplo, desde pequeños nuestros padres pudieron habernos dicho que en clase “pusiéramos atención” o bien cuando no recordábamos dónde dejábamos las cosas, pudimos haber escuchado que nos dijeran las personas que “no ponemos atención a las cosas que hacemos”, como éstos existen muchos más ejemplos donde se ve que el término de atención está presente en nuestro vocabulario de todos los días, sin embargo, ¿Cómo se define a la atención?

La atención se define como la capacidad que tenemos para seleccionar información del entorno de acuerdo con un objetivo en un momento determinado y por lo tanto, inhibir la información irrelevante o distractora (Stevens y Bavelier, 2012). Por ejemplo, en la escuela, cuando estamos escuchando una clase y

atendemos la información que nos dice el profesor, simultáneamente ignoramos el observar si el profesor combinó el color de sus zapatos con el color de su pantalón. De tal forma que, como nuestro objetivo es escuchar y comprender la clase, seleccionamos la información que nos da el profesor por ser el estímulo objetivo y, por lo tanto, ignoramos el color de los zapatos del profesor al ser el estímulo irrelevante.

A través de los años se han propuesto diversas teorías, por ejemplo el modelo de filtro, y se han realizado diversos experimentos para conceptualizar a la atención. De esta forma, se han propuesto sistemas que componen a la atención: el alerta, la orientación y el sistema ejecutivo de la atención (Posner y Petersen, 1990). Tal información será descrita a continuación.

El sistema de alerta que es definido como el estado en que los organismos son responsivos a la estimulación del medio fue descrito por Guiseppe Moruzzi y Horace Magoun en 1949. Estos investigadores utilizaron gatos anestesiados como modelos experimentales a quienes les colocaron electrodos en diversos niveles rostrocaudales de la formación reticular del tronco encefálico. Esta estructura se encuentra en el tallo cerebral y está compuesta de diversos núcleos y conexiones hacia distintas áreas del SNC. Los investigadores encontraron que al estimular esta estructura, se producía una actividad eléctrica cortical rápida y de bajo voltaje, que es característica del estado de vigilia (Moruzzi y Magoun, 1949). Estos mismos investigadores, al lesionar quirúrgica y eléctricamente la formación reticular, producían coma irreversible (Moruzzi y Magoun, 1949). De esta forma, este experimento permitió descubrir que existe una región en el SNC que permite que

los organismos mantengan el estado de alerta, el cual es un estado necesario para que se dé el proceso de atención.

Otro sistema es el de orientación, concebida como el cambio de la atención hacia un posible lugar de aparición de un estímulo importante para la tarea (Pratt & Bellomo, 1999 en Singh et al., 2010). En las tareas de orientación aparece una señal de alerta (estímulo clave) para indicarles a los participantes que un estímulo objetivo puede aparecer. Posner en 1980 desarrolló una tarea experimental que consistió en la presentación de una cruz como punto de fijación, donde el participante tenía que mantener su mirada fija durante todo el experimento. Posteriormente, aparecía de forma abrupta un estímulo clave en un posible lugar de aparición de un estímulo objetivo. Finalmente, aparecía el estímulo objetivo. La tarea del participante consistía en indicar cuando detectara al estímulo objetivo. En la tarea habían dos tipos de condiciones: válida, donde el estímulo clave predecía adecuadamente el lugar de aparición del estímulo objetivo; e inválida donde el estímulo clave no predecía el lugar de aparición del estímulo objetivo (Posner, 1980). Lo que se observó fue que en los ensayos válidos se obtuvieron menores tiempos de reacción (TR) y mayor precisión en la respuesta en comparación con los ensayos inválidos. Con este experimento se observó que un estímulo clave prepara al participante para que emita su respuesta. De tal forma que el estímulo clave está orientando la atención hacia un lugar en particular.

Finalmente, el sistema ejecutivo de la atención fue introducido a través de los modelos de filtro de Broadbent (1958) y Treisman (1969). Por una parte, Broadbent (1958) realizó experimentos sobre escucha dicótica (presentación de mensajes

simultáneamente en ambos oídos) y con base en sus resultados propuso un modelo de filtro de información recibida a través de los sentidos (Broadbent, 1958). Esta información se retiene temporalmente en un almacén de corto plazo. Posteriormente, la información pasará a un filtro que llevará la información a un canal de capacidad limitada donde se analiza la información y se determina si la información recibida pasa a un almacén a largo plazo o bien, que sea procesada para emitir una respuesta conductual (Broadbent, 1958). En este modelo, de todos los estímulos que tenemos a nuestro alrededor sólo la información atendida va a iniciar la fase de procesamiento y toda la demás información va a ser inhibida (Driver, 2001). De tal forma que el modelo propuesto por Broadbent es un modelo de “todo o nada”, donde solamente la información que es atendida pasará un filtro de selección y la demás será inhibida.

Por el contrario, Treisman en 1963 con base a los resultados obtenidos en experimentos donde se presentaban mensajes auditivos y visuales simultáneamente, propuso un modelo de atenuación (citada por Posner, 2012) donde la información que no es atendida pasará por filtros y en alguna fase del procesamiento, se va a inhibir el subsecuente procesamiento de alguno de los estímulos, o también va a haber algunos estímulos que van a sobresalir. En este caso, la información se va ir filtrando conforme pasen las fases de procesamiento y solamente va a quedar la información objetivo (Driver, 2001).

1.2.1 Sistemas de atención

Estos sistemas propuestos a lo largo de los años sirvieron de base para que Posner propusiera que existen tres sistemas de atención: 1) la alerta, que es la capacidad que tiene un sujeto para responder a la estimulación del entorno; 2) la orientación que es la capacidad de favorecer la entrada sensorial al seleccionar una localización; y 3) el sistema ejecutivo de la atención que es la capacidad que tiene un sujeto, con base en un objetivo, de seleccionar una conducta; por ello, este sistema es asociado con el monitoreo del conflicto y la inhibición de información irrelevante (Peterson y Posner, 2012).

Estos tres sistemas son medidos a través de la Tarea de Red Atencional (ANT por sus siglas en inglés, *Attentional Network Task*), creada por Fan et al., 2002. Esta tarea se realiza en computadora. Al inicio del ensayo se presenta al centro de la pantalla una cruz como punto de fijación. Posteriormente, aparece una de cuatro condiciones en que se manipula a un estímulo clave (central, espacial, doble clave y no clave). Durante la condición clave central se presenta un asterisco en el centro de la pantalla, en la condición de clave espacial aparece un asterisco arriba o abajo de la cruz central; en la condición de doble clave se presentan dos asteriscos, uno arriba y otro abajo de la cruz central; y en la condición de no clave no aparece asterisco. Después, aparece otra cruz en el centro de la pantalla como punto de fijación y finalmente aparecen cinco flechas que pueden estar arriba o abajo de la cruz central, que pueden ocurrir en dos condiciones, congruente e incongruente. En la condición congruente, todas las flechas coinciden en la orientación izquierda o derecha, mientras que en la incongruente, la flecha central

no coincide con la orientación de las flechas que la flanquean (Fan et al., 2002) (**Figura 3**). La tarea del sujeto consiste en determinar si la flecha central flanquea hacia la derecha o hacia la izquierda.

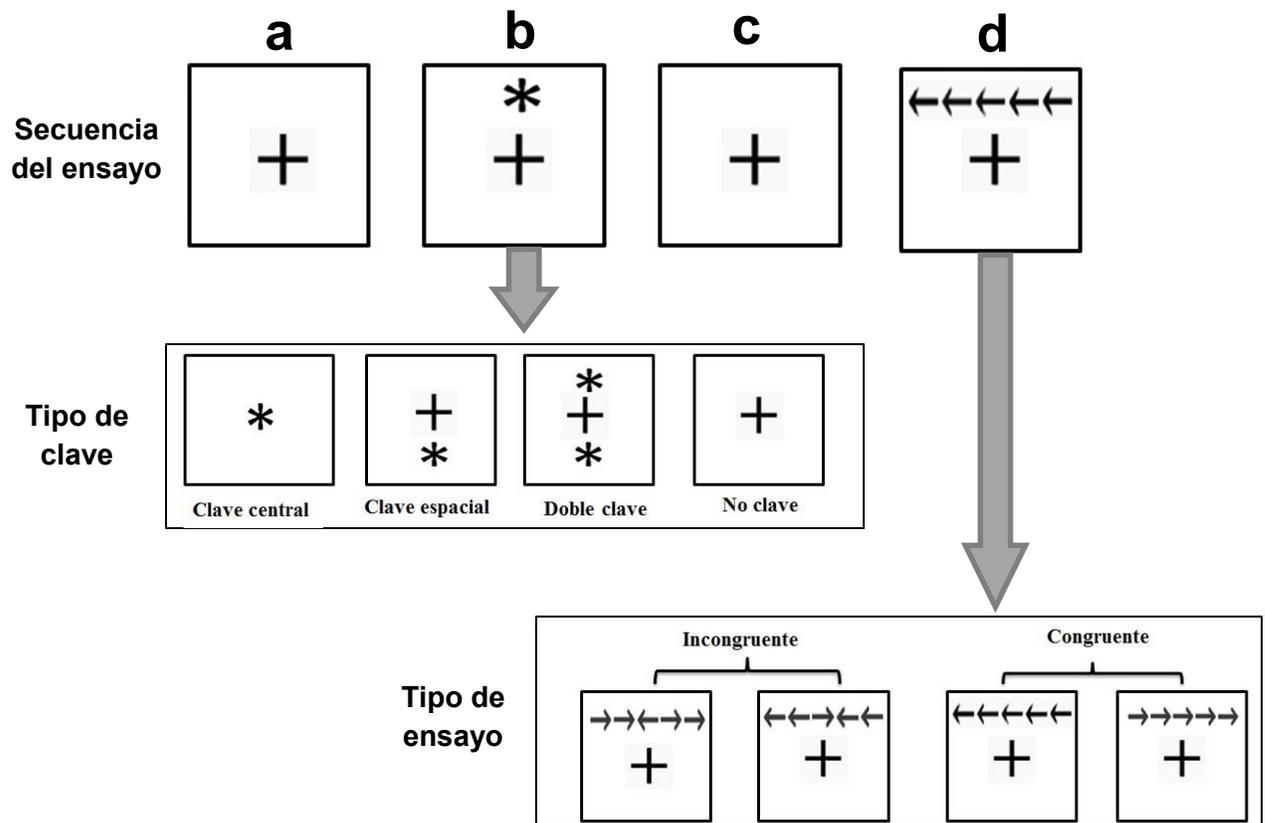


Figura 3. Tarea ANT. Arriba se muestra un ensayo de la tarea de ANT, a) al inicio se muestra una cruz como punto de fijación, b) posteriormente aparece una de cuatro posibles condiciones clave: central, espacial, doble clave y no clave, c) después aparece otra cruz en el centro de la pantalla como punto de fijación y d) finalmente aparecen cinco flechas que pueden estar arriba o abajo de la cruz central con dos condiciones, congruente e incongruente. El alerta se mide con el asterisco (estímulo clave) que se presenta antes de que se muestre el estímulo objetivo al que el sujeto debe responder, esto modifica el estado de reposo en el que está el sujeto y lo prepara para detectar y responder a una señal. La orientación se mide con el asterisco que señala el sitio donde aparecerá el conjunto de flechas, de tal forma que se facilita la respuesta del sujeto y el sistema ejecutivo de la atención se mide al detectar el sentido de la flecha central flanqueada por las cuatro flechas que pueden estar o no en la misma dirección que la flecha central. Imagen modificada de Fan et al., 2002.

La eficiencia en los tres sistemas de atención se obtiene al medir los tiempos de reacción (Fan et al., 2002). Para obtener el sistema de alerta se resta la media del TR de las condiciones de no clave menos la media del TR de las condiciones de doble clave; el sistema de orientación se obtiene al restar la media del TR de las condiciones de clave central menos la media del TR de las condiciones clave espacial; y el sistema ejecutivo de la atención es el resultado de la diferencia en los TR entre las condiciones incongruente y congruente (Abdullaev et al., 2010).

Se han encontrado diferencias en la activación cerebral para los tres sistemas de atención. Para el sistema de alerta se observó una mayor activación en el área cortical fronto-parietal, el tálamo, los colículos superiores y la unión temporoparietal. Mientras que en el sistema de orientación se encontró una mayor activación del lóbulo parietal superior izquierdo, en el giro precentral izquierdo (cercano al Campo Visual Frontal (CVF)) y en el giro postcentral derecho. Y para el sistema ejecutivo de la atención se encontró una mayor activación en el giro del cíngulo anterior derecho, en áreas frontales y en el giro fusiforme de forma bilateral (Fan et al., 2005) (**Figura 4**). La **tabla 1** muestra las regiones asociadas con el sistema ejecutivo de la atención.

Tabla 1. Regiones cerebrales asociadas con el sistema ejecutivo de la atención.

Region	BA	X	Y	Z	Z score	P	Voxel
Thalamus ^a		-22	-27	3	4.23	0.000	2972
L superior frontal gyrus ^b	6	-16	4	44	3.22	0.001	2516
R inferior frontal gyrus	45	36	26	15	3.13	0.001	908
L fusiform gyrus	37	-36	-60	1	3.09	0.001	1492
L inferior frontal gyrus	47	-34	20	5	2.92	0.002	313
Cerebellar vermis		0	-62	-32	2.47	0.007	128
R middle frontal gyrus	6	36	-5	50	2.39	0.008	307
R fusiform gyrus	37	44	-58	1	2.38	0.009	201
R anterior cingulate gyrus	32	6	36	26	2.20	0.014	398

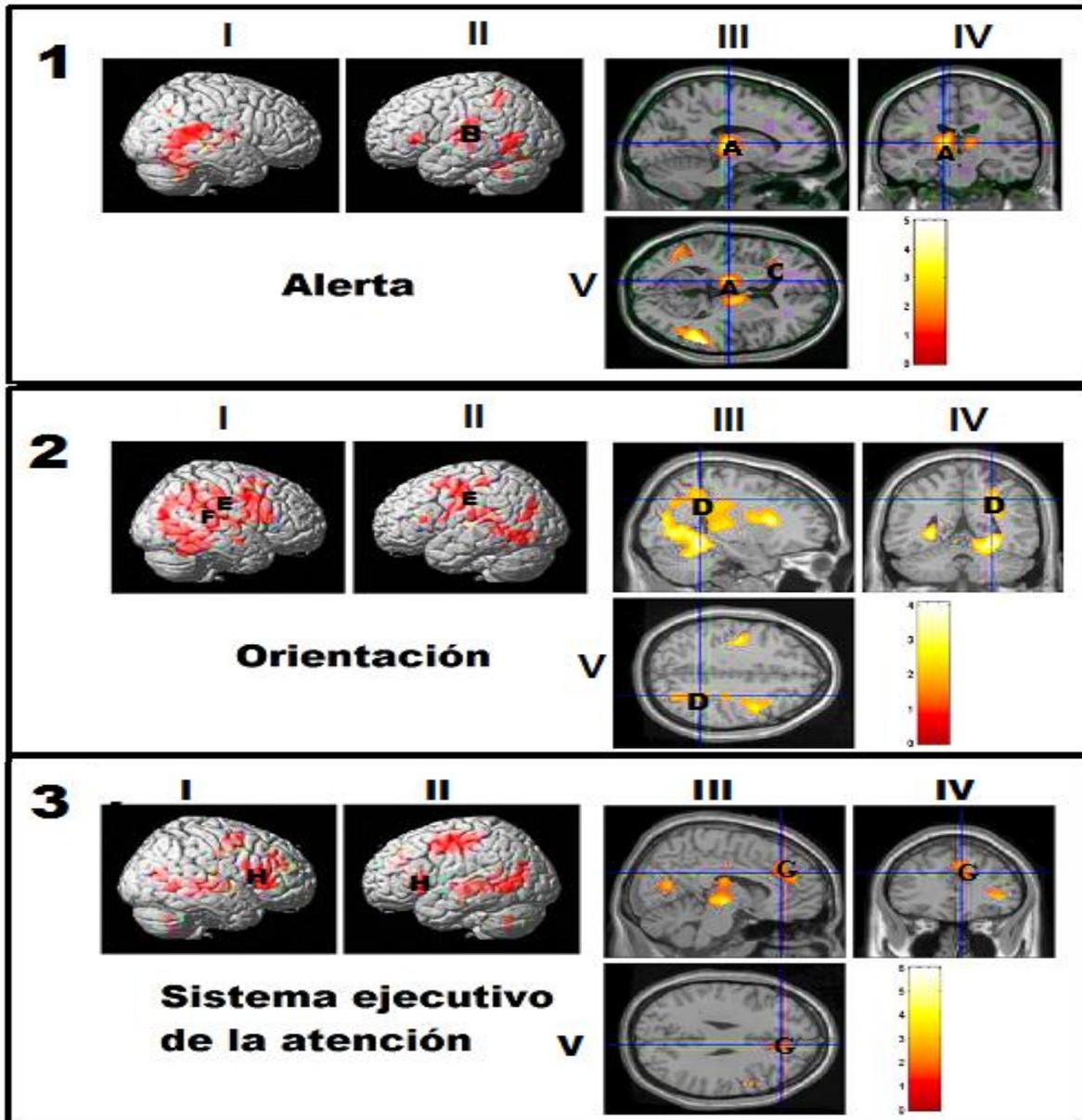


Figura 4. Regiones asociadas a los diferentes sistemas de atención. En la imagen se muestra los resultados obtenidos de una IRMf al utilizar la tarea de ANT. Se muestran vistas laterales derecha (I) e izquierda (II), un corte sagital (III), un corte coronal (IV) y un corte transversal (V) de cerebro humano. La escala de colores va de rojo a blanco, cuando los colores tienden a blanco indica una mayor activación de las regiones asociadas con los sistemas de atención (alerta, orientación y sistema ejecutivo de la atención). En la imagen 1 se muestra el sistema de alerta, las zonas donde encontró alta activación del tálamo izquierdo y derecho (A), el lóbulo parietal inferior izquierdo (B) y el giro frontal inferior izquierdo (C). En la imagen 2 se muestra el sistema de orientación donde se encuentra una alta activación del lóbulo parietal superior (D), el giro precentral bilateralmente (E) y el giro postcentral derecho (F). Finalmente, en la imagen 3 se muestra el sistema ejecutivo de la atención donde hay una alta activación del giro del cíngulo anterior derecho (G), el giro frontal inferior (H) y el giro fusiforme de forma bilateral (no mostrado, ver tabla 1) (Fan et al., 2005).

1.2.2 Falla de la atención

Sin embargo, el modelo propuesto por Posner que divide la atención en tres sistemas (alerta, orientación y sistema ejecutivo de la atención) no contempla una falla en la atención, debido a una distracción (definida como la selección de estímulos irrelevantes (Castro, 2009)), produciendo una disminución en la eficiencia de la persona al desempeñar una tarea. Esto resulta de importancia ya que nuestra conducta está dirigida por metas, en caso de ocurrir una distracción en cualquier sistema de la atención produce que se infiera con el objetivo planteado. En vida cotidiana por ejemplo, si estamos cruzando la avenida pero nos distraemos con información irrelevante como observar a un perro que va pasando. Puede que no nos demos cuenta de que el color del semáforo cambió ocasionando un accidente a causa de la distracción.

Se ha descrito que los consumidores de marihuana son vulnerables a distraerse ante estímulos relacionados con la marihuana, aunque estos estímulos sean irrelevantes para la realización de una tarea (Field, 2005; Crean et al., 2012). Para estudiar esta vulnerabilidad a la distracción en participantes controles, se ha utilizado la tarea de Stroop, que consiste en la presentación de palabras de colores, escritos en color igual o diferente a lo que dice la palabra escrita. La tarea consta de dos condiciones: congruente e incongruente. Durante la condición congruente, el color de la tinta de la palabra y la palabra coinciden; por ejemplo, se presenta la palabra azul escrita en color azul. Mientras que en la condición incongruente la palabra y el color son diferentes; por ejemplo, se muestra la palabra azul escrita en color rojo. La tarea del participante consiste en nombrar el color de la tinta en que

están escritas las palabras, de tal forma que tiene que inhibir el proceso automático de lectura de la palabra escrita. En la condición incongruente se obtienen mayores tiempos de reacción para nombrar la palabra en comparación con la condición congruente (Stroop, 1935). Esto refleja que en la condición incongruente, la lectura de las palabras resulta un distractor o interferencia para los participantes, pese a que éste no es necesario para el objetivo planteado.

En consumidores de marihuana se ha utilizado una versión modificada de la tarea de Stroop, como en el estudio en donde a consumidores de *cannabis*, que fumaban al menos una vez al mes la sustancia, se les presentaron dos grupos de palabras, un grupo relacionado con el *cannabis* (*cannabis*, marihuana, resina, drogado, entre otras) y otro no relacionado (aire, suéter, arena, cactus, entre otras) (Field, 2005). Cada una de las palabras de ambos grupos fue presentada cuatro veces en color azul, amarillo, rojo y verde. La tarea de los consumidores consistió en decir el color de la tinta en que estaban escritas las palabras. Con base al cuestionario *Severity of Dependence Scale* (SDS) (ver descripción del SDS en método), a los consumidores se les dividió en con y sin presencia de dependencia a *cannabis*. En los resultados se observó que los consumidores dependientes a *cannabis* fueron más lentos para nombrar el color en que estaba escrita la palabra relacionada con el *cannabis* en comparación con la palabra control (Field, 2005) y esto fue diferente de los sujetos no dependientes. De esta forma se demostró que los consumidores se distraen con más facilidad ante los estímulos que se relacionan con su consumo aunque éstos no sean importantes para realizar la tarea (Field, 2005).

1.2.2.1 Captura atencional

Se ha observado que los consumidores de marihuana seleccionan con mayor facilidad los estímulos que están relacionados con el consumo de *cannabis* (Jones et al., 2003). Consumidores frecuentes de *cannabis* (de uno a cuatro días por semana durante el último año) y sujetos controles respondieron una tarea de parpadeo para inducir ceguera al cambio (*flicker paradigm*; Jones et al., 2003). En dicha tarea se manipularon dos escenas, en donde la mitad izquierda tenía objetos comunes como una caja de pastillas, plumones, correctores, entre otros, mientras que en la otra mitad, se mostraban objetos relacionados con la preparación de *cannabis* como pipetas, báscula, cerillos, entre otros (Jones et al., 2003). Las escenas manipuladas tenían dos condiciones: una control y una experimental. Durante la condición control no se hicieron cambios en la posición de los objetos, mientras que en la condición experimental, en la mitad izquierda se volteó un marca textos y en la mitad derecha se volteó un narguile (pipa de agua). Estos dos cambios, uno neutro y uno relacionado con el consumo de marihuana, competían por ser detectados. Cada una de estas escenas fue presentada por 250 ms. La tarea de los participantes consistió en presionar un botón en cuanto detectaran que se hizo un cambio en las escenas mostradas y posteriormente decían verbalmente al experimentador el cambio que habían notado en las imágenes. Los resultados demostraron que los consumidores de marihuana detectaron con mayor frecuencia los cambios relacionados con el estímulo asociado al consumo de marihuana que con el estímulo neutro. Por el contrario, los sujetos controles detectaron con mayor frecuencia los cambios relacionados con el estímulo neutro en comparación con el estímulo asociado al consumo de marihuana (Jones et al., 2003). De esta forma, se

demostró que los consumidores están sesgados a detectar con mayor facilidad estímulos relacionados con el consumo, pero queda la interrogante de si son vulnerables a la distracción a cualquier estímulo o a aquellos estímulos emocionalmente relacionados con el consumo de *cannabis*, afectando su ejecución en una tarea de atención en comparación con sujetos controles. Una tarea que puede ayudar a responder esta pregunta es la tarea de *singleton*.

1.2.2.1.1 Tarea de *Singleton*

La tarea de *singleton* es una tarea de atención que involucra búsqueda visual de una forma específica que se interrumpe por la presencia en la periferia de una forma de diferente color (*singleton*), que funciona como distractor en un conjunto de estímulos (Theeuwes, 2010). Durante esta tarea se presentan un círculo (estímulo objetivo) con una línea vertical u horizontal en su interior y siete rombos (estímulos no objetivo) con una línea inclinada en su interior. Estas ocho figuras forman un círculo imaginario de mayor tamaño. El participante tiene que determinar la orientación de la línea dentro del círculo, es decir, si es vertical u horizontal. La tarea consta de dos tipos de ensayo, ausencia y presencia del *singleton*. Durante los ensayos de ausencia, todas las figuras son mostradas en color verde; y en la presencia del *singleton* sólo uno de los rombos se cambia a color rojo (**Figura 5**).

Moher et al., (2011) demostraron que la atención se captura involuntariamente por la presencia del *singleton*, ya que cuando el *singleton* estuvo ausente se obtuvieron menores tiempos de reacción en comparación con la presencia del *singleton*. Se ha reportado que sigue ocurriendo la captura atencional aunque se inviertan los colores, es decir que en los ensayos de ausencia del

singleton las figuras son presentadas en color rojo y en los ensayos de presencia del *singleton*, uno de los rombos es presentado en verde (Theeuwes, 1992). Esta tarea entonces se empleó en esta tesis con el fin de evaluar si los consumidores de marihuana son vulnerables a la distracción ante cualquier estímulo o ante aquellos emocionalmente relacionados con el consumo de *cannabis*.

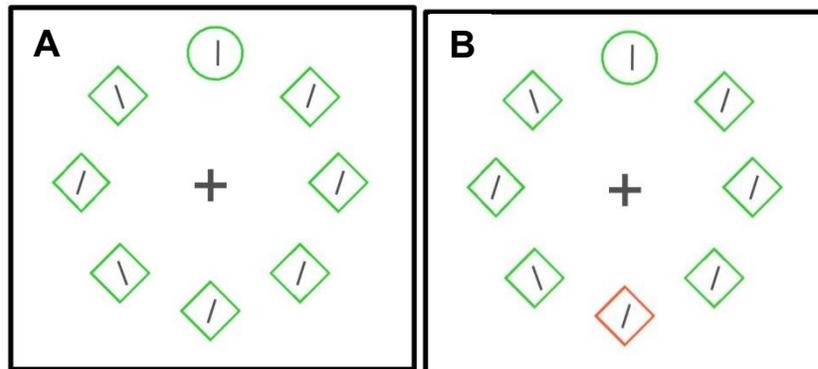


Figura 5. La tarea de *singleton* consiste en la presentación de un círculo (estímulo objetivo) con una línea vertical u horizontal en su interior y siete rombos (estímulos distractores) con una línea inclinada en su interior. Estas ocho figuras forman un círculo imaginario de mayor tamaño. La tarea consta de dos condiciones: ausencia y presencia del *singleton*. En la imagen A se muestra la condición de ausencia del *singleton* en donde las ocho figuras son presentadas en color verde. En la imagen B se muestra la condición de presencia del *singleton* en donde un rombo es cambiado a color rojo.

Esta tarea de *singleton* ha sido aplicada en participantes sin historia de consumo de *cannabis* y se les ha sometido a la técnica IRMf para explorar las áreas cerebrales asociadas con la presencia del color del *singleton* (de Fockert et al., 2004). En una pantalla con fondo negro se le muestra a los participantes un círculo (estímulo objetivo) y cuatro rombos (estímulos distractores) en forma de un gran círculo. Dentro de cada una de estos estímulos está una línea vertical u horizontal. La tarea de los participantes consistió en indicar con un determinado botón, la orientación de la línea dentro del estímulo objetivo (vertical u horizontal).

La tarea consistió en dos tipos de ensayos, uno de *singleton* objetivo y otro de *singleton* distractor. Estos tipos de ensayos tuvieron dos condiciones: presencia y ausencia del color. Durante los ensayos *singleton* objetivo, en la condición de presencia del color, el estímulo objetivo fue presentado en color rojo y los estímulos distractores fueron presentados en color verde. Mientras que en la condición de ausencia de color, todos los estímulos fueron presentados en color verde, pero el estímulo objetivo fue presentado en menor tamaño en comparación con los estímulos distractores (**Figura 6**). Los ensayos de *singleton* distractor, fueron similares a lo descrito arriba, salvo que en lugar del estímulo objetivo fue un estímulo distractor el que varió entre las condiciones. Así, durante la condición de presencia del color, un estímulo distractor fue presentado en color rojo y los demás estímulos distractores y objetivo fueron presentados en color verde. Y en la condición de ausencia del color, todos los estímulos fueron presentados en color verde, pero un estímulo distractor fue mostrado en menor tamaño en comparación con los otros tres estímulos distractores y el estímulo objetivo (**Figura 6**) (de Fockert et al., 2004).

Conductualmente se obtuvieron mayores TR para responder al estímulo objetivo (círculo), en los ensayos *singleton* distractor en la condición de presencia del color en comparación con la ausencia de color (de Fockert et al., 2004).

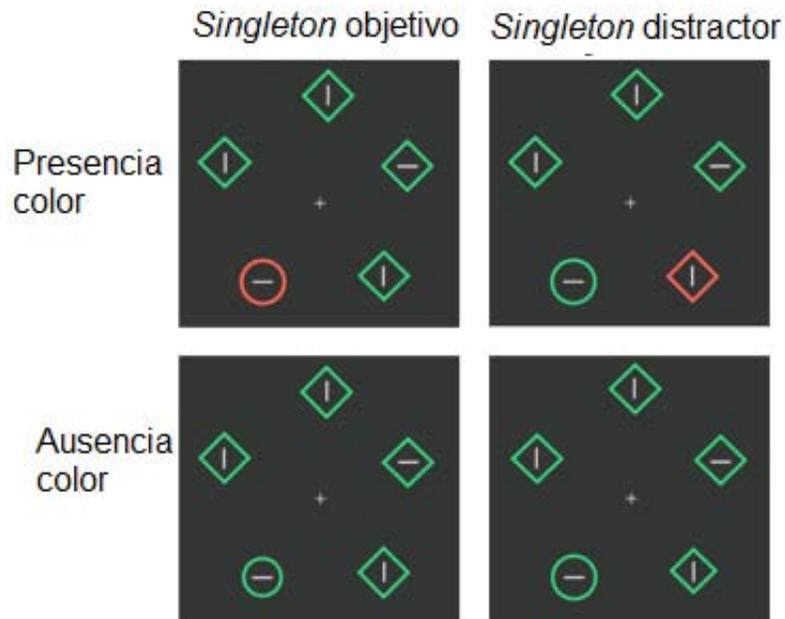


Figura 6. Tipos de ensayos y condiciones presentadas en la tarea de *singleton* para IRMf. En la imagen se muestran los tipos de ensayos: *singleton* objetivo y *singleton* distractor; y las dos condiciones: presencia y ausencia del color. Durante los ensayos *singleton* objetivo, en la condición de presencia del color, el estímulo objetivo (círculo) fue presentado en color rojo y los estímulos distractores (rombos) fueron presentados en color verde. En la condición de ausencia de color, todos los estímulos fueron presentados en color verde, pero el estímulo objetivo fue presentado en menor tamaño en comparación con los estímulos distractores. Durante los ensayos de *singleton* distractor, en la condición de presencia del color, un estímulo distractor fue presentado en color rojo y los demás estímulos distractores y objetivo fueron presentados en color verde. En la condición de ausencia del color, todos los estímulos fueron presentados en color verde, pero un estímulo distractor fue mostrado en menor tamaño en comparación con los otros tres estímulos distractores y el estímulo objetivo (de Fockert et al., 2004).

Para la IRMf se compararon los ensayos *singleton* distractor en la condición de presencia de color de la condición de ausencia de color. Se observó una mayor activación en el lóbulo parietal superior bilateralmente, el giro precentral lateral izquierdo, y la corteza frontal (inferior, anterior y lateral a los campos frontales visuales) (**Figura 7**) (de Fockert et al., 2004). De tal forma, que estas zonas han sido relacionadas con la detección de estímulos distractores con color.

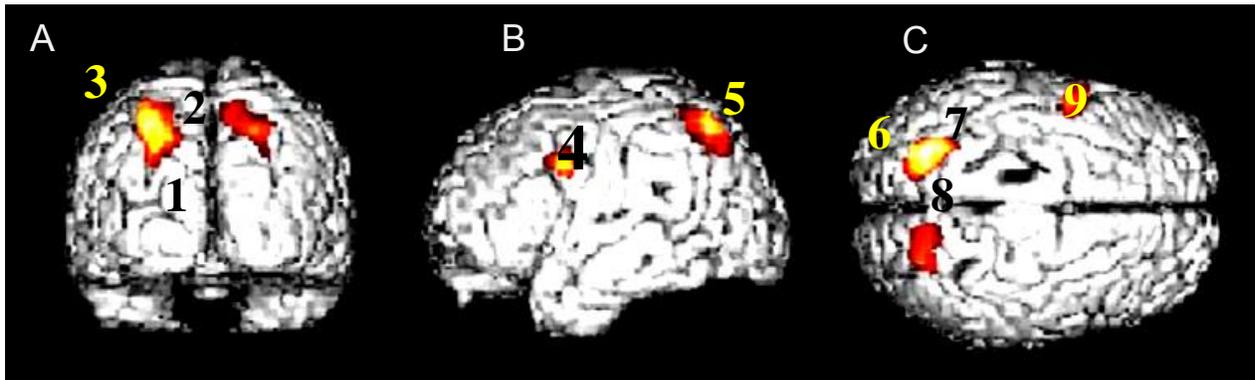


Figura 7. Regiones asociadas con la presencia del *singleton* distractor de color. En la imagen se muestra los resultados obtenidos de una IRMf. Se muestran vistas: anterior(A), lateral izquierda (B) y dorsal (C) de cerebro humano. Cuando el color tiende a amarillo indica mayor activación de las regiones asociadas a la presencia del *singleton* distractor de color. En la imagen A se muestra una mayor activación en la corteza frontal (anterior (1), superior (2) y lateral (3) a los campos visuales frontales). En la imagen B se muestra el giro precentral lateral izquierdo (4) y el lóbulo parietal superior izquierdo (5). Finalmente, en la imagen C se muestra la corteza frontal (anterior (6), superior (7) y lateral (8) a los campos visuales) y el lóbulo parietal superior derecho (9) (de Fockert, et al., 2004).

1.3. Marihuana y atención

Se han realizado diversas investigaciones para estudiar la atención en consumidores de marihuana (D'Souza et al., 2012; Pope et al., 2011; Jager et al., 2006, Enrenreich et al., 1999; Solowij, 2002). Estos estudios han variado en cuanto a si los consumidores se encuentran en condiciones de consumo agudo (Crean et al., 2012), crónico (D'Souza et al., 2012) o bien en abstinencia (D'Souza et al., 2012; Solowij, 2002; Pope et al., 2001). Así mismo, algunos estudios comparan grupo de consumidores vs. grupo control (Crean et al., 2012; Jager et al., 2006; Pope y Yurgelun, 1996; Solowij, 1996), y otros comparan al grupo de consumidores contra ellos mismos (Enrenreich et al., 1999; Crean et al., 2012). Todo ello probablemente ha provocado que existan diferencias en los resultados encontrados, ya que los

resultados son contradictorios para determinar si el consumo de marihuana a largo plazo produce o no un deterioro en la atención (Crean et al., 2012).

Por ejemplo, en algunos estudios (Jager et al, 2006; Pope, 2001) no se han encontrado diferencias en la ejecución entre consumidores y controles, como en el experimento donde a consumidores de marihuana (promedio de uso en toda la vida: 1300 fumadas y con promedio de uso en el último año: 350 fumadas) y a controles se les aplicó una tarea de atención selectiva (*odd-ball*) auditivo-visual que consiste en detectar un estímulo objetivo de baja frecuencia en medio de estímulos distractores de alta frecuencia. Durante esta tarea, los participantes tenían que detectar tonos con una mayor o menor intensidad que un tono basal; así mismo, tenían que detectar unos puntos con un mayor o menor tamaño que un punto basal. En el mismo bloque se mostraban tanto los estímulos auditivos como visuales; sin embargo, al inicio del bloque se les indicaba a los participantes si tenían que atender al tono e ignorar los puntos o por el contrario, si tenían que atender al punto e ignorar el tono. Durante la ejecución de dicha tarea, a los participantes se les sometió a la técnica de IRMf. Ambos grupos se desempeñaron igual en la tarea de atención selectiva, y no hubieron diferencias en la activación cerebral en las regiones asociadas a las funciones cognitivas como cíngulo anterior y la corteza prefrontal dorsolateral (Jager et al, 2006). Con base a este estudio se concluyó que el consumo de marihuana no tiene un efecto en la atención, al no verse afectada la eficiencia ni la activación cerebral de los consumidores de marihuana.

Sin embargo, en otros estudios sí se han encontrado diferencias entre controles y consumidores (Pope y Yurgelun, 1996; Solowij, 1996). Como en el

estudio donde se compararon cuatro grupos, uno de consumidores con uso prolongado de marihuana (media de consumo: 10.1 años \pm 6.8), otro grupo con consumidores con corto tiempo de consumo (media de consumo: 3.3 años \pm 0.5), un grupo de ex consumidores (media de consumo: 9.0 \pm 3.8; media de abstinencia= 2 años \pm 22.8 meses) y un grupo control sin historia de consumo. A todos se les aplicó una tarea auditiva de atención selectiva que consistía en la presentación, a través de audífonos, de una serie rápida de tonos que variaban en la localización y duración. Los tonos variaban en la localización, es decir, si se mostraban en el oído izquierdo o derecho; en la frecuencia (alta: 1319 Hz vs. baja: 1047 Hz) y en la duración (larga: 102 ms vs. corta: 51 ms). La mayoría de los tonos (76%) de cada tipo fueron de corta duración (estímulo frecuente), mientras que el 24% restante fueron de larga duración (estímulo infrecuente). Los participantes tenían que atender a un oído en particular y tenían que responder oprimiendo un botón cuando escucharan el tono objetivo infrecuente. En los resultados conductuales se observó que los ex consumidores tuvieron menos aciertos (hits) comparado con controles. (Solowij, et al., 1995). Entre los demás grupos no hubo diferencias significativas en el número de aciertos. No se encontraron diferencias significativas en los TR, ni en los errores de comisión (falsas alarmas) entre ninguno de los grupos. Estos resultados fueron interpretados en que solamente los ex consumidores de marihuana no son capaces de seleccionar la información relevante en una tarea de atención.

De igual forma, en estudios sobre el efecto del consumo crónico de marihuana se han encontrado diferencias en los TR y diferencias en la actividad

cerebral (D'Souza et al., 2012). En un estudio en donde a 26 consumidores de marihuana (con una edad promedio de 25.92 ± 7.84 años), que tenían en promedio usando la sustancia 6.85 ± 4.54 años y un promedio de abstinencia de 415.02 días, se les realizaron tres mediciones durante las cuales se les administraron aleatoriamente, vía intravenosa dos dosis de $\Delta 9$ -THC (0.015 mg/kg o 0.03 mg/kg) o un placebo (con dos semanas de separación entre las dosis). Diez minutos después de la administración resolvieron la tarea *oddball task*, donde tenían que discriminar tres estímulos auditivos: 1) estímulos objetivo infrecuentes, 2) estímulos frecuentes y 3) estímulos distractores novedosos. Los participantes tenían que presionar un botón al escuchar los estímulos objetivo infrecuentes. Mientras realizaban esta tarea, se hizo un registro de Potenciales Relacionados a Eventos (PRE)¹, donde se registró el potencial P300 (componente de voltaje positivo que aparece aproximadamente 300 ms después de la presentación del estímulo. Se ha relacionado a este componente con el proceso de orientar automáticamente la atención a estímulos novedosos o sobresalientes) después de la presentación del estímulo infrecuente. Los resultados indicaron que, para los TR a RC no hubieron diferencias significativas en función de la dosis y el tiempo. Sin embargo, hubo una

¹ La técnica de Potenciales Relacionados a Eventos (PRE), en inglés (*Even Related Potentials ERPs*), es una técnica que se deriva de la electroencefalografía y da información sobre el curso temporal en milisegundos de la actividad eléctrica cerebral concomitante asociado a un tipo de estímulo (Wodman, 2010). En esta técnica con la colocación de electrodos sobre el cuero cabelludo, se registran los cambios de voltaje de la actividad sincrónica que ocurre en una población neuronal la cual se relaciona con el procesamiento de un determinado tipo de estímulos o eventos. Los registros electrofisiológicos se dividen en épocas, conocidos como periodos (Woodman, 2010) que son registrados a través del electroencefalograma mientras es presentado en varias ocasiones un estímulo. Los PREs son nombrados con base a su polaridad, es decir, si son positivos o negativos; su topografía y su latencia, que es el tiempo en milisegundos desde que se presenta un estímulo hasta el punto donde hay una mayor amplitud dentro un rango de latencia (Wodman, 2010).

interacción significativa de dosis por tiempo. Los TR fueron más lentos para la dosis de 0.03 mg/kg de Δ 9-THC, pero no hubo efectos significativos para el placebo o la dosis de 0.015 mg/kg de Δ 9-THC. Por otra parte, de manera dosis-dependiente, el Δ 9-THC redujo la amplitud del componente P300, indicando que los mecanismos de atención están alterados bajo la administración aguda y dosis alta de Δ 9-THC (D'Souza et al., 2012).

Por otro lado, existe la interrogante de si después de un periodo de abstinencia del consumo de marihuana se siguen presentando efectos sobre la atención. Un estudio donde se comparó la ejecución usando batería neuropsicológica con pruebas de atención cuando los sujetos tenían 0, 1, 7 y 28 días de abstinencia. Esto entre consumidores actuales crónicos que consumían marihuana al menos una vez al día en los últimos 13 años y en la actualidad fumaban 7 veces a la semana en comparación con consumidores crónicos no actuales que fumaban marihuana al menos una vez al día en los últimos 13 años pero fumaron menos de 12 veces en los últimos tres meses y en comparación con controles que no fumaron más de 50 veces a lo largo de toda su vida. En los resultados no se encontraron diferencias en la ejecución en las tareas de atención entre los tres grupos (Pope et al, 2001). Estos resultados fueron interpretados como que el consumo prolongado de marihuana no afecta la atención. Sin embargo, los autores reconocen que posiblemente sus pruebas no pudieron ser lo suficientemente sensibles para detectar algún déficit en la atención (Pope et al., 2001).

Un experimento realizado por Solowij (2002) podría confirmar tal observación. En este experimento se utilizó una batería neuropsicológica para medir la atención en consumidores prolongados de marihuana y controles y evaluar si existía un déficit en la atención después de un periodo de abstinencia en consumidores prolongados de marihuana. Para ello, en el estudio se comparó la ejecución entre tres grupos: un grupo consistió en consumidores que habían consumido marihuana durante tiempo prolongado (media= 23.9±4.1 años), otro grupo con consumidores de menor tiempo de consumo (media= 10.2±3.8 años), y, finalmente, un grupo sin historia de consumo (controles). Ambos grupos de consumidores tenían al menos 12 horas de abstinencia de marihuana. Los consumidores con mayor tiempo de consumo tuvieron mayor dificultad para seleccionar información relevante en comparación con consumidores de menor tiempo de consumo y controles, lo que indica una falla en la atención (Solowij, 2002).

Un predictor de si se presenta o no deterioro en la atención es la edad de inicio del consumo de marihuana; como lo demuestra un estudio con 99 consumidores puros de marihuana donde se demostró que el consumo de marihuana antes de los 16 años repercute en la atención reflejada en los TR para seleccionar información relevante (Enrenreich et al., 1999). Los consumidores que iniciaron el consumo antes de los 16 años (n=48) reflejaron mayores TR para responder en una tarea de búsqueda visual que involucra el seleccionar información relevante en comparación con los consumidores que iniciaron el consumo después de los 16 años (n=51).

Estos estudios son contradictorios para determinar si el consumo de marihuana afecta la atención. Es importante destacar que la mayoría de los estudios

han utilizado baterías neuropsicológicas para medir la atención. Estas baterías pueden resultar mediciones muy generales, es decir, miden más funciones además de la atención, tales como la memoria, por lo que puede haber componentes de la atención que no sean sensibles a la medición de estas baterías neuropsicológicas. En este sentido, la tarea de ANT puede brindarnos mayor información, ya que al concebir a la atención dentro de tres sistemas (alerta, orientación y sistema ejecutivo de la atención) se puede ver en qué sistema se encuentra potencialmente afectada la atención en consumidores de marihuana para una mayor comprensión y estudio. Como lo demuestra la investigación donde se utilizó la tarea de ANT para evaluar la eficiencia en atención entre participantes controles (edad promedio 19.7 ± 1.4 años) y consumidores crónicos de marihuana (edad promedio 19.5 ± 0.8 años) que iniciaron el consumo desde la adolescencia (promedio edad 14.7 años), tenían 5.7 años usándola en promedio y con 24 horas de abstinencia previas a la sesión experimental (Abdullaev et al., 2010). Hay que recordar que se miden los TR para obtener la eficiencia en los tres sistemas de la atención. Los consumidores de marihuana tuvieron mayores TR y mayor cantidad de errores para responder a los estímulos incongruentes (el sentido de la flecha central no coincide con el de las flechas que la flanquean) en comparación con los sujetos controles. Esta diferencia en el procesamiento de estímulos incongruentes en comparación con los congruentes, denota déficits en el sistema ejecutivo de la atención. Estas diferencias en los TR y cantidad de errores no se observaron en los otros sistemas, alerta y orientación, en ninguno de los grupos. De esta forma, se demostró que los consumidores de marihuana tienen un déficit en el sistema ejecutivo de la atención y no en los sistemas de alerta y orientación (Abdullaev et al., 2010).

Sin embargo, como se mencionó arriba, también este sistema no contempla la falla en la atención como la medición de la facilidad de distracción que pueden sufrir los consumidores de marihuana y que puede ser evaluada mediante otros paradigmas experimentales como la tarea de *singleton*.

1.4. Sistema endocannabinoide

En 1964, Mechoulam aisló y sintetizó el principal componente psicoactivo de la *cannabis sativa*, el Δ^9 -THC (citados por Mechoulam y Parker, 2013), provocando que se abrieran líneas de investigación para descubrir los receptores a los cuales se unía este componente de la *cannabis*. Estas investigaciones condujeron al descubrimiento de un sistema de señalización endógena conocido como sistema endocannabinoide (eCBs). Sus ligandos endógenos o endocannabinoides son, por ejemplo, anandamida (N-araquidonil-etanolamina), 2-araquidonilglicerol (2-AG), oleamida y 2-araquidonil-glicerol-éter (noladin éter), entre otras moléculas; las enzimas encargadas de su síntesis y degradación; y los receptores a cannabinoides (CB1 y CB2) (Bisogno et al., 2005). A continuación se describirán estos componentes.

1.4.1. Los receptores a cannabinoides CB1 y CB2

En mamíferos se han encontrado dos principales receptores metabotrópicos a cannabinoides, el CB1 y el CB2, que están acoplados a una proteína G_i . Estos receptores son mediadores de los efectos farmacológicos de la *cannabis* que funciona como agonista para estos receptores (Howlett et al., 2004).

El receptor CB1 fue clonado por primera vez del ADN de rata en 1990 (Matsuda et al., 1990 citado en Youssef & Irving, 2012) y está abundantemente expresado en SNC.

El receptor CB2 fue clonado en 1993 es un receptor predominantemente periférico (Bisogno, Ligresti y Di Marzo, 2005) y se encuentra expresado abundantemente en el sistema inmune (Guzmán, 2003).

El receptor CB1 se encarga de modular la transmisión sináptica (Pattij, et al., 2008) y se encuentra principalmente en los botones de la neurona presináptica (Svizenská et al., 2008). A los endocannabinoides se les consideran mensajeros retrógrados porque son sintetizados y liberados en la neurona postsináptica, para ejercer su acción en la neurona presináptica (Ameri, 1999). Los endocannabinoides son sintetizados a demanda y se dirigen a la célula presináptica (Di Mazo y Deutsch, 1998) cuando otro neurotransmisor (NT) está siendo liberado. Cuando se activa el CB1 se provoca que la proteína Gi inhiba a la enzima Adenilatociclasa (AC) disminuyendo la producción de Adenosin Monofosfato cíclico (AMPc), lo cual impide que se active la Proteína Cinasa A (PKA). Esto produce que no ocurra la fosforilación de los canales rectificadores de Potasio (Pope, 2004; Bisogno, et al., 2005); los canales de Potasio (K⁺) se abren y los canales de Calcio (Ca²⁺) se cierran provocando un decremento en la liberación del NT de la neurona presináptica (Pope, 2004), como Dopamina (DA), Glutamato (Glu), Acetilcolina (Ach) y Ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Bisogno, et al., 2005) (**Figura 8**). De esta forma, los endocannabinoides funcionan como neuromoduladores al reducir la liberación de otros neurotransmisores.

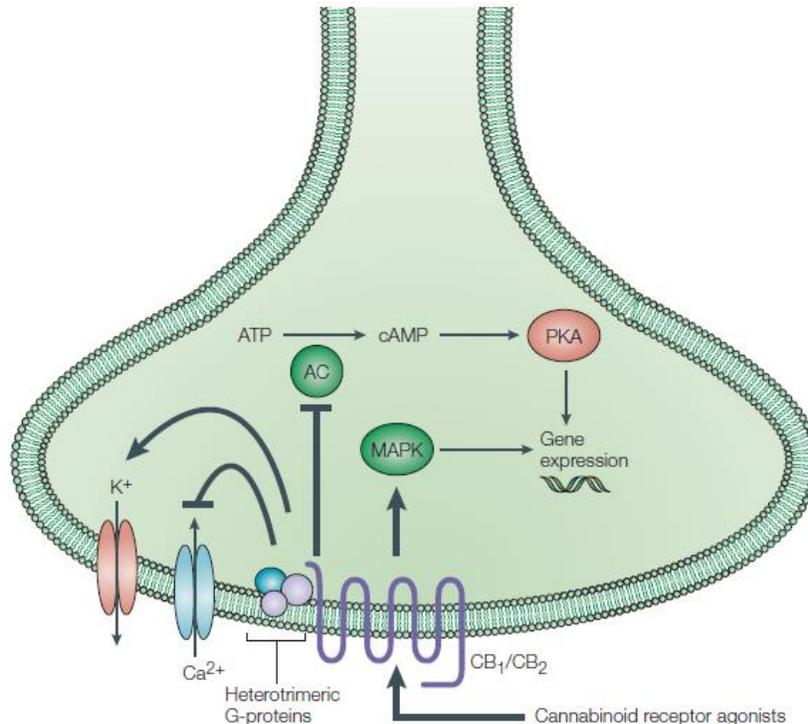


Figura 8. Activación del receptor a endocannabinoides CB1. Cuando el receptor CB1 es activado, provoca que la proteína Gi inhiba a la enzima Adenilato Ciclasa (AC) que disminuye la producción de Adenosin Monofosfato cíclico (AMPc), lo cual impide que se active la Proteína Kinasa A (PKA). Esto produce que no ocurra la fosforilación de los canales rectificadores de Potasio. Por lo que los canales de Potasio (K⁺) se abren y los canales de Calcio (Ca²⁺) se cierran provocando un decremento en la liberación del NT de la neurona presináptica (Di Marzo, 2004).

La DA ha sido relacionada con el eCBs, ya que al administrar a ratones un agonista al receptor CB1 ($\Delta 9$ -THC) se observa un incremento en los niveles de DA extracelular en la Corteza Prefrontal (CPF) (Pistis et al., 2012). Sin embargo, en este experimento no se evaluó la conducta, por lo que no podemos saber que efecto conductual tiene el incremento en la DA en la CPF. En otro estudio realizado por Jentsch et al. (1997) se replican los resultados de Pistis et al., (2012), al administrarles a ratones de forma aguda el $\Delta 9$ -THC, se observa un aumento en la liberación de DA en la CPF (Jentsch et al. 1997). Adicionalmente en este estudio sí se evaluó conducta, se observó un aumento en errores al resolver un laberinto en

T, que es considerado una tarea de Memoria de Trabajo (MT) que depende de la CPF. Ambos estudios sugieren que los cannabinoides modulan la acción de la DA en la CPF. En el estudio de Jentsch et al. (1997) el aumento en la liberación de DA en la CPF tuvo un efecto aumentando los errores en la ejecución de una tarea de MT, reflejando un efecto sobre la conducta.

De igual forma, se ha demostrado que el Glu es modulado por eCBs: utilizando la técnica de Potencial Excitatorio Postsináptico (PEPS), que consiste en incrementar temporalmente el potencial de membrana postsináptico causado por el flujo de iones con carga positivo hacia el interior de la célula postsináptica, se observó que un agonista al receptor CB1, el WIN 55212-2 (WIN), reduce la amplitud PEPS de los receptores a glutamato: el N-Metil-D-Aspartato (NMDA) y el receptor ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Para ello, a cortes frontales de cerebro de rata de células piramidales de la capa II y III de la corteza frontal se les administró el agonista WIN y se observó la reducción de la amplitud de la respuesta excitadora mediada por los receptores NMDA y AMPA. Posteriormente, para demostrar que el CB1 mediaba la inhibición de los NMDA y AMPA, a otros cortes de CPF de rata se les aplicó los antagonistas del receptor CB1 el AM251 o el AM281 y se observó que el efecto de supresión era bloqueado por la presencia de estos antagonistas (Li et al., 2010). Este estudio demostró que el eCBs está involucrado en la regulación de la transmisión sináptica de Glu en la corteza frontal (Li et al., 2010), mediada por los receptores NMDA y AMPA.

Asimismo, en estudios con ratas se ha demostrado que la administración intravenosa de Δ^9 -THC en la CPF produce una disminución en los niveles

extracelulares de GABA y un aumento extracelular en los niveles de Glu en comparación con la condición basal (Pistis et al., 2002). Estos resultados respaldan que el eCBs está involucrado en la modulación de Glu y también demuestran la participación del eCBs en la liberación de GABA.

También se ha observado que la ACh es modulada por el eCBs. En ratones al administrarles local o sistémicamente rimonabant y AM251 (agonistas al receptor CB1), se observa un incremento en los niveles de ACh hasta en un 200% comparado con la condición basal donde no se administra ninguno de los antagonistas. Cabe destacar que este efecto no se observó en ratones *knock-out* para el receptor CB1 (Degroot et al., 2006). Demostrando así que el eCBs participa en la modulación de ACh.

Todos estos estudios demuestran que el eCBs participa en la modulación de NT como DA, Glu, GABA y ACh.

1.4.1.1 Distribución del receptor CB1

La distribución en el SNC del receptor CB1 ha sido descrito tanto en ratas (Moldrich y Wegner, 2000) como en humanos (Burns et al., 2007) (**Figura 9**). En ratas, se ha utilizado la técnica de inmunohistoquímica², donde el CB1 tiene mayor distribución en neuronas del hipocampo, estriado, sustancia negra y corteza cerebral en

²La técnica de inmunohistoquímica permite detectar *in situ* componentes celulares y extracelulares por medio de anticuerpos específicos (inmuno), empleando sistemas de detección de enzimas (histoquímica) (García et al., 2012).

comparación con neuronas del bulbo olfatorio, corteza del cíngulo y la corteza entorrinal (Moldrich y Wenger, 2000).

En humanos, al administrarles un radiofármaco agonista al receptor CB1 [¹⁸F] MK-9470 y al someterlos a la técnica de Tomografía por Emisión de Positrones (PET)³, se observó que el fármaco se unió al receptor CB1 en todo el cerebro, con un mayor densidad en el estriado, el hipocampo, los núcleos de la base, la corteza cerebral y el cerebelo. De esta forma, se refleja que estas estructuras contienen en mayor cantidad el receptor CB1 (Burns et al., 2007) (Figura 9). Dichas zonas han sido asociadas con funciones cognitivas como la atención y la memoria (Pattij et al., 2008).

³PET Por sus siglas en inglés (*Positron Emission Tomography*) es una técnica no invasiva que permite obtener imágenes *in vivo* (Michel, 1983). En esta técnica se administra sistémicamente un radionucleótido que emite un positrón (es decir un electrón con carga positiva y una antipartícula). En el momento en que se emite el positrón, se aniquila el electrón. Cuando chocan el positrón y el electrón se crean dos fotones que van en direcciones opuestas, estos fotones son detectados por el tomógrafo y se crea una imagen con un software especializado a través de una computadora (Olinger y Fessier, 1997; Michel, 1983).

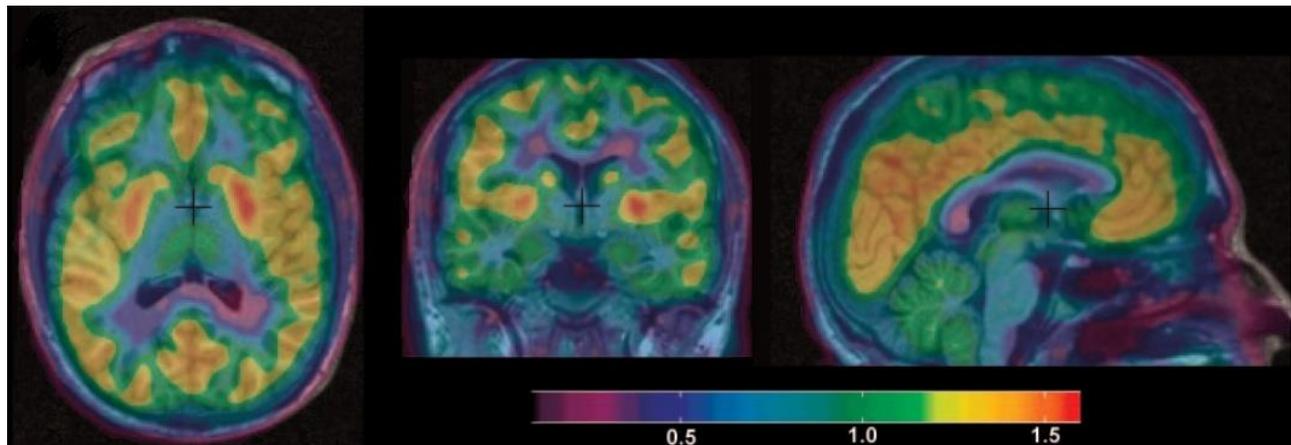


Figura 9. Distribución del receptor CB1 en cerebro humano. Se observa el pegado que tiene el agonista [^{18}F] MK-9470 al receptor CB1 con la técnica de Tomografía por Emisión de Positrones (PET), en tres cortes (horizontal, coronal y sagital, respectivamente). La escala de colores indica qué tanto del radiofármaco se pegó al receptor CB1. La escala va de morado a rojo, cuando el color tiende a rojo indica un mayor pegado del fármaco, indicando una mayor presencia del receptor CB1 (Burns et al., 2007).

Se ha estudiado si la distribución del CB1 en el cerebro se modifica por el consumo de la marihuana. A dos grupos, uno de consumidores (30 hombres) crónicos que fumaban marihuana diario (10 ± 6 fumadas) y uno control (28 hombres) con menos de diez veces de consumo de marihuana en toda su vida y que no habían usado la sustancia en los últimos seis meses, se les administró vía intravenosa un radioligando agonista que tiene alta afinidad y selectividad al receptor CB1 el [^{18}F] FMPEP-d2 y se les realizó un PET. Se observó que el grupo de consumidores tenía menos pegado del radioligando en regiones corticales como la corteza prefrontal, la corteza anterior y posterior del cíngulo, el hipocampo, la corteza parietal, la ínsula y la corteza parietal en comparación con controles; demostrando que en consumidores crónicos diarios de marihuana se encuentran disminuido el número de receptores CB1. En este mismo estudio, al grupo de consumidores se le monitoreó que estuvieran en abstinencia de la sustancia durante cuatro semanas y se les volvió a someter a la técnica de PET. Comparando ambas condiciones basal

y post-abstinencia se observó que el receptor CB1 aumentó después de cuatro semanas de abstinencia (Hivoren et al., 2012) en casi todas las áreas. Cabe destacar que en esta segunda medición no se hizo la comparación del receptor CB1 entre sujetos controles y consumidores de marihuana, por lo que no se puede concluir que la abstinencia restaura por completo la expresión del receptor CB1.

1.4.2. Los endocannabinoides

La identificación de receptores a cannabinoides permitió que se detectaran ligandos endógenos para estos receptores, conocidos como cannabinoides endógenos o endocannabinoides (eCBs), que son metabolitos lípidos de membrana que se unen y activan a los receptores CB1 y CB2 (de Fonseca, 2013).

El primer endocannabinoide descubierto fue la Anandamida (N-araquidonil-etanolamina) (AEA), cuya estructura química contiene un ácido araquidónico y una etanolamina (**Figura 10**).

El nombre de AEA proviene de la palabra sanscrita “*ananda*” que significa bendición y de la palabra “*amida*”, que es su estructura química (de Fonseca, 2013). Este endocannabinoide fue encontrado en el cerebro de cerdo (Devane, 1992). La AEA se une tanto al receptor CB1 como al CB2 (Svíženská et al., 2008). Sin embargo, la afinidad por el receptor CB1 es cuatro veces mayor en comparación con la del receptor CB2 (Felder et al., citado en Svíženská et al., 2008).

Este endocannabinoide se encuentra presente en el cerebro de todos los mamíferos, incluido el ser humano (Di Marzo, 2004).

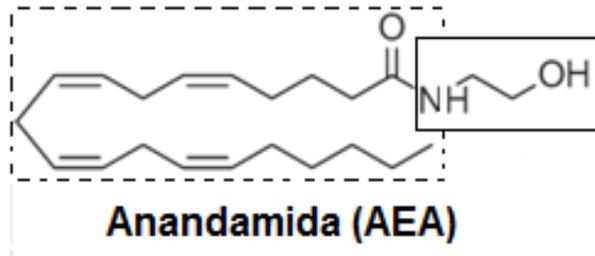


Figura 10. Estructura química de la Anandamida. En línea discontinua, se observa el ácido araquidónico y en línea continua se observa la etanolamina (de Fonseca et al., 2005).

Tres años después del descubrimiento de la AEA, fue encontrado el segundo endocannabinoide: el 2-araquidonilglicerol (2-AG) (de Fonseca, 2013) (**Figura 11**). Este endocannabinoide fue aislado primero de intestino de perro, posteriormente de cerebro de rata.

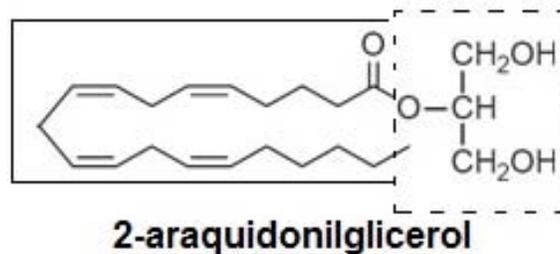


Figura 11. Estructura química del 2- araquidonilglicerol. En línea continua, se observa el ácido araquidónico y en línea discontinua se observa el glicerol (Fonseca et al., 2005).

Otro endocannabinoide conocido es la Oleamida, también conocida como cis-9,10 octadecenoamina (ODA), es una amida de ácido graso endógena (Cravatt et al., 1995) (**Figura 12**), fue detectada del líquido cefalorraquídeo de gatos y de ratas que fueron privados de sueño (Cravatt et al., 1995). Este endocannabinoide tiene efectos en diversos receptores y sistemas de neurotransmisión como el GABAérgico y serotoninérgico (Mendelson y Basile, 2001) y en diversas conductas como aprendizaje, memoria, percepción del dolor y en sueño.

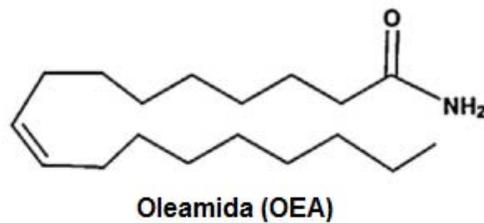


Figura 12. Estructura química de la oleamida.

1.4.3. Enzimas que sintetizan y degradan a los endocannabinoides

La AEA se forma a partir de la ruptura de la fosfatidiletanolamina de la membrana celular por la enzima N-acetiltransferasa (NAT). Lo que produce el N-araquidonil-fosfatidiletanolamina (NAPE). La NAPE es catalizada por la fosfolipasa D (PLD) en anandamida. La AEA es degradada principalmente por la enzima Hidrolasa de los Ácidos Grasos Amidados (FAAH) (Cravatt, 1996) degradándola en ácido araquidónico y etanolamina (Malfitano, et al., 2012).

Aumento de la AEA por una baja actividad de la FAAH se ha asociado con problemas en la atención, como el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) (Centoze et al., 2009). En este estudio se compararon dos grupos, uno con el trastorno y otro sin él (ambos con un rango de edad entre 6.5 y 13 años) en donde se les tomó una muestra de sangre para explorar sus niveles de AEA, a través de la actividad de la FAAH y de la NAPE que hidroliza a la fosfolipasa D, ya que éstas son las responsables de la degradación y síntesis respectivamente. Lo que se observó fue que los participantes con TDAH tenían un decremento significativo en la actividad de FAAH en comparación con controles. Mientras que la NAPE mostró una actividad normal en ambos grupos. El decremento en la actividad de la FAAH

provoca que el metabolismo de AEA se encuentre desregulado, demostrando de esta forma la participación de AEA en procesos como la atención (Centoze, 2009). Sin embargo, este estudio solamente midió la AEA y no otro endocannabinoide como la ODA, por lo que queda la interrogante el efecto que tiene el aumento de los endocannabinoides sobre la atención.

El 2-AG es sintetizado a través de dos vías: en la primera el fosfatidilinositol es hidrolizado por la fosfolipasa C, produciendo diacilglicerol (DAG). El DAG es hidrolizada por la enzima diacilglicerol lipasa (DAGL), lo que produce el 2-AG (Sigiura, 1995). En la segunda vía, el fosfatidilinositol es hidrolizado por la fosfolipasa A₁ produciendo ácido araquidonil lisofosfadilinositol que es hidrolizado por la fosfolipasa C produciendo el 2-AG (Sigiura, 1995). La enzima que degrada al 2-AG es la Monoacetil Glicerol Lipasa (MAGL) (Dihn et al., 2002) en ácido araquidónico y glicerol.

La ODA también es hidrolizada por la FAAH que la convierte en ácido oleico y amoniaco que es su componente inactivo (Cravatt et al., 1996).

1.5. Sistema endocannabinoide y atención

El receptor CB1 es codificado por el gen CNR1 que fue clonado en 1990 de corteza cerebral de rata (Matsuda et al., 1990) y un año después, de cerebro humano (Gerard et al., 1991; citado en Kaplan, 2013). Este gen se ubica en el cromosoma 6q14- q15 (Zhang et al., 2004), y tiene cuatro exones, es decir, regiones codificantes (Zhang et al., 2004) y tres intrones.

Este gen presenta más de 20 polimorfismos de un solo nucleótido (variación en la secuencia genómica del ADN (Krishnan y Westhea, 2003)) a lo largo de toda la secuencia y un microsatélite de repetidos AAT_n (Zhang et al., 2004).

Algunos de estos polimorfismos y repetidos AAT_n han sido asociados con fenotipos conductuales. Tal es el caso del triplete de repetidos AAT_n que ha sido asociado con desordenes psiquiátricos como esquizofrenia y depresión (citado en Stadelmann et al., 2011), adicciones (Zhang et al., 2004, Stadelmann et al., 2011) y diferencias en las funciones cognitivas como memoria y atención (Ruiz-Contreras et al., 2013).

Otro ejemplo es el polimorfismo de un solo nucleótido, (SNP, por sus siglas en inglés), el rs2180619 localizado a -3068 pb del exón 1, en una región potencialmente reguladora del gen (Zhang et al., 2004), en que una Adenina (A) se cambia por una Guanina (G) (**Figura 13**). Este SNPs es de interés para esta tesis porque se encuentra en una región potencialmente reguladora del gen y posiblemente pueda modificar la cantidad de receptor CB1 que se produce asociándose con fenotipos conductuales (Lazary et al., 2009, Zhang et al., 2004): El polimorfismo rs2180619 se ha asociado con ansiedad (Lazary et al., 2009), dependencia a sustancias (Zhang et al., 2004) y variaciones en la función cognitiva como atención y Memoria de Trabajo (MT) (Ruiz-Contreras et al., 2014; Ruiz-Contreras et al., en revisión), evidencia que se describe brevemente a continuación.

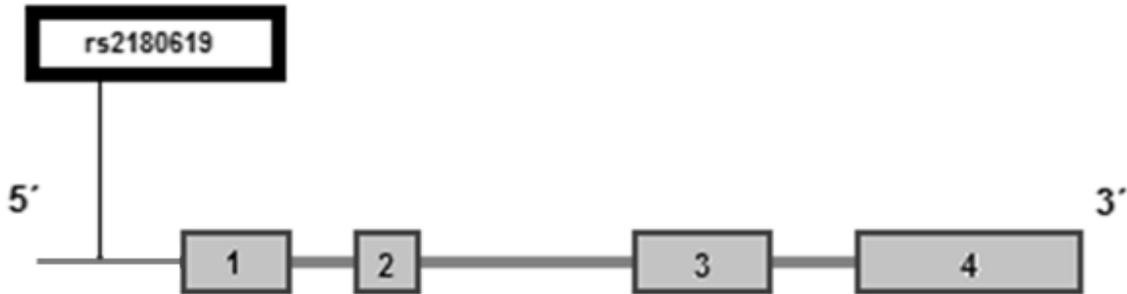


Figura 13. Representación del gen CNR1. Se observan rectángulos de color gris que representan los cuatro exones que tiene el gen. En línea gruesa se muestran los intrones del gen. Previo al exón 1, en línea delgada se encuentra la zona reguladora del gen. El cuadro en negro muestra la localización del rs2180619 a -3068 pb previo al exón 1 (Imagen modificada Lapraire et al., 2012).

Lazary y colaboradores (2009) asociaron el nivel de ansiedad (medido a través de diversos cuestionarios) con variaciones genéticas (incluido el rs2180619), y encontraron que los homocigotos GG para el rs2180619 se asociaron con mayores puntuaciones de ansiedad en interacción con el polimorfismo del gen del transportador a serotonina SS del 5-HTTLPR. Por otro lado, Zhang et al. (2004) encontraron que personas con abuso de sustancias presentaban con mayor frecuencia el alelo G para el rs2180619 en comparación con el grupo control. Ruiz-Contreras et al. (2014) demostraron que la ejecución entre los distintos genotipos homocigotos del rs2180619 (AA y GG) difiere en función de la dificultad de una tarea dependiente de atención y de memoria de trabajo. En comparación con los sujetos homocigotos A, los homocigotos G tuvieron una menor precisión en la tarea de MT y obtuvieron mayores tiempos de reacción cuando tenían que inhibir estímulos distractores. Asimismo Ruiz-Contreras et al., (en revisión) demostraron que el efecto del nivel de complejidad en una tarea de MT (N-Back) varía en función de los genotipos del rs2180619. En una tarea de N Back aplicada a sujetos sanos, al comparar el desempeño entre las condiciones de dificultad media (2-Back) y alta

(3-Back), los sujetos homocigoto G disminuyen su eficiencia 11%, mientras que los heterocigotos AG disminuyen su eficiencia 4.15% con respecto a los homocigotos A. Estos resultados demuestran que existen diferencias en la ejecución en tareas de memoria, de MT y de atención dependiendo del genotipo del rs2180619 aun en sujetos sin algún trastorno neurológico o psiquiátrico. Asimismo, el alelo G podría considerarse un alelo de riesgo debido a su asociación con ansiedad, dependencia a sustancias y menor eficiencia en la atención y memoria.

2. Planteamiento del problema

Se sabe que la atención se encuentra afectada en consumidores de marihuana, específicamente en el sistema ejecutivo de la atención y que son propensos a seleccionar estímulos que están relacionados emocionalmente con el consumo de marihuana, en comparación con sujetos controles. Los efectos de la marihuana se le atribuyen en parte al Δ 9-THC (uno de los componentes más estudiados de la marihuana), que afecta al receptor CB1 del Sistema Endocannabinoide. Este receptor es codificado por el gen CNR1. Se ha observado que el alelo G del rs2180619 del gen CNR1 es un alelo de riesgo al asociarse con abuso de sustancias y una menor eficiencia de memoria de trabajo y atención. Se desconoce si el rs2180619 puede asociarse con diferencias en la eficiencia en los sistemas de la atención: alerta, orientación y sistema ejecutivo de la atención. De igual forma, se desconoce si el consumo de marihuana modifica la asociación del polimorfismo con los sistemas de la atención y la vulnerabilidad a la distracción. También, se desconoce si existen diferencias en las frecuencias alélicas del rs2180619 entre consumidores y no consumidores de marihuana en población mexicana.

3. Pregunta de investigación

1. ¿Existe una asociación entre el polimorfismo del rs2180619 con la eficiencia en los sistemas de alerta, orientación y sistema ejecutivo de la atención, y con la vulnerabilidad a la distracción?
2. ¿Esta asociación se modifica por el consumo de marihuana?
3. ¿Existen diferencias en las frecuencias alélicas del rs2180619 entre el grupo de consumidores de marihuana y el grupo de no consumidores en población mexicana?

4. Hipótesis

1. Los portadores del alelo G tienen una menor eficiencia en los sistemas de alerta, orientación y sistema ejecutivo de la atención y tienen mayor vulnerabilidad a la distracción.
2. Esta asociación se modifica por el consumo de marihuana.
3. La frecuencia del genotipo G es mayor en el grupo de consumidores de marihuana que en el grupo de no consumidores.

5. Objetivos

Los objetivos de la presente tesis fueron: 1. evaluar si existe una asociación entre los genotipos del rs2180619 y la eficiencia de los sistemas de la atención; y los genotipos del rs2180619 y la vulnerabilidad a la distracción; 2. evaluar si esta asociación se modifica por el consumo de marihuana; y 3. Evaluar si la frecuencia alélica del rs2180619 difiere entre consumidores y no consumidores de marihuana.

5.1 Objetivos específicos

Determinar mediante los tiempos de reacción y el porcentaje de respuestas correctas si los sistemas de alerta, orientación y sistema ejecutivo de la atención cambian en función de ser portador G y homocigotos A.

Determinar mediante los tiempos de reacción y el porcentaje de respuestas correctas si la vulnerabilidad a la distracción cambian en función de ser portador G y homocigotos A.

Determinar mediante los tiempos de reacción y el porcentaje de respuestas correctas si existe una modificación en los sistemas de alerta, orientación y sistema ejecutivo de la atención por el consumo de marihuana.

Determinar mediante los tiempos de reacción y el porcentaje de respuestas correctas si existe una modificación en la vulnerabilidad a la distracción por el consumo de marihuana.

Determinar mediante frecuencias alélicas si las frecuencias alélicas del rs2180619 difieren en los grupos de no consumidores y consumidores de marihuana.

6. Método

6.1 Participantes

Participaron 54 jóvenes consumidores de marihuana y 57 jóvenes no consumidores de marihuana. Los criterios de inclusión para ambos grupos fueron tener entre 20 y 30 años de edad; lateralidad diestra (puntaje igual o mayor de 40 puntos en el

Inventario de Edimburgo); tener mínimo 12 años de escolaridad; tener una agudeza visual normal o corregida y visión a color normal (aprobar prueba de Ishihara); no haber sido diagnosticados o tener antecedentes neurológicos o psiquiátricos en familiares de línea directa (trastorno bipolar, episodio maniaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad con sus tres subtipos (inatento, hiperactivo y mixto)). Al momento de realizar el experimento los participantes debían tener ausencia de síntomas de depresión grave (medido a través del Inventario de Depresión de Beck menor a 30 puntos) y ansiedad grave (medido a través del Inventario de Ansiedad de Beck puntaje menor a 31 puntos). Los criterios de exclusión eran: haber sufrido traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia y consumir algún medicamento que afecte el SNC en los últimos seis meses.

Específicamente para el grupo de no consumidores se requirió que la persona no consumiera sustancia ilícita alguna (ver cuestionario de sustancias psicoactivas) en los últimos seis meses.

Para el grupo de consumidores se requirió que la persona usara la marihuana al menos seis veces en los últimos seis meses. Este criterio fue escogido arbitrariamente, ya que en la literatura no existe consenso sobre a partir de qué cantidad de marihuana se puede considerar a una persona consumidora de marihuana (D'souza et al., 2012; Jager et al., 2006, Pope et al., 1996). El criterio de inclusión escogido para el grupo de consumidores nos permitió aumentar la probabilidad de que las personas consumidoras pudieran ser incluidas en nuestra muestra.

De igual forma para el grupo de consumidores se permitió el uso y dependencia hacia alguna(s) sustancia(s) como estimulantes, cocaína, narcóticos, alucinógenos, inhalantes y tranquilizantes, debido a que el consumo de marihuana con frecuencia no ocurre solo (ENA, 2011), pero si se tomó como criterio que la marihuana fuera la principal droga de consumo para el usuario. Así mismo, se registró la frecuencia de episodios de consumo, los cuales ocurren cuando se utiliza marihuana cualquiera que sea la cantidad y la modalidad de ingestión (p. ej. una fumada, una mordida de panqué; Pope, 1996). Se consideraron como episodios diferentes cuando ocurrieron con una hora de separación (Pope, 1996).

Se preguntó la frecuencia de consumo durante toda la vida, en el último año, en el último mes, en la última semana. También se registró el promedio de ocasiones de consumo a la semana, en el último mes, y el promedio en un día, en la última semana. Adicionalmente, se preguntó la edad de inicio del consumo de marihuana, así como las horas transcurridas desde el último consumo.

Criterios de eliminación: abandonar el experimento en el momento que lo deseara sin repercusiones para el participante.

6.2 Instrumentos

Carta de consentimiento informado: Es un documento aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM, que se basa en los requisitos de los artículos 21 y 22 del Reglamento General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. A cada uno de los participantes se les otorgó este documento, en el cual se les especificó que su identidad sería de manera confidencial. Se les explicó la

naturaleza del experimento y que su participación consistía en la aplicación de diversos instrumentos y tareas en computadora que servirían para medir la atención. También se les informó que como parte del estudio, se les pediría una donación de una muestra de saliva y se les realizaría un *antidoping*. Así mismo, la carta expresó que los datos que se obtuvieran, tales como datos generales, los polimorfismos obtenidos, los resultados de las tareas y de los cuestionarios serían confidenciales y que servirían para investigar si existe una relación entre la variabilidad genética y la atención. Cabe destacar que la carta puntualizaba que el participante, si así lo consideraba necesario, podía abandonar el experimento en el momento que lo deseara sin repercusiones para él.

Cuestionario de datos generales: Es un instrumento de lápiz y papel que fue aplicado por el experimentador a cada participante. Permitió recabar los datos generales de cada participante, conocer si tenía alguna enfermedad, si estaba tomando algún medicamento y si presentaba antecedentes familiares neurológicos y/o psiquiátricos.

Inventario de Edimburgo (Olfeld, 1971): Es un instrumento de lápiz y papel autoaplicable que brindó información sobre la lateralidad de cada participante. Consiste en 12 preguntas sobre la preferencia del uso de manos y otras partes del cuerpo, así como de una escala que describe la preferencia de uso: derecha muy preferente con valor de dos puntos para derecha, derecha preferente un punto para derecha, mano indiferente un punto para mano izquierda y un punto para mano derecha, izquierda preferente un punto para izquierda e izquierda muy preferente con dos puntos para izquierda. Para calificarla se suman las respuestas de la

preferencia de la mano derecha menos la suma de las respuestas de la preferencia de la mano izquierda; este resultado se divide entre la suma de las respuestas de la preferencia de la mano derecha menos la suma de las respuestas de la preferencia de la mano izquierda. Finalmente, el resultado de la división se multiplica por 100. El puntaje mayor o igual a 40 indica que una persona es totalmente diestra; en el estudio solamente se incluyeron a las personas que obtuvieron este puntaje.

Prueba de Ishihara: Es una prueba que detecta ceguera al color rojo y verde (Ishihara, 1917). Se aplicó esta prueba a los sujetos de ambos grupos debido a que se usarían estos colores en los estímulos de una tarea. Se emplearon dos láminas a color que contienen un círculo conformado a su vez por círculos de colores más pequeños que forman los números 8 y 5. El participante tuvo que decir qué forma veía, en caso de que reportara que en el número 8 ve un 3 y en la lámina 5 no veía nada, eran excluidos de la investigación.

Evaluación de Sustancias Psicoactivas: Es un cuestionario de lápiz y papel. A cada participante se le aplicó este cuestionario y sirvió para recabar información sobre la edad de inicio, el periodo y la frecuencia del consumo de nicotina, alcohol, marihuana, estimulantes, cocaína, narcóticos, alucinógenos, inhalantes, tranquilizantes y otras sustancias que reportó el participante. Si los participantes reportaban el consumo de nicotina y alcohol se les aplicaba el Cuestionario de síntomas asociados a dependencia de sustancias (ver instrumentos). Si en los sujetos controles reportaban el consumo de alguna sustancia ilícita en los últimos seis meses eran descartados del estudio.

Cuestionario de síntomas asociados a dependencia a nicotina y alcohol: Es un cuestionario de lápiz y papel autoaplicable, que evalúa la dependencia a nicotina y alcohol con base a los criterios establecidos por el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV* (DSM-IV). A cada participante que reportó en el cuestionario de evaluación de sustancias psicoactivas, el consumo de nicotina y alcohol en los últimos seis meses se les aplicó este cuestionario de síntomas asociados a dependencia. Este cuestionario constó de siete reactivos con respuestas dicotómicas sí o no. Para responder el cuestionario, se le pidió a cada participante que solamente tomara en cuenta el consumo de los últimos seis meses. Tres o más respuestas afirmativas indicaron dependencia hacia la sustancia. A todos los participantes que puntuaron dependencia a nicotina en los últimos seis meses se les aplicó el cuestionario de Fagerström (ver instrumentos) para medir el nivel de dependencia hacia esa sustancia.

Inventario de depresión de Beck (Beck et al., 1996): Este cuestionario fue aplicado a todos los participantes y sirvió para conocer si el participante tenía síntomas relacionados con depresión. Este cuestionario es autoaplicable y consiste en veintiún grupos de oraciones, entre los cuales el participante debe escoger aquella oración que describa cómo se ha sentido durante la última semana, incluyendo el día de la sesión experimental. Cada grupo de oración tiene valores que van de cero a tres puntos, de tal forma que cero refleja la ausencia de síntoma; uno, presencia leve; dos, presencia moderada; y tres, severidad del síntoma. La puntuación total se obtiene al sumar los puntos obtenidos en cada pregunta. Puntuaciones de 0 a 9 puntos indica no depresión, puntuaciones de 10 a 16 puntos reflejan depresión leve,

puntuaciones de 17 a 29 reflejan depresión moderada y puntuaciones iguales o mayores a 30 puntos indican depresión grave (Jurado et al., 1998). Los participantes que puntuaron para depresión grave fueron descartados del estudio.

Inventario de ansiedad de Beck (Beck et al., 1988): Es un cuestionario de lápiz y papel autoaplicable que fue aplicado a todos los participantes y permitió conocer si el participante tiene síntomas relacionados a ansiedad durante la última semana, tomando en cuenta el día de experimentación. Esta prueba contiene 21 afirmaciones con la descripción de la frecuencia de cada síntoma, nada o poco con valor de cero puntos, más o menos con puntuación de uno, moderadamente con valor de dos puntos y severamente que representa tres puntos. La puntuación total se obtiene al sumar los puntos obtenidos en cada pregunta. Puntuaciones de 0 a 5 puntos reflejan una ansiedad mínima, puntuaciones entre 6 y 15 puntos reflejan una ansiedad leve, puntuaciones de 16 a 30 puntos reflejan una ansiedad moderada y puntuaciones de 31 a 63 puntos indican ansiedad severa (Robles et al., 2001). Para el estudio se descartaron a los participantes que obtuvieron puntajes mayores a 26 puntos.

Cuestionario para dependencia a nicotina *Fagerström* (Fagerström, 1978): Es un cuestionario de lápiz y papel autoaplicable que permitió conocer el nivel de dependencia a nicotina. Solamente se le aplicó a los participantes que indicaron el consumo de nicotina en el Cuestionario de síntomas asociados a dependencia de sustancias en los últimos seis meses. El cuestionario de *Fagerström* consta de seis preguntas de las cuales, cuatro son de respuesta dicotómica (sí o no) y las otras dos se responden con base a una escala tipo likert de cuatro opciones (0 a 3

puntos). La puntuación total se obtiene al sumar los puntos obtenidos en cada pregunta. Puntuaciones entre 0 y 2 puntos reflejan una dependencia muy baja a nicotina, puntuaciones de 3 a 4 puntos muestran una dependencia baja, puntuaciones de 5 puntos reflejan una dependencia moderada, puntuaciones entre 6 y 7 puntos indican una dependencia alta y puntuaciones entre 8 y 10 puntos reflejan una dependencia muy alta a nicotina.

Escala de la Severidad de Dependencia a Marihuana (SDS por sus siglas en inglés, *Severity of Dependence Scale*): Es un cuestionario de lápiz y papel autoaplicable que permitió conocer el grado de dependencia a la marihuana que presentó el grupo de consumidores. Es una prueba de cinco preguntas que hacen referencia a los últimos tres meses y que se responden con base a una escala likert de cuatro opciones (0 a 3 puntos). La puntuación total se obtiene al sumar los puntos obtenidos en cada pregunta. Puntuaciones entre 0 y 3 puntos reflejan dependencia nula a marihuana, puntuaciones de 4 a 6 puntos indican una dependencia moderada, puntuaciones de 7 a 9 reflejan una dependencia moderada, puntuaciones entre 10 y 12 puntos indican una dependencia considerable y puntuaciones de 13 y 15 puntos reflejan una dependencia severa a marihuana (Swift et al., 1998).

Cuestionario sobre uso de videojuegos: Es un cuestionario de lápiz y papel que consistió en tres preguntas sobre el uso de videojuegos. Las preguntas incluyeron los nombres de videojuego que utilizaron los participantes tanto de celular, computadora, X box, entre otros aparatos electrónicos en la último mes. Así como la frecuencia de uso en el último mes, en la última semana y cuántas horas al día le

dedicaron a jugar a cada uno. Este cuestionario se hizo con la finalidad de ver si los participantes de ambos grupos han desarrollado habilidades que les faciliten el desempeño de las tareas en computadora de atención, como lo demuestran investigaciones de que el uso de videojuegos de tipo primera personas favorecen las habilidades para realizar tareas de atención como ANT en computadora (Baniquet et al., 2014).

Matrices Progresivas de Raven (Raven, 1939): Es una prueba que se realizó en computadora que mide la inteligencia fluida que es la habilidad para resolver problemas sin depender de un conocimiento previamente adquirido (Carpenter, Just y Shell., 1990). La prueba consistió en la presentación de una serie de diagramas con una parte faltante, debajo de estos diagramas aparecían seis u ocho opciones de diseños. La complejidad aumentaba conforme pasan los diagramas. La tarea de los participantes consistió en seleccionar entre opciones, aquella que completara correctamente el diagrama.

6.3 Materiales

Se utilizaron dispositivos Oregene-DNA Self- Collection Kit OG-500 (Ottawa, Ontario, Canada), para adquirir las muestras de saliva y, posteriormente, realizar la genotipificación. Se realizó *antidoping* a los participantes mediante los dispositivos Bio Drug 5X1 que detecta el consumo de Cocaína, Marihuana, Anfetamina, Barbitúricos y Morfina durante las 72 horas previas.

6.4 Aparatos

Se utilizó una laptop para realizar las tareas de atención selectiva ANT y *Singleton*. De igual forma, se utilizaron dos cajas de respuestas de dos botones cada una, una para cada mano, que estaban conectadas por puertos USB para registrar las respuestas de los participantes. La programación de las tareas fueron a través del software E-prime v.1.2.

6.5 Tareas experimentales

Tarea de Red Atencional (ANT): (ver **Figura 3**) Al inicio del ensayo se les presentó a los participantes en el centro de la pantalla una cruz como punto de fijación con una duración variable entre 400 y 1600 milisegundos (media=1000 ms) para evitar habituación. Posteriormente, podían aparecer una de cuatro condiciones de estímulo clave: 1) aparición de un asterisco en el centro de la pantalla (clave central), 2) aparición de un asterisco arriba o abajo de la cruz central (clave espacial), 3) dos asteriscos tanto arriba como abajo de la cruz central (doble clave), o 4) que no aparezca ningún asterisco (no clave); la duración del estímulo clave fue de 100 ms. Después, apareció una pantalla con la cruz en el centro como punto de fijación, con una duración de 400 ms, seguida por la aparición de una pantalla con una línea de cinco flechas que pueden estar arriba o abajo de la cruz central. La línea de flechas podían tener dos condiciones: 1) congruente, donde todas las flechas coinciden en la orientación izquierda o derecha; y 2) incongruente, donde la flecha central no coincide con la orientación de las flechas que la flanquean; esta pantalla tendrá una duración máxima de 1700 ms, tiempo que tiene el sujeto para

responder (**Figura 3**). El sujeto tenía que determinar si la flecha central apunta hacia la derecha o hacia la izquierda.

En total, se utilizaron 160 ensayos, hubo 40 ensayos para cada condición de clave (clave central, clave espacial, doble clave y no clave), 50% de los ensayos fueron condición congruente (80 ensayos) y 50 % fueron condición incongruente. La aparición de cada una de las condiciones fue aleatorizada.

Para el análisis estadístico únicamente se consideraron los ensayos en los que el participante contestó de manera correcta.

Tarea de *Singleton*: Un ensayo consistió en la presentación de una cruz como punto de fijación con una duración de 500 ms. Seguido por la presentación de una pantalla de búsqueda visual que consistió en la presentación de un círculo de 1.145° de diámetro (estímulo objetivo) y siete rombos de 1.095° (estímulos no objetivo) que formarán un círculo imaginario de 6.33° de diámetro. Cada figura tenía en su interior una línea (0.62°) en color gris, en el círculo podía estar en posición vertical u horizontal; mientras que en los rombos estaba inclinada. Estos estímulos duraban 1000 ms, tiempo máximo que tenía el sujeto para emitir su respuesta (ver abajo). Al final del ensayo se presentó una pantalla vacía con fondo gris (RGB (*Red-Green-Blue*) 200, 200, 200) con una duración de 1200 ms.

La tarea contenía tres condiciones experimentales: *singleton*, neutra y emocional; y se utilizaron dos tipos de ensayo, uno control y uno experimental. En la condición *singleton* aparecían las ocho figuras antes descritas; en la condición neutra uno de los rombos fue cambiado por una hoja de planta y en la condición

emocional uno de los rombos fue cambiado por una hoja de marihuana. Durante los ensayos control todos los estímulos fueron presentados en color rojo (RGB 241, 114, 84) y en los ensayos experimentales, en la condición de *singleton* uno de los rombos fue presentado en color verde (RGB 13, 217, 52) mientras que en las condiciones neutra y emocional, los estímulos de la hoja de planta y la hoja de marihuana fueron mostrados en color verde. La ubicación del estímulo objetivo y de los distractores fue aleatorizada y balanceada. Los participantes respondieron por medio de las cajas de respuesta a la orientación de la línea dentro del círculo, es decir, horizontal o vertical. El botón asignado para responder sobre la orientación de la línea se contrabalanceó entre sujetos.

En total se utilizaron 96 ensayos, divididos en 32 ensayos por condición (*singleton*, neutra y emocional), en 50 % de los ensayos la línea dentro del círculo estuvo en posición horizontal y en 50% de los ensayos vertical. Se registraron las Respuestas Correctas (RC) y el Tiempo de Reacción (TR). Para el análisis estadístico únicamente se consideraron los ensayos en los que el participante contestó de manera correcta.

6.6 Procedimiento

Se llevó a cabo una sola sesión experimental en el Laboratorio de Neurogenómica Cognitiva de la Facultad de Psicología por varios integrantes del laboratorio entrenados para la aplicación de los instrumentos y diversas tareas en computadora. La sesión tuvo una duración aproximada de tres horas y media, con descansos entre las tareas.

Al inicio se les preguntó a los participantes si siguieron una serie de indicaciones que se les dio para el día de la sesión experimental, las cuales consistían en que después de comer se cepillaran los dientes y después no ingirieran alimento, bebieran agua de sabor, masticaran chicle, fumaran o besaran a alguien en la boca. Dichas indicaciones se hicieron con la intención de que la muestra de saliva que se obtuvo al finalizar la sesión no estuviera contaminada con bacterias. Si los participantes dijeron que no habían seguido alguna de las indicaciones antes expuestas se les pidió que se enjuagaran la boca con agua simple.

Después, se les pidió a los participantes que leyeran y firmaran la carta de consentimiento informado (ver apartado 6.2). Posteriormente se les aplicaron los siguientes instrumentos para seleccionar a las personas que cumplían con los criterios de inclusión: Cuestionario de datos generales, la Prueba de Ishihara, la Evaluación de Sustancias Psicoactivas, el Cuestionario de síntomas asociados a dependencia a sustancias, los Inventarios de Depresión y de Ansiedad de Beck.

Luego, se les pidió a cada participante una muestra de orina para realizar un *antidoping*, para el grupo control, si el participante resultó positivo para cualquier sustancia (Cocaína, Marihuana, Anfetamina, Barbitúricos y Morfina) se descartó su participación para el estudio. En cambio, para el grupo de consumidores, si el participante dio positivo para marihuana se continuó con el estudio, pero si resultó positivo para alguna de las demás sustancias se descartó su participación para el estudio.

Posteriormente, los participantes ingresaron a un cuarto experimental donde se les aplicaron las tareas de atención selectiva, la tarea de ANT tuvo una duración aproximada de 15 minutos y la tarea de *singleton*, 5 minutos.

En seguida, se les pidió que resolvieran la tarea de Matrices Progresivas de Raven, los cuestionarios de *Fagerström* y SDS. Posteriormente se les aplicó el cuestionario sobre uso de videojuegos. Finalmente, se les pidió una muestra de saliva para la genotipificación.

6.7 Genotipificación

La genotipificación se realizó en el Laboratorio de Medicina Genómica en el Hospital 1^{ro} de octubre del ISSSTE.

Se utilizó el protocolo prepIT®-L2P (DNA Genotek., Ottawa, Ontario, Canada) para la extracción de ADN, que consiste en el siguiente procedimiento:

Los dispositivos de Oregene-DNA Self- Collection Kit OG-500 (Ottawa, Ontario, Canada) que contenían la muestra de saliva de cada participante, fueron transferidos a microtubos, los cuales fueron rotulados. Se transfirieron alícuotas de 1 mililitros (ml) a microtubos que también fueron etiquetados. Los microtubos fueron incubados durante 60 minutos en un termobloque *Eppendorf® Thermomixer Comfort*. Después a cada microtubo se le agregó 40 microlitros (μ l) de PrepIT® y se mezcló por inversión. Los microtubos estuvieron incubados en hielo durante diez minutos. Posteriormente, las muestras se centrifugaron durante cinco minutos. Inmediatamente, se tomó una alícuota de 650 μ l de sobrenadante por cada

microtubo y nuevamente fueron transferidos a microtubos que también fueron rotulados. A cada uno de estos microtubos se les adicionaron 600 μ l de etanol y se mezclaron por inversión. Los microtubos fueron centrifugados durante dos minutos y se descartó el sobrenadante. A cada muestra se le agregó 250 μ l de etanol al 75% y se dejaron incubar por un minuto a temperatura ambiente. Se descartó el sobrenadante y los microtubos se voltearon sobre toallas de papel absorbente, para asegurarse de quitar el etanol restante y que la pastilla de ADN permaneciera en el fondo.

Con la muestra de ADN obtenido se prosiguió a utilizar la técnica de discriminación alélica Taqman® que combina la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), es un método *in vivo* que permite amplificar la porción que corresponde al gen CNR1, así como la detección de alelos específicos con un fluorocromo que utiliza sondas específicas para el SNP rs2180619 (Applied Biosystems, TaqMan® SNP Genotyping, On demand Assay cat. C_15841551_10).

Las sondas específicas para el rs2180619 usa dos oligonucleótidos que hibridan a cadenas opuestas, es decir, son complementarios a una de las dos hebras del ADN (de 5' a 3' o bien de 3' a 5'). Cada uno de estos oligonucleótidos contiene una molécula fluoróforo (reportero) en el extremo de 5' y una molécula silenciadora (*quencher*) en el extremo de 3' que bloquea la emisión de la fluorescencia.

Cuando ocurre una reacción de polimerización de las sondas Taqman, se separan el reportero y el “quencher” lo que emite una fluorescencia del reportero que es detectado por un software especializado y lo convierte en una gráfica con

los genotipos del rs2180619. Si la fluorescencia fue verde indicó que detectó el alelo G y si la fluorescencia fue roja indica la detección de alelo A. Esto se realiza por cada participante, de tal forma que se conoce el genotipo de cada individuo.

6.8 Análisis de datos

Para analizar la distribución de las frecuencias alélicas del rs2180619 se aplicó una Chi cuadrada (χ^2) para calcular el equilibrio de Hardy- Weinberg.

También se aplicó una χ^2 para calcular las frecuencias alélicas entre el grupo de no consumidores y consumidores.

Debido a la baja frecuencias de participantes con genotipo GG tanto para el grupo de no consumidores y el grupo de consumidores, se formó el grupo de portadores, en donde los genotipos AG y GG formaron un mismo grupo.

Para describir las características demográficas del grupo de no consumidores de marihuana y el grupo de consumidores de marihuana, se compararon mediante χ^2 la n de hombres y mujeres. Se realizó un análisis de t de student para medidas independientes, con la variable independiente grupo (no consumidor, consumidor) y las variables dependientes: edad, años de escolaridad, índice de masa corporal, lateralidad, horas dormidas la noche previa a la sesión experimental y puntaje de Raven. Para analizar el puntaje del inventario de depresión de Beck y el puntaje del inventario de ansiedad de Beck se utilizó U de Mann-Whitney.

Para describir las características demográficas de los grupos y controlar que los resultados obtenidos en los sistemas de la atención y en la vulnerabilidad no se expliquen por otras variables, se compararon mediante χ^2 si la n de hombres y

mujeres, la frecuencia en la dependencia y abuso al alcohol, la frecuencia en la dependencia a nicotina, el consumo de: cocaína, alucinógenos, inhalables, tranquilizantes diferían entre grupo y portadores. Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías, con las variables independientes grupo (no consumidor, consumidor) y portador G (AA y AG/GG) para las variables dependientes: edad, años de escolaridad, índice de masa corporal, lateralidad, puntaje del inventario de depresión de Beck, puntaje del inventario de ansiedad de Beck, horas dormidas la noche previa a la sesión experimental y puntaje de Raven. Para las variables estadísticamente diferentes, posteriormente se realizó la prueba *post-hoc Unequal N Honest Significant Difference*.

Tarea de ANT: En caso de no cubrir el criterio de esfericidad, se corrigieron los resultados con la prueba Greenhouse-Geisser. Se controló la tasa de descubrimiento falso (false Discovery rate) para comparaciones múltiples con una probabilidad umbral menor a $p < 0.03$. Para los datos de atención en la tarea de ANT se utilizó un Análisis de Varianza (ANOVA) mixto donde la variable dependiente fue el número de RC. Los factores entre grupos fueron grupo (no consumidor, consumidor) y portador G (AA, y AG/GG). El factor para medidas repetidas fue condición experimental (clave central, clave espacial, doble clave y no clave) y tipo de ensayo (congruente, incongruente).

Además, se analizaron las diferencias en los TR para evaluar las tres facetas de la atención: 1) alerta, que fue calculada al restar la media del TR de las condiciones de no clave menos la media del TR de las condiciones de doble clave. 2) orientación, fue resultado de la resta de la media del TR de las condiciones de clave central

menos la media del TR de las condiciones de clave espacial y 3) sistema ejecutivo de la atención, fue calculado de la diferencia en los TR entre las condiciones incongruentes de congruentes (Abdullaev et al., 2010). Se realizó un análisis de ANOVA de dos vías, con las variables independientes grupo (consumidor, no consumidor) y portador G (AA y AG/GG) para las variables dependientes: alerta, orientación y sistema ejecutivo de la atención. Se controló la tasa de descubrimiento falso (*False Discovery Rate*) para comparaciones múltiples con una probabilidad umbral menor a 0.01.

Tarea de *singleton*: En el caso de que no se cubriera el criterio de esfericidad, se corrigieron los resultados con la prueba Greenhouse-Geisser. Se controló la tasa de descubrimiento falso (*False Discovery Rate*) para comparaciones múltiples con una probabilidad umbral menor a 0.03. Se analizaron las diferencias de tiempo de reacción y porcentaje de respuestas correctas. Se aplicó un análisis de varianza (ANOVA) mixto donde la Variable Dependiente fue Tiempo de Reacción (o Porcentaje de Respuestas Correctas). Como factores entre grupos se usaron grupo (no consumidor, consumidor) y portador de G (A/A y AG/GG). El factor para medidas repetidas fueron las condiciones (*singleton*, neutra y emocional). Se utilizó la prueba de Bonferroni como *post-hoc*.

7 Resultados

7.1 Descripción de la muestra

Las frecuencias genotípicas de la muestra completa para el rs2180619 fue AA= 42, AG= 51, GG= 18. Las frecuencias genotípicas para el grupo no consumidor fueron:

AA= 18, AG= 29, GG= 10 y para el consumidor fueron: AA= 24, AG= 22 y GG= 8.
 En la **Figura 14** se muestran dichas frecuencias en porcentajes.

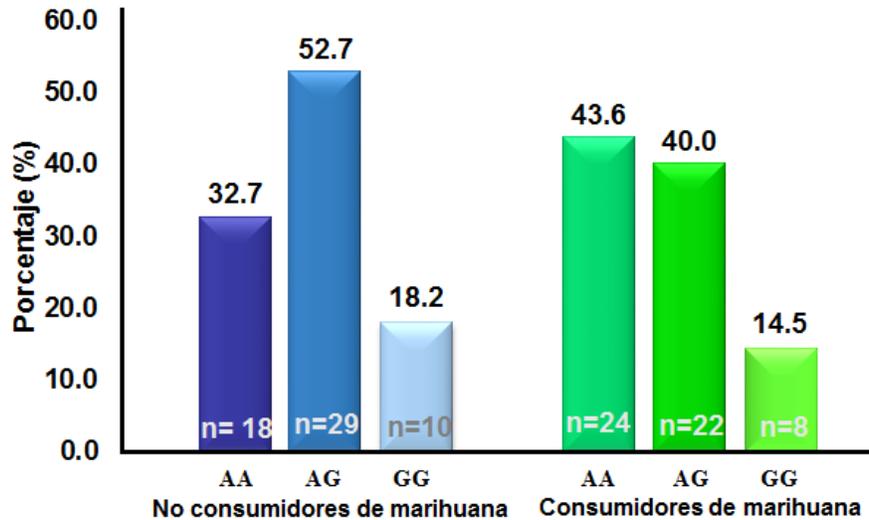


Figura 14. Distribución de las frecuencias genotípicas en porcentajes para el rs2180619 para el grupo de consumidores y para el grupo de no consumidores de marihuana.

Las frecuencias alélicas para toda la muestra fueron: A=135, G= 87; (A= 61%, G= 39%). Se observaron diferencias en la distribución alélica por lo que no se obtuvo el equilibrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2=0.16$, $p=0.69$). Para el grupo de no consumidores las frecuencias alélicas fueron: A=65, G=49; (A=57%, G=43%). Para este grupo no se obtuvo el equilibrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2=0.18$, $p=0.67$). Para el grupo de consumidores las frecuencias alélicas encontradas fueron A=70, G=38 (A=65%, G=35%) de igual forma en este grupo se encontraron diferencias en la distribución alélicas al no obtener el equilibrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2=0.46$). La comparación de las frecuencias alélicas entre los dos grupos fueron similares ($p=0.29$).

La tabla 2 muestra las características demográficas y descriptivas del grupo de no consumidores y del grupo de consumidores de marihuana (**tabla 2**). El puntaje de depresión de Beck entre el grupo de no consumidores de marihuana (mediana: 5, rango: 0-27) y el grupo de consumidores de marihuana (mediana: 8.50, rango: 0-28) difirieron significativamente ($Z = -2.13$, $p = 0.03$).

La Tabla 3 muestra las variables demográficas y descriptivas de los genotipos para el grupo de no consumidores y el grupo de consumidores. No se observaron diferencias significativas en el factor genotipo, ni en la interacción entre los factores Grupo x Genotipo (ver **Tabla 3**). Se observaron diferencias significativas en el factor grupo para el puntaje del inventario de depresión $F(1,107) = 6.25$, $p = 0.01$; y ansiedad de Beck $F(1,107) = 8.84$, $p = 0.003$. Dado que estas dos variables resultaron significativas, se usaron como covariables para el análisis estadístico del %RC y TR en ambas tareas de atención.

Tabla 2. Características demográficas y descriptivas del grupo de no consumidores y del grupo de consumidores de marihuana. Se muestra la probabilidad (p).

	Grupo no consumidor	Grupo consumidor	p
Hombres/mujeres^a	31/26	38/16	0.08
Edad^b (años; Media±EEM)	22.86±0.37	23.46±0.37	0.26
Escolaridad^b (años; Media±EEM)	15.50±0.21	15.30±0.26	0.54
Índice de masa corporal^b (Kg/m²) (Media±EEM)	24.84±0.66	24.02±0.53	0.34
Inventario de Depresión^c (Media±EEM)* [Mediana (min-máx.)]	7.11±0.79* 5 (0-27)	9.94±1.00* 8.50 (0-28)	0.03
Inventario de Ansiedad de Beck^c [Media±EEM]* [Mediana (min-máx.)]	5.54±4.60* 4.00 (0-20)	8.85±1.01* 7.00 (0-28)	0.053
Horas dormidas^{b7} (Media±EEM)	7.56±0.22	7.62±0.24	0.86
Matrices Progresivas de Raven^b (media %RC±EEM)	70.18±1.77	69.72±1.71	0.85
Edad de inicio de consumo de marihuana (Media ± EEM)* [Mediana (min-máx.)]	N/A	17±0.31* 17 (12-24)	---
Años de consumo (Media ± EEM)* [Mediana (min-máx.)]	N/A	5.90±0.45* 5 (1-15)	---
Episodios de consumo de marihuana en los últimos seis meses (Media ± EEM)* [Mediana (min-máx.)]	N/A	310.07±39.98* 180 (6-1095)	---
Número de episodios a la semana (Media ± EEM) [Mediana (min-máx.)]	N/A	14.77±3.89* 9.00 (0-210)	---
Horas de abstinencia (Media ± EEM) [Mediana (min-máx.)]	N/A	121.99±66.29* 27.70 (0.75-3573)	---

EEM= Error Estándar de la Media

a= χ^2 de independencia

b= t de Student para muestras independientes

c= U de Mann-Whitney

Tabla 3. Características demográficas y descriptivas del grupo de no consumidores y del grupo de consumidores de marihuana en función del genotipo del rs2180619. Se muestra la probabilidad (p) de la interacción Grupo x Portador G.

	Grupo de no consumidores		Grupo de consumidores		G x P*
	AA	Portador G	AA	Portador G	P
Hombres/Mujeres^{a1}	8/10	23/16	17/7	21/9	0.12
Edad^{b2} (años; Media±EEM)	22.39±0.66	23.08±0.45	23.58±0.57	23.37±0.51	0.41
Escolaridad^{b3} (años; Media±EEM)	15.37±0.41	15.56±0.28	15.78±0.36	15.40±0.32	0.97
Índice de masa corporal (Kg/m²)^{b4} (Media±EEM)	24.83±1.07	24.85±0.73	24.31±0.93	23.80±0.83	0.77
Inventario de Depresión^{b5} *(Media±EEM) [Mediana (min-máx.)]	6.06±1.57* 5 (1-14)	7.59±1.06* 6 (0-27)	11.58±1.36* 9 (1-28)	8.63±1.21* 7 (0-25)	0.09
Inventario de Ansiedad de Beck^{b6} *[Media±EEM] [Mediana (min-máx.)]	4.28±1.50* 4 (0-13)	6.13±1.02* 4 (0-20)	9.7±1.30* 9 (0-29)	8.20±1.16* 4 (0-28)	0.19
Horas dormidas^{b7} (Media±EEM)	7.48±0.40	7.60±0.27	7.69±0.35	7.57±0.31	0.72
Matrices Progresivas de Raven (media^{b8} %RC±EEM)	62.50±9.22	70.45±1.76	71.7±6.52	65.6±1.85	0.39

EEM= Error Estándar de la Media

* G x P= Grupo x Portador

a= χ^2 de independencia

b= ANOVA 2 vías G x P

2. Grupo p=0.18; Portador p=0.67

3. Grupo p=0.61; Portador p=0.54

4. Grupo p=0.38; Portador p=0.79

5. Grupo F (1,107)=6.26, p=0.01; Portador p=0.59

6. Grupo F (1,107)=8.85, p=0.003; Portador p=0.88

7. Grupo p=0.80; Portador p=0.99

8. Grupo p=0.48; Portador p=0.61

Tabla 4. Frecuencia de individuos que reportaron el consumo de diferentes sustancias de abuso, en los grupos de consumidores y no consumidores de marihuana, en función del rs2180619. No se observaron diferencias significativas en las frecuencias.

	Grupo no consumidor		Grupo Consumidor		P
	AA	Portador G	AA	Portador G	
Frecuencia en la dependencia al alcohol ^a (sí/no)	2/16	8/31	17/7	16/14	0.16
Frecuencia de abuso de alcohol ^a (sí/no)	4/14	15/24	22/2	21/9	0.05
Frecuencia en la dependencia a nicotina ^a (sí/no)	1/17	5/34	10/14	8/22	0.24
Individuos con Consumo de cocaína alguna vez en su vida (sí/no) ^a	1/17	0/39	12/12	19/11	0.85
Individuos con Consumo de alucinógenos alguna vez en su vida (sí/no)	2/16	2/37	19/5	23/7	0.73
Consumo inhalables alguna vez en su vida (sí/no) ^a	0/18	3/36	9/15	10/20	0.36
Consumo tranquilizantes alguna vez en su vida (sí/no) ^a	0/18	2/37	5/19	6/24	0.67

^a= χ^2 de independencia con corrección de Yates

Tabla 5. Características descriptivas del consumo de marihuana en el grupo de consumidores, en función del rs2180619. No se observaron diferencias significativas en función del genotipo.

Grupo consumidor	Genotipo del rs2180619		p
	AA	Portador G	
Media \pm EEM			
Edad de inicio de consumo de marihuana ^a	16.87 \pm 0.46	17.10 \pm 0.41	0.72
Años de consumo ^a	6.27 \pm 0.68	5.60 \pm 0.61	0.47
Episodios de consumo de marihuana en los últimos seis meses ^a (Mediana (min-máx.))*	342.25 \pm 60.25 288 (6-1092)*	284.33 \pm 53.89 180 (12-910)*	0.47
Número de episodios a la semana ^a (Mediana (min-máx.))*	4.96 \pm 0.47 5.50 (1-7)*	4.63 \pm 0.42 5 (0-7)*	0.61
Horas de abstinencia ^b (Mediana (min-máx.))*	40.03 \pm 99.22 19.94 (0.75-135.40)*	187.56 \pm 88.74 35.83 (0.78-3573.00)*	0.34
Consumo de estimulantes en toda la vida (#; sí/no) ^c	14/10	18/12	0.48
Consumo de narcóticos en toda la vida (#; sí/no) ^c	5/19	9/21	0.28

a= t de Student para muestras independientes

b= U de Mann-Whitney

c= χ^2 de independencia

7.2 Ejecución de la tarea ANT

7.2.1 Sistemas de la atención

No se encontraron diferencias en los sistemas de la atención en función del grupo: alerta (p=0.81), orientación (p=0.97) y sistema ejecutivo de la atención (p=0.29); en función del genotipo: alerta (p=0.99), orientación (p=0.70) y sistema ejecutivo de la atención (p=0.84); ni por la interacción de Grupo x Portador G: alerta (p=0.68), orientación (p=0.40) y sistema ejecutivo de la atención (p=0.81).

7.2.2 Porcentaje de Respuestas Correctas (%RC)

Los datos para la variable %RC cubrieron el supuesto de esfericidad (Mauchly $p=0.46$), por lo que no se tuvo que realizar alguna corrección por Greenhouse-Geisser.

Se analizó el %RC para medir la ejecución de los participantes del grupo de no consumidores y del grupo consumidores (ANOVA Grupo x Portador de G x Condición experimental x Tipo de ensayo). No se encontraron diferencias significativas en función del grupo ($p=0.89$), del portador ($p=0.41$), ni de la Condición experimental ($p=0.32$); pero sí se obtuvieron diferencias significativas en función del Tipo de ensayo ($F(1, 107)=36.56, p<0.001$) (**Figura 15**). El análisis *post-hoc* reveló que hubo mayor %RC en los ensayos congruentes en comparación con los ensayos incongruentes. Como las variables de los puntajes de los inventarios de depresión y de ansiedad de Beck resultaron significativos, se realizó un análisis de covarianza en donde estas variables fueron tomadas como covariables. Los resultados se mantuvieron o que estas variables no explican las diferencias encontradas ($F(1,107)= 19.91, p=<0.001$). También se encontró una interacción significativa entre Condición x Tipo ($F(3,321)= 5.84, p<0.001$).

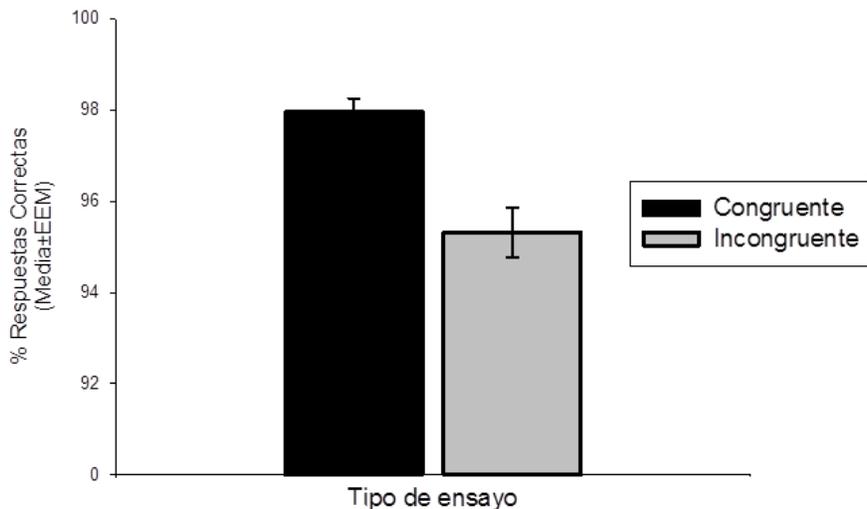


Figura 15. Porcentajes de Respuestas Correctas (%RC) para la tarea de ANT en sus dos tipos de ensayo congruente e incongruente. Se observa una diferencia significativa en el %RC entre ambos tipos de ensayo $F(1,107)=36.56, p<0.001$.

7.2.3 Análisis subsecuente edad de inicio de consumo de marihuana, sistemas de la atención y alelos del rs2180619.

Como se ha reportado en la literatura que la edad de inicio del consumo de marihuana es un factor que puede explicar las diferencias en la atención se hizo un análisis de χ^2 de independencia con corrección de Yates de esta variable. El análisis de las frecuencias alélicas indicó que no hay diferencias en la distribución de los alelos en los consumidores de marihuana con la edad de inicio del consumo como factor ($p=1.00$).

Asimismo se hizo un análisis de correlación de Pearson con los factores portador G (AA, AG/GG), edad de inicio de consumo de marihuana, y sistemas de la atención: alerta, orientación y sistema ejecutivo de la atención. En el análisis de correlación no se encontró relación entre los sistemas de la atención y la edad de inicio de consumo: alerta ($p=0.58$), orientación ($p=0.23$) y sistema ejecutivo de la

atención ($p=0.17$). De tal forma que nuestros datos indican que la edad de inicio del consumo de marihuana no predice la velocidad en el procesamiento en los sistemas de la atención.

7.3 Ejecución de la tarea de singleton

La prueba de Mauchly mostró que se cubría el criterio de esfericidad en los datos de TR ($p=0.22$) y %RC ($p=0.51$).

7.3.1 Tiempos de Reacción (TR)

En el análisis no hubo diferencias significativas en función del grupo ($p= 0.96$), del Portador G ($p=0.22$) ni del Tipo de ensayo ($p=0.58$), ni de la condición experimental. Se encontró una interacción significativa entre los factores Grupo x Portador ($F(1,107)= 6.78, p=0.01$) (**Figura 16**). El análisis *post-hoc* reveló que las diferencias significativas se encuentran intra-grupo en donde los consumidores portadores obtuvieron mayores TR en comparación con los consumidores AA. Se efectuó un análisis de covarianza en donde los puntajes de los inventarios de depresión y de ansiedad de Beck fueron tomados como covariables. El efecto encontrado en el análisis de ANOVA se mantuvo ($F(1,105)= 6.63, p=0.01$). De tal forma que estas variables no explican las diferencias encontradas.

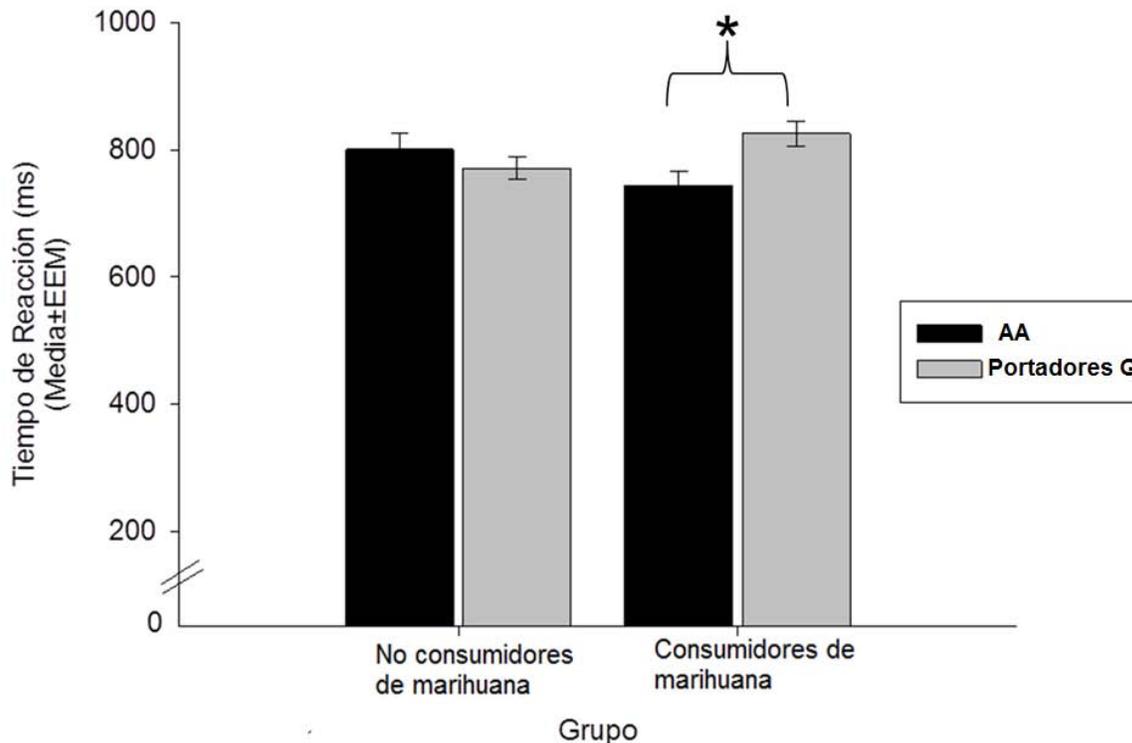


Figura 16. Medias de los Tiempos de reacción para la tarea de *singleton*. Se muestra al grupo de no consumidores y al grupo de consumidores de marihuana. Se observa una interacción significativa entre los factores Grupo x Portador ($F(1,107) = 6.78, p=0.01$).

7.3.2 Porcentaje de Respuestas Correctas (%RC)

No se encontraron diferencias significativas en función del Grupo ($p=0.64$), del Portador ($p=0.63$), de la Condición ($p=0.42$) y ni del Tipo ($p=0.15$). Se encontró una interacción significativa entre los factores Tipo X Grupo X portador ($F(1, 105)=4.04, p=0.47$). Se efectuó un análisis de covarianza en donde los puntajes de depresión y ansiedad de Beck fueron tomados como variables. El efecto encontrado en el análisis de ANOVA no se mantuvo ($p=0.16$).

7.4 Uso de videojuegos y atención

Se ha reportado que el uso de videojuegos de tipo primera persona favorecen las habilidades para realizar tareas de atención tales como ANT (Baniquet et al., 2014). En el presente estudio se obtuvieron las frecuencias del uso de videojuegos para el grupo control AA: 3, Portador G: 5 y para el grupo de consumidores AA: 2, Portador G: 4. Se hizo un análisis de χ^2 de independencia con corrección de Yates obteniendo una ($p= 0.69$). Por lo que el uso de videojuegos no explica las diferencias encontradas en este estudio.

8 Discusión

Una de las hipótesis planteadas en la presente investigación establecía que en el grupo de consumidores de marihuana hay mayor frecuencia del alelo G en comparación con el grupo de no consumidores. Sin embargo, esta hipótesis se rechaza al encontrarse frecuencias alélicas similares en ambos grupos. Se ha asociado al alelo G con ansiedad (Lazary et al., 2009) y dependencia a sustancias (Zhang et al., 2004), por lo que se considera de riesgo para estos grupos. En el HapMap-3 se establece que en europeos, chinos y japoneses el alelo más frecuente del SNP 2180619 es A, mientras que el alelo menos frecuente es G. De igual forma en el HapMap-3, se reporta que en ancestros mexicanos de Los Ángeles California, los heterocigotos AG tienen mayor frecuencia (0.474) en comparación con lo homocigotos GG (0.228) y AA (0.289). En nuestra muestra, no existen diferencias entre las frecuencias alélicas entre el grupo de no consumidores y el de

consumidores y éstas no difieren de las frecuencias alélicas reportadas en el HapMap-3.

Otra de las hipótesis establecía que existe un efecto de vulnerabilidad entre tener un alelo G con el consumo de marihuana se asociaría con una eficiencia menor en los sistemas de la atención: alerta, orientación y sistema ejecutivo de la atención. No obstante, en el presente estudio no se encontraron diferencias en los sistemas de atención propuestos por Peterson y Posner (1990).

Lo anterior indica que no se replican los hallazgos obtenidos por Abdullaev et al. (2010), en los cuales se encuentra un déficit en el sistema ejecutivo de la atención en consumidores de marihuana comparado con controles. Esto puede deberse a que la edad de inicio de consumo de marihuana en los participantes en la presente investigación difiere de la edad de inicio de consumo reportada en el estudio de Abdullaev et al. (2010). En nuestro grupo de consumidores, la edad de inicio de consumo de marihuana fue en promedio a los 17 años \pm 2.24. Este dato diverge del obtenido por Abdullaev et al. (2010) ya que sus usuarios iniciaron el consumo a los 14 años, lo que puede repercutir en los resultados obtenidos. Se ha demostrado que durante la adolescencia áreas relacionadas con la atención como la corteza parietal y prefrontal aún no se encuentran maduras (Gogtay *et al.*, 2004).

Uno de los componentes más estudiados de la marihuana el Δ 9-THC se une al receptor CB1. Se conoce que la densidad del CB1 en áreas cerebrales varía durante el desarrollo, la densidad del CB1 incrementa significativamente el doble durante la adolescencia hasta la edad adulta (Belue et al., 1995). En la corteza visual humana

se ha observado que los niveles de ARNm del CB1 aumentan y se estabilizan aproximadamente en el primer año de vida (Pinto et al., 2010). Después del año de edad, los niveles de ARNm de CB1 incrementan en la corteza visual y se estabilizan durante la adolescencia. Después durante la adultez estos niveles de ARNm de CB1 declinan (Pinto et al., 2010). Conductualmente se sabe que la eficiencia en memoria de trabajo (MT) en ratones *knock-out* del receptor CB1 (ratones modificados genéticamente que no expresan el CB1) difiere en comparación con ratones silvestres (sin modificación genética para expresar CB1) (Varvel y Litchman, 2002). A los ratones se les somete al laberinto de agua de Morris (laberinto circular cubierto con agua que oculta una plataforma de escape; los ratones tienen que encontrar el lugar donde se encuentra la plataforma oculta, una vez localizada permanecen sobre ella unos segundos y posteriormente se les retira del laberinto). Se considera que para la ejecución de este laberinto se requiere MT espacial debido a que los ratones deben recordar en cada ensayo el lugar donde se encuentra la plataforma. Se observa que los ratones *knock-out* tienen mayores latencias de escape, rutas más largas para localizar la plataforma escape y cuando se les cambia el lugar de la plataforma regresan más veces al lugar donde previamente se encontraba, en comparación con los ratones silvestres (Varvel y Litchman, 2002). Estos resultados sugieren que el receptor CB1 participa en la eficiencia en MT espacial.

Sin embargo, en la literatura no se ha reportado el efecto funcional del polimorfismo rs2180619 en la síntesis del receptor CB1, ni a lo largo de la vida de las personas. Por lo que es necesario explorar la densidad del receptor CB1 durante diferentes etapas del desarrollo, se propone realizar un estudio longitudinal donde

a un mismo grupo se explore la modificación del desempeño en tareas de atención y se evalúe cómo es su densidad de CB1. Sin embargo, con base a la literatura expuesta previamente se pueden sugerir dos hipótesis: 1) las personas con genotipo AA tendrán una mayor densidad de CB1 que se mantendrá a lo largo de toda su vida en comparación con las personas con genotipo GG. Esta cantidad disminuirá progresivamente con el paso del tiempo, pero comparativamente será mayor que en las personas con genotipo GG. 2) las personas con genotipo GG durante su niñez tendrán una mayor densidad del CB1 en comparación con los niños con genotipo AA. Durante el desarrollo la densidad del CB1 disminuirá hasta la vejez en donde las personas con genotipo GG tendrán menor densidad del CB1 en comparación con los adultos mayores con genotipo AA.

El administrar THC durante la adolescencia puede modificar los niveles de los endocannabinoides, como lo refleja el estudio donde a ratas se les administró THC en diferentes etapas de la adolescencia (temprana, media y tardía) y se observó que en la Corteza Prefrontal los niveles de anandamida incrementaron a través de las diversas etapas de la adolescencia, incluso durante la etapa tardía se encontró tres veces más anandamida en comparación con la adolescencia temprana (Ellgren et al., 2008). Todo esto lo que nos sugiere es que la adolescencia es un periodo crítico en la maduración cerebral y que el modificar al Sistema Endocannabinoide a través de uno de sus agonistas tiene un efecto sobre el sistema y sobre áreas cerebrales.

En la parte conductual también se han encontrado diferencias entre la edad de inicio de consumo de marihuana y la ejecución en tareas de atención. Por ejemplo, Fontes et al., (2011) evaluaron a tres grupos, uno de consumidores que iniciaron el

consumo de marihuana antes de los 15 años (inicio temprano), otro grupo de consumidores que iniciaron el consumo después de los 15 años (inicio tardío) y un grupo control; se les aplicó una batería neuropsicológica que incluía tareas que evaluaban atención, flexibilidad de pensamiento, inhibición y funciones ejecutivas. Se encontró que los consumidores de inicio temprano tuvieron un menor desempeño en las tareas de atención en comparación con el grupo de inicio tardío y con el grupo control (Fontes, et al., 2011). Esto sugiere que iniciar tempranamente el consumo de marihuana afecta la atención, entre otras funciones.

Además en un estudio prospectivo realizado por Meier et al., (2012) se utilizó una cohorte de 1037 participantes a los que se les midió su Coeficiente Intelectual (CI) a las edades de: 5, 7, 9, 11, 13, 15, 21, 26, 32 y 38 años. También los participantes fueron evaluados para el uso y dependencia de marihuana a las edades de 18, 21, 26, 32 y 38 años. Se observó que los consumidores que iniciaron el consumo de marihuana durante la adolescencia tenían un menor CI en comparación con quienes iniciaron el consumo después de la adolescencia (Meier et al., 2012). A pesar de controlar variables como sexo, edad, educación, entre otras, el déficit en el CI se mantuvo. Lo que indicaría que el consumo de marihuana durante la adolescencia tiene un efecto sobre el CI, cuyo déficit se mantiene hasta la edad adulta (Meier et al., 2012).

Asimismo se ha demostrado que el consumo de marihuana antes de los 16 años, repercute en la atención reflejada en los TR para seleccionar información relevante (Enrenreich et al., 1999). Consumidores de marihuana que iniciaron el consumo antes de los 16 años reflejan mayores TR para responder en una tarea de búsqueda

visual que involucra el seleccionar información relevante en comparación con los consumidores que iniciaron el consumo después de los 16 años. Esto podría reflejar el por qué los consumidores de Abdullaev et al., 2010 tuvieron mayores TR en el sistema ejecutivo de la atención medido a través de TR.

En la presente tesis se demostró que la edad de inicio de consumo de marihuana no explica los resultados encontrados en los sistemas de la atención: alerta, orientación y sistema ejecutivo de la atención. Esto podría explicarse porque la media de edad de primer consumo de marihuana en nuestra muestra fue de 17 años \pm 2.24 que es mayor a lo reportado en previos estudios (Enrenreich et al., 1999, Meier et al., 2012, Fontes, et al., 2011).

Por otro lado, a pesar de que no observamos diferencias entre los grupos, ni en función del genotipo, cabe destacar que la tarea de ANT aplicada a nuestros participantes fue confiable, ya que se replicó, como en otros estudios, que en la condición de ensayos congruentes hubo mayor %RC en comparación con la condición incongruente (Fan et al., 2010; Redick y Engle, 2006; Fan et al., 2005).

Por otra parte, también la hipótesis de la presente tesis establecía que existe un efecto aditivo entre el consumo de marihuana y tener un alelo G se asocia con una eficiencia diferencial bajo estimulación distractora. Para estudiar la distracción se utilizó la tarea de *singleton*; en los resultados de los TR, se encontró que existe una interacción entre el ser portador del alelo G del SNP rs2180619 y el ser consumidor de marihuana. Los consumidores de marihuana tienen mayores TR para responder en una tarea de atención en comparación con los consumidores de marihuana

homocigotos A. Esto refleja que en una tarea que involucra atención, a los portadores G consumidores de marihuana les toma más tiempo responder en comparación con los consumidores de marihuana homocigotos A.

Previamente, en nuestro laboratorio hemos demostrado que el aumento en la complejidad en una tarea de Memoria de Trabajo tiene un efecto sobre los genotipos del rs2180619. En una tarea de N Back aplicada a sujetos sanos, al comparar el desempeño entre las condiciones de media dificultad (2-Back) y alta dificultad (3-Back) los sujetos homocigoto G disminuyen su eficiencia 11%. Mientras que los heterocigotos AG disminuyen su eficiencia 4.15% con respecto a los homocigotos A. Esto indicaría que los polimorfismos del rs2180619 participan en procesos de MT y que el poseer uno o dos alelos vulnera a la persona a una menor eficiencia en tareas de alta demanda en MT (Ruiz-Contreras et al., en revisión).

En estudios *in silico* se ha demostrado que existen diferencias en la afinidad a factores de transcripción entre el alelo A y G del rs2180619, esto podría indicar que existen diferencias entre los alelos para que ocurra la síntesis del receptor CB1 (Lazary et al., 2009). Por otra parte, en consumidores de marihuana se ha encontrado la expresión de receptores CB1, en zonas del cerebro, como la corteza prefrontal, y en la corteza anterior y posterior del cíngulo, es menor que en sujetos controles (Hivoren et al., 2012). De tal forma, que se sugiere que el consumir marihuana tiene un efecto sobre el receptor CB1.

Por otra parte, la tarea de *singleton*, no se observó efecto en el %RC en función del grupo ni del genotipo entre las tres condiciones de la tarea: *singleton*, neutra y

emocional. Electrofisiológicamente, se ha encontrado en una tarea modificada de Stroop aplicada en consumidores dependientes de marihuana y sujetos controles, que en los consumidores ante la presentación de estímulos relacionados con la marihuana aparece un incremento en el voltaje cerebral en regiones frontales izquierdas (200- 350 ms posteriores a la presentación del estímulo) en comparación con la presentación de estímulos no relacionado con el consumo de marihuana. Esta diferencia en la respuesta electrofisiológica no se encuentra en los sujetos controles (Asmaro et al., 2013), denotando que el cerebro de personas consumidores de marihuana responde de manera diferencial ante los estímulos relacionados con el consumo de marihuana. En la presente tesis no se observan diferencias en la ejecución entre los grupos en la tarea de *singleton*, sin embargo, el estudio de Asmaro et al., (2013) puede indicarnos que estas diferencias podrían ser identificadas con el registro de la actividad eléctrica cerebral.

En las características de nuestra muestra el grupo de consumidores de marihuana tuvo mayor puntaje en los inventarios de depresión (depresión leve) y ansiedad de Beck (ansiedad leve). Esto era esperado debido a que estudios previos estudios ya han relacionado el consumo de marihuana con depresión (Medina et al., 2007; Bovasso, 2001) y ansiedad Dorard et al., 2014; Cripa et al., 2009). El consumo de marihuana parece estar de acuerdo con la hipótesis de automedicación que establece que las personas utilizan alguna sustancia de abuso con la finalidad de aliviar o regular su estado emocional (Khantzian, 1997). Como lo demuestran estudios donde se ha asociado que personas con trastornos mentales como esquizofrenia y psicosis consumen la marihuana con la finalidad de reducir sus

síntomas de ansiedad (Schofield et al, 2006), depresión (Addington y Duchak, 1997) o bien ser más sociables (Addington y Duchak, 1997; Dixon et al., 1991). Sin embargo, es importante destacar que los resultados se mantuvieron pese a que los datos fueron sometidos a un análisis de covarianza, con las variables de ansiedad y depresión utilizadas como covariables.

Así mismo, al comparar en nuestra muestra al grupo de consumidores de marihuana (AA y portador G (GG/AG)) y al grupo de no consumidores de marihuana (AA y portador G (GG/AG)) en la dependencia y abuso a alcohol, dependencia a nicotina, el uso a sustancias como: cocaína, alucinógenos, inhalables y tranquilizantes no se observan diferencias significativas entre ambos grupos. Por lo que estas variables no explican los resultados obtenidos. Y al comparar al grupo de consumidores de marihuana AA y portadores G en la edad de inicio del consumo de marihuana, años de consumo, episodios en los últimos seis meses, horas de abstinencia y número de episodios a la semana no se observan diferencias significativas. Estas variables tampoco influyen en los resultados obtenidos.

El presente estudio es una aproximación al estudio del sistema endocannabinoide, en participantes no consumidores y en consumidores de marihuana en quienes parece esta modificado el sistema endocannabinoide por el consumo de marihuana (Hirvonen et al., 2012). Se encontró que al alterar el Sistema Endocannabinoide por el consumo de marihuana en personas con el alelo G del rs2180619, se altera la ejecución en una tarea de atención que involucra a un distractor con valencia emocional.

9 Limitaciones y sugerencias

Una de las principales limitantes para la presente tesis es la baja n de la muestra tanto para el grupo de no consumidores como para el de consumidores, especialmente para los participantes homocigotos G. Es posible que con una n mayor podamos evaluar el efecto aditivo del número de G, y no formar sólo dos grupos de comparación: AA vs. Portadores del alelo G (AG y GG).

Convendría también utilizar más tareas que evalúen atención como la tarea de *oddball task*, que permitirá evaluar la selección de estímulos objetivos que aparecen en baja frecuencia en medio de estímulos irrelevantes con una alta frecuencia de aparición, paralelamente se puede medir la actividad eléctrica cerebral ante la selección del estímulo objetivo. Asimismo utilizar tareas de distracción, como una versión modificada de la tarea de *Stroop* que brindará información sobre cómo el tipo de estímulos irrelevantes que tienen un componente emocional que interfieren con la realización de un objetivo. Con las tareas de *oddball task* y la tarea de ANT se podrá estudiar el efecto que tiene la marihuana en los sistemas de la atención y en la selección de información relevante. Mientras que con la versión modificada de la tarea de *stroop* y la tarea de *singleton* se podrá evaluar el efecto que tiene la marihuana sobre la vulnerabilidad que tienen los consumidores de marihuana a distraerse ante estímulos relacionados con el consumo de marihuana pero que resultan irrelevantes para la realización de un objetivo. Se propone controlar variables como la edad de inicio de consumo de la marihuana, la frecuencia de consumo y la dependencia hacia otras sustancias. Debido a que estas variables pueden influir sobre los resultados encontrados.

Otra de las limitantes es que actualmente se desconoce el efecto funcional del polimorfismo rs2180619 en la síntesis del receptor CB1, de tal forma que no se ha demostrado si el polimorfismo disminuye o aumenta la cantidad de receptor CB1 sintetizado. Sin embargo, nuestro laboratorio ya se encuentra trabajando en este aspecto, lo que permitirá ampliar el conocimiento sobre el polimorfismo y su relación con el Sistema Endocannabinoide.

10 Conclusión

Nuestros resultados demuestran que existe una interacción en la velocidad de procesamiento entre el consumir marihuana y el ser portador del alelo G del polimorfismo rs2180619. Los consumidores de marihuana portadores tienen menor velocidad de procesamiento en comparación con los consumidores de marihuana homocigotos A. El ser consumidor de marihuana y ser portador del alelo G produce que la persona invierta más tiempo para responder en una tarea que involucra atención.

De tal forma, que los resultados de la presente tesis evidencian la participación del sistema endocannabinoide en la capacidad de procesar y emitir una respuesta en una tarea de atención.

11 Referencias

Abdullaev, Y., Posner, M. I., Nunnally, R. y Dishion, T. J. (2010). Functional MRI evidence for inefficient attentional control in adolescent chronic cannabis use. *Behavioural Brain Research*, 215, 45-57.

Abood, M. E. y Martin, B. R. (1992). Neurobiology of marijuana abuse. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 201-206.

Addington, J., Duchak, V. (1997). Reasons for substance use in schizophrenia, *Acta Psychiatrica Scand*, 96, 329–333.

Ameri, A. (1999). The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in Neurobiology*, 58, 315-348.

Anderson, B.A. y Yantis, S. (2012). Value-driven attentional and oculomotor capture during goal-directed, unconstrained viewing. *Attention, Perception, and Psychophysics*, 74(8), 1644-1653.

Ashton, H. C. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *British Journal of Psychiatry*, 178, 101-106.

Asmaro, D., Carolan, P. I. y Liotti, M. (2013). Electrophysiological evidence of early attentional bias to drug-related pictures in chronic cannabis users. *Addictive Behaviors*, 39, 114-121.

Baniqued, P.L., Kranz, M. B., Voss, M. W., Lee, H., Joshua, D., Cosman, D. J., Severson, J. y Kramer, A. F. (2014). Cognitive training with casual videogames: points to consider. *Frontiers in Psychology*, 4, 1-19.

Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G. y Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56, 893-897.

Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Belue, R.C., Howlett, A.C., Westlake, T.M. y Hutchings, D.E. (1995). The ontogeny of cannabinoid receptors in the brain of postnatal and aging rats. *Neurotoxicol Teratol*, 17(1), 25–30.

Bisogno, T., Ligresti, A. y Di Marzo, V. (2005). The endocannabinoid signalling system: Biochemical aspects. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 81, 224 – 238.

Bolla, K. I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K. y Cadet, J. L. (2002). Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*, 59(9):1337-43.

Bovasso, G. (2009). Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 158(12), 2033-2037.

Broadbent, D. E. (1958). *Perception and Communication*. Pergamon: Guilford Press, London.

Burns, H.D., Van Laere, K., Sanabria-Bohorquez, S., Hamill, T.G., Bormans, G., Eng, W.S., et al. (2007). [18F]MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(23), 9800–9805.

Cane, J. E., Sharma, D. y Albery, I. P. (2009). The addiction Stroop task: examining the fast and slow effects of smoking and marijuana-related cues. *Journal of Psychopharmacology*, 23(5), 510-519.

Carpenter, P. A., Just, M. A. y Shell, P. (1990). What one intelligence test measures: a theoretical account of the processing in the Raven Progressive Matrices Test. *Psychological Review*, 97(3), 404-431.

Castro, C. (2009). *Human factors of visual and cognitive performance in driving*. CRC press: Estados Unidos.

Centoze, D., Bari, M., Di Michele, B., Rossi, S., Gasperi, V., Pasini, A., Batista, N., Bernardi, N., Curatolo, P. y Macarrone, M. (2009). Altered anandamide degradation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurology*, 72, 1526-1530.

Cravatt, B. J., Prospero-Garcia, O., Siuzdak, G., Gilula, N. B., Henriksen, S. J., Boger, D. L. y Lerner, R. A. (1995). Chemical characterization of a family of brain lipids that induce sleep. *Science*, 268 (5216), 1506-1509.

Cravatt, B. F., Giang, D. K., Mayfield, S. P., Boger, D. L., Lerner, R. A. y Gilula, N. B. (1996). Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Letters to Nature*, 384, 83-86.

Crean, R. D., Crane N.A. & Mason, B. J. (2012). An evidence based review of acute and long- term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *Journal of Addiction Medicine*, 5(1), 1–8.

Crippa, J. A., Zuardi, A. W., Martín-Santos, R., Bhattacharyya, A., Atakan, Z., McGuire, P. y Fusar-Poli, P. (2009). Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 24, 515-523.

D'Souza, D. C., Fridberg, D. J., Skosnik, P. D., Williams, A., Roach, B., Singh, N., Carbuto, M., Elander, J., Schnakenberg, A., Pittman, B., Sewell, R. A., Ranganathan, M. y Mathalon, D. (2012). Dose-related modulation of event-related potentials to novel and target stimuli by intravenous Δ^9 -THC in humans. *Neuropsychopharmacology*, 37, 1632-1646.

De Fockert, J., Rees, G., Firth, C. y Lavie, N. (2004). Neural correlates of attentional capture in visual search. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(5), 751-759.

Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, A., Mandelbaum, A., Etinger, A., y Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258, 1946-1949.

Di Mazo, V., Bifulco, M. y De Petrocellis, L. (2004). The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nature Reviews*, 771-784.

Dixon, L., Haas, G., Weiden, P. J., Sweeney, J. y Frances, A. J. (1991). Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reason for use. *The American Journal of Psychiatry*, 148, 224-230.

Dorard, G., Berthoz, S., Phan, O., Corcos, M. y Bungener, C. (2008). Affect dysregulation in cannabis abusers a study in adolescents and young adults. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 17(5), 274-282.

Driver, J. (2001). A selective review of selective attention research from the past century. *British Journal of Psychology*, 92, 53-78.

Ellgren, M., Artmann, A., Tkalych, O., Gupta, A., Hansen, H. S., Devi, L. A. y Hurd, Y. L. (2008). Dynamic changes of the endogenous cannabinoid and opioid mesocorticolimbic systems during adolescence: THC effects. *European Neuropsychopharmacology*, 18(11), 826-834.

Encuesta Nacional de Adicciones (2011). Secretaría de Salud. México, D.F.: SSA.

Enrenreich, H., Rinn, T., Kunert, H. J., Moeller, M. R., Poser, W., Schilling, L., Gigerenzer, G. y Hoehe, M. R. (1999). Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology*, 142, 295-301.

Fan, J., McCandliss, D., Sommer, T., Raz, A. y Posner, M. I. (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(3), 340-347.

Fan, J., McCandliss, B. D., Fosella, J., Flombaum, J. I. y Posner, M. I. (2005). The activation of attentional networks. *Neuroimage*, 26, 471-479.

Fan, J., Gu, X., Guise, K. G., Liu, X., Fonsella, J., Wang, H. y Posner, M. I. (2010). Testing the behavioral interaction and integration of attentional networks. *Brain and Cognition*, 70 (2), 209-220.

Fagerström, K. O. (1978) Measuring degree of physical dependency to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addictive Behaviors*, 3, 235-241.

Field, M. (2005). Cannabis “dependence” and attentional bias for cannabis-related words. *Behavioral Pharmacology*, 16, 473-476.

Fletcher, J. M., Page, B., Francis, D. J., Copeland, K., Naus, M. J., Davis, C. M., Morris, R., Krauskopf, D. y Satz, P. (1996). Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1051-1057.

Fonseca, B. M., Costa, M. A., Almada, M., Correia-da-Silva, C. y Teixeira, N. A. (2013). Endogenous cannabinoids revisited: a biochemistry perspective. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 102 (103), 13-30.

Fontes, M. A., Bolla, K. I., Cunha, P. J., Almeida, P. P., Jungerman, F., Laranjeira, R. R., Bressan, R. A. y Lacerda, A. L. (2001). Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *The British Journal of Psychiatry*, 198, 442-447.

García-Caballero, T., Gallego, R. y Morel, G. (2012). Técnicas de inmunohistoquímica. En Martín-Lacave, I. y García-Caballero, T. *Atlas de inmunohistoquímica caracterización de células, tejidos y órganos normales* (p.3). Madrid: Ediciones Díaz de Santos

Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, C. A., Nugent, T. F., Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., Rapoport, J. L. y Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101 (21), 8174-8179.

Greydanus, D. E., Hawver, E. K., Greydanus, M. M. y Merrick, J. (2013). Marijuana: current concepts. *Frontiers in Public Health*, 1 (42), 1-17.

Guzmán, M. (2003). Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature Reviews*, 3, 745- 755.

Hirvonen, J., Goodwin, R.S., Li, C.-T., Terry, G.E., Zoghbi, S.S., Morse, C., Pike, V.W., Volkow, N. D., Huestis, M. A. e Innis, R. B. (2012). Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Molecular Psychiatry*, 17(6), 642-649.

Howlett, A. C., Breivogel, C. S., Childers, S. R., Deadwyler, S. A., Hampson, R. E. y Porrino, L. J. (2004). Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*, 47, 345–358.

Huestis, M. A. (2005). Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Cannabinol. 168, 657-690.

Ishihara, S. (1917). Tests for Color-blindness, Handaya, Tokyo, Hongo Harukicho.

Iversen, L. L. (2000). The science of marijuana. (2da ed.) Oxford University Press, Oxford.

Jager, G., Kahn, R. S., Brink, W. V., Ree, J. M. y Ramsey, N. (2006). Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study. *Psychopharmacology*, 185, 358-368.

Jentsch, J.D., Andrusiak, E., Tran, A., Bowers, M.B. & Roth, R.H. (1997) Delta 9-tetrahydrocannabinol increases prefrontal cortical catecholaminergic utilization and impairs spatial working memory in the rat: blockade of dopaminergic effects with HA966. *Neuropsychopharmacology*, 6:426–432.

Jones, B. T., Jones, B. C., Smith, H. y Copley, N. (2003). A flicker paradigm for inducing change blindness reveals alcohol and cannabis information processing biases in social users. *Addiction*, 98, 235- 244.

Jurado, S., Villegas, M. E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V. y Varela, R. (2008). La estandarización del inventario de depresión de Beck para los residents de la ciudad de México. *Salud mental*, 21 (3), 26-31.

Khantzian, E. J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harvard Review of Psychiatry*, 4(5), 231-244.

Krishnan, V. G. y Westhead, D. R. (2003). A comparative study of machine-learning methods to predict the effects of single nucleotide polymorphisms on protein function. *Bioinformatics*, 19(17), 2199-2209.

Kumar, R. N., Chambers, W. A., y Pertwee, R. G. (2001). Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia*, 56, 1059-1068.

Lazary, J., Lazary, A., Gonda, X., Benko, A., Molnar, E., Hunyady, L., Juhasz, G. y Bagdy, G. (2009). Promoter variants of the cannabinoid receptor gene (CNR1) in interaction with 5-HTTLPR affect the anxious phenotype. *American Journal of Medical Genetics Neuropsychiatric Genetics*, 150B (8), 1118–1127.

Li, Q., Yan, H., Wilson, W. A. y Swartzweld, H. S. (2010). Modulation of NMDA and AMPA-mediated synaptic transmission by CB1 receptors in frontal cortical pyramidal cells. *Brain Research*, 127-137.

Matsuda, L. S., Lolait, S. J., Brownstein M. J., Young, A. C. y Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346, 561-564.

Mechoulam, R. y Parker, L. A. (2013). The Endocannabinoid System and the Brain. *Annual Review of Psychology*, 12-48.

Medina, K. L., Nagel, B. J., Park, A., McQueeny, T. y Tapert, S. F. (2007). Depressive symptoms in adolescents: associations with white matter volume and marijuana use. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(6), 592-600.

Meier, M. H., Caspi, A., Ambler, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S., McDonald, K., Ward, A., Poulton, R. y Moffitt, T. E. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 27, E2657–E2664.

Mendelson, W. B. y Basile, A. S. (2001). The hypnotic actions of the fatty acid amide, oleamide. *Neuropsychopharmacology*, 25 (S5), S36-S39.

Moher, J., Abrams, J., Egeth, H. E., Yantis, S. y Stuphorn, V. (2011). Trial-by-trial adjustments of top-down set modulate oculomotor capture. *Psychonomic Bulletin & Review*, 18 (5), 897-903.

Moldrich, G. y Wenger, T. (2000). Localization of the CB1 cannabinoid receptor in the rat brain. An immunohistochemical study. *Peptides*, 21(11), 1735-1742.

Murillo- Rodríguez, E. (2008). The role of the CB1receptor in the regulation of sleep. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32, 1420-1427.

Moruzzi, G., y Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1, 455-473.

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.

Olinger, J. M. y Fessler, J. A. (1997). Positron Emission Tomography. *IEEE Signal Processing Magazine*, 14 (1), 43-55.

Ortiz, A., Martínez, R. y Meza, D. (2010). Grupo Interinstitucional para el desarrollo del Sistema de Reporte de Información en Drogas. Resultados de la Aplicación de la Cédula: "Informe Individual sobre Consumo de Drogas". Tendencias en el área metropolitana No. 49, Noviembre de 2010. Ed. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Pamplona, F. A. y Takahashi, R. N. (2012). Psychopharmacology of the endocannabinoids: far beyond anandamide. *Journal of Psychopharmacology*, 26(1), 7-22.

Pattij, T., Wiskerke, A. y Schoffeleer, A. (2008). Cannabinoid modulation of executive functions. *European Journal of Pharmacology*, 585, 458-463.

Petersen, S. y Posner, M. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42.

Petersen, S. y Posner, M. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, 21(35), 73-89.

Pinto, J. G., Hornby, K. R., Jones, D. G. y Murphy, K. M. (2010). Developmental changes in GABAergic mechanisms in human visual cortex across the lifespan. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 4, 1-12.

Pistis, M., Ferraro, L., Flore, G., Tanganelli, S., Gessa, G., y 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.

Pope, G. H., y Yurgelun-Todd. (1996). The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *Journal of the American Medical Association*, 275 (7), 521-527.

Pope, G. H., Gruber, J. A., Hudson, I. J., Huestis, A. M. y Yurgelun-Todd, D. (2001). Neuropsychological performance in long term cannabis users. *Archives of General Psychiatry*, 58(10), 909- 915.

Pope, E. (2004). Pharmacology and medicinal chemistry of THC. En V. Di Marzo (ed), *cannabinoids*, pp. 8-31. USA: Landes Bioscience.

Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32, 3-25.

Posner, M. I. (2012). Imaging attention network. *NeuroImage*, 61, 450-456.

Raven, J. C. (1939). The R.E.C.I. series of perceptual tests: An experimental survey. *British Journal of Psychology*, 18, 16 - 34.

Redick, T. S y Engle, R. W. (2006). Working memory capacity and attention network test performance. *Applied Cognitive Psychology*, 20, 713,721.

Robles, R., Varela, R., Jurado, S. y Páez, F. (2001). Versión mexicana del inventario de ansiedad de Beck: propiedades psicométricas. *Revista Mexicana de Psicología*, 18 (2), 211-218.

Ruiz-Contreras A. E., Carrillo-Sánchez K., Gómez-López N., Vadillo-Ortega F., Hernández-Morales S., Carnevale-Cantoni A., Espejel-Ñúñez A., Méndez-Díaz M., y Prospéro-García O. (2013). Working memory performance in young adults is associated to the AATn polymorphism of the CNR1 gene. *Behavioral Brain Research*, 236, 62-66.

Ruiz-Contreras, A. E., Carrillo-Sánchez, K., Ortega-Mora, I., Barrera-Tlapa, M. A, Román-López, T. V., Rosas-Escobar, C. B., Flores-Barrera, L., Caballero-Sánchez, U., Muñoz-Torres, Z., Romero-Hidalgo, S., Hernández-Morales, S., González-Barrios, J., Vadillo-Ortega, F., Méndez-Díaz, M., Aguilar-Roblero, R., y Prospéro-García, O. (2014). Performance in working memory and attentional control is associated with the rs2180619 SNP in the CNR1 gene. *Genes, Brain and Behavior*, 13, 173-178.

Ruiz-Contreras, A.E., Román-López, T., Caballero-Sánchez, U., Rosas-Escobar, C. B., Ortega-Mora, E. I., Barrera-Tlapa, M. A., Romero-Hidalgo, S., Carrillo-Sánchez, K., Hernández-Morales, S., Vadillo-Ortega, F., González-Barrios, J.A., Méndez-Díaz, M. y Prospéro-García, O. (en revisión).

Savoy, R. L. (2012). Functional magnetic resonance imaging (fMRI). En *Encyclopedia of the Brain*, 1-21.

Schofield, D., Tennant, C., Nash, L., Degenhardt, L., Cornish, A., Hobbs, C. *et al.* (2006). Reasons for cannabis use in psychosis, *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 40, 570–574.

Singh, R., Upadhaya, A. y Singh, I. J. (2010). Voluntary orienting during vigilance task in young and old adults. *Journal of the Indian Academy of Applied Psychology*, 36(2), 287-293.

Solowij, N. (1995). Do cognitive impairments recover following cessation of cannabis use? *Life Sciences*, 56 (23), 2119-2126.

Solowij, N., Stephens, R., Roffman, R., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., Christiansen, K., MeRee, B. y Vendetti, J. (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *Journal of the American Medical Association*, 287 (9), 1123- 1131.

Solowij, N. y Pesa, N. (2010). Cognitive abnormalities and cannabis use. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 32(1), 31-40.

Stadelmann, M., Juckel, G., Arning, L., Gallinat, J., Epplen, J., y Roser, P. (2011). Association between a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and cannabinoid-induced alterations of the auditory event-related P300 potential. *Neuroscience Letters*, 496, 60-64.

Stevens, C. y Bavelier, D. (2011). The role of selective attention on academic foundations: A cognitive neuroscience perspective. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 15(2), 1-31.

Sigiura, T., Kondo, S., Sukaga, A., Nahane, S., Shinoda, A., Itoh, K., Yamashita, A. y Waku, K. (1995). 2-arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochemical and biophysical research communications*, 215 (19), 89-97.

Stroop, R. J. (1935). Studies of interference in serial verbal actions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643-662.

Svíženská, I., Dubový, P. y Šulcová A. (2008). Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures- a short review. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 90, 501-511.

Swift, W., Copeland, J. y Hall, W. (1998). Choosing a diagnostic cut-off for cannabis dependence. *Addiction*, 93 (11), 1681-1692.

Talsma, D., Coe, B., Munoz, D. P. y Theeuwes, J. (2009). Brain structures involved in visual search in the presence and absence of color singleton. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22 (4), 761-774.

Theeuwes, J. (1992). Perceptual selectivity for color and form. *Perception and Psychophysics*, 51(6), 599-606.

Theeuwes, J. (2010). Top-down and bottom-up control of visual selection. *Acta Psychologica*, 165, 77-99.

Tiwari, A. K., Zai, C. C., Likhodi, O., Voineskos, A. N., Meltzer, O., Lieberman, J. A., Potkin, S. G., Remington, G., Müller, D. J. y Kennedy, J. L. (2010). Association study of cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene in tardive dyskinesia. *The Pharmacogenomics Journal*, 12, 260-266.

Varvel, S. & Litchman, H. (2002). Evaluation of CB1 receptor knockout mice in the Morris water maze. *The Journal of the Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 301, 915-924.

Weinstein, A., Brickner, O., Lerman, H., Gremland, M., Bloch, M., Lester, H., Chisin, R., Sarne, Y., Mechoulam, R., Bar-Hamburger, R., Freedman, N., Even-Sapir, E. (2008). A study investigating the acute dose- response effects of 13 mg and 17 mg Delta 9 - tetrahydrocannabinol on cognitive - motor skills, subjective and autonomic measures in regular users of marijuana. *Journal of Psychopharmacology*, 22 (4), 441-451.

Woodman, G. (2010). A brief introduction of the use of event-related potentials in studies of perception and attention. *Attention, Perception & Psychophysics*, 72 (8), 2031-2046.

United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention. *World Drug Report 2015*. Vienna: UNODC; 2015.

Zhang, P. W., Ishiguro, H., Ohtsuki, T., Hess, J., Walther, D., Onaivi, E., Arimani, T. y Uhl, G. (2004). Human cannabinoid receptor 1: 5´exons, candidate regulatory regions, polymorphisms, haplotypes and association with polysubstance abuse. *Molecular Psychiatry*, 9, 916–931.