



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA

DIFERENCIAS CONDUCTUALES Y ELECTROFISIOLÓGICAS ENTRE EL
MANTENIMIENTO Y LA MANIPULACIÓN DE INFORMACIÓN EN LA MEMORIA DE
TRABAJO EN HUMANOS Y SU ASOCIACIÓN CON EL POLIMORFISMO rs2180619 DEL
GEN CNR1

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA:
TALÍA VIANNEY ROMÁN LÓPEZ

DIRECTORA DE TESIS
DRA. ALEJANDRA EVELYN RUIZ CONTRERAS
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM

COMITÉ TUTOR
DRA. MARTHA LILIA ESCOBAR RODRIGUEZ
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM

DR. RAÚL ANTONIO AGUILAR ROBLERO
INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE DE 2019



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.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada (CVU: 619202) para la realización de esta investigación y a los apoyos del Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado (PAEP) otorgados por el Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas.

Agradecimiento

A los apoyos del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) IN219516 y IN217918 otorgados a la Dra. Alejandra E. Ruiz

Contreras.

“- ¿Para qué sirve la utopía?
-La utopía está en el horizonte, yo sé muy bien que nunca la alcanzaré.
Camino dos pasos, ella se aleja dos pasos.
Camino diez pasos y el horizonte se corre diez pasos más allá.
Cuando más la busco menos la alcanzaré
-¿Entonces, para qué sirve la utopía?
-Para eso, para caminar”

Fernando Berri

Índice

Índice de Figuras.....	6
Índice de Tablas	8
Lista de Abreviaturas	9
Resumen	12
1. ANTECEDENTES	13
1.1. Memoria de Trabajo.....	13
1.1.1. Mantenimiento de Información.....	18
1.1.2. Manipulación de información.....	28
1.1.3. Diferencias individuales en la Memoria de Trabajo.....	36
1.2. Sistema Endocannabinoide y Memoria de trabajo.....	49
1.2.1. Sistema Endocannabinoide	50
1.2.2. Cannabinoides y Memoria de Trabajo.....	58
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	62
3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	64
4. OBJETIVOS	64
4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	64
5. HIPÓTESIS.....	65
6. MÉTODO	65
6.1. PARTICIPANTES	65
6.2. CUESTIONARIOS E INVENTARIOS	67
6.3. MATERIALES	72
6.4. EQUIPO	73
6.5. TAREA CONDUCTUAL	74
6.6. PROCEDIMIENTO.....	77
6.7. PROCESAMIENTO DE LA SEÑAL DE EEG	81
6.8. ANÁLISIS DE DATOS.....	82
6.8.1. Diferencias conductuales y electrofisiológicas entre el Mt y la Mp de información.....	83
6.8.2. Eficiencia conductual en el Mt y la Mp de información en función del genotipo rs2180619.....	85
6.8.3. Diferencias electrofisiológicas durante la recuperación entre los genotipos del rs2180619 durante el Mt y la Mp de información.....	87

7. RESULTADOS	88
7.1. Sección 1: Resultados conductuales y electrofisiológicos en el Mt y la Mp	88
7.1.1. Datos demográficos de la muestra	88
7.1.2. Eficiencia conductual	89
7.1.3 Diferencias electrofisiológicas entre Mt y Mp	91
7.2. Sección 2: Resultados conductuales de las tareas de Mt y Mp en función del genotipo del rs2180619	99
7.2.1. Características demográficas de la muestra (n=86)	99
7.2.2. Eficiencia conductual en el mantenimiento y la manipulación de información en función del genotipo del rs2180619	100
7.3 Sección 3: Resultados del análisis de PREs durante la recuperación entre los genotipos del rs2180619 durante el Mt y la Mp de información	106
8. DISCUSIÓN	111
8.1. Sección 1: Resultados conductuales y electrofisiológicos en el Mt y la Mp	111
8.1.1. Codificación	112
8.1.2. Periodo de retraso	113
8.1.3. Recuperación	115
8.2. Sección 2: Resultados conductuales de las tareas de Mt y Mp en función del genotipo del rs2180619	117
8.3 Sección 3: Resultados del análisis de PREs durante la recuperación entre los genotipos del rs2180619 durante el Mt y la Mp de información	120
9. CONCLUSIONES	123
10. PERSPECTIVAS	124
11. REFERENCIAS	126
12. ANEXOS	141

Índice de Figuras

Título	Página
Figura 1.1. Propuesta Actual del Modelo de Baddeley y Hitch.	15
Figura 1.2. Ejemplo de Potenciales Relacionados a Eventos (<i>PREs</i>).	23
Figura 1.3. Tarea utilizada para la evaluación del componente CDA	24
Figura 1.4. Amplitud del componente CDA en función de la cantidad de estímulos por mantener.	25
Figura 1.5. Resonancia Magnética Funcional (<i>fMRI</i>, por sus siglas en inglés) durante la realización de la tarea de Sternberg.	27
Figura 1.6. Comparación entre los ensayos de mantenimiento y manipulación de información.	29
Figura 1.7. Ejemplo de tarea <i>n-back</i>.	31
Figura 1.8. Tarea de mantenimiento y manipulación de información utilizada por Liu et al (2010).	33
Figura 1.9. Potenciales relacionados a eventos para las tareas de mantenimiento y manipulación en el estudio de Liu et al. (2010) registrados durante el periodo de retraso.	35
Figura 1.10. Amplitud del componente CDA en función de la capacidad de los sujetos en el estudio de Vogel et al (2005).	38
Figura 1.11. Componente CDA observado en función de la característica a retener y el grupo alta o baja capacidad de estudio de Unsworth et al (2015)	39
Figura 1.12. Representación de la estructura del gen <i>CNR1</i>	43
Figura 1.13. Ejemplo de la tarea de igualación a la muestra retrasada (DSMT) del estudio Ruiz-Contreras (2014).	45
Figura 1.14. Resultados de la tarea DMST del estudio Ruiz-Contreras et al. (2014).	47
Figura 1.15. Eficiencia en las tareas 2 y 3-<i>back</i> en función del genotipo del rs2180619.	48
Figura 1.16. Costo de la complejidad 2 menos 3-<i>back</i> para el rs2180619.	48
Figura 2.1. Activación del receptor CB1.	51
Figura 2.2. Vías de biosíntesis de Anandamida (AEA) y 2-Araquidonilglicerol (2-AG).	54
Figura 2.3. En la imagen se muestra la distribución del receptor CB1 en el cerebro.	56
Figura 2.4. Diferencias conductuales y en la actividad de la red de memoria de trabajo en diferentes niveles de dificultad bajo la administración de Δ9-THC y placebo.	61
Figura 6.1. Ejemplos de figuras irregulares utilizadas en la tarea conductual.	75
Figura 6.2. Ejemplo de las tareas de mantenimiento y manipulación de información.	77

Figura 7.1. Porcentaje de respuestas correctas (%RC) para el mantenimiento (Mt) y la manipulación (Mp) de información.	90
Figura 7.2. Tiempos de reacción (ms) en función de la tarea y el tipo de ensayo.	91
Figura 7.3. Tiempos de reacción (ms) para los ensayos Tgt y Ntgt, en función de la Tarea Mt y Mp.	91
Figura 7.4. Gran promedio ($n=38$) de los PREs para las diferentes fases de procesamiento en las diferentes regiones.	92
Figura 7.5. Frecuencia genotípica del rs2180619.	99
Figura 7.6. Media (\pmEEM) del porcentaje de respuestas correctas (%RC); $n=86$.	101
Figura 7.7. Media (\pmEEM) de los tiempos de reacción (TR) en ms; $n=86$.	103
Figura 7.8. Costo de la complejidad para los ensayos Ntgt-Tgt en ms (Media \pmEEM) en función del genotipo del rs2180619.	105
Figura 7.9. Gran promedio (AA $n=10$, AG $n=34$, GG $n=12$) de los PREs en función del genotipo del rs2180619.	107
Figura 7.10. Costo de la complejidad en la latencia del componente P3 entre los ensayos Ntgt-Tgt en ms (Media \pmEEM) en función del genotipo del rs2180619.	110

Índice de Tablas

Tabla	Página
Tabla 7.1. Características demográficas de la muestra (n=38)	89
Tabla 7.2. Diferencias observadas por el análisis post-hoc de la interacción Tarea x Tipo de ensayo para los RT.	90
Tabla 7.3. CODIFICACIÓN.	93
Tabla 7.4. PERIODO DE RETRASO.	95
Tabla 7.5. RECUPERACIÓN.	97
Tabla 7.6. Características demográficas de la muestra (n=86) en función del genotipo del rs2180619.	100
Tabla 7.7. Latencia (ms) del componente P3 en función del genotipo.	108

Lista de Abreviaturas

2-AG	2-Aquidonilglicerol
5-HT	5-Hidroxitriptamina, Serotonina.
DNA	Ácido desoxirribonucleico
K₂EDTA	Ácido Etilenediaminetetraacético dipotasio
GABA	Ácido gamma-amino butírico
A	Adenina
AMPc	Adeninmonofostato Cíclico; AMP cíclico
S	Alelo corto (<i>short</i>) del gen SLC6A4
L	Alelo largo (<i>long</i>) del gen SLC6A4
FAAH	Amida hidrolasa de ácidos grasos
NAAA	Amidasa Ácida Hidrolizante de la N-aciletanolamina
AEA	Anandamida
Arg	Arginina
COMT	Catel-O-Metil-Transferasa
CDA	<i>Contralateral Delay Activity</i> , Actividad contralateral durante el periodo del retraso.
DMST	<i>Delay-Match to Sample Task</i> , Tarea de igualación a la muestra retrasada.
Δ9-THC	Delta-9-Tetrahidrocannabinol
DAG	Diacilglicerol
DAGL-α-β	Diacilglicerolipasa alfa y beta
DLPFC	<i>Dorsolateral Prefrontal Cortex</i> , Corteza prefrontal dorsolateral
PI2	Dosfatidilinositol bifosfatado
EEG	Electroencefalografía.
EMG	Electromiograma
HEOG	Electro-oculograma horizontal
VEOG	Electro-oculograma vertical
EEM	Error Estandar de la Media
Ntgt	Estímulo <i>Non-target</i> .
Tgt	Estímulo target.
pAEA	Fosfoanandamida
GP-AEA	Fosfoglicerol-N-araquidonil etanolamina
PLA1	Fosfolipasa A1
PLA2	Fosfolipasa A2
PLC	Fosfolipasa C
PLD	Fosfolipasa D
PE	Fostatidiletanolamina
fMRI	<i>Functional Magnetic Resonance Images</i> , imágenes por resonancia magnética funcional.
CNR1	Gen que codifica al receptor a cannabinoides 1
SLC6A4	Gen que codifica al Transportador de 5-Hidroxitriptamina, Serotonina.
AA	Genotipo Adenina-Adenina, del rs2180619

AG	Genotipo Adenina-Guanina, del rs2180619
GG	Genotipo Guanina-Guanina, del rs2180619
GDE1	Glicerol-fosfodiesterasa 1
G	Guanina
FAAH	Hidrolasa de ácidos grasos amidados
ICA	<i>Independent component analysis</i> , Análisis de Componentes Independientes
d'	Índice de discriminación d prima
IMC	Índice de masa corporal
IP3	Inositoltrifosfato
LisoPI	Lisofosfatidilinositol
LisoPLD	Lisofosfolipasa
LTM	<i>Long Term Memory</i> , Memoria a largo plazo
Mp	Manipulación de información
Mt	Mantenimiento de información
Met	Metionina
MAG-L	Monoacilglicerol lipasa
Liso-NAPE	N-acilisofosfatidiletanolamina
NAPE	N-araquidonil-fosfatidiletanolamina
NT	Neurotransmisor
NA	Noradrenalina
Ag/AgCl	Plata/Cloruro de plata
rs2180619	Polimorfismo de un solo nucleotido del gen CNR1
%RC	Porcentaje de respuestas correctas
PET	<i>Positron emission tomography</i> , Tomografía por emisión de positrones
PREs o ERPs	Potenciales relacionados a eventos, <i>Event-Related Potentials</i>
P300 o P3	PRE positivo con una latencia aproximada de 300 ms
PFC	<i>Prefrontal cortex</i> , Corteza prefrontal.
PKA	Proteína Cinasa A
Gi/o	Proteína G inhibidora
PTPN22	Proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 22
CB1	Receptor a cannabinoides 1
CB2	Receptor a cannabinoides 2
iR	Receptores ionotrópicos
mR	Receptores metabotrópicos
rs	<i>Reference SNP</i>
RMS	<i>Running Memory Span</i>
ABHD4	Serina hidrolasa con dominios α/β 4
STM	<i>Short Term Memory</i> , Memoria a corto plazo
SNP	<i>Single Nucleotide Polimorphysm</i> , polimorfismo de un solo nucleótido
TR	Tiempo de reacción
Mp-Ntgt	Tipo de ensayo: Manipulación-Non-Target
Mp-Tgt	Tipo de ensayo: Manipulación-Target
Mt-Ntgt	Tipo de ensayo: Mantenimiento-Non-Target

Mt-Tgt	Tipo de ensayo: Mantenimiento-Target
5-HTT	Transportador de 5-Hidroxitriptamina, Serotonina.
Val	Valina
WM	<i>Working Memory</i> , Memoria de Trabajo

Resumen

La memoria de trabajo (WM) permite mantener (Mt) y manipular (Mp) información para guiar la conducta subsecuente. Mediante potenciales relacionados con eventos (PREs) se han caracterizado diferencias entre Mt y Mp durante la ausencia del estímulo, pero escasamente durante la codificación y la recuperación de información. Existen diferencias individuales en la eficiencia de WM asociadas a polimorfismos genéticos del gen CNR1. Individuos con genotipo GG del rs2180619 son menos eficientes que los AA, al aumentar la dificultad en WM. Se desconoce si esto depende de Mt o Mp. En este estudio se evaluaron marcadores conductuales y electrofisiológicos para distinguir Mt de Mp en WM, desde la codificación a la recuperación; además, se analizó si éstos diferían en función del rs2180619. Participaron 86 jóvenes que resolvieron una tarea de igualación a la muestra retrasada en dos condiciones: Mt y Mp. Hubo menor porcentaje de respuestas correctas (%RC) y mayores Tiempos de Reacción (TR) para la Mp vs. Mt. La amplitud de N2 y P3 difirió entre Mt vs. Mp durante la codificación y el periodo de retraso. En la recuperación, la latencia de P3 fue menor para el Mt vs. Mp. Igualmente, hubo una menor latencia de P3 para los ensayos target (vs. non-target) fueron más rápidos. Los individuos AG y GG (pero no los AA) tuvieron mayores TR para los ensayos non-target vs. target; sin embargo, los PREs no difirieron en función del genotipo. Estos resultados indican que las diferencias electrofisiológicas entre Mt y Mp ocurren desde la codificación hasta la recuperación. Mientras que, para el rs2180619, se sugiere que las diferencias en la WM están asociadas con el aumento en la demanda cognitiva, más que con uno de los procesos de Mt o Mp.

1. ANTECEDENTES

1.1. Memoria de Trabajo

La Memoria de Trabajo (WM¹ por sus siglas en inglés; *Working Memory*) se define como la capacidad para mantener y manipular información, que permite dirigir la conducta subsecuente hacia un objetivo (Baddeley, Allen, & Hitch, 2011).

Particularmente el mantenimiento (Mt) ha sido definido como la capacidad para retener ‘en línea’ la representación del estímulo, cuando éste no se encuentra presente en el ambiente (Curtis & Lee, 2010).

Por su parte, la manipulación (Mp) se refiere a aquellas operaciones adicionales que permiten la modificación de la información mantenida, ya sea por su reorganización (hacer un rearrreglo de ésta) (Chamod & Petrides, 2007) o bien por el reemplazo por nueva información (actualización) (Kusak, Grune, Hagendorf, & Metz, 2000).

El término *memoria de trabajo* fue usado por primera vez por Miller, Galanter y Pibram (1960), en el libro “*Plans and the structure of behavior*”, en el cual describen que la WM funciona como un pedazo de papel en el que se tienen "anotadas" las conductas meta y los pasos para cumplirlas. Para ello, se requiere tener acceso rápido a la WM y que conserve la información por periodos breves de tiempo; esto permite tener un registro de las submetas cumplidas, las que están en ejecución y cuáles se deben cumplir. De acuerdo con este planteamiento se puede tener incluso más de una meta simultáneamente y la WM, como un pedazo de papel, permite saber qué pasos corresponden a determinada meta e intercambiar entre ellas.

¹ Dentro del presente trabajo se usa la abreviatura WM, como se usa en inglés, para referirse a la Memoria de Trabajo y evitar confusiones con la abreviatura ‘Mt’ que hace referencia al Mantenimiento de información.

Actualmente, existen diferentes modelos teóricos que proponen cómo funciona la WM, sin embargo, el modelo más estudiado es el propuesto por Baddeley y Hitch (1974). Este modelo sugiere que la WM es un sistema integrador de información que recupera información del almacén largo plazo (LTM por sus siglas en inglés, *Long Term Memory*) así como información que está siendo experimentada en el momento actual (Baddeley et al., 2011). De acuerdo con la versión actualizada este modelo, hay un conjunto de componentes que permiten la integración de información de diferentes modalidades: el bucle fonológico, la agenda visoespacial, el buffer episódico y el ejecutivo central (ver Figura 1.1.) (Baddeley et al., 2011).

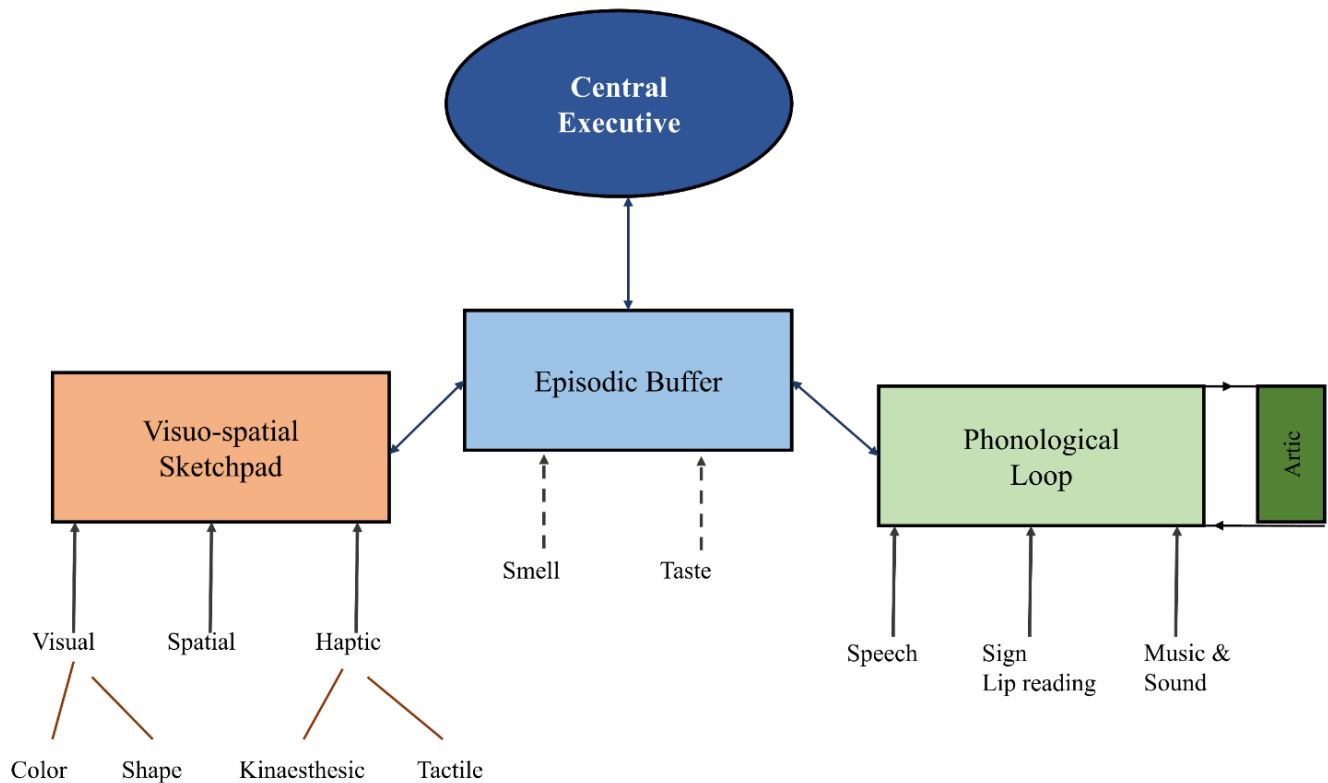


Figura 1.1. Propuesta Actual del Modelo de Baddeley y Hitch. En todos los casos las flechas indican el tipo de información que integra cada componente. En el esquema se observa a la izquierda la agenda visoespacial (*Viso-spatial sketchpad*) encargada de la información: visual (forma y color), espacial y háptica (cinestésica y táctil). A la derecha se observa el bucle fonológico (*Phonological Loop*) el cual tiene asociado el componente de repaso subvocal (*Artic*). Dentro de este componente se integra la información asociada a la representación de estímulos fonológicos: discurso, lectura de señas y labios, música y los sonidos. En el centro se presenta al buffer episódico el cual es multimodal y jerárquicamente superior a los componentes previos. Además, se sugiere (con flechas punteadas) que podría ser el encargado de integrar información de olores y sabores de forma directa, pero es la propuesta menos desarrolladas del modelo. Finalmente, en la parte superior se encuentra el Ejecutivo Central (*Central Executive*) el cual se encarga del control de los otros componentes funcionando principalmente como un sistema de monitoreo. Esto involucra entre sus funciones mecanismos atencionales que permitan guiar la conducta (Tomado de Baddeley et al., 2011).

El bucle fonológico se encarga del mantenimiento ‘en línea’ de la información fonológica; adicionalmente, tiene un componente denominado repaso subvocal que se encarga del repaso de la información fonológica previniendo su decaimiento, lo cual favorece su mantenimiento a largo plazo (D’Esposito & Postle, 2015). Adicionalmente, el repaso fonológico puede transformar la información visual, como una palabra escrita, a un código fonológico y facilitar así el repaso y su consecuente mantenimiento ‘en línea’ (Baddeley,

2003; Baddeley et al., 2011). Además, se ha propuesto que el bucle fonológico también integra información asociada al lenguaje e incluso sonidos y música (Baddeley et al., 2011)

La agenda visoespacial por su parte, es un almacén de capacidad limitada (Luck & Vogel, 2013) que se encarga del mantenimiento de estímulos visuales (*e.g.* una foto) y localizaciones espaciales (*e.g.* dónde se encuentra nuestro auto en un estacionamiento) (Baddeley, 2001). Adicionalmente, Baddeley et al. (2011) han propuesto que esta agenda integra la información cinestésica y táctil.

El buffer episódico es un componente multidimensional que se encarga de la integración de la información proveniente del bucle fonológico, la agenda visoespacial y de la información recuperada del LTM, formado un solo episodio o “chunk” (o trozo) de información (Baddeley et al., 2011).

El ejecutivo central funciona como un sistema de control, principalmente atencional, priorizando determinada información sobre otra, bajo al menos cuatro diferentes procesos: dividir la atención entre varios estímulos, mantener focalizada la atención (*e.g.* no desatender cuál es el objetivo de la conducta actual), la alternancia entre metas actuales y finalmente facilitando la interfaz entre la WM y la LTM (Baddeley, 2012).

Aunque el modelo de Baddeley y Hitch, es el modelo más conocido en el estudio de la WM, existen otras propuestas teóricas acerca de cómo funciona la WM (Cowan, 2017). Por ejemplo, el modelo de Atkinson y Shiffrin (1968), proponía que la WM a la que hacían referencia Miller, Galanter y Pibram (1960) debía estar en el almacén a corto plazo (STM por sus siglas en inglés *Short-Term Memory*) de su modelo multialmacén de la memoria; sin embargo, uno de los problemas es que el modelo de STM solamente considera los mecanismos de Mt con temporalidad breve y deja de lado la Mp de información.

Por otro lado, Cowan (1988, 2008, 2017) propone que la WM es aquella información que se encuentra en el LTM y que es requerida para atender a la demanda actual reactivada por el foco atencional. Es decir, de todo el conjunto de información que se almacena (o información no activa), hay porciones que tienen un acceso más fácil en caso de ser requeridas por la demanda del sujeto. Para este modelo, la capacidad limitada de la WM está asociada con las limitaciones atencionales y no con la capacidad del “almacén”.

Oberauer (2002) propone un modelo similar al de Cowan, pero a diferencia de éste, propone que la información se encuentra organizada en nodos. De un conjunto completo de nodos de información en la LTM, hay algunos que se encuentran disponibles, pero no necesariamente activos (o bajo el foco atencional), a los cuales se puede acceder rápidamente si la demanda cognitiva lo requiere, o bien si se encuentran fuertemente ligados a los nodos activos. Por su parte, los nodos activos, son aquellos sobre los que se encuentra el foco atencional, la información contenida en estos nodos es limitada por el foco atencional y susceptible a modificaciones en función de la demanda actual.

La presente tesis no pretende discutir ni evaluar cuál de los modelos propuestos se ajusta más a los datos empíricos; sin embargo, resulta relevante puntualizar que a pesar de que estos modelos tienen perspectivas diferentes al estudiar la WM, de forma general, coinciden en la existencia de dos diferentes procesos: el Mt (o almacenamiento temporal) y la Mp (procesamiento o modificación) de la información. Ambos, Mt y Mp, pueden ocurrir de forma simultánea y permiten atender a las demandas actuales del sujeto.

Una vez puntualizado lo anterior, en las siguientes secciones se abordan los hallazgos conductuales y neurofisiológicos asociados a los dos procesos de la WM: el Mt y la Mp de información.

1.1.1. Mantenimiento de Información

El Mt ha sido definido como la capacidad de tener disponible la representación de un estímulo aun cuando éste ya no se encuentre presente (Curtis & Lee, 2010).

Para la evaluación del Mt, tanto en humanos como en otras especies se hace uso de diferentes tareas. Uno de los tipos de tarea más utilizadas son las tareas de igualdad a la muestra retrasada (DMST en inglés, *Delay-Match to Sample Task*). Por su estructura, este tipo de tareas permiten estudiar diferentes fases del procesamiento: la *codificación* donde se presenta un estímulo clave o muestra; un *periodo de retraso* o *demora* en el que el estímulo desaparece por un lapso (usualmente algunos segundos); y la *recuperación* donde se presenta un estímulo prueba y los sujetos deben emitir su respuesta. La tarea de los sujetos consiste en responder si el estímulo prueba es igual o no, al que se les presentó en la fase de *codificación* (Cowan, 2008; Gazzaley, Rissman, & D'Esposito, 2004; Pinal, Zurrón, & Díaz, 2014; van der Ham, van Strien, Oleksiak, van Wezel, & Postma, 2010). Este tipo de tareas han permitido el estudio de cada una de las fases del procesamiento, particularmente durante el *periodo de retraso* (cuando el estímulo está ausente), en la siguiente sección se describen hallazgos sobre los mecanismos neurofisiológicos del Mt de información.

1.2.1. Neurofisiología del mantenimiento de información en la WM

Una forma de estudiar las bases neurofisiológicas de la WM ha sido en primates no humanos. Por ejemplo, en un estudio se utilizó una tarea DMST donde durante la codificación se presentaba un cuadrado como estímulo clave, en una de ocho posibles localizaciones (separadas cada 45°), alrededor de un punto de fijación al centro de la pantalla; posteriormente, había un periodo de retraso. Finalmente, este punto desaparecía y los sujetos debían dirigir su mirada hacia donde había sido presentado el estímulo clave, si esto ocurría, los monos eran reforzados. Durante la codificación y la recuperación, a través de registro

unicelular, se observó que en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC por sus siglas en inglés, *Dorsolateral Prefrontal Cortex*) hubo un aumento en el disparo fásico² de las neuronas piramidales (Funahashi, Chafee, & Goldman-Rakic, 1993). Mientras que durante el periodo de retraso hubo un aumento en el patrón disparo tónico³ cuando los sujetos respondían correctamente, sin embargo, esto no se observaba cuando cometían errores. Estos resultados sugirieron que la DLPFC estaba asociada con el mantenimiento de la representación 'en línea' de los estímulos, cuando estos no se encuentran presentes en el ambiente. Al disparo tónico durante el periodo de retraso, también referido como *actividad persistente*, se le ha considerado el principal mecanismo neurofisiológico al cual se le atribuye el Mt de la información 'en línea' (Funahashi et al., 1993)

Posteriormente, se observó que la actividad persistente de las células de la DLPFC durante el periodo de retraso es selectiva, por ejemplo, algunas células aumentaban su disparo cuando el estímulo a retener se presentaba en una orientación de 90° y otras aumentaban su disparo cuando el estímulo se había presentado a 270° (Goldman-Rakic, 1995). La selectividad se observó porque mientras las células asociadas a la representación de 90° disparaban tónicamente, las de la representación de 270° se hiperpolarizaban (justo el estímulo en la orientación opuesta). A partir de estos hallazgos los autores propusieron que el Mt de información depende de la interacción tanto de neuronas excitadoras (principalmente células glutamatérgicas) como de neuronas inhibitoras (interneuronas GABAérgicas). De acuerdo con esta propuesta, las neuronas excitadoras aumentan su disparo manteniendo 'en línea' la información objetivo, y de forma simultánea las neuronas GABAérgicas inhiben la información irrelevante. Esto es, no solamente las neuronas excitadoras participan manteniendo la información, sino que las neuronas inhibitoras

²Disparo fásico. Tipo de disparo en el que se observan ráfagas de potenciales de acción (Latorre, 1996).

³Disparo tónico. Tipo de disparo de frecuencia constante (Latorre, 1996).

promoverían que la representación del estímulo objetivo no fuese perturbada por información irrelevante (Goldman-Rakic, 1995; Riley & Constantinidis, 2016).

Estudios recientes en monos han descrito que las células de la DLPFC de monos también tienen especificidad de disparo durante el periodo de retención (Markowitz, Curtis, & Pesaran, 2015). Algunas células (ubicadas cercanas al área 8 de Brodmann) aumentan su disparo durante la codificación del estímulo y durante el periodo de retraso temprano (*i.e.* inmediatamente después de la desaparición del estímulo), mientras que otro módulo de neuronas (ubicadas en una porción más anterior en el área 46 de Brodmann y en capas más superficiales de la DLPFC) disparan en la etapa tardía del Mt. En conjunto, estos resultados en conjunto sugieren que la DLPFC no sólo participa como estructura general en el Mt 'en línea' de información, sino que se encuentra organizada modularmente dependiendo de la fase de procesamiento.

En humanos, la actividad eléctrica cerebral asociada a procesos cognitivos como la WM puede ser observada a través del uso de técnicas como la electroencefalografía. El electroencefalograma (EEG) es una medida que registra la actividad eléctrica cerebral (principalmente proveniente de neuronas corticales) a partir de electrodos que se colocan sobre el cuero cabelludo, por lo cual se considera una técnica no invasiva (Luck, 2014). A partir de esta técnica puede analizarse, con alta precisión temporal (en milisegundos), los cambios en la frecuencia de onda u oscilaciones y su voltaje (Britton et al., 2016).

Las oscilaciones o ritmos cerebrales se han categorizado dependiendo de su frecuencia. Aunque existen variaciones sobre los límites de cada frecuencia entre diferentes autores (véase Roux & Uhlhaas, 2014), de forma general, pueden clasificarse en: ritmo delta entre 0.1-4Hz, theta entre 4-8Hz, alfa entre 8-12Hz, beta entre 12-30 Hz y gamma >30Hz (Abo-Zahhad, Ahmed, & Abbas, 2015; Goldman, Stern, Engel, Cohen., 2002).

Diferentes estudios realizados en humanos han descrito cambios en las bandas de frecuencia durante la realización de tareas que evalúan WM. Por ejemplo, utilizando DMST con diferentes niveles de dificultad, se ha mostrado supresión de la banda alfa en electrodos posteriores, a lo largo de las diferentes fases de procesamiento: codificación, periodo de retraso y recuperación, aunque prioritariamente ocurre durante el periodo de retraso (Erickson, Albrecht, Robinson, Luck, & Gold, 2017; Fukuda, Mance, & Vogel, 2015). Además, se observa que a mayor número de ítems por retener, mayor es la disminución de alfa (Fukuda, Mance, & Vogel, 2015). Esto sugiere que la dinámica entre las frecuencias, en la que oscila el cerebro, permiten que la información sea codificada, mantenida y posteriormente recuperada de forma efectiva, la cual se modula en función de la dificultad en la WM.

Relacionada con el EEG, está la técnica conocida como potenciales relacionados con eventos (PREs, también conocidos como ERPs por sus siglas en inglés, *Event-Related Potentials*). Los PREs se obtienen a partir de la señal registrada con EEG que se sincroniza con un estímulo de interés para el estudio de un proceso cognoscitivo. Después del registro, la señal es segmentada en 'épocas' de interés, por ejemplo, en el momento de la aparición del estímulo prueba en una DMST. Las épocas o segmentos de señal se toman, en la mayoría de los casos, a partir de la presentación del estímulo y hasta su finalización. Adicionalmente, se considera algunos milisegundos antes de la presentación del estímulo (por ejemplo, el 10% de la duración del estímulo de interés), para tenerlo como línea base. Durante un registro de EEG, se pueden tener n número de épocas, esto dependerá de los objetivos del estudio y de la evidencia previa. Posteriormente, las épocas para cada condición experimental son promediadas. El supuesto detrás de este promedio es que la señal de EEG original contiene la respuesta cerebral ante el procesamiento de un tipo específico de estímulo (o condición experimental) sumada a otra actividad que no está relacionada con éste (*i.e.* ruido). Al

promediar aquellas épocas que pertenecen al mismo tipo de estímulo de interés o condición experimental, se podrá observar la respuesta cerebral que sea consistente a través de los ensayos, lo que sugiere que hay un tipo de procesamiento cerebral particular para ese estímulo; mientras que aquella señal que no sea consistente (señal aleatoria) será desechada por el promedio (Luck, 2014).

Para el análisis de los PREs se consideran: los cambios positivos o negativos en voltaje, llamados picos o componentes; la latencia en milisegundos (posterior a la presentación del estímulo) en la que aparecen estos componentes y su distribución topográfica, esto es, los electrodos en los que se observan estos cambios (Luck, 2014). Los componentes se nominan en función del voltaje, si son picos positivos (P) o negativos (N) y su latencia. Por ejemplo, el componente P300 indicaría que es un pico que tiende a ser positivo y que aparece aproximadamente a los 300 ms después de la presentación del estímulo. Sin embargo, se ha observado que estos picos no aparecen a su latencia exacta por lo que también pueden nominarse en función de su aparición ordinal, esto es, el componente P3 hace referencia al un tercer pico positivo que aparece después de la presentación del estímulo de interés (ver Figura 1.2) (Luck, 2014). Adicionalmente, hay componentes que se nominan en función de con qué tipo de paradigma conductual aparecen, por ejemplo, el componente CDA (por sus siglas en inglés, *Contralateral Delay Activity*) que aparece en electrodos contralaterales durante el periodo de retraso en tareas DMST, como se describe más adelante (Luck, 2014).

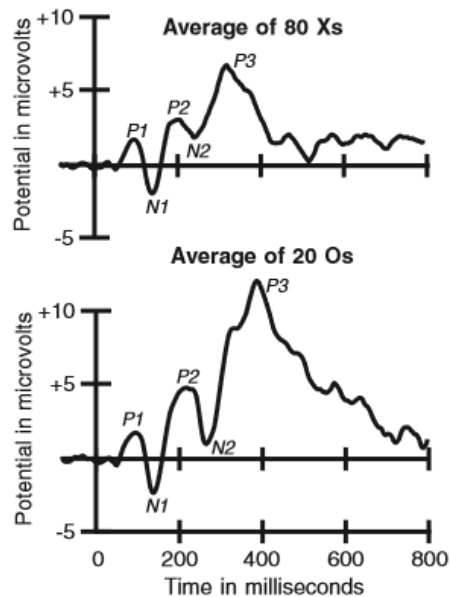


Figura 1.2. Ejemplo de Potenciales Relacionados con Eventos (PREs). Se muestran los promedios de dos tipos de ensayos que se presentaron de forma aleatoria. Arriba se muestra el promedio de 80 ensayos donde fue presentada una ‘X’ al centro de la pantalla. Abajo se observa el promedio de los 20 ensayos restantes donde se presentó una ‘O’ al centro de la pantalla. Se encuentran señalados los componentes P1, N1, P2, N2, P3 en ambas figuras como ejemplo de los potenciales que podrían típicamente observarse. Además, se observa que para el caso de la condición con ‘O’ el voltaje es mayor. Este efecto se ha asociado con la infrecuencia de los estímulos (Tomado de Luck, 2014).

Dado que los PREs están asociados a la presentación de un estímulo que implica una demanda cognitiva para el sujeto, generalmente la forma en la que se analizan es comparando ya sea entre grupos o entre condiciones experimentales. El supuesto es que las diferencias observadas entre las condiciones experimentales o grupos, está relacionada con las diferencias en el proceso cognitivo (Luck, 2014).

En un estudio con PREs durante una tarea DMST (ver Figura 1.3); a los participantes se les indicaba, al inicio del ensayo, a qué hemisferio debían prestar atención en el desplegado siguiente. Posteriormente, se les presentaba un arreglo de memoria con cuadrados de colores (como estímulo clave), seguido de un periodo de retraso y finalmente, un arreglo de prueba. A lo largo de todo el periodo de retraso, se observó una onda negativa que tuvo mayor amplitud en los electrodos parietales y occipitales contralaterales al hemisferio donde

se encontraban los estímulos a mantener en el arreglo de memoria, debido a lo anterior se le denominó como *Contralateral Delay Activity* o CDA (Vogel & Machizawa, 2004).

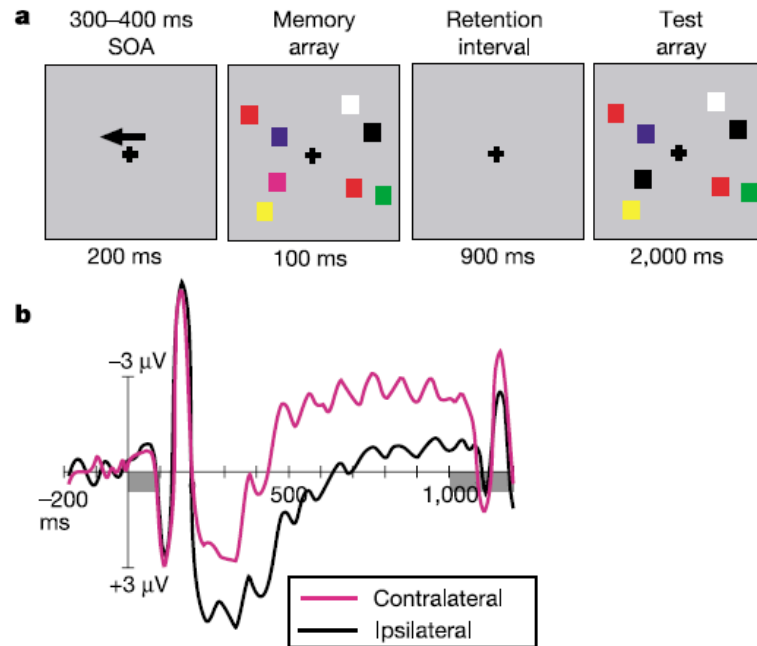


Figura 1.3. Tarea utilizada para la evaluación del componente CDA. A. En la parte superior se observa un ejemplo de ensayo de la DMST utilizada. Al inicio se presenta un intervalo con duración aleatoria (entre 300-400 ms) referido como SOA, en el primer recuadro. Posteriormente, se presenta un punto de fijación (200 ms), por encima del punto de fijación una flecha señala el hemisferio al que debe atenderse en el siguiente desplegado. Después, para la fase de codificación se presenta el arreglo de memoria o estímulo clave (100 ms) con cuadrados de diferentes colores (en este caso el participante debe aprenderse los estímulos de lado izquierdo de la pantalla). Posteriormente se presenta un periodo de retraso (900 ms) y finalmente para la recuperación, se presenta un arreglo de prueba o estímulo prueba (2000 ms), donde el participante debe indicar si los cuadrados del hemisferio izquierdo coinciden con los que se le presentaron durante la codificación, en este ejemplo, la respuesta correcta es no. **B. Componente CDA observado.** En la imagen inferior se observa el componente CDA, los cuadros grises en el eje de las abscisas representan el momento en el que se presentaron el estímulo clave y el estímulo prueba, respectivamente. Como se observa este componente presenta una mayor amplitud negativa en los electrodos contralaterales a la presentación de los estímulos a mantener durante el periodo de retraso (Tomado de Vogel y Machizawa, 2004).

Adicionalmente, los autores observaron que, a mayor número de estímulos a mantener, el componente CDA aumentaba su amplitud negativa (ver Figura 1.4). Estos resultados permitieron observar que también en humanos es posible analizar la actividad eléctrica cerebral asociada con el Mt de información y que ésta se observaba en regiones

posteriores asociadas con el procesamiento de información visual, además de que era sensible a la cantidad de información que debía mantenerse en la WM (Vogel & Machizawa, 2004).

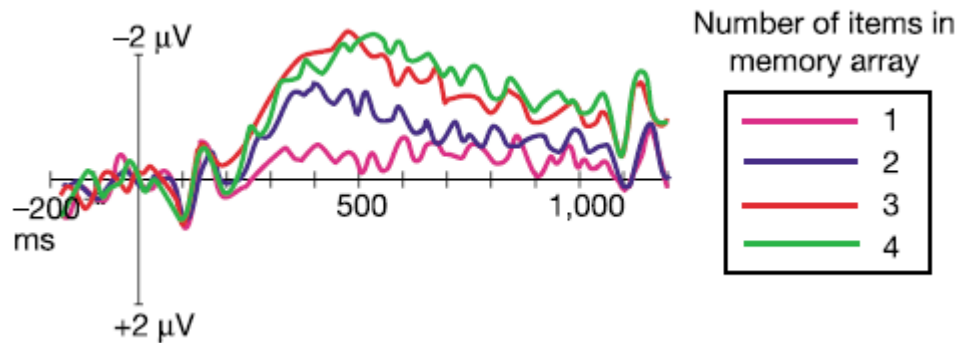


Figura 1.4. Amplitud del componente CDA en función de la cantidad de estímulos por mantener. Se observa que a mayor cantidad de información a mantener hay una mayor amplitud negativa. No se observan diferencias entre 3 y 4 estímulos, lo cual se ha sugerido es el límite de estímulos para retener eficientemente en la memoria de trabajo (Tomado de Vogel y Machizawa, 2004)

Estudios, como el de Ergen, Yildirim, Uslu, Gürvit, & Demiralp (2012) han mostrado que diferencias en el componente P3 asociadas a la cantidad de información mantenida durante la recuperación de información en una tarea de Mt. En este estudio de Ergen et al. (2012), se utilizaron una tarea en Sternberg, la cual es una variación a las tareas DMST. La tarea consistió en la presentación de tres o cinco letras presentadas de forma independiente al inicio del ensayo, un periodo de retraso y finalmente, una secuencia de estímulos prueba, en desplegados independientes. Los sujetos debían determinar si cada uno de éstos había estado o no en los desplegados iniciales. Se observó que el componente P3 tuvo una mayor amplitud y menor latencia (esto es, apareció más temprano) en la condición de menor carga en la memoria (3 letras) comparada con la de alta carga (5 letras). Adicionalmente, se observaron diferencias en función del tipo de estímulo. Aquellos estímulos que sí se presentaron durante el conjunto inicial, (*i.e.* estímulos *viejos* o estímulos Target, *Tgt*), tuvieron menor latencia de P3, comparados con aquellos que no se presentaron (*i.e.* estímulos *nuevos* o estímulos Non-Target, *Ntgt*). Conductualmente, hubo diferencias en los tiempos de

reacción (TR), que fueron menores para la condición de 3 letras vs. 5 letras y para los ensayos Tgt vs. Ntgt. Estos resultados sugieren que la recuperación de información en la WM se ve afectada por la cantidad de información mantenida durante el periodo de retraso y por el tipo de ensayo; y sugieren que el componente P3 es un marcador de la recuperación de información de la WM. Sin embargo, no se ha probado si existen diferencias entre los procesos de Mt y Mp de información.

Por otro lado, con técnicas de imagenología como la resonancia magnética funcional⁴ (fMRI por sus siglas en inglés, *functional Magnetic Resonance Image*) se ha podido describir la activación de una red de áreas durante la realización de una tarea de WM (Bossong et al., 2012). Se ha observado un aumento en la activación de regiones como el giro temporal inferior, la ínsula, el giro parietal inferior, el precúneo, el núcleo caudado, la corteza anterior del cíngulo, y la DLPFC (Figura 1.5.).

⁴ Imágenes por Resonancia Magnética Funcional (fMRI). La resonancia magnética en general es una técnica que permite la visualización de imágenes anatómicas a través del uso de pulsos electromagnéticos. El resonador, alinea hacia una misma dirección el giro que tienen los protones de los átomos, como el de hidrógeno en las células. Además, el resonador emite pulsos modificando la alineación de los átomos. Una vez que el pulso es terminado, los protones vuelven a su posición original, a este cambio se le conoce como relajación. La relajación en los tres diferentes ejes X, Y y Z, permite estimar la localización espacial de los átomos. Particularmente, la resonancia magnética funcional hace uso de los niveles de oxigenación de hemoglobina en la sangre que llega al cerebro, también conocida como señal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*). El supuesto es que, cuando una región neuronal se encuentra más activa está requerirá de mayores recursos energéticos, entre ellos más oxígeno, lo que aumentará el flujo sanguíneo a esa región. La hemoglobina desoxigenada y la oxigenada tienen diferentes tiempos de relajación, gracias a esta diferencia se puede estimar dónde hubo mayor activación de células. Durante la realización de una tarea cognitiva, es importante contar con una condición de reposo, una condición control o bien tomar la condición de menor dificultad de la tarea, para poder establecer un punto de comparación entre los niveles de oxigenación de diferentes regiones y con ello estimar que regiones se activaron más o menos (Kandel, Jessell, Schwartz, Siegelbaum, & Hudspeth, 2013).

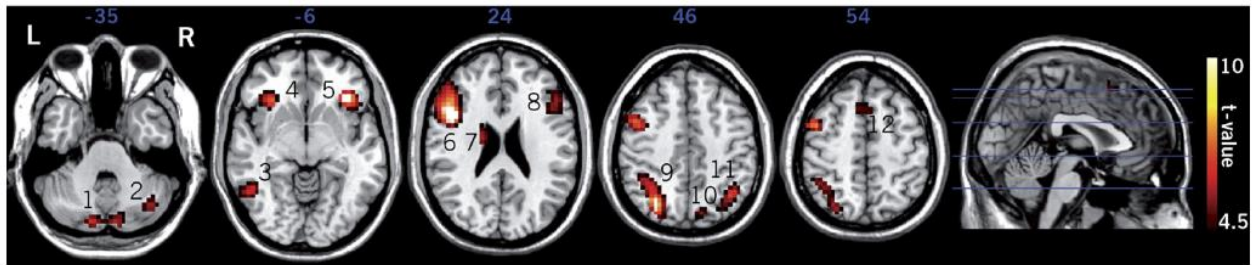


Figura 1.5. Resonancia Magnética Funcional (fMRI, por sus siglas en inglés) durante la realización de la tarea de Sternberg con cinco estímulos por mantener en comparación con un estímulo. Se observa activación en el cerebelo de manera bilateral (1,2), en el giro temporal inferior izquierdo (3), en la ínsula bilateral (4,5), en el giro parietal inferior bilateral (9,11), en el núcleo caudado izquierdo (7), en el precuneus derecho (10), en la corteza anterior del cíngulo (12) y en la corteza prefrontal dorsolateral bilateral (6,8) (Tomada de Bossong et al., 2012)

Además, se observó que la activación de estas regiones aumentaba directamente con el número de elementos a mantener (*e.g.* 3, 5 ó 7 letras). Esto sugiere que no solamente la DLPFC está involucrada con el Mt de información, sino que existe una red de regiones cerebrales asociadas a este proceso (Bossong et al., 2012).

Actualmente, se ha propuesto que además de la DLPFC también estarían participando las regiones sensoriales asociadas con la representación del estímulo (Christophel, Klink, Spitzer, Roelfsema, & Haynes, 2017; Constantinidis & Klingberg, 2016; Eriksson, Vogel, Lansner, Bergström, & Nyberg, 2015). Por ejemplo, en primates se ha observado actividad durante el periodo de retraso en la región MT, asociada con el procesamiento del movimiento, cuando los estímulos a retener son puntos en movimiento (Bisley, Zaksas, Droll, & Pasternak, 2004). En humanos, usando una DMST con estímulos auditivos, la fMRI mostró un aumento de la actividad en la corteza auditiva durante la codificación, el periodo de retraso y la recuperación de información (Kumar et al., 2016).

De esta forma, se ha sugerido que la actividad persistente en la DLPFC es necesaria para mantener la información, pero no es la única actividad que se requiere. Este último planteamiento se apoya en que la PFC no es una estructura de procesamiento unimodal y podría funcionar como estructura de control e integración sin importar qué modalidad de

información requiera ser mantenida para la meta actual (Christophel et al., 2017; Constantinidis & Klingberg, 2016; Eriksson et al., 2015). Además, concuerda con los hallazgos de estudios sobre la red de áreas cerebrales asociadas con la realización de tareas de WM (e.g. Bossong et al., 2012; Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005).

1.1.2. Manipulación de información

Contrario al Mt, la Mp de información no es un proceso de la WM que pueda ser evaluado fácilmente de manera independiente al Mt. Una de las razones es que se necesita información mantenida en la WM que pueda ser susceptible de ser modificada, de esta forma la mayoría de los estudios comparan una condición de Mt, contra una condición de Mt más Mp de información. Además, en el caso de la Mp no es fácil acotar los métodos para evaluarla porque existe una amplia variedad de formas en las que la información mantenida puede ser modificada.

En un estudio usando fMRI se comparó una condición de Mt contra una condición de Mp de información (D'Esposito, Postle, Ballard, & Lease, 1999). La tarea era una versión de DMST donde se presentaba al inicio un conjunto de cinco letras que se presentaban en orden aleatorio, posteriormente aparecía un desplegado con la indicación que debían seguir los participantes 'Adelante' (*forward* en inglés) como condición de Mt o 'Alfabetizar' (*alphabetize* en inglés) como condición de Mp; un periodo de retraso y finalmente como estímulo prueba, una letra acompañada de un número. La tarea del participante en la condición de Mt consistía en determinar si la letra estaba en la posición que indicaba el número dentro del conjunto inicial. Mientras que, para la condición de Mp la tarea era determinar si la letra que estaban viendo estaba en la posición que indicaba el número, si el conjunto inicial estuviese acomodado en orden alfabético. Esto es, mientras en la condición de Mt consistía en retener el orden de los estímulos, en la condición de Mp implicaba además

la reorganización de estos. Conductualmente, se observó una disminución en el porcentaje de respuestas correctas (%RC) y mayores TR en la condición de Mp en comparación con el Mt. En las imágenes obtenidas por fMRI se observó una mayor activación de la DLPFC (Figura 1.6) en la condición de Mp (vs. Mt). Lo que sugiere que la DLPFC también se encuentra asociada con los mecanismos de Mp de información y no solamente con el Mt de información.

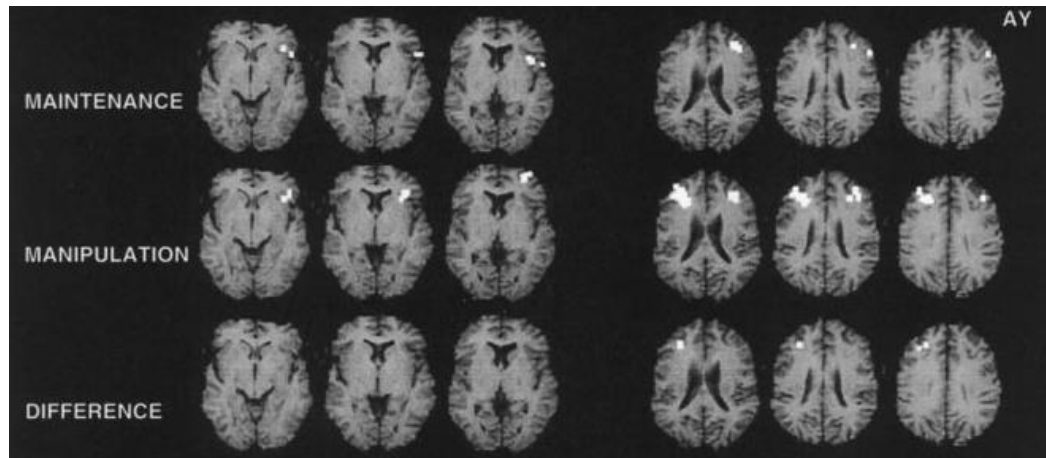


Figura 1.6. Comparación entre los ensayos de mantenimiento y manipulación de información. Imagen por fMRI donde se muestran cortes transversales de cerebro humano de izquierda a derecha de ventral a dorsal. La primera fila muestra la activación de la DLPFC en los ensayos de mantenimiento, la segunda fila los ensayos de manipulación. La tercera fila muestra la diferencia entre estas donde se observa que la manipulación de información tiene una mayor activación en la DLPFC en comparación con el mantenimiento (Tomada de D'Esposito et al., 1999)

Otro estudio probó con un diferente tipo de Mp de información (Glahn et al., 2002). Utilizaron una tarea DMST que consistía en la presentación de la palabra 'hold' (retener) como condición de Mt o 'flip' (voltear) como condición de Mp. Los estímulos por codificar fueron tres círculos en amarillos en la pantalla. En la recuperación, para la condición de Mt, los sujetos debían indicar si los puntos se encontraban en la misma posición que los puntos en la fase de codificación. En la condición de Mp debían indicar si los puntos se encontraban en la posición de los mostrados en la codificación, pero rotados en espejo. Nuevamente se observó un menor %RC y mayores TR en la condición de Mp comparada con el Mt. Además,

se observó mayor actividad en la DLPFC y en el giro frontal medial en la condición de Mt comparada con la de Mp de información.

Otra tarea frecuentemente utilizada para evaluar la WM es la tarea *n-back* (o *n-atrás* en español). Consiste en la presentación de una serie de estímulos (*e.g.* letras, palabras o arreglos de puntos) independientes. El participante debe determinar si el estímulo que se le presenta en el ensayo actual es igual o diferente al que se presentó *n* ensayos atrás (*e.g.* dos ensayos atrás, ver ejemplo en la Figura 1.7). Esto implica que tiene que ir comparando cada nuevo estímulo con el presentado previamente. La tarea requiere simultáneamente el Mt de los estímulos presentados, así como ir manipulando la secuencia, esto es, ir agregando estímulos nuevos y desechar aquellos que ya no son requeridos, por eso es que ha sido considerada como una tarea de alta demanda en la Mp (principalmente actualización) de información (Dong, Reder, Yao, Liu, & Chen, 2015; Jonides et al., 1997; Lamp, Alexander, Laycock, Crewther, & Crewther, 2016). Un metaanálisis realizado por Owen et al. (2005) reportó que, durante la realización de la tarea *n-back*, se activan consistentemente: la corteza premotora lateral, la corteza dorsal del cíngulo, la corteza premotora medial, la corteza prefrontal, los polos frontales y la corteza parietal.

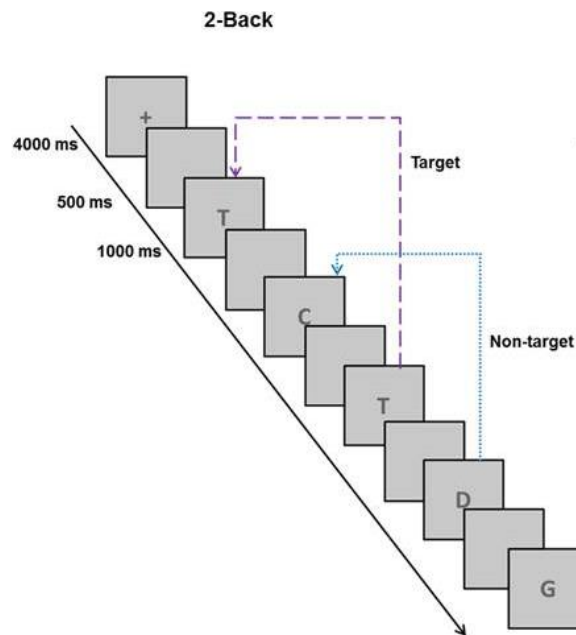


Figura 1.7. Ejemplo de tarea *n-back*. Se muestra un ejemplo de una versión verbal de la tarea *n-back* con dificultad 2. Se muestran letras presentadas en desplegados independientes. La línea discontinua morada representa un ensayo Target, esto es, cuando el participante debería indicar que la letra presentada “sí” coincidía con la letra presentada dos ensayos atrás. La línea punteada azul, señala un ejemplo de ensayo Non-Target, esto es, la letra D no coincide con la letra que se presentó dos ensayos atrás (la letra C en este caso). El participante, debe ir determinando sí coincide o no para cada una de las letras presentadas. Tomado de Ruiz-Contreras, et al. (2017).

Otra tarea que se ha utilizado para evaluar la Mp de información es una tarea que se conoce como Running Memory Span (RMS), en ésta el tipo de Mp de información que se demanda principalmente es la actualización, pues demanda el reemplazo de información como se describe a continuación. La estructura básica de la RMS consiste en la presentación de una serie de estímulos individuales, la serie puede variar en longitud y el sujeto desconoce cuándo se detendrá ésta. El sujeto debe indicar (usualmente de manera verbal) cuáles fueron los últimos estímulos. Por ejemplo, en una secuencia de letras se les pide que indiquen cuáles fueron las últimas cuatro letras de la serie que se le presentaron. La serie puede variar en longitud más allá de los estímulos de los que debe reportar, esto es, dado que el sujeto desconoce en qué momento se detendrá la secuencia y ésta puede exceder lo que se pide (*e.g.* seis letras en el ejemplo anterior) el sujeto debe de ir agregando los últimos estímulos que

aparecieron en la secuencia y simultáneamente eliminar aquellos que ya no son requeridos, en el ejemplo anterior sólo los últimos cuatro. Para poder comparar una condición de Mt contra una de Mp, la lista de los ensayos de Mt no exceden los estímulos que se han indicado, por lo que se considera que no se requiere de reemplazo (*i.e.* actualización) de información (Kusak et al., 2000). En un estudio con PREs para observar las diferencias entre los ensayos de Mt y los de Mp de información utilizando una RMS. No se reportaron resultados conductuales, sin embargo, se observó mayor voltaje negativo en los PREs de la condición de Mp en comparación con los de Mt (Kusak et al., 2000).

Finalmente, en un estudio realizado por Liu, Guo, & Luo (2010) utilizando PREs y una tarea DMST (ver Figura 1.8) se compararon dos condiciones una de Mt de información y otra de Mp de información. En ella se presentaba un punto de fijación al centro de la pantalla (duración aleatoria entre 1200-1400 ms) junto con un estímulo muestra (un triángulo) y una línea recta al centro (duración aleatoria entre 700-900 ms), posteriormente un periodo de retraso (duración aleatoria entre 2400-2600 ms) con un punto de fijación y finalmente, un estímulo prueba (un triángulo, 1500 ms). En la condición de Mt, los participantes debían determinar si el estímulo prueba coincidía o no en orientación y posición con el estímulo muestra, lo que implicaba que debían mantener estas dos características. Mientras que en la condición de Mp, los sujetos debían determinar si el estímulo prueba era o no la resultante de haber rotado en espejo, con respecto a la línea, el estímulo clave. Para indicarle a los sujetos si debían manipular, el punto de fijación durante el periodo de retraso aumentaba en tamaño, si se quedaba del mismo tamaño indicaba que era un ensayo de Mt. Los PREs fueron registrados durante el periodo de retraso.

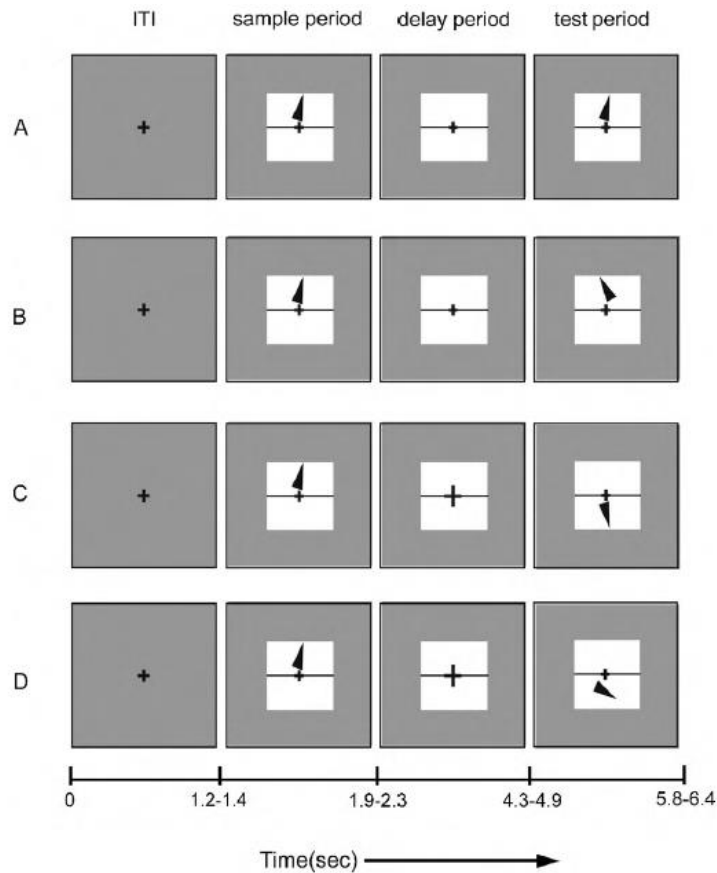


Figura 1.8. Tarea de mantenimiento y manipulación de información utilizada por Liu et al. (2010). Cada una de las filas representa cuatro ejemplos de ensayo diferentes. En la primera columna se muestra la presentación de una cruz al centro como punto de fijación (aleatorio entre 1200-1400 ms), en la segunda columna se observa estímulo clave (aleatorio entre 700-900 ms), un periodo de retraso (aleatorio entre 2400-2600 ms), y finalmente un estímulo prueba (1500 ms). Las filas A y B representan ensayos de mantenimiento, el ensayo A muestra que el estímulo prueba y el estímulo clave coinciden, por esta razón se considera un ensayo objetivo o *target*; mientras que el ensayo B muestra un ejemplo de cuando no coincide en posición y localización, siendo un ensayo no-objetivo o *non-target*. El ensayo C y D son ejemplos de ensayos de la condición de manipulación. En el C se observa un ensayo *target* donde el triángulo del estímulo prueba coincide en la rotación en espejo, con respecto al estímulo clave; por otro lado el D muestra un ejemplo de ensayo *non-target*.

Los autores observaron disminución en el %RC y mayores TR para la condición de Mp en comparación con el Mt. Para los PREs (ver Figura 1.9), reportaron para la Mp vs. Mt mayor voltaje positivo en los electrodos frontales (promedio de F3, Fz y F4) y centrales (promedio de C3, Cz y C4) entre los 250-400 ms posterior al inicio del periodo de retraso, mientras que entre 400-750 ms fue más positivo (también para la Mp) en electrodos centrales y parietales (promedio P3, Pz y P4). Entre los 2150-2400 ms se observó que el voltaje del potencial para

la Mp fue más negativo que para Mt en las regiones central y parietal. Los autores sugirieron que, la mayor amplitud del componente P3 para los ensayos de Mp, podría estar relacionada con la reactivación de las reglas a seguir: Mt vs. Mp; mientras que las diferencias entre 400-750 ms podrían estar asociadas al inicio de la rotación de los estímulos. Mientras que las diferencias más tardías (2150-2400 ms) las asociaron con la Mp espacial de los estímulos. Sin embargo, uno de los problemas que presenta este estudio es que para instruir al sujeto sobre qué hacer (mantener o manipular), cambia el tamaño del punto de fijación de forma simultánea al periodo de retraso por lo que es difícil discriminar si las diferencias en los PREs se generan por la diferencia entre los procesos en sí mismos o bien, por el cambio físico del estímulo (Liu et al., 2010).

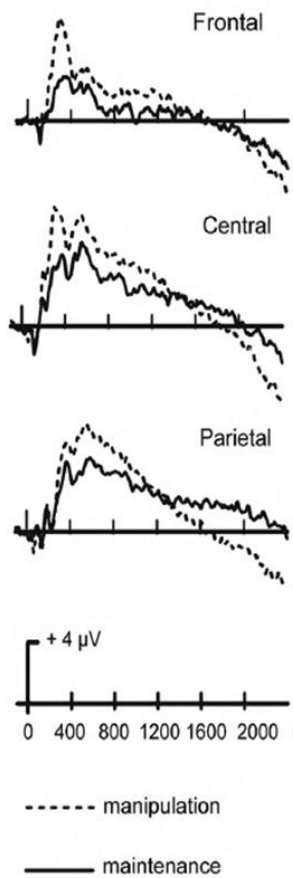


Figura 1.9. Potenciales relacionados con eventos para las tareas de mantenimiento y manipulación registrados durante el periodo de retraso (Liu et al. 2010). Se presentan por regiones Frontales, Centrales y Parietales (promedio de electrodos laterales y centrales). La línea punteada representa la condición de Mp de información, mientras que la línea continua la condición de Mt. Los resultados mostraron que entre los 250-400 ms la condición de manipulación presenta mayor polaridad positiva en las regiones frontal y central, entre 400-750 ms la manipulación tuvo mayor voltaje positivo en la región central y parietal, mientras que a partir de los 2150-2400 ms la manipulación tiene mayor polaridad negativa en región central y parietal.

En resumen, es posible observar diferencias tanto conductuales como neurofisiológicas entre el Mt y la Mp de información, las cuales permiten sugerir que la Mp de información es un tipo de procesamiento de mayor dificultad de la WM, evidenciado por diferencias en la actividad cerebral y la disminución en la eficiencia conductual. Sin embargo, las comparaciones entre procesos suelen hacerse sobre todo durante el *periodo de retraso*, esto es, ante la ausencia del estímulo. No obstante, es posible que las diferencias entre ambos procesos ocurran no solamente durante el periodo de retraso sino desde la *codificación* y

hasta la *recuperación* de información, las cuales podrían ser observadas con técnicas con alta resolución temporal como los PREs.

Por otro lado, en esta sección se han descrito diferentes paradigmas conductuales que permiten evaluar tanto al Mt como a la Mp de información; sin embargo, las tareas como *n-back* o la RMS tienen algunas desventajas en comparación con las DMST. En primer lugar, involucran una alta demanda para ambos procesos (Mt y Mp) de forma simultánea, por lo que dificulta discriminar entre procesos. Adicionalmente, las tareas DMST permiten discriminar entre las diferentes fases de procesamiento: *codificación*, *periodo de retraso/demora* y *recuperación*. Dadas las razones anteriores, la presente investigación utilizó una tarea DMST para la comparación de ambos procesos y evaluar las diferencias entre **Mt** y **Mp**, a lo largo de la *codificación*, el *periodo de retraso* y la *recuperación* de información.

1.1.3. Diferencias individuales en la Memoria de Trabajo

La WM es un proceso cognitivo que varía entre individuos, esto es, no todos tenemos la misma capacidad en la WM aun estando en rangos normales para nuestro grupo de edad (Jarrold & Towse, 2006; Vogel, McCollough, & Machizawa, 2005). En la vida cotidiana podemos reconocer que entre nuestros conocidos hay quienes tienen ‘buena’ o ‘mala’ memoria y esto, en parte, podría ser explicado por factores como la edad, la escolaridad, diferencias en otros procesos cognitivos como la capacidad atencional, incluso diferencias genéticas entre los individuos.

Vogel et al. (2005) evaluaron el componente CDA utilizando DMST en diferentes condiciones experimentales; éstas variaban en la cantidad de información relevante que se les presentaba. La tarea tuvo tres condiciones diferentes: una condición donde se presentaban dos estímulos relevantes que debían ser mantenidos; otra donde se presentaban cuatro

estímulos relevantes que se debían mantener; finalmente, una donde se presentaban cuatro estímulos, dos relevantes que debían ser mantenidos y dos estímulos irrelevantes, que debían ser ignorados.

Con base en sus resultados conductuales, los sujetos fueron separados en dos grupos: quienes tenían alta o baja capacidad. Para ello se hizo el cálculo de un índice que se conoce como K el cual se calcula de la siguiente forma: $K = N * (\text{Aciertos} - \text{Falsas Alarmas})$. Donde N representa el número de estímulos por retener, los Aciertos se definen como las respuestas correctas al estímulo *Target* (*i.e.* cuando el estímulo sí estuvo dentro del estímulo clave); mientras que las Falsas Alarmas son respuestas incorrectas al estímulo *Non-Target* (*i.e.* cuando estímulo no estuvo dentro del estímulo clave). En estudios de memoria, se considera que las Falsas Alarmas son fallas en la recuperación porque los sujetos indican que sí recuerdan el estímulo cuando éste en realidad no se presentó (Wixted, 2007).

Una vez que los sujetos fueron clasificados con base en el índice K , se evaluó la amplitud del componente CDA (Figura 1.10). Para ambos grupos, se observó que el componente CDA presentaba mayor amplitud en la condición donde se debía retener los cuatro estímulos, mientras que los ensayos donde tenían que recordar solo dos estímulos tuvieron menor amplitud; sin embargo, las diferencias entre grupos se observaron en la condición con dos estímulos relevantes y dos distractores. La amplitud del CDA de los participantes con alta capacidad fue igual a los ensayos con sólo dos estímulos relevantes; mientras que, la de los sujetos con baja capacidad tuvieron una amplitud CDA igual a la de la condición donde se debían mantener los cuatro estímulos. Estos resultados sugieren que la capacidad en la WM también se encuentra asociada con la capacidad de filtrar estímulos irrelevantes y no solamente la capacidad de ‘almacenamiento’, lo cual adicionalmente, sugiere una estrecha relación entre procesos atencionales y la WM. En este caso, para los sujetos con baja

eficiencia en la WM la amplitud del CDA era la misma que cuando debían retener cuatro estímulos.

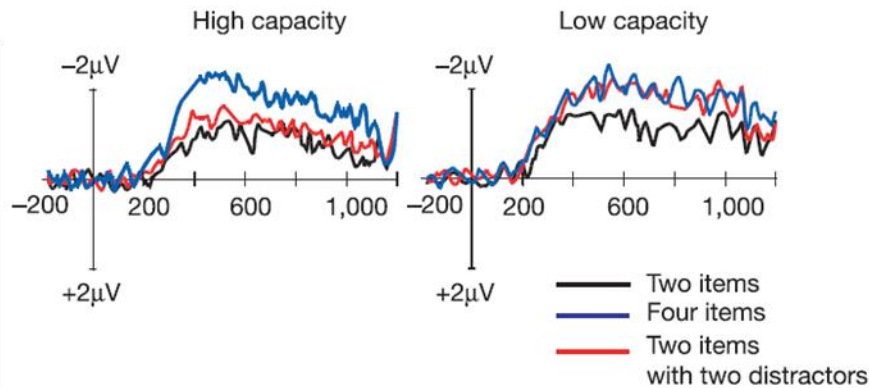


Figura 1.10. Amplitud del componente CDA en función de la capacidad de los sujetos en el estudio de Vogel et al (2005). Del lado izquierdo el componente CDA para los sujetos con alta capacidad y del lado derecho, para los sujetos con baja capacidad. Las líneas negras representan los PREs obtenidos cuando sólo debían mantener dos estímulos rojos; las líneas azules cuando debían mantener cuatro rojos; y las líneas rojas representan cuando debían recordar sólo los estímulos rojos, pero también se presentaban dos rectángulos azules (que debían ser ignorados). Para los sujetos con alta capacidad el componente CDA, de la condición de dos rectángulos rojos y dos azules, es igual a la condición de dos rectángulos (línea roja y negra), mientras que para los sujetos con baja capacidad el componente CDA es igual a la condición de cuatro estímulos a retener (línea roja y azul).

En un estudio posterior (Unsworth, Fukuda, Awh, & Vogel, 2015) se probó, también usando CDA, entre dos DMST independientes una tarea en donde los sujetos debían recordar el color o bien recordar la forma de los estímulos. Utilizando nuevamente el índice K se agruparon los sujetos del cuartil más alto, como sujetos con alta capacidad y los sujetos del cuartil más bajo, como sujetos con baja capacidad. Se observó (Figura 1.11) que los sujetos con baja capacidad tuvieron una menor amplitud de CDA en ambas tareas en comparación con los sujetos de alta capacidad, lo cual sugiere que los sujetos con baja capacidad son menos eficientes para almacenar la información, lo cual se vio reflejado en la disminución de CDA.

En conjunto estos dos estudios muestran que la capacidad en la WM está asociada tanto a la capacidad para filtrar información irrelevante (Vogel et al 2005) como a la capacidad de Mt en la WM (Unsworth et al., 2015).

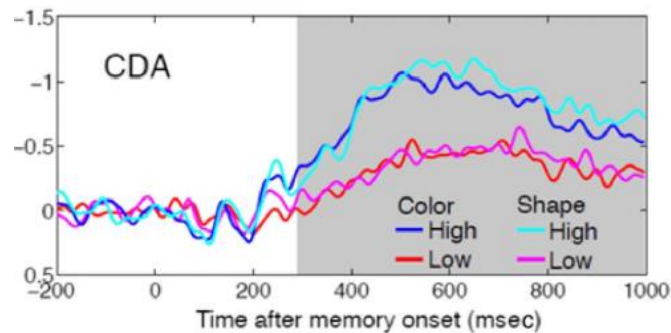


Figura 1.11. Componente CDA observado en función de la característica a retener y el grupo de alta o baja capacidad (Unsworth et al., 2015). Las líneas azules (azul oscura y clara) representan a los sujetos con alta capacidad en la memoria de trabajo, mientras que las rojizas (rojo y rosa) representan a los sujetos con baja capacidad). Se observa que los sujetos con baja capacidad muestran menor amplitud de CDA tanto en la condición de color como de forma.

Dong et al., 2015 también mostraron diferencias en el componente P3 y en la desincronía de alfa entre un grupo con alta y baja eficiencia en la WM, mientras resolvían una tarea *n-back* verbal con cuatro diferentes niveles de dificultad (1 a 4-*back*). Los participantes fueron clasificados en los grupos de baja o alta eficiencia *a priori* con una prueba de retención de dígitos. Se observó que los participantes con baja eficiencia (*vs.* alta eficiencia) tuvieron menor desempeño en la tarea *n-back*, menor amplitud del componente P3 en la condición de mayor dificultad (4-*back*) y mayor desincronía de alfa en región parietal (promedio de los electrodos P3, Pz y P4).

En resumen, los estudios anteriores muestran que, la actividad eléctrica cerebral y particularmente los PREs pueden funcionar como marcadores fisiológicos de diferencias individuales.

La relevancia de estudiar las diferencias en la WM radica en que ésta se encuentra altamente correlacionada con otras funciones cognitivas (Luck & Vogel, 2013); como la inteligencia fluida y la memoria a largo plazo (Axmacher, Schmitz, Weinreich, Elger, & Fell, 2008; Colom, Flores-Mendoza, & Rebollo, 2003; Unsworth et al., 2015). Una de las aproximaciones para evaluar las diferencias individuales en cognición, es el estudio de variaciones genéticas en sujetos sanos. En la siguiente sección se abordan estudios que han mostrado la asociación de variaciones genéticas de diferentes sistemas neuroquímicos con la eficiencia en WM.

1.3.1. Variaciones genéticas y memoria de trabajo

Variaciones genéticas de las proteínas del sistema nervioso se han estudiado como un factor potencial asociado a las diferencias individuales en la cognición, incluida la WM (Mattay et al., 2003; Ruiz-Contreras et al., 2017; Zilles et al., 2012). Una de las aproximaciones es el estudio de variaciones genéticas en genes candidatos. Esto es, estudiar genes que contienen la información para la síntesis de proteínas que funcional o estructuralmente podrían asociarse con cambios en el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC).

Por ejemplo, el gen que codifica para la enzima Catelcol-O-Metil-Transferasa (COMT) encargada de la degradación de catecolaminas: dopamina (DA), noradrenalina (NA) y serotonina o 5-Hidroxitriptamina (5-HT) (Bliss, Ailion, & Zwanziger, 1968; Tai & Wu, 2002). Una de las variaciones genéticas (también conocidas como polimorfismos) más conocidas de este gen, es el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP por sus siglas en inglés *Single Nucleotide Polimorphysm*) rs4680 (rs significa *reference snp* en inglés). Este tipo de polimorfismos, SNPs, se refieren a la sustitución de un nucleótido por otro en una región específica del gen. Por ejemplo, el cambio de una adenina (A) por una guanina (G). En

algunos casos, el cambio de este solo nucleótido tiene como consecuencia el cambio en el codón asociado en el momento de la traducción, generando cambios en la cadena de aminoácidos que constituyen la proteína final. Por ejemplo, la variación **AUG** tiene como aminoácido asociado a la Metionina (Met) mientras que, la variación **GUG** que tiene asociado al aminoácido valina (Val). Sin embargo, esto no siempre es así, algunas veces, aunque ocurra el cambio de nucleótido, el aminoácido asociado a este codón es el mismo, por lo que se le conoce como SNP sinónimo (Hunt, Sauna, Ambudkar, Gottesman, & Kimchi-Sarfaty, 2009). Por ejemplo, **GCU** por **GCC** ambos codones codifican para el aminoácido arginina (Arg). Adicionalmente, los SNP pueden encontrarse en regiones de regulación del gen, teniendo como consecuencia cambios en la transcripción del gen (aumentándola o disminuyéndola), lo que potencialmente se asocia con mayores o menores niveles en la cantidad de proteínas finales (Hunt et al., 2009).

Particularmente, para el SNP rs4680 de la COMT hay un cambio en el codón 158, de una A por una G, debido al cambio del codón asociado, a este polimorfismo también se le conoce como Val¹⁵⁸Met. Dado que cada persona hereda una copia de cada gen (uno por herencia paterna y otro por herencia materna; esto es, tiene dos alelos⁵), existen tres posibles genotipos⁶ para este SNP GG, GA y AA que se asocian respectivamente con tres posibles fenotipos a nivel de aminoácidos Val/Val, Val/Met, Met/Met (Lachman et al., 1996; Stein, Fallin, Schork, & Gelernter, 2005). Funcionalmente se ha descrito que para los sujetos con la variación Val/Val la COMT tiene una mayor actividad catalítica sobre la DA, teniendo como consecuencia una menor disponibilidad de esta última en el espacio sináptico (Lachman et al., 1996)

⁵ Alelo. Los alelos son las versiones alternativas de un mismo gen. Los humanos son diploides, esto es, tienen dos copias del mismo gen (dos alelos). (Nature citable).

⁶ Genotipo: Hace referencia a la composición/arreglo de genes de un organismo. (Nature en línea, citable).

Funcionalmente, se ha observado que las concentraciones de DA en PFC pueden afectar la eficiencia de la WM. Por ejemplo, se ha mostrado que posterior a la administración del agonista a los receptores D2, bromocriptina, sujetos que durante la línea base tuvieron menor eficiencia en la WM, mejoraron su desempeño; mientras que, aquellos que tuvieron mayor eficiencia en la WM en la línea base, disminuyeron su desempeño tras la administración del fármaco (Kimberg, D'Esposito, & Farah, 1997). Estos resultados sugieren que las concentraciones de DA en la PFC tienen un efecto de U invertida en la cognición y particularmente en la WM y las variaciones en el SNP Val¹⁵⁸Met de la COMT han sido una de las aproximaciones para estudiar estas diferencias individuales (Mattay et al., 2003). Por ejemplo, un estudio donde se evaluó la WM a través de la tarea *n-back*, mostró que sujetos con genotipo Met/Met tuvieron una menor eficiencia durante la condición *3-back* posterior a la administración de amfetamina (la cual aumenta la disponibilidad de DA en el espacio sináptico bloqueando al transportador), en comparación con la administración de vehículo; sin embargo, los Met/Met que inicialmente tendrían mayor nivel de DA, se ven más afectados ante la administración de amfetamina (Mattay et al., 2003).

Zilles et al., 2012 evaluaron dos polimorfismos: el SNP Val¹²⁸Met de la COMT y un polimorfismo del gen SLC6A4 que codifica al transportador de serotonina (5-HTT). En la región reguladora del gen SLC6A4 existe un polimorfismo que tiene dos posibles alelos: Corto (referido como alelo *S* por *short* en inglés) y Largo (referido como alelo *L* por *long* en inglés). Se ha asociado que hay mayor expresión y funcionalidad del 5-HTT con el alelo *L*, en comparación con el alelo *S* (Heils et al., 1996). En el estudio de Zilles et al. (2012) no se observaron diferencias en la WM en función del genotipo del polimorfismo de la COMT. Sin embargo, se observaron diferencias para los genotipos del 5-HTT; los sujetos homocigotos al alelo *L*, tuvieron mayor eficiencia en comparación con los sujetos portadores del alelo *S* (genotipos: *S/S* y *S/L*).

Estos resultados sugieren que la eficiencia en WM puede asociarse no solamente a un sistema neuroquímico, como el dopaminérgico, sino a un balance general de los sistemas neuroquímicos en el SNC.

Por ejemplo, en ratas se observado que tras la administración de Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) por vía intravenosa, hay un aumento de DA en la PFC (como se describe con mayor detalle en el siguiente capítulo) (Pistis 2002). Como ya se ha descrito antes los niveles de DA en la PFC se han asociado diferencialmente con la eficiencia en WM, lo que sugiere que la neuromodulación cannabínergica pueda estar impactando en la eficiencia cognitiva, incluyendo a la WM (ver sección 1.2.2).

Previamente, nuestro grupo ha estudiado la asociación de polimorfismos del gen CNR1 el cual codifica para el receptor a cannabinoides 1 (CB1) con eficiencia en la WM (Ruiz-Contreras et al., 2013; Ruiz-Contreras et al., 2017). El gen CNR1 (ver Figura 1.12) se localiza en el cromosoma 6q14-15 y consta de 4 exones (Laprarie et al., 2012).

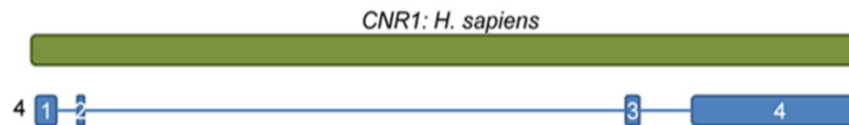


Figura 1.12. Representación de la estructura del gen CNR1. Se observa que el gen CNR1 se encuentra conformado por cuatro exones y tres intrones. El polimorfismo AATn se encuentra localizado en el intrón 3, previo al exón 4. El polimorfismo rs2180619 se encuentra previo al exón 1. Tomada de (Lapraire et al., 2012)

El rs2180619 es uno de los polimorfismos del CNR1 que han sido previamente evaluados. Este SNP se encuentra aproximadamente -2119 bases río arriba del exón 1 del gen CNR1, lo que sugiere que se encuentra en una región potencialmente reguladora del gen. Este SNP consiste en el cambio de una adenina (A) por una guanina (G), lo que genera tres posibles genotipos: AA, AG y GG (Ruiz-Contreras et al., 2014; 2017).

Resultados *in silico* han sugerido que debido a la localización del rs2180619, éste podría estar modificando la unión de factores de la transcripción a la región reguladora, lo que tendría como consecuencia diferencias en la transcripción del gen CNR1 y potencialmente diferencias en la cantidad final del receptor CB1 en función del genotipo (Lazary et al., 2009).

Resultados preliminares de nuestro grupo (Barrera-Tlapa et al., *en preparación*) han mostrado que en células precursoras neuronales⁷ (en muestras de epitelio olfatorio de participantes humanos sanos) existe una diferente cantidad de receptor CB1 en función del genotipo del rs2180619. Los sujetos con genotipo GG, presentan una mayor cantidad de receptor CB1 en comparación con los sujetos con genotipo AA. La estimulación del receptor CB1 por agonistas exógenos y endógenos se ha visto relacionado con diferencias en la eficiencia en la WM (que se describe en la sección 1.2.2. Cannabinoides y Memoria de Trabajo). Tomando en cuenta lo anterior, el polimorfismo rs2180619 podría estar asociado con diferencias individuales en la WM debido a los cambios en la disponibilidad del receptor CB1.

Previamente, hemos reportado diferencias en función del rs2180619 en una tarea de tipo DMST (ver Figura 1.13.). En este estudio, se utilizó una tarea que consistía en la presentación de cuatro estímulos muestra: dos imágenes de rostros y dos escenas (espacios interiores o exteriores). La tarea tenía cuatro condiciones diferentes: una condición control donde se pedía que vieran los cuatro estímulos muestra pasivamente, durante la recuperación debían responder cuál era la orientación de una flecha (izquierda o derecha; *i.e.* no tenían

⁷ Es un método mínimamente invasivo que permite obtener células precursoras neuronales a partir de células del epitelio olfatorio.

Las células son obtenidas a partir de exfoliación nasal; posteriormente, son cultivadas en medios de cultivo enriquecidos apropiados para el desarrollo y maduración del linaje neuronal. Finalmente, las células son caracterizadas con inmunofluorescencia. Se identifican células precursoras neuronales, neuronas maduras e inmaduras, y células sensoriales olfativas. Esta técnica ha sido usada como una medida indirecta para el estudio de tejido neuronal en participantes humanos sanos y con patología (Benítez-King et al., 2011).

estímulos a mantener). Dos condiciones donde debían mantener dos estímulos e ignorar los otros dos, esto es, mantener escenas e ignorar los rostros o bien, mantener rostros e ignorar escenas (*i.e.* dos estímulos a mantener). Finalmente, una cuarta condición donde se les pedía que mantuvieran ambos, rostros y escenas (*i.e.* cuatro estímulos a mantener). Esto es, la tarea tuvo tres diferentes cargas en la memoria: cero, dos o cuatro estímulos a mantener.

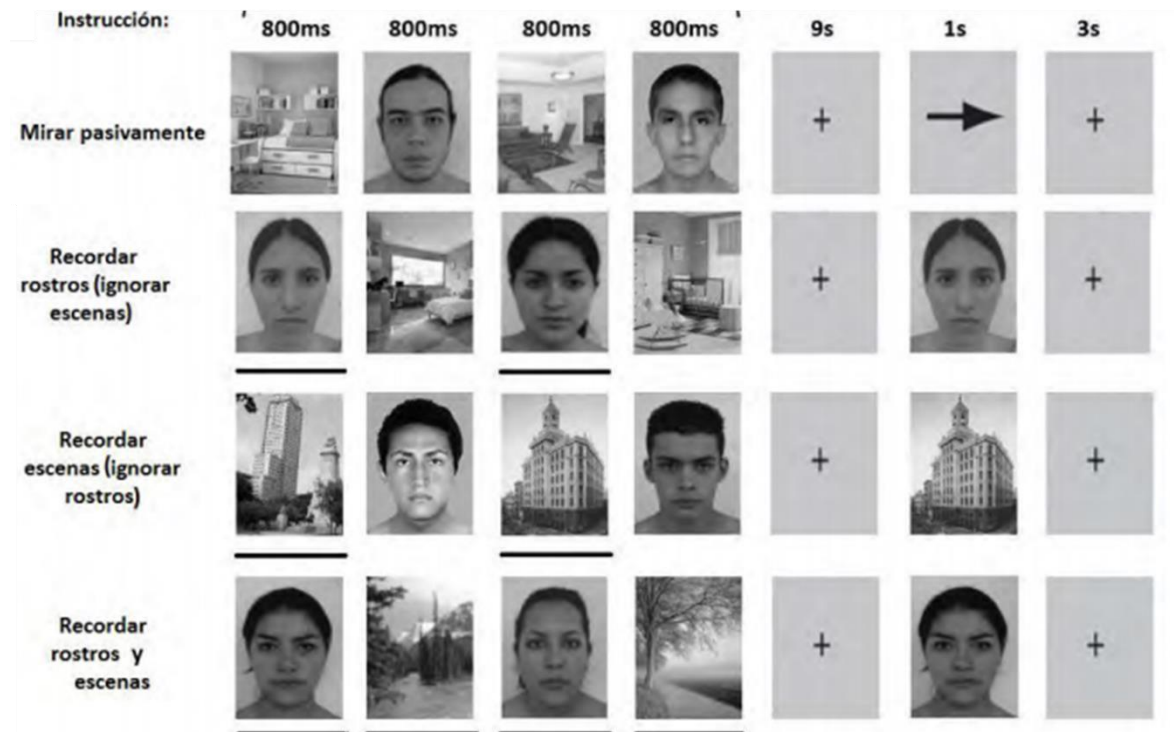


Figura 1.13. Ejemplo de la tarea de igualdad a la muestra retrasada (DSMT) del estudio Ruiz-Contreras (2014). Cada una de las condiciones se presenta en las filas. En la primera fila está la condición control, se presentaron dos rostros y dos escenas como estímulos muestra, después el periodo de retraso y finalmente la flecha (con orientación derecha). En la segunda y tercera fila se muestran las condiciones “Recordar Rostros” y “Recordar escenas” respectivamente. Debajo de los estímulos muestra que debían mantener, se presenta una línea negra, después había un periodo de retraso y finalmente el estímulo prueba. La última fila representa un ejemplo de ensayo “Recordar ambos” (rostros y escenas los cuatro estímulos debían mantenerse); posteriormente se presenta el periodo de retraso y finalmente el estímulo prueba.

No se observaron diferencias asociadas al genotipo en la condición control o en las condiciones con dos estímulos por mantener. Sin embargo, en la condición de mayor dificultad, mantener cuatro estímulos (“Recordar ambos”), los participantes con genotipo GG

tuvieron una menor eficiencia conductual comparados con los AA, medido con el índice de discriminación d' prima (d'^8 ; ver Figura 1.14.). Lo que sugirió que los sujetos con genotipo GG tienen una menor capacidad de Mt en la WM.

⁸ d' prima (d'). La d' es una medida proveniente de la Teoría de Detección de Señales de la psicofísica, que permite evaluar, a través de la probabilidad, el nivel de discriminación de un estímulo. Esta teoría parte de la existencia de dos distribuciones (normales) de probabilidad en la detección de un estímulo. Una de las curvas está asociada a la probabilidad de detección del estímulo objetivo, también referido como señal o estímulo *target*. La otra distribución, se encuentra asociada a la detección de un estímulo no objetivo, también referido como ruido o *non-target*. Ambas distribuciones (tal como en el caso de las distribuciones de probabilidad en la prueba de hipótesis en estadística), pueden estar sobrelapadas. Esta teoría permite evaluar la probabilidad de que un participante detecte que un estímulo proviene de la distribución del estímulo objetivo (señal) o bien, de la distribución del estímulo no objetivo (ruido). Particularmente, el índice d' mide la distancia que hay entre las medias de ambas distribuciones normalizadas. La forma de calcularlo para cada sujeto requiere dos datos: la tasa de aciertos, esto es, cuando la participante indica que el estímulo objetivo se presentó y en realidad sí se presentó (en otras palabras, cuando detectó correctamente al estímulo señal); y la tasa de falsas alarmas, esto es, cuando el participante indicó que el estímulo presentado era un estímulo objetivo, pero éste no lo era. Para ambas tasas es necesario calcular su probabilidad en puntajes normalizados (puntaje Z) y posteriormente, restar este puntaje: puntaje Z de Aciertos - puntaje Z de las Falsas Alarmas. No hay valores máximos para d' , sin embargo, se considera que a mayor puntaje de d' mayor eficiencia para detectar el estímulo objetivo (Stanislaw & Todorov, 1999; Wallisch et al., 2014), porque maximiza sus aciertos y disminuye sus falsas alarmas, esto es aumenta su sensibilidad al estímulo objetivo (Haatveit et al., 2010). Si bien inicialmente se utilizó como medida en experimentos de percepción, su uso se ha extendido a paradigmas de memoria, donde hay respuestas dicotómicas como: viejo y nuevo. El estímulo objetivo en este caso son los estímulos que sí han sido previamente presentados en la tarea (viejos) y que de ser detectados correctamente implicaría que hay “buena representación” de éstos en la memoria; mientras que, las falsas alarmas, son errores de comisión: el participante recuerda, erróneamente, estímulos nuevos (Stanislaw & Todorov, 1999; Wixted, 2007).

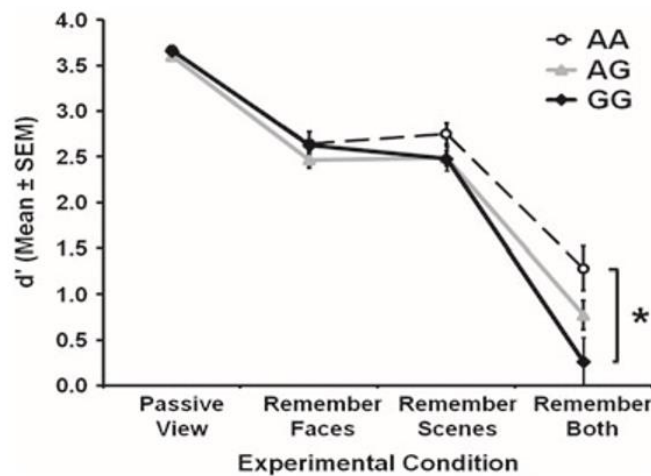


Figura 1.14. Resultados de la tarea DMST (Ruiz-Contreras et al., 2014). En el eje de las abscisas se observan las cuatro condiciones experimentales: Mirar Pasivamente, Recordar Rostros, Recordar Escenas y Recordar ambos. En el eje de las y se observa el valor del índice d' a mayor valor indica mayor eficiencia en la tarea. Las líneas discontinuas con círculos se muestran los resultados para los sujetos con genotipo AA, la línea gris con triángulos los sujetos con genotipo AG y la línea negra con rombos los participantes GG. Se observaron diferencias significativas (*) en la condición donde debían retener ambos (rostros y escenas) entre los sujetos con genotipo AA y GG. Los GG muestran menor eficiencia en la tarea.

En otro estudio evaluamos una tarea *n-back* verbal con dos niveles de dificultad: 2 y 3-*back*; en éste observamos que para todos los genotipos de rs2180619 hubo una disminución de la eficiencia (medido con el índice d') dependiente de la dificultad de la tarea, esto es, la tarea 2-*back* tuvo mayor eficiencia conductual en comparación con la 3-*back*. Sin embargo, también se observó un efecto de interacción del genotipo y la dificultad de la tarea; para los sujetos con genotipo AA la disminución en la eficiencia entre 2 y 3-*back*, referido también como *costo en la complejidad*, fue menor en comparación con los sujetos con genotipo GG (ver Figura 1.15.; Ruiz-Contreras et al., 2017).

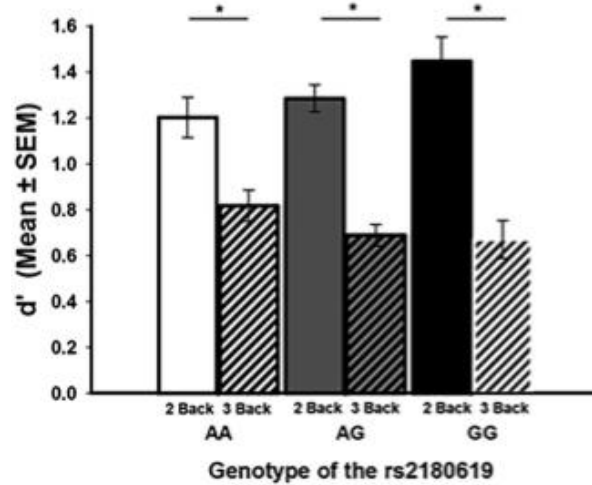


Figura 1.15. Eficiencia en las tareas 2 y 3-back en función del genotipo del rs2180619. En el eje x se observan los tres genotipos: AA, AG, GG y las condiciones 2 y 3-back. En el eje y se presenta el valor del índice d' , a mayor valor indica mayor eficiencia. Se observa que en todos los genotipos hubo una mayor eficiencia en la condición 2 vs. 3 back.

Un análisis posterior del %RC mostró que los sujetos AA tuvieron un *costo de la complejidad* en promedio del 3%, los sujetos AG tuvieron en promedio 7% y los GG un 11% (ver Figura 1.16.). Estos resultados sugieren que, aunque a todos los sujetos les afecta el aumento en la dificultad de la tarea, tiene un mayor impacto para los sujetos con genotipo GG.

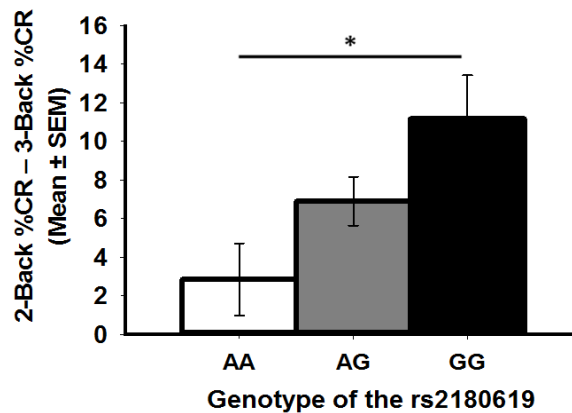


Figura 1.16. Costo de la complejidad 2 menos 3-back para el rs2180619. Para cada uno de los tres genotipos del rs2180619, se observa el costo de la complejidad en el %RC, esto es, cuánto disminuyó su %RC de la condición 2 a la 3-back. Se observaron diferencias (*) significativas entre sujetos GG y los AA.

En conjunto estos estudios sugieren que los participantes con genotipo GG son más vulnerables al aumento en la dificultad de la tarea en la WM. Sin embargo, una de las incógnitas que dejan ambos estudios es si alguno de los procesos de la WM, esto es, el Mt o la Mp están siendo más afectados por el rs2180619. En ambos estudios (Ruiz-Contreras et al., 2014 y 2017) se evalúa a la WM, pero el primero además de evaluar la capacidad de Mt de información (retener cero, dos o cuatro estímulos), también tiene una alta demanda en recursos de inhibición atencional sobre estímulos irrelevantes (suprimir rostros o escenas). Mientras que el segundo estudio al utilizar una tarea *n-back*, tal como se ha mencionado anteriormente (sección 1.1.2.) no nos permite discriminar los componentes de Mt y Mp. Esto es, se desconoce si existen diferencias entre los genotipos del rs2180619 en el Mt, la Mp de información o en ambos procesos. Además, otra limitación de estos estudios es que no se han observado diferencias a nivel cerebral, por ejemplo, si existen diferencias electrofisiológicas (*e.g.* los PREs) entre los genotipos del rs2180619 durante la WM.

La presente investigación tiene como uno de sus objetivos la evaluación de diferencias individuales en los procesos de la WM: Mt y Mp asociados al rs218619 del gen CNR1 por lo que la siguiente sección describe las características principales del sistema endocannabinoide: receptores, principales agonistas endógenos, así como la relación del sistema endocannabinoide con la eficiencia en la WM.

1.2. Sistema Endocannabinoide y Memoria de trabajo

El sistema endocannabinoide se ha descrito como un sistema de neuromodulación (Pistis et al., 2002) compuesto por receptores, ligandos endógenos y enzimas (Svizenska, Dubovy, & Sulcova, 2008). El sistema endocannabinoide ha sido asociado con la función cognitiva (Volkow et al., 2016) y particularmente con la memoria de trabajo (*e.g.* Bossong et al., 2012, véase 1.2.2.), debido a los efectos psicoactivos de sus ligandos exógenos más

conocidos es el Δ -9-Tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC) uno de los componentes psicoactivos de la marihuana (Pistis et al., 2002).

1.2.1. Sistema Endocannabinoide

El descubrimiento del sistema endocannabinoide ocurrió como consecuencia del estudio de los efectos de la marihuana, la cual ha sido una droga utilizada ampliamente a lo largo de la historia (Zimmer & Morgan, 1997). A continuación, se describen los receptores, los ligandos endógenos, también conocidos como endocannabinoides y enzimas de degradación.

1.2.1.1. Receptores

Actualmente se han descrito dos principales receptores a cannabinoides el receptor a cannabinoides 1 (CB1) (Matsuda, Lolait, Brownstein, Young, & Bonner, 1990; Turu & Hunyady, 2010) y el receptor a cannabinoides 2 (CB2) (Munro, Thomas, & Abu-Shaar, 1993).

Receptor CB1. El primer receptor a cannabinoides descrito fue el receptor a cannabinoides 1 o CB1, que es una proteína de siete dominios transmembranales acoplado a una proteína G inhibidora ($G_{i/o}$) que se expresa mayormente de manera presináptica (Matsuda et al., 1990).

La principal vía de señalización descrita es la inhibición de síntesis de Adenosín monofosfato cíclico (AMPC) (Turu & Hunyady, 2010) pues al activarse el receptor CB1, la proteína $G_{i/o}$ inhibe a la adenilatociclasa lo cual disminuye la síntesis de AMPC.

El AMPC fosforila a la proteína cinasa A (PKA, por sus siglas en inglés), la PKA a su vez fosforila a los canales de K^+ cerrándolos, disminuyendo así las corrientes de K^+ hacia el espacio extracelular. Sin embargo, al disminuir las concentraciones de AMPC, a causa de la

activación del receptor CB1, la fosforilación de la PKA disminuye, promoviendo que los canales de K^+ permanezcan abiertos, favoreciendo la repolarización de la célula, disminuyendo así la probabilidad de que el neurotransmisor siga siendo liberado (Figura 2.1) (Howlett, Qualy, & Khachatrian, 1986; Svizenska et al., 2008; Turu & Hunyady, 2010).

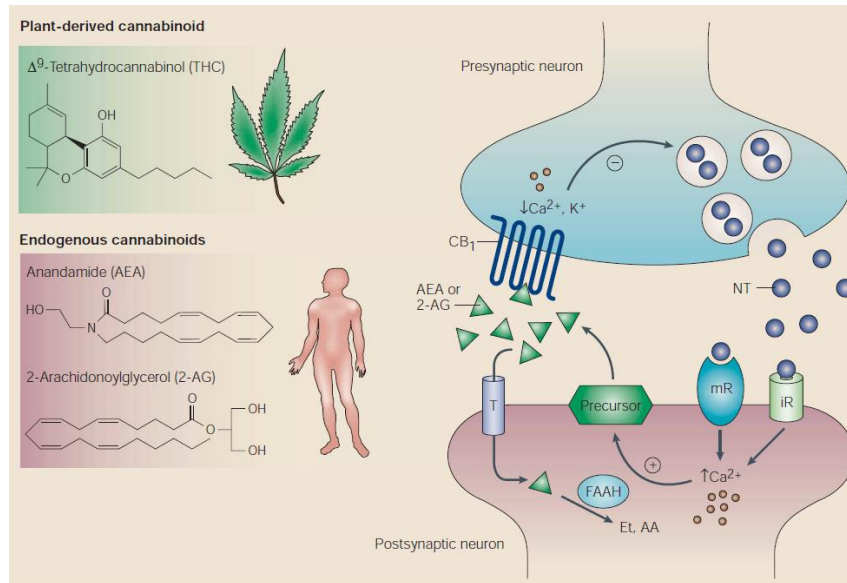


Figura 2.1. Activación del receptor CB1. Se observan las principales vías de señalización del receptor CB1, una vez que es activado por sus ligandos endógenos (Anandamida (AEA) y 2-Araquidonilglicerol (2-AG), ver 2.1.2) o bien, en este ejemplo, por el Δ^9 -THC. La célula azul representa la neurona presináptica, mientras que la roja representa la célula postsináptica. Está representada la liberación del neurotransmisor (NT) de la neurona presináptica (círculos azules, NT), y estos activan a sus receptores ionotrópicos (iR) o metabotrópicos (mR) en la neurona postsináptica, los cuales tienen como consecuencia el aumento de Ca^{2+} intracelular, esto promueve el inicio de la síntesis de los endocannabinoides a partir de precursores en la membrana celular. Después estos se difunden al espacio sináptico y activan al receptor (con sus 7 dominios transmembranales) CB1 en la presinápsis. La activación del receptor CB1 tiene como consecuencia la disminución de la polaridad positiva de la célula presináptica y esto disminuye la probabilidad de que el NT siga siendo liberado. Además, se muestra la recaptura de los endocannabinoides por transportadores, una vez dentro de la célula son degradados por sus enzimas (en la imagen se muestra la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y la degradación de AEA a AA y etanolamina, ver sección 1.2.1.2; tomada de (Guzmán, 2003).

Receptor CB2. El receptor CB2, de la misma forma que el receptor CB1, es una proteína de siete dominios transmembranales asociado a una proteína G inhibidora ($G_{i/o}$) (Montero, Campillo, Goya, & Páez, 2005; Munro et al., 1993) y se encuentra prioritariamente

en el sistema inmune (Pertwee, 2008). En el SNC (Onaivi et al., 2006), se ha descrito que se encuentra expresado en microglías; sin embargo, su función es también potencialmente inmunomoduladora (Núñez et al., 2004), motivo por el cual la mayor parte de la investigación acerca del sistema endocannabinoide y su relación con la conducta se ha centrado en el receptor CB1.

1.2.1.2. Endocannabionoides

Los endocannabinooides son moléculas lipídicas endógenas que se unen a los receptores a cannabinoides antes descritos, los cuales se sintetizan en la neurona postsináptica ante el aumento de calcio Ca^{2+} intracelular (Di Marzo, Melck, Bisogno, & De Petrocellis, 1998), esto es, se sintetizan a demanda. Los dos principales endocannabinooides son la Anandamida (AEA) y el 2-Araquidonilglicerol (2-AG) (Luchicchi & Pistis, 2012; Piomelli, 2003).

Anandamida. La síntesis de Anandamida o *N*-araquidoniletanolamina, inicia con la ruptura de la Fosfatidiletanolamina (PE; ver vías de síntesis en la Figura 2.2.A) en la membrana celular por la N-Acetiltransferasa produciendo N-araquidonilfosfatidiletanolamina (NAPE) (Luchicchi & Pistis, 2012; Piomelli, 2003). A partir de la NAPE se han propuesto varias vías de síntesis, la vía directa, y principalmente descrita, es a través de la fosfolipasa D (PLD), esta vía se abrevia como NAPE-PLD (Luchicchi & Pistis, 2012). Aunque otras vías han propuesto, por ejemplo, a partir de NAPE la fosfolipasa C (PLC) sintetiza un lípido denominado fosfoanandamida (pAEA) que, a través de la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 22 (PTPN22), sintetizaría a la AEA (Liu et al., 2006; Luchicchi & Pistis, 2012). Otra vía indirecta inicia a partir de la NAPE, la fosfolipasa A2 (PLA₂) sintetiza N-acilisofosfatidiletanolamina (liso-NAPE) la cual es sustrato para la lisofosfolipasa D (lisoPLD), para sintetizar finalmente AEA (Luchicchi & Pistis, 2012).

Finalmente, otra vía propuesta es la hidrólisis de NAPE por serina hidrolasa con dominios α/β 4 (ABHD4) a liso-NAPE, y que concluiría la síntesis nuevamente con lisoPLD. La misma ABHD4 sintetiza al precursor fosfoglicerol-N-araquidonil etanolamina (GP-AEA), la cual es sustrato de la glicerol-fosfodiesterasa 1 (GDE1) para finalmente sintetizar AEA (Luchicchi & Pistis, 2012).

Una vez sintetizada, la AEA, se difunde por la membrana y activa al receptor en la neurona presináptica. Intracelularmente su vía de degradación es principalmente bajo la acción de la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) (Luchicchi & Pistis, 2012; Piomelli, 2003), en ácido araquidónico (AA) y etanolamina. Otra vía de degradación, propuesta es a través de la Amidasa Ácida Hidrolizante de la N-aciletanolamina (NAAA), que también tiene como productos finales AA y etanolamina (Luchicchi & Pistis, 2012).

2-Araquidonilglicerol. El 2-AG, es un éster formado a partir de la membrana lipídica. La principal vía de síntesis (ver Figura 2.2.B) es por acción de la fosfolipasa C (PLC) sobre el fosfatidilinositol bifosfatado (PI_2), liberando dos moléculas el diacilglicerol (DAG) y el inositoltrifosfato (IP_3). A partir del DAG las isoformas de la diacilglicerolipasa alfa y beta ($DAGL_{-\alpha-\beta}$), se sintetiza el 2-AG (Luchicchi & Pistis, 2012; Piomelli, 2003). Otra de las vías de síntesis, es por la fosfolipasa A1 (PLA1), se ha propuesto que a partir del PI_2 , se formaría Lisofosfatidilinositol (LisoPI) y la PLC actuaría sobre este último sintetizando 2-AG (Sugiura, Kobayashi, Oka, & Waku, 2002).

De la misma manera que la AEA, el 2-AG se difunde por la membrana y es liberado al espacio sináptico. Su principal vía de degradación es a través de la monoacilglicerol lipasa (MAG-L), que lo degrada a AA y glicerol (Blankman, Simon, & Cravatt, 2007). Adicionalmente, se ha propuesto que la serina hidrolasa con dominios α/β 12 y 6, y la FAAH podrían estar teniendo una actividad disociativa similar (Blankman et al., 2007).

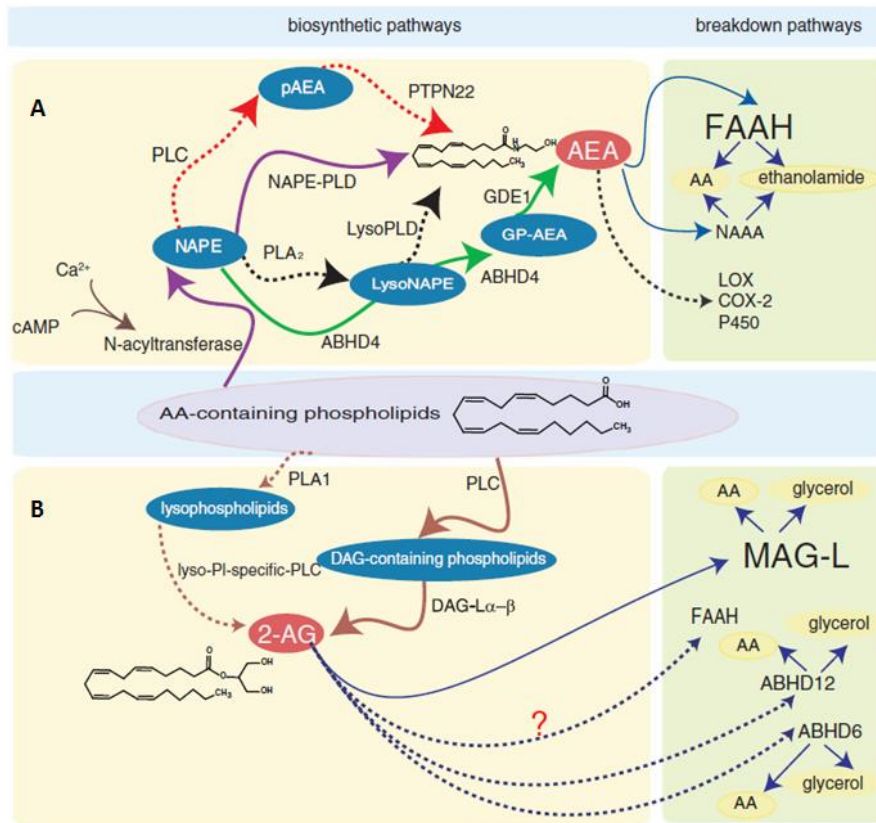


Figura 2.2. Vías de biosíntesis de Anandamida (AEA) y 2-Araquidonilglicerol (2-AG). **A.** Se muestran las vías de síntesis de AEA. La principal mostrada en una flecha morada donde a partir de Fosfatidiletanolamina (PE) en la membrana, se sintetiza la NAPE. Sobre ésta última actúan diferentes enzimas que dan origen a las vías de síntesis alternativa. En la vía principal (morada) actúa la fosfolipasa D, formando AEA. En la vía con flechas rojas discontinuas se muestra la síntesis vía la fosfolipasa C (PLC), y la formación de fosfoanandamida (pAEA) como producto intermedio, el cual es sustrato de la proteína tirosina fosfatasa, no receptora tipo 22 (PTPN22) para formar AEA. En negro se muestra la vía a través de la fosfolipasa A2 (PLA₂) sintetizando N-acilisofosfatidiletanolamina (liso-NAPE), sobre la cual actúa la lisofosfolipasa D (lisoPLD). Finalmente, en verde se muestra la vía de síntesis de lisoNAPE por acción de la serina hidrolasa con dominios α/β 4 (ABDH4), es la misma ABDH4 la que usa el lisoNAPE como sustrato para formar GP-AEA. La glicerol-fosfodiesterasa 1 (GDE1) formará a partir de fosfoglicerol-N-araquidonil etanolamina (GP-AEA), anandamida. **B.** Se muestran las vías de síntesis del 2-AG, la vía principal (flechas cafés) involucra la participación de la PLC que forma diacilglicerol (DAG) y a partir de éste la diacilglicerolipasa alfa y beta (DAGL- α - β), sintetiza 2-AG. Por otro lado, las flechas punteadas cafés muestran una vía alternativa, donde la fosfolipasa A1 (PLA₁) sintetiza a partir de precursores membranales lisofosfatidilinositol (lisoPI) y éste, es el sustrato de la PLC, sintetizando 2-AG. En la degradación se observan las 4 vías posibles. Por acción de la MAG-L, la FAAH o la ABHD12 y 6 (tomada de Luchicchi y Pistis, 2012).

1.2.1.3. Distribución y neuromodulación del CB1.

Se ha observado una expresión diferencial del receptor CB1 en función de la región cerebral. Por ejemplo, se ha descrito que tanto en la corteza (*e.g.* la neocorteza o la formación

hipocampal) de roedores como en la de humanos, los receptores CB1 se expresan principalmente en interneuronas, lo que implicaría que modulan la inhibición promovida por las interneuronas GABAérgicas facilitando la excitación (Piomelli, 2003) Además, en roedores se ha observado que en la amígdala se expresa en células GABAérgicas, pero también se ha observado en células glutamatérgicas (Piomelli, 2003). En los ganglios basales se encuentran en células excitadoras provenientes de la corteza; en neuronas GABAérgicas, y en neuronas de proyección (que salen del estriado). En regiones como el hipocampo, la corteza prefrontal o la sustancia negra, se ha observado que los endocannabinoides promueven la inhibición de la excitación de células glutamatérgicas (Piomelli, 2003).

En humanos, se ha descrito que el receptor CB1 se encuentra abundantemente expresado en el cerebro (Burns et al., 2007; Ceccarini et al., 2015) (ver Figura 2.2.): lóbulo temporal, lóbulo occipital, la ínsula, corteza anterior del cíngulo, corteza posterior del cíngulo, estructuras subcorticales como el tálamo, el putamen, el globo pálido y el núcleo accumbens, así como el puente (Burns et al., 2007; Ceccarini et al., 2015), lo cual ha permitido sugerir que es un sistema que modula la función cognitiva.

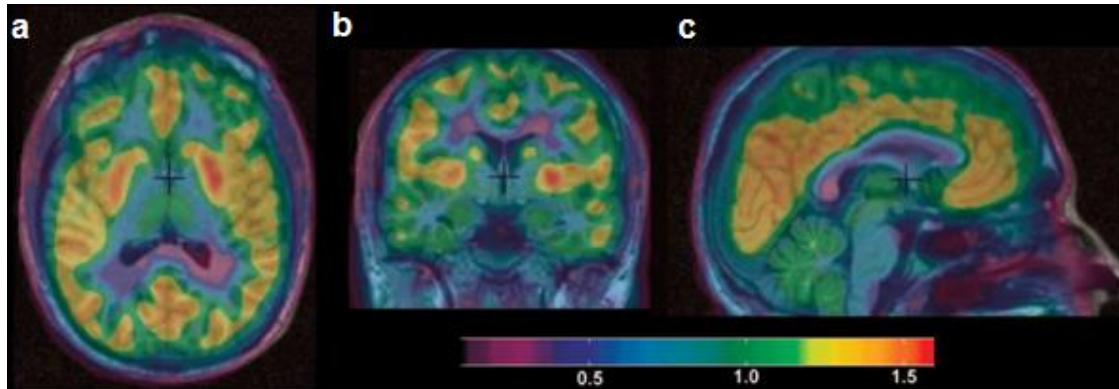


Figura 2.3. En la imagen se muestra la distribución del receptor CB1 en el cerebro. A través de Tomografía por Emisión de Positrones (PET⁹ *Positron Emission Tomography*, por sus siglas en inglés). Se muestran vistas de cerebro humano (a) transversal, (b) coronal y (c) sagital. En la barra de colores se muestra el pegado de un radioligando para CB1, el [18F]MK-9470. Los colores amarillos y rojizos indican mayor unión del radioligando, lo que sugiere mayor presencia del receptor CB1, mientras que los colores que tienden a azul y morado indican menor unión, lo que sugiere menor presencia de CB1 (tomada de Burns et al., 2007).

Por otro lado, la administración de agonistas como Δ^9 -THC o el WIN 55,212-2, han permitido estudiar la función neuromoduladora del sistema. Por ejemplo, en un estudio en ratas (Pistis et al., 2002) se compararon las concentraciones extracelulares en la PFC de tres neurotransmisores: GABA, Glutamato y DA, a través de microdiálisis posterior a la administración de Δ^9 -THC (1ml/kg; vía intravenosa). Se observó que las concentraciones extracelulares de GABA disminuyeron mientras que los niveles de Glutamato y DA incrementaron (Pistis et al., 2002).

Otro estudio mostró en rebanadas de tejido hipocampal de humanos (obtenidas de dos pacientes quirúrgicos por epilepsia refractaria), que la administración del agonista a CB1,

⁹ La tomografía por emisión de positrones (*Positron Emission Tomography*, en inglés), consiste en la administración de radioligandos que emiten positrones. Los radioligandos se producen con la adición de protones a los núcleos de los átomos, lo que genera que sean muy inestables. Estos radioligandos al ser inestables espontáneamente se rompen en dos partículas, un neutrón y un positrón. El positrón viaja lejos del núcleo. Este positrón eventualmente choca o colisiona con un electrón lo que genera la aniquilación de ambos (electrón y positrón) y al hacerlo estos emiten dos rayos gamma en dirección opuesta. Estos dos rayos son detectados por el tomógrafo, lo que permite reconstruir espacialmente la coincidencia de ambos rayos. Si una región tiene múltiples rayos gamma que coinciden se forma un conglomerado que sugiere que dicha región se encuentra activa o bien que hay más (o menos) concentración de la proteína objetivo del radioligando (Kandel et al., 2013)

WIN 55,212-2 favoreció la inhibición de células noradrenérgicas. Este efecto inhibitorio disminuyó al administrar un pretratamiento del antagonista a CB1, SR141716 también conocido como rimonabant (Schlicker, Timm, Zentner, & Göthert, 1997).

Stokes et al., 2010 probaron indirectamente los cambios en la liberación de dopaminérgica en humanos, utilizando PET y el fármaco radiomarcado [11C]-raclopride, el cual es un antagonista a receptores D2. Se midió si había cambios en la unión del [11C]-raclopride en la corteza frontal y temporal, lo que implicaría cambios en la liberación de DA, posterior a la administración de Δ 9-THC. Lo que se observó es que la unión del [11C]-raclopride disminuyó posterior a la administración de Δ 9-THC (*vs.* placebo) en tres regiones: el giro frontal medial derecho, el giro frontal superior izquierdo y el giro temporal superior izquierdo. Los autores sugieren que la disminución del pegado del [11C]-raclopride, se relaciona con un aumento en la liberación de DA. A pesar de las limitaciones en la interpretación, por ser un mecanismo indirecto, el estudio anterior nos permite sugerir que, ante la administración de un agonista cannabinoide exógeno existen diferencias en la liberación dopaminérgica en regiones frontales (como se ha observado en ratas Pistis et al., 2002) como el giro frontal medial el cual ha sido previamente asociado con los procesos de Mt y Mp de información de la WM (*ver* sección 1.1.2. Manipulación de información)

Como puede observarse el receptor CB1 se encuentra ampliamente distribuido en el cerebro, incluso existen regiones en donde coexiste en neuronas excitadoras e inhibitoras. El mecanismo en el que ambos tipos de 'inputs' o entradas son balanceados a nivel sináptico se desconoce, una de las hipótesis sugeridas es que existen diferentes niveles de sensibilidad del CB1 a los endocannabinoides, en función de la célula en la que se expresan (Piomelli, 2003). Lo anterior implicaría que dada ciertas concentraciones de endocannabinoides se promueva la activación del receptor CB1 prioritariamente de un tipo de células, por ejemplo, células

inhibidoras; mientras que, al aumentar las concentraciones de endocannabinoides el receptor CB1 en células excitadoras se activen, sin embargo, esto aún no ha sido descrito.

1.2.2. Cannabinoides y Memoria de Trabajo

Dada la distribución del receptor CB1 y de la función neuromoduladora del sistema endocannabinoide, algunos estudios han mostrado los efectos de cannabinoides exógenos y endógenos sobre la eficiencia en la WM.

Por ejemplo, Panlilio et al., (2016) evaluaron la capacidad de Mt en ratas en una variación de las tareas DMST. En esta variación dentro de una caja de condicionamiento operante pueden encenderse dos luces sobre una de las paredes de la caja (una a la izquierda y una a la derecha). La tarea consiste en encender una de ambas luces como estímulo muestra, posteriormente se apagan y la caja se mantiene a oscuras como periodo de retraso. La tarea de la rata consiste en acercar la nariz a la luz contraria a la que se le presentó en el estímulo muestra. Su tarea es *no* igualar la muestra, sin embargo, el supuesto es el mismo de las DMST, si la rata mantiene eficientemente entonces podrá seleccionar la luz contraria durante la prueba. En este estudio se observó que, la administración del inhibidor de la FAAH, el AM3506 (que implicaría el aumento de AEA) a una dosis de 3mg/Kg, hubo una disminución de la eficiencia en la tarea (*vs.* vehículo), este efecto fue además más evidente cuando el periodo de retraso aumentó.

En otro estudio se probó en monos administrando Δ 9-THC(Kangas et al., 2016). En éste se evaluó el Mt de información durante una tarea DMST con diferentes periodos de retraso, tras la administración de 0.03mg/Kg, 0.1mg/Kg y 0.32mg/Kg del agonista a CB1, Δ 9-THC. Se observó una disminución en el %RC para la condición donde se administró 0.1 mg/Kg en comparación con la condición control. Una dosis de 0.32mg/Kg de peso abolió por completo la respuesta de los sujetos. Estos efectos del Δ 9-THC fueron suprimidos por la

administración del antagonista a CB1, rimonabant. Lo que sugiere que el aumento en la sobre activación del receptor CB1 por el $\Delta 9$ -THC, disminuye la eficiencia en la WM.

En humanos, una de las aproximaciones para estudiar al sistema endocannabinoide, es comparando a usuarios y no usuarios de marihuana (*Cannabis sativa*) debido a que, como se ha mencionado previamente, su principal componente psicoactivo es el $\Delta 9$ -THC (Pertwee, 1999) Por ejemplo, Dougherty et al., (2013) compararon a adolescentes (edad promedio: 16 años) usuarios (3 o más cigarrillos de marihuana por semana en los últimos 6 meses) y no usuarios de marihuana en diferentes habilidades cognitivas. Para evaluar a la WM se les dijo, verbalmente, un conjunto de letras, después de la escucha se les dio un número aleatorio y se les pidió que contaran en orden descendiente (lo que tenía como finalidad de los participantes no pudiesen repasar las letras iniciales). Después de un periodo retraso, se les pidió a los participantes que repitieran verbalmente el conjunto de letras mencionadas inicialmente. Los resultados mostraron que los usuarios de marihuana recordaron significativamente menos letras en comparación con los no usuarios.

En otro estudio en humanos, se administró a participantes no consumidores de marihuana (pero con al menos un consumo en su vida) $\Delta 9$ -THC a través de un vaporizador (dosis inicial de 6mg, seguida de tres dosis de 1mg cada treinta minutos para mantener los niveles en plasma estables) y se evaluó su eficiencia en el Mt de información en la WM (Bossong et al., 2012). Para esto se utilizó el Paradigma de Sternberg (*ver* en sección 1.1.1) con diferentes niveles de dificultad: mantener una, tres, cinco, siete o nueve letras. Se observó que a mayor número de letras a mantener los participantes tuvieron mayores TR y menor %RC. Adicionalmente, se observó que cuando éstos estaban bajo los efectos del $\Delta 9$ -THC tuvieron mayores TR y menor %RC (*vs.* placebo). Además, se utilizó fMRI para observar la activación de diferentes regiones cerebrales: corteza prefrontal dorsolateral, giro parietal

inferior, precúneo, giro frontal inferior, cerebelo, corteza anterior del cíngulo durante el Mt de información. Durante la condición placebo se observó que la activación de estas regiones fue aumentando (ver Figura 2.4. línea negra) en función del incremento de la dificultad de la tarea (tomándose la condición de menor dificultad, mantener 1 letra, como referencia). Sin embargo, cuando los participantes estaban bajo los efectos del $\Delta 9$ -THC, se observó mayor activación en comparación con el placebo en las condiciones de dificultad baja y media (3 y 5 letras); además de que no se observó el aumento progresivo asociado a la dificultad (ver Figura 2.4. línea gris). Estos resultados sugirieron que, en condiciones control (placebo), el aumentar la dificultad en el Mt de información corresponde con un aumento en la activación de estas regiones. Sin embargo, bajo los efectos del $\Delta 9$ -THC, este patrón se pierde. Pareciera que incluso en niveles de baja carga en el Mt (3 letras) los niveles de resultan igualmente difíciles que los de alta carga (7 y 9 letras).

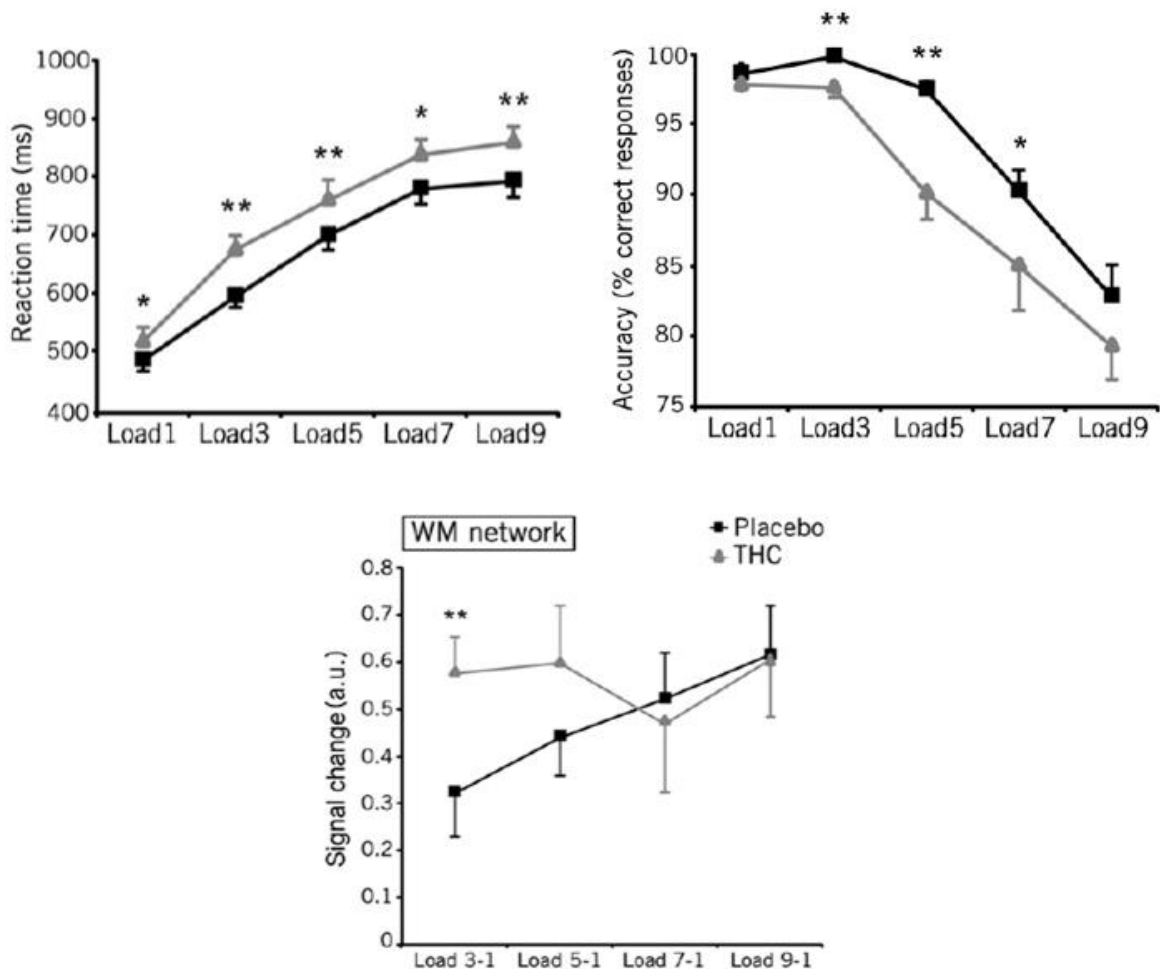


Figura 2.4. Diferencias conductuales y en la actividad de la red de memoria de trabajo en diferentes niveles de dificultad bajo la administración de $\Delta 9$ -THC y placebo. En la gráfica superior izquierda se encuentran los TR, y de lado superior derecho los %RC. En ambos casos se observó que hubo una menor eficiencia conductual bajo los efectos del $\Delta 9$ -THC en comparación con la condición placebo. En la gráfica inferior se observa en el eje de las abscisas los diferentes niveles de dificultad de la tarea (3, 5, 7 y 9 comparados contra 1 como control); en el eje de las ordenadas se observa el cambio en la señal BOLD en unidades arbitrarias. Se observa que en la condición placebo (línea negra y cuadros) hay un aumento progresivo de la activación de las regiones involucradas en el Mt de información, en función del aumento en la complejidad de la tarea. Mientras que, para la condición bajo los efectos del $\Delta 9$ -THC (línea gris y triángulos) se observa que este patrón se pierde y que las condiciones 3 y 5 de dificultad difieren de la condición placebo.

En conjunto los resultados descritos anteriormente permiten sugerir que el balance entre los ligandos, las enzimas y en consecuencia la activación de los receptores particularmente el receptor CB1, se encuentran asociados con la eficiencia en la WM. Lo cual potencialmente se asocia con diferencias en la modulación de otros neurotransmisores.

En consecuencia, cambios en estos niveles, ya sea por la administración de agonistas o por suprimir la degradación endógena de los endocannabinoides modifican el desempeño en la WM. Sin embargo, una desventaja de los estudios descritos anteriormente es la administración de un agonista exógeno, lo cual además de requerir un método invasivo para los participantes, implicaría también evaluar al sistema en niveles suprafisiológicos.

Otra aproximación para evaluarlo puede ser a través del estudio de variaciones genéticas de proteínas de este sistema como el receptor CB1. A través de esta aproximación es posible evaluar la participación del sistema endocannabinoide sin la administración de fármacos exógenos y adicionalmente, nos proporciona información acerca de las diferencias individuales en sujetos sanos.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La memoria de trabajo se define como la capacidad para mantener y manipular información que permite guiar la conducta subsecuente. Al manipular información en la WM, se han observado menor porcentaje de respuestas correctas y mayores tiempos de reacción, así como mayor amplitud en los PREs, en comparación a cuando sólo se mantiene. Durante la recuperación se han observado diferencias en la latencia de los PREs en función de la cantidad de información a mantener y del tipo de ensayo (Tgt vs. Ntgt). Sin embargo, las diferencias neurofisiológicas entre el Mt y la Mp de información se han estudiado principalmente durante el periodo de retraso, esto es, cuando los estímulos están ausentes. Sin embargo, se desconoce si estas diferencias ocurren a lo largo de todo el procesamiento, es decir, desde la codificación y hasta la recuperación de información.

Por otra parte, se ha observado que, en las regiones cerebrales asociadas con ambos procesos de la memoria de trabajo, el receptor a cannabinoides 1 (CB1) está ampliamente

expresado y que la eficiencia en la WM puede verse modificada por su estimulación. El sistema endocannabinoide se ha descrito como un sistema de neuromodulación de otros sistemas de neurotransmisión. Previamente, hemos observado diferencias individuales asociadas al polimorfismo rs2180619 del gen CNR1, que codifica para el CB1. El genotipo GG de este polimorfismo se ha asociado con menor eficiencia en la WM; particularmente en las condiciones de mayor dificultad. Sin embargo, las tareas utilizadas para evaluar a la WM no permiten discriminar si los genotipos del rs2180619 se asocian con diferencias en el Mt, en la Mp de información o en ambos procesos. Por lo tanto, se requiere una tarea en donde la medición de ambos procesos (Mt y Mp) sea más específica y análoga entre ellas. Adicionalmente, se ha observado que diferencias individuales en la memoria de trabajo pueden ser evaluadas a través del uso de PREs. No obstante, se desconoce si existen diferencias en los PREs en función del genotipo del rs2180619, en el mantenimiento y la manipulación de información en la memoria de trabajo.

3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Existen diferencias en los PREs entre el mantenimiento y la manipulación de información, en las diferentes fases del procesamiento: codificación, periodo de retraso y recuperación?
- ¿Existen diferencias conductuales y en los PREs en el mantenimiento y la manipulación de información en la memoria de trabajo entre los diferentes genotipos del rs2180619 del gen CNR1?

4. OBJETIVOS

- Evaluar diferencias en los PREs durante las diferentes fases del procesamiento: codificación, el periodo de retraso y la recuperación de información, entre el Mt y la Mp de información en la WM.
- Evaluar si los genotipos del rs2180619 se asocian con la eficiencia conductual y los PREs en el Mt y la Mp de información de la WM.

4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar diferencias en el %RC y los TRs entre el Mt y la Mp de información.
2. Evaluar diferencias en la amplitud y la latencia de los PREs durante las diferentes fases de procesamiento entre el Mt y la Mp de información.
3. Evaluar diferencias en el %RC y los TRs en el Mt y la Mp de información, en función del genotipo del rs2180619.
4. Evaluar diferencias en los PREs en el Mt y la Mp de información, en función del genotipo del rs2180619.

5. HIPÓTESIS

- La eficiencia conductual es menor para la Mp en comparación con el Mt de información.
- La amplitud de los PREs es mayor durante la Mp en comparación con el Mt.
- La latencia de los PREs es diferente durante la recuperación de información entre el Mt y la Mp.
- La eficiencia conductual es menor para los participantes con genotipo GG del rs2180619 en comparación con los AA en el Mt y la Mp de información. Adicionalmente, la eficiencia conductual es aún menor en la condición de mayor dificultad, la Mp, para los GG en comparación con los AA.
- Existen diferencias en los PRES entre los genotipos del rs2180619 en el Mt y la Mp de información en la memoria de trabajo.

6. MÉTODO

6.1. PARTICIPANTES

Se empleó una muestra por conveniencia de 94 participantes (33 hombres y 61 mujeres) voluntarios, invitados a participar por medio de volantes, carteles y redes sociales. Todos leyeron una carta de consentimiento informado (véase 6.2), que describía los objetivos y actividades generales por realizar en la sesión experimental. La carta fue firmada una vez que aceptaron participar. Al finalizar la sesión se les informó de los detalles conceptuales de la investigación.

Esta investigación, así como la carta de consentimiento informado otorgada a los participantes fueron aprobadas por la Comisión de Ética y de Investigación de la Facultad de Psicología de la UNAM.

Los criterios de inclusión fueron:

- Tener entre 20 y 30 años.
- Ser diestros.
- Con visión normal o corregida.
- Un mínimo 12 años de escolaridad.
- Sin antecedentes neurológicos ni psiquiátricos propios o de familiares en primer grado.
- Consumo de tabaco y alcohol, siempre y cuando su nivel de trastorno por uso de sustancias fuera clasificado como 'leve' (véase descripción del cuestionario 6.2.7).
- Consumo de marihuana ocasional. Definido como no más de un consumo al mes en el último año, no presentar trastorno por uso de sustancias a ésta y no haberla consumido durante el último mes previo a la sesión experimental.
- Sin consumo de alguna otra droga de abuso en los últimos 12 meses.
- Sin síntomas de depresión y/o ansiedad severos
- Con inteligencia fluida normal de acuerdo con lo esperado para su edad.

El no cumplir con cualquiera de los criterios antes descritos fueron excluidos del estudio.

Los criterios de eliminación fueron:

- Tener un porcentaje mayor al 10% de no respuestas (omisiones) para cualquiera de las dos tareas (Mt o Mp).
- Que durante el registro electroencefalográfico (descrito más adelante, véase 6.6.1.) los participantes parpadearan o se movieran en gran medida.
- Que durante el procesamiento de la señal para la obtención de los PREs, se detectaran artefactos en más del 40% de la señal segmentada.
- Que voluntariamente decidieran abandonar el estudio.

Dado los criterios de eliminación por omisiones en la respuesta conductual, de la muestra de 94 sujetos, se eliminaron 8 participantes por lo que se tuvo una muestra total de 86 sujetos (28 hombres y 58 mujeres).

Para la comparación de los procesos Mt y Mp, se eliminaron los participantes que tuvieron más del 40% de la señal con artefactos de los PREs en cualquiera de las tres fases: codificación, periodo de retraso o recuperación. Se eliminaron 48 sujetos teniendo una submuestra final de 38 participantes (11 hombres y 27 mujeres).

Para el análisis de la asociación del rs2180619 con las medidas conductuales en ambas tareas (Mt y Mp) se analizó la muestra total de 86 participantes. Dado que se tenía una muestra de 38 sujetos con señal de los PREs adecuada para el análisis de todas los eventos, el dividirlos por genotipo tenía como resultado tamaño de muestra muy pequeños por grupo (*i.e.* AA: $n=5$, AG: $n=22$, GG: $n=11$). Por lo cual se decidió evaluar solamente el análisis de una de las fases de procesamiento. Debido a los resultados conductuales por genotipo (descritos en 8.2), se eligió analizar los PREs durante la fase de recuperación. Tras la eliminación de los sujetos con más del 40% de señal artefactada, únicamente para esta fase, se tuvo una submuestra de 56 sujetos (17 hombres y 39 mujeres; AA: $n=10$, AG: $n=34$, GG: $n=12$).

6.2. CUESTIONARIOS E INVENTARIOS

Los siguientes cuestionarios fueron utilizados para corroborar que los participantes cumplieran con los criterios de inclusión (una muestra de estos cuestionarios se encuentra en el Anexo 12.2).

6.2.1. Carta de Consentimiento Informado. Es un documento donde se hicieron explícitos la justificación, los objetivos y los procedimientos a llevar a cabo durante la sesión experimental. Se especificó que a cada individuo se le darían sus resultados del análisis genético, de su desempeño en las tareas y una copia del artículo publicado sobre el estudio. Se les explicó que resolverían diferentes cuestionarios, tareas de memoria en la computadora,

que se le colocarían electrodos y que se obtendría una muestra de sangre haciendo una pequeña punción con una microlanceta estéril (de uso en neonatos). Se les explicó que no había riesgos asociados al estudio ni consecuencias desfavorables; además, se especificó que sus datos serían estrictamente confidenciales con fines de investigación y trabajos académicos. Igualmente, se la notificó de que tenían la libertad de retirarse del estudio si en algún momento lo consideraban apropiado.

6.2.2. Cuestionario de Datos Generales. Es un cuestionario con el que, a través de preguntas abiertas, se adquirieron: nombre completo, edad, años de estudio, correo electrónico, y se les preguntó sobre si tenían algún padecimiento o si estaban tomando algún medicamento al momento de la sesión.

6.2.3. Cuestionario de Antecedentes Neurológicos y Psiquiátricos. Cuestionario cerrado, basado en la Entrevista Neuropsiquiática Mini-Internacional (*The Mini-International Neuropsychiatric Interview*, M.I.N.I. por sus siglas en inglés) (Sheehan et al., 1998), donde se les preguntó a los participantes acerca de la presencia de padecimientos neurológicos (*e.g.* enfermedad de Parkinson, Alzheimer, Tourette) propios o de familiares directos (*i.e.* padres, hermanos o hijos si es que tenían). En el caso de los padecimientos psiquiátricos (*e.g.* depresión, ansiedad) se preguntaba si habían sido diagnosticados en los últimos 12 meses. Si, para ésta última, la respuesta era afirmativa eran excluidos del estudio.

6.2.4. Inventario de Edimburgo. Es un cuestionario autoaplicable que consta de 12 preguntas acerca de la preferencia del uso de las manos y otras partes del cuerpo, que permite determinar la lateralidad de los participantes (Oldfield, 1971). Los participantes seleccionaban en una escala Likert una de cinco opciones (cada una con un puntaje determinado): Derecha muy preferente (2 puntos para la derecha), Derecha preferente (1 punto para la derecha), Indiferente (1 punto para la derecha y 1 punto para la izquierda),

Izquierda preferente (1 punto para la izquierda), Izquierda muy preferente (2 puntos para la izquierda). Posteriormente se realizó la sumatoria para izquierda y derecha, y se realizó el siguiente cálculo:

$$\frac{\text{Puntos Derecha} - \text{Puntos izquierda}}{\text{Puntos Derecha} + \text{Puntos izquierda}} \times 100$$

Se incluyeron en el estudio a aquellos participantes con puntajes ≥ 40 el cual indica lateralidad diestra.

6.2.5. Prueba de Visión. Se les presentó una hoja a un metro de distancia con filas de letras (*e.g.* D F M K O P), cada una de 0.7 cm de alto y 0.5 cm de ancho. Se le pedía que leyera dos filas. Aunque ésta no es una prueba formal de diagnóstico, permitía evaluar si los participantes alcanzarían a ver los estímulos que se les presentarían en la pantalla. Adicionalmente, se les presentaron dos imágenes en la computadora para determinar si podían discriminar entre diferentes tonos de brillantez. Se les presentaron dos rombos de manera independiente cada uno con diferente tono de gris (R: 100, G:100, B:100 y R: 150, G:150, B:150), se les preguntó si eran iguales o diferentes y una vez que identificaban que diferían en color se les pedía que identificaran cuál era el más oscuro. Esta prueba se utilizó para corroborar que serían capaces de discriminar la variación en brillantez que se utilizó en los estímulos de las tareas.

6.2.6. Cuestionario de Evaluación de Consumo de Sustancias Psicoactivas. Es un cuestionario semiabierto en el que se preguntó a los participantes sobre el consumo a lo largo de toda su vida de sustancias psicoactivas como: nicotina, alcohol, marihuana, narcóticos, alucinógenos, tranquilizantes, cocaína, estimulantes, inhalables, esteroides, pastillas dietéticas, pastillas para dormir. Sólo estuvo permitido el consumo de nicotina, alcohol y marihuana durante los últimos 12 meses. Para marihuana estuvo permitido que tuvieran un

consumo no mayor a una vez al mes, y no durante los últimos 30 días previos a la sesión. Para alcohol se permitió el consumo siempre y cuando presentara como máximo nivel de trastorno por uso de sustancias leve de acuerdo con el Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales quinta edición (DSM V por sus siglas en inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), y que no lo hubiese consumido en las últimas 24 horas. Para tabaco, se permitió el consumo en los últimos 12 meses, con trastorno por uso de sustancias leve y se permitió que hubiese consumo en las 24 horas previas al estudio, para evitar la presencia de síntomas de abstinencia.

6.2.7. Cuestionario de Evaluación de Trastorno por Uso de Sustancias.

Cuestionario cerrado que se utilizó para determinar si había trastorno por uso de sustancias, basado en los criterios del DSM V, se permitió que presentaran hasta tres criterios, lo cual los clasificaba con un trastorno leve. Se excluyeron aquellos que cumplieron con >3 criterios los cuales se consideran nivel moderado (4-5) y severo (6-11).

6.2.8. Inventario de Depresión de Beck. Es un cuestionario autoaplicable que permitió determinar si los participantes habían presentado sintomatología asociada a depresión en la última semana, incluido el día la sesión experimental. Es un cuestionario basado en los criterios del Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales cuarta edición (DSM IV por sus siglas en inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). Tiene sensibilidad clínica, un coeficiente de consistencia interna $\alpha=0.90$ y un coeficiente de confiabilidad en estabilidad $\alpha=0.92$ (Beck, Steer, Brown, G.K., & Ranieri, 1996; Steer, Rissmiller, & Beck, 2000). Consta de 21 reactivos, cada uno con cuatro opciones de respuesta. Cada una de las respuestas enuncia una oración que describía cómo se habían sentido en la última semana; cada oración tiene asignado un puntaje de 0-3. Los participantes que obtuvieron un puntaje ≥ 30 puntos fueron excluidos del estudio, debido a que a partir de este puntaje se considera que el participante presenta síntomas severos de depresión.

6.2.9. Inventario de Ansiedad de Beck. Es un cuestionario autoaplicable que consta de 21 síntomas asociados a ansiedad (*e.g.* temblores, sensación de hormigueo, nerviosismo) en el que los participantes deben indicar qué tanto estos les habían molestado en la última semana, incluido el día de la sesión experimental. Es un cuestionario que tiene una alta consistencia interna $\alpha=0.92$ y permite determinar la severidad de estos síntomas (Beck, Brown, Epstein, & Steer, 1988). La asignación de puntajes es de 0-3, Nada o poco (0), Más o menos (1), Moderadamente (2), Muy severamente (3). Aquéllos que puntuaron ≥ 31 fueron excluidos de la investigación debido a que a partir de éste puntaje se consideran síntomas severos de ansiedad.

6.2.10. Prueba de Matrices Progresivas de Raven para Adultos. Es una versión digital de la prueba de Matrices Progresivas de Raven que tiene como objetivo medir la capacidad intelectual. Está basada en la teoría de la inteligencia general “g” de Spearman, la cual se describe como el factor común y fundamental de todas las funciones del individuo; y que permite comparar, con estímulos no verbales, la capacidad de razonamiento por analogía, independientemente de los conocimientos adquiridos (John & Raven, 2003). La prueba fue diseñada por Raven en 1936 y consta de cinco series (A, B, C, D y E), que van aumentando progresivamente en dificultad. Cada serie consta de 12 matrices en donde se le presentaba al participante al centro de la pantalla una figura incompleta y debajo seis (en las series A y B) u ocho (en series C, D y E) opciones de respuesta, que completaban a la figura. La tarea del participante fue indicar cuál de las opciones completaba correctamente la figura. Se realizó la sumatoria de las respuestas correctas y se contrastó con los baremos correspondientes a la edad del participante. Se excluyeron del estudio los participantes que dado su puntaje obtenido se clasificaron igual o por abajo del percentil 25, que se considera inteligencia inferior a lo normal esperado para su edad.

6.2.11. Cuestionario de Somnolencia Diurna de Epworth (Johns, 1991). Este cuestionario fue un cuestionario complementario que permitió evaluar la calidad de la vigilia de nuestros participantes en los últimos siete días incluido el día de la sesión experimental. Este cuestionario consta de ocho preguntas, en las cuales el participante indica en una escala Likert con qué frecuencia se ha quedado dormido en la última semana, por ejemplo: *Durante el día te has quedado dormido – Sentado inactivo en un lugar público (por ejemplo, en el cine o en alguna reunión) Nunca (0 puntos), Sólo algunas veces (1 punto), Muchas veces (2 puntos), Casi siempre (3 puntos)*. La obtención de puntajes mayores a 10 puntos indica que los participantes han experimentado somnolencia diurna durante la última semana, esto es, no presentan una buena vigilia.

6.3. MATERIALES

6.3.1. Registro Electrofisiológico. Se utilizó cinta métrica y crayones para hacer las marcas de referencia para la colocación de los electrodos de acuerdo con el Sistema Internacional 10-20.

6.3.2. Obtención de muestra Sangre para extracción de DNA. Se utilizaron micro lancetas para uso en neonatos Microtainer BD® aguja 21G, 1,8 mm profundidad y tubos BD Microtainer® con K₂EDTA (como anticoagulante) para la recolección de 300uL de sangre.

6.3.3. Extracción de DNA. Se utilizaron puntas para micropipetas, microtubos Eppendorf® y el Kit de Extracción *illustra blood genomicPrep Mini Spin Kit* de General Electric que consta de: proteinasa K, tubos con columnas, buffer de lisis tipo No. 6 y buffer de lavado No. 10, y buffer de elución No. 5.

6.3.4. Genotipificación. Se utilizaron microtubos de 2ml y microplacas de 96 pozos para el almacenaje del DNA. Para la genotipificación por discriminación alélica con sondas Taqman se utilizaron sondas específicas para el SNP rs2180619 para la determinación de los alelos específicos (TaqMan® SNP Genotyping Assay cat. #435137 Assay ID: C__15841551_10, Applied Biosystems, CA, USA). Adicionalmente se utilizó Taqman Genotyping Master Mix (Applied Biosystems, CA, USA), agua grado biología molecular, libre de DNAsas y RNAsas y microplacas de 384 pozos.

6.4. EQUIPO

6.4.1. Tareas conductuales y registro electrofisiológico. Se utilizó una computadora con una pantalla de 22” con una resolución de 1280 x 768. El 50% de los estímulos se presentaron en color gris oscuro (R: 100, G: 100, B: 100) y el otro 50% en gris claro (R: 150, G: 150, B: 150) en un fondo gris (R: 200, G: 200, B: 200), para disminuir la probabilidad de un efecto de postimagen de los estímulos.

La captura de respuestas fue en milisegundos con dos cajas de respuestas (una izquierda y una derecha). Se utilizaron 32 electrodos de Ag/AgCl del sistema de registro HydroCel Geodesic EEG System (Electrical Geodesic - EGI®, Eugene, OR, USA). Con un amplificador a 20000x, la frecuencia de muestreo del convertidor analógico-digital fue de 1000Hz. El registro se hizo en una computadora Macintosh con el software del equipo NetStation versión 4.5.6 de EGI® (Eugene, OR, USA).

6.4.2. Extracción de DNA y genotipificación. Se utilizó una microcentrifuga (Spectrafuge™ Min Smoke Gray Lid (C1301)), una centrifuga (MicroCL 17 Centrifuge, Ventilated, ThermoFisher Scientific®), micropipetas electrónicas (Mettler Toledo®), una parrilla, un termómetro, un espectrofotómetro modelo Nanodrop 1000 v3.2.1 y un termociclador de tiempo real – HT 7900 Fast Real Time PCR system.

6.5. TAREA CONDUCTUAL

Las tareas fueron programadas a través del software E-prime v.2.0 (Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, PA, USA) y las respuestas emitidas por los sujetos fueron registradas presionando un botón de una caja de respuesta para el dedo índice izquierdo y otro botón para el dedo índice derecho. Son dos tareas independientes, modificadas a partir de la reportada por Liu et al. (2010), con la finalidad de evitar los posibles cambios en la amplitud de los PREs por dar la instrucción durante los ensayos. Todos los participantes sabían desde que iniciaban la tarea qué es lo que debían hacer (Mantener o Manipular). Para todos los participantes, ambas condiciones de la tarea estuvieron contrabalanceadas entre sí, así como con respecto al botón de respuesta (izquierdo o derecho) como se describe más adelante.

En cada tarea se usaron 40 figuras irregulares (con la finalidad de disminuir el componente semántico de los estímulos y que esto facilitara el repaso subvocal aumentando la eficiencia en las tareas) en dos tonos de gris cada una (*i.e.* obscuro y claro, resultando 80 estímulos diferentes en total, ejemplos en la Figura 6.1).

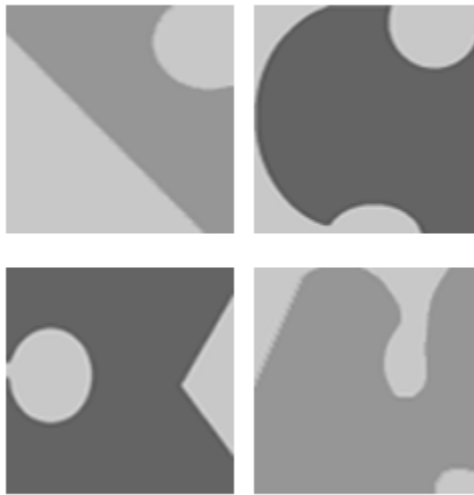


Figura 6.1. Ejemplos de figuras irregulares utilizadas en la tarea conductual.

6.5.1. Estructura de las tareas. Cada tarea constó de 160 ensayos (Figura 6.2.), cada ensayo consistió en la presentación de un tache “x” (ángulo visual vertical y horizontal: 0.86°) como punto de fijación al centro de la pantalla por 700 ms. En el despliegado siguiente, esto es, en la fase de *codificación* aparecía una figura irregular al centro de la pantalla por 1000 ms (ángulo visual y horizontal 1.83°); posteriormente durante el *periodo de retraso* por 2500 ms se les presentaba una pantalla con un símbolo de cruz “+” al centro de la pantalla como punto de fijación (ángulo visual horizontal y vertical: 1.14°). Posteriormente, en la fase de *recuperación* se les presentaba una segunda figura irregular como estímulo prueba por 1000 ms y después un tercer punto de fijación (nuevamente un “+”) por 1000 ms, completando así 2000 ms totales para registrar la respuesta del sujeto. Posteriormente, se les presentaba a los participantes un símbolo “@” que indicaba a los participantes que podían parpadear en ese momento, con el objetivo de disminuir la probabilidad de artefactar la señal por parpadeos durante el ensayo. Después, se presentaba un intervalo interensayo con duración aleatoria entre 400-600 ms. Finalmente, los participantes escuchaban un tono que

indicaba a los participantes que debían tener los ojos abiertos y estar listos para el inicio del siguiente ensayo. Se presentaron 160 ensayos para cada condición (Mt y Mp).

6.5.2. Mantenimiento. La tarea del participante consistió en determinar si el estímulo prueba era igual en *color* y *forma* con respecto al estímulo clave presentado durante la fase de *codificación* (ver Figura 6.2.A.). El 50% de los ensayos coincidieron en color y forma (estímulos *target*; *Tgt*) y el 50% restante no coincidieron (estímulos *non-target*; *Ntgt*), esto es, podían ser diferentes en color, en forma o en ambas características. Para los ensayos *target* los participantes oprimieron un botón (*e.g.* izquierdo) y para los *non-target* otro (*e.g.* derecho), se contrabalanceó entre participantes.

6.5.3. Manipulación. En esta condición la tarea del sujeto era determinar si el estímulo prueba estaba rotado 180° con respecto al estímulo presentado en la fase de codificación (nunca cambiaba el color o la forma; ver Figura 6.2.B). A diferencia del estudio de Lui et al. (2010), donde se utilizó rotación en plano, en esta investigación se utilizó rotación en profundidad dado que previamente se ha observado (Kanamori & Takeda, 2003) que es más difícil comparado con la rotación en plano y podría ayudar a acentuar las diferencias entre Mt y Mp. La tarea tuvo 50% ensayos *Tgt*, esto es, rotados a 180° y 50% ensayos *Ntgt* (rotado a 90° o 270°).

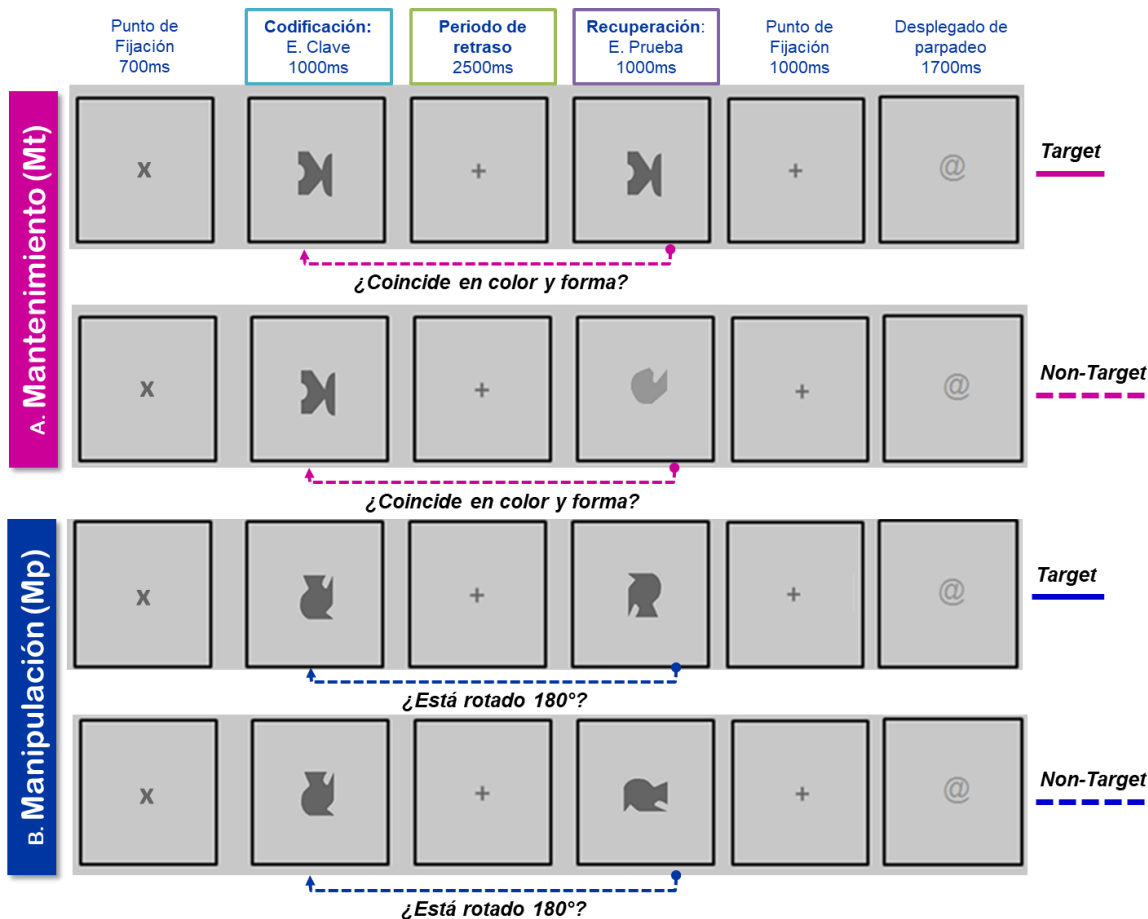


Figura 6.2. Ejemplo de las tareas de mantenimiento y manipulación de información. A. Tarea de mantenimiento. Se presentó un punto de fijación al centro de la pantalla (700 ms), posteriormente en la fase de *codificación* un estímulo clave (1000 ms), seguido de un *periodo de retraso* con un punto de fijación al centro de la pantalla (2500 ms) y un estímulo prueba en la fase de *recuperación* (1000 ms). Además, se muestra el desplegado con un punto de fijación (1000 ms), que funcionó para darles 2000 ms totales para registrar su respuesta y el desplegado con “@” para parpadeo (1700 ms). El ejemplo superior es un ejemplo de ensayo *Target*, el estímulo coincide en ambas características (color y forma) con respecto al estímulo muestra; el ejemplo inferior es un ejemplo de ensayo *Non-Target* cuando no coinciden ambas (sólo forma). **B. Tarea de manipulación.** Conservó la misma estructura que los ensayos de mantenimiento, sin embargo, en ésta se observa un ejemplo donde la figura presentada en la fase de *recuperación* está rotada 180° (*i.e.* un ensayo *Target*) y un ejemplo de cuando no cumple estar rotado a 180° (*i.e.* es un ensayo *Non-target*). E.: Estímulo.

6.6. PROCEDIMIENTO

6.6.1. Entrevista y registro. Los participantes inicialmente fueron contactados vía correo electrónico y por vía telefónica, se les citó a una entrevista y sesión experimental en el Laboratorio de Neurogenómica Cognitiva en la Facultad de Psicología de la UNAM.

Las entrevistas y sesiones experimentales se llevaron a cabo por los integrantes del Laboratorio de Neurogenómica Cognitiva, quienes previamente fuimos capacitados en la aplicación de cuestionarios, tarea conductual y colocación de electrodos. Al inicio de cada sesión se preguntó a los participantes acerca de su consumo de sustancias como alcohol, sustancias naturistas y bebidas energizantes en las últimas 24 horas. De haberlas consumido, se reagendaba su cita para la sesión experimental.

Se les dio a leer la Carta de Consentimiento Informado (veáse 6.2.1.) y una vez que los participantes aceptaban participar en el estudio, ésta era firmada y se continuaba con la aplicación de los cuestionarios (véase 6.2.) que nos permitieron determinar si los participantes cumplían con los criterios de inclusión (véase 6.1.).

Aquellos participantes que cumplieron con los criterios de inclusión continuaron con la colocación los electrodos para el registro de la actividad eléctrica cerebral. Se colocaron 32 electrodos de acuerdo con el Sistema Internacional 10-20 y los electrodos adicionales son los estandarizados por el equipo de registro (Electrical Geodesic ®, véase 6.4.1). Las derivaciones fueron: Nasion, Fpz, Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, FCz, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4, P7, P8, T7, T8, Oz, O1, O2, PO9, PO10 y Mastoides Izquierdo y Derecho. Electrodo sub y supra orbitales fueron usados para detectar parpadeos (electro-oculograma vertical, VEOG); otros dos electrodos fueron colocados en los cantos externos de ambos ojos para la detección de movimientos horizontales (HEOG). Adicionalmente, se colocaron electrodos sobre la mandíbula para detectar movimientos musculares (electromiograma, EMG). Una vez colocados los electrodos, se comprobó que los electrodos tuvieran una impedancia $<50k\Omega$ ¹⁰.

¹⁰ Debido a que el equipo de registro es un sistema de alta impedancia. Actualmente los sistemas de impedancia (*High-Impedance Systems* en inglés) permiten preparar al sujeto más rápidamente para el inicio del registro; además, disminuyen la abrasión de la piel necesaria para disminuir la impedancia, disminuyendo la probabilidad de transmisión de enfermedades entre participantes (Luck, 2014).

Los participantes realizaron ambas tareas de WM (véase 6.5.1. y 6.5.2) y al término, fueron pesados, medidos y resolvieron algunos cuestionarios complementarios como el cuestionario de Somnolencia Diurna de Epworth (véase 6.2.10.). Finalmente, los participantes donaron la muestra de sangre (en promedio 1ml por participante) a través de una punción del dedo anular con la microlanceta (véase 6.3.3). Las muestras de sangre se conservaron a -4°C hasta la extracción de DNA, descrita a continuación.

6.6.2. Extracción y Genotipificación. Para la extracción de DNA a partir de células sanguíneas, se utilizaron micro Lancetas para uso en neonatos BD Microtainer® aguja 21G con 1.8 mm de profundidad se realizó una punción en la yema del dedo anular izquierdo, la muestra fue recolectada en tubos recolectores BD Microtainer® con K₂EDTA (con función anticoagulante). El procedimiento de extracción de DNA se realizó con el Kit de Extracción *illustra blood genomic Prep Mini Spin Kit* de General Electric®. De acuerdo con el manual de extracción se siguió el siguiente procedimiento: lisis de las células sanguíneas, agregando 200µL de sangre a un tubo Eppendorf®, 20 µL de proteinasa K (el cual favorece el corte de proteínas), 400 µL de buffer de lisis tipo 10 (promueve la ruptura de células sanguíneas), se mezcló en vortex y se incubó 10 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se pasó toda la solución a una columna con un tubo colector (incluidos en el kit) y se centrifugó por 1 min a 11 000 g, se desechó el tubo colector con el eluido y la columna se cambió a nuevo tubo colector. En la siguiente fase de lavado, se agregaron 500µL de buffer de lisis tipo 10, se centrifugó por 1 min a 11 000 g, se desechó nuevamente el tubo colector con el eluido y la columna se pasó a un nuevo tubo colector. A este nuevo tubo se agregó 500 µL de lavado tipo 6 (incluido en el kit) se centrifugó por 3 min a 11 000 g, nuevamente se desechó el eluido y la columna se cambió a un tubo Eppendorf®. Finalmente, se agregó buffer de elución tipo 5 (incluido en el kit) precalentado a 70°, se incubó 1 min a temperatura ambiente y se

centrifugó por 1 min a 11 000 g. Se desechó la columna y se conservó el eluido en el tubo Eppendorf® debidamente etiquetado para su identificación. El eluido resultante era el DNA genómico y se conservó a mínimo -20°C hasta su análisis de genotipificación.

Previo a la discriminación, se verificó en el espectrofotómetro Nanodrop-1000 v3.2.1 la concentración (óptimo mayores a 10ng/μl) y pureza (entre 1.7 y 2 en la relación 260/280 nm) de las muestras. Para la reacción de discriminación alélica se usaron 2.3μL (33 μg totales de DNA).

Posteriormente, se usó la técnica de discriminación alélica TaqMan®, ésta permite amplificar la porción de DNA correspondiente al CNR1 a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR *Polymerase Chain Reaction*; por sus siglas en inglés) y simultáneamente se utilizan sondas específicas para el SNP rs2180619 para la determinación de los alelos específicos (TaqMan® SNP Genotyping Assay cat. #4351379).

Con esta técnica de discriminación alélica se imita la acción de la polimerasa para la duplicación de segmentos específicos de DNA, a través de un termociclador, se utilizaron los *primers* (FWD-CCCACCTCCATGGCAGAGA, y RVS-CAACCACGACCCCTAAAAGAAA). Las sondas, por su parte, están constituidas una pequeña porción de DNA complementario que se adhiere en la fase de alineación del ciclo (esto es cuando está desnaturalizado el DNA) al sitio específico del rs2180619 y dos moléculas una fluorescente y un cebador. En la fase de extensión del DNA, la polimerasa se encuentra con la sonda adherida y al polimerizar hidroliza, como consecuencia, el cebador y la molécula fluorescente se separan. Al separarse la molécula fluorescente, emite luz que es detectada por el equipo. El proceso anterior se repite 50 ciclos lo que permite que la luminiscencia de la molécula fluorescente se amplifique y pueda genotipificarse. Dado que para cada uno de los alelos del rs2180619 la fluorescencia emitida es distinta (*e.g.* luz verde

alelo G y luz roja alelo A) es posible determinar si un participante es homocigoto G, heterocigoto AG u homocigoto A. Para comprobar la validez de la discriminación alélica, las muestras fueron analizadas por duplicado (corroborándose al 100% los resultados). Además, se utilizaron controles (*i.e.* análisis de agua sin DNA), los cuales resultaron negativos.

6.7. PROCESAMIENTO DE LA SEÑAL DE EEG

La señal de EEG fue re-referenciada fuera de línea al promedio de los mastoides (mastoide izquierdo y derecho). Para los análisis se consideraron las regiones de interés analizadas por Liu et al. 2010, **Frontal** (promedio de electrodos F3, Fz,F4), **Central** (C3,Cz,C4), **Parietal** (P3, Pz, P4) y se exploró también la región **Occipital** (O1, Oz, O2), debido a que estudios previos han asociado esta región con memoria visual (Vogel et al., 2005). Se corrió la corrección de artefactos usando el análisis de componentes Independientes (ICA por sus siglas en inglés, *Independent Component Analysis*) para cada evento/fase de procesamiento de interés.

6.7.1. Obtención de PREs

Para la obtención de los PREs, la señal fue filtrada con un filtro pasa altas de 0.1Hz y un filtro pasa bajas de 30 Hz. Se segmentó en función de las fases de procesamiento de interés. Tomando en cuenta una línea base con una duración de 20% respecto a cada estímulo de interés como sugiere Luck (2014).

- **Codificación.** Se segmentó -200 ms previos al inicio del estímulo clave y 1000 ms posterior al inicio de éste.
- **Periodo de retraso.** Se segmentó -500 ms previos al inicio del periodo de retraso y 2500 ms posterior al inicio de éste.

- **Recuperación.** Se segmentó -200 ms previos al inicio del estímulo prueba y 1000 ms posterior al inicio de éste.

Después de la segmentación se rechazaron los segmentos remanentes de la corrección por ICA, que tuviesen señal artefactada con voltajes por arriba de +50 μ V o por debajo de -50 μ V, lo cual es típicamente el voltaje de los parpadeos. Quedaron fuera del análisis los sujetos que, en cualquiera de los eventos de interés, tuvieran más del 40% de rechazo de segmentos por señal artefactada. Se realizó la corrección de línea base de los PREs desde el intervalo previo al estímulo y hasta el tiempo 0 ms. Finalmente, se realizó el promedio de cada individuo por estímulo de interés y posteriormente, el gran promedio entre sujetos en función de la submuestra correspondiente.

6.8. ANÁLISIS DE DATOS

De acuerdo con los objetivos de la presente investigación y debido a la eliminación de sujetos por señal artefactada referida anteriormente, los análisis de datos se dividen en tres secciones que a continuación se refieren:

1. Diferencias conductuales y electrofisiológicas entre el Mt y la Mp de información; ($n=38$).
2. Eficiencia conductual en el Mt y la Mp de información en función del genotipo rs2180619; ($n=86$).
3. Diferencias electrofisiológicas durante la recuperación entre los genotipos del rs2180619 durante el Mt y la Mp de información; ($n=56$).

6.8.1. Diferencias conductuales y electrofisiológicas entre el Mt y la Mp de información.

6.8.1.1. Características demográficas de la muestra

Se calculó la media (\pm DE) para las variables: edad, escolaridad en años, índice de masa corporal (IMC), y número de horas de sueño previas a la sesión experimental. Se calculó la mediana y el rango, para el Inventario de Edimburgo, la Escala de Somnolencia diurna de Epworth, y los Inventarios de Depresión y Ansiedad de Beck.

6.8.1.2. Análisis conductuales

Conductualmente, se compararon la eficiencia conductual para los procesos de Mt y Mp, para esta submuestra ($n=38$) comparando %RC y TR. Debido a los resultados obtenidos por (Ergen et al., 2012) en donde se observaron diferencias en la señal eléctrica en función del tipo de ensayo (ensayos *Tgt* vs. *Ntgt*), se decidió incluirlo como un factor de medidas repetidas para ambas medidas conductuales.

Se realizaron ANOVAs para medidas repetidas de dos factores. Un primer factor tarea (Mt y Mp) y como segundo factor tipo de ensayo (Tgt y NTgt). Para todos los análisis se utilizó la prueba *post-hoc* Tukey Kramer HSD (*Honestly Significant Difference*), cuando fue requerido.

Para todos los casos, se realizó la corrección de Greenhouse-Geisser cuando fue pertinente.

6.8.1.3. Ventanas de medición para los PREs

Las ventanas de medición para los PREs fueron diferentes en función de la fase de procesamiento. Como variable dependiente se comparó la amplitud media (μ V). Las

ventanas de medición se centraron para cada uno de los componentes observados (*e.g.* N2, P3) a partir del gran promedio entre sujetos y condiciones experimentales (Horváth & Winkler, 2010; Saliassi, Geerligs, Lorist, & Maurits, 2013; Schabinger et al., 2018). La longitud de las ventanas fue de ± 20 o ± 10 ms centradas en el pico de cada componente. Teniendo como resultado ventanas de medición de 40 o 20 ms con la finalidad de prevenir el solapamiento de las ventanas de medición para algunos componentes. La definición de ventanas para cada fase de procesamiento se explica a continuación:

- **Codificación.** Debido a las diferencias visualmente observadas entre regiones, la amplitud media se analizó cada una de las regiones de interés de forma independiente. Para las regiones frontal y central, se observaron los componentes N2 y P3, se midieron con una ventana de 40 ms de longitud centrada en el pico de cada componente. Para la región parietal y occipital, se observaron los componentes N1, P2, N2 y P3, estos fueron medidos con una ventana de ancho 20 ms para prevenir solapamiento de las mediciones. Para cada ventana de medición se realizó la prueba *t-student* para muestras relacionadas. Se consideraron significativos los resultados con $p < 0.05$.
- **Periodo de Retraso.** Para el periodo de retraso se observaron los componentes N2 y P3 para todas las regiones, para ambos la ventana de medición de la amplitud media fue de 40 ms. Adicionalmente, visualmente se observó una onda lenta con inicio ~ 500 ms, tal como se ha observado en estudios previos (García-Larrea & Cézanne-Bert, 1998; Geffen et al., 1997; D. Liu et al., 2010; Monfort & Pouthas, 2003). Por lo que se decidió evaluar la amplitud media de ésta desde 500 ms y hasta el final del evento (*i.e.* 500-2500 ms). Dada la homogeneidad entre regiones el factor Región, también se incluyó en el análisis estadístico. Para cada ventana de medición se realizaron ANOVAs para medidas repetidas con un diseño factorial 2x4. Uno de los factores fue tarea (Mt y Mp) y el otro

factor región (frontal, central, parietal y occipital). Se consideraron significativos los resultados con $p < 0.05$ y se utilizó la prueba *post hoc* Tukey-Kramer HSD, cuando fue requerida.

- **Recuperación.** Para esta fase se observó el potencial P3. Sin embargo, durante la inspección visual se observó que el potencial P3 podría no estar difiriendo en la amplitud sino en latencia de aparición, esto es, se observó recorrida la latencia para las diferentes condiciones, por lo que los análisis de amplitud podrían sesgarse. Dado lo anterior, se decidió realizar el análisis de latencia (en ms) bajo el método de medición del 25% área fraccional¹¹ entre la ventana de 300-700 ms (tal como ha sido observado en otros estudios) (Ergen et al., 2012; Friedman & Johnson, 2000; Saliasi et al., 2013; Wilding, 2000). Para probar diferencias estadísticas se realizó un ANOVA de tres factores con un diseño factorial 2x2x3. Los factores para medidas repetidas fueron tarea (Mt y Mp), tipo de ensayo (Tgt y NTgt) y región (frontal, central, parietal y occipital). Se consideraron significativos los resultados con $p < 0.05$ y se utilizó la prueba *post hoc* Tukey-Kramer HSD cuando fue requerida.

Para todos los casos, se realizó la corrección de Greenhouse-Geisser cuando fue pertinente.

6.8.2. Eficiencia conductual en el Mt y la Mp de información en función del genotipo rs2180619.

¹¹**Latencia del área fraccional.** Esta aproximación involucra el cálculo del área bajo la curva en una ventana definida, y calcula una fracción de ésta, por ejemplo, el 50% del área. El cálculo de la latencia implica en qué punto del tiempo cae este 50% del área. Una ventaja de esta medida es que es menos sensible al ruido, a los que sí es sensible, por ejemplo, calcular la latencia del pico máximo de un componente. Mientras el 50% del área se usa para estimar la mitad del componente, puede considerarse el 15 o 25% para estimar el inicio del componente, o el 85% para el término de un componente (Luck, 2014; ERPLab Documentation, 2016. Recuperado de <https://github.com/lucklab/erplab/wiki/ERP-Measurement-Tool>)

Para los análisis conductuales y su asociación en función del genotipo del rs2180619, se hicieron los siguientes análisis:

Se realizó el cálculo del equilibrio de Hardy-Weinberg¹² a través de un análisis de χ^2 y determinar si las frecuencias alélicas se distribuyen conforme a lo esperado en la muestra.

Para la descripción de las características demográficas de la muestra en función del genotipo del rs2180619: se hizo una prueba χ^2 para analizar la frecuencia de hombres y mujeres y para analizar la clasificación del puntaje obtenido en las Matrices Progresivas de Raven. Se hicieron análisis de varianza (ANOVA) de una vía para las variables: edad, escolaridad en años, índice de masa corporal y horas dormidas previo a la sesión experimental. Se utilizó el análisis de Kruskal-Wallis para las variables: puntaje del Inventario de Edimburgo, puntaje de la Escala de Somnolencia Diurna de Epworth, y para el puntaje de los Inventarios de Depresión y Ansiedad de Beck. Se consideraron significativos los resultados con una $p < 0.05$.

Para los análisis conductuales se tomaron como medidas dependientes: El %RC y los TR en ms. Tal como fue descrito previamente, para los análisis entre Mt y Mp, también se incluyó el factor tipo de ensayo (ensayos Tgt vs. Ntgt) para ambas medidas conductuales. Dado lo anterior, se realizaron ANOVAs mixtos para ambas medidas dependientes con un diseño factorial 3x2x2, como factor entre grupos el genotipo rs2180619 (AA, AG, GG), factores de medidas repetidas la tarea (Mt, Mp) y el tipo de ensayo (Tgt, Ntgt). Se consideraron significativos los resultados con una $p < 0.05$. Se utilizó la prueba la prueba

¹² El cálculo de Hardy Weinberg es un principio que establece que las variaciones genéticas no han sufrido perturbaciones de generación en generación en una población. Diferentes fuentes pueden modificar el equilibrio en las frecuencias alélicas, por ejemplo, la introducción de nuevos alelos a la población, apareamiento no aleatorio, mutaciones, o bien la deriva genética que ocurre cuando la frecuencia de uno de los alelos aumenta en comparación con la del otro, lo cual ocurre con mayor frecuencia en poblaciones muy pequeñas. (Nature Scitable, 2014. Recuperado de: <https://www.nature.com/scitable/definition/hardy-weinberg-equilibrium-122>).

Tukey-Kramer HSD para n desiguales cuando fue requerida y se realizó la corrección de Greenhouse-Geisser cuando fue pertinente.

6.8.3. Diferencias electrofisiológicas durante la recuperación entre los genotipos del rs2180619 durante el Mt y la Mp de información.

Dados los criterios de eliminación descritos con detalle previamente (ver sección 6.1. Participantes), para el análisis conductual y de los PREs durante la fase de recuperación se analizó una submuestra de 56 sujetos (17 hombres y 39 mujeres). Se analizó la latencia (utilizando el método del área fraccional al 25%) del componente P3 para la fase de recuperación (tal como se describió previamente sección 6.8.1.3.), como variable dependiente. Para el análisis estadístico se utilizó un ANOVA mixto con un diseño factorial 3x2x2x4, con los factores genotipo rs2180619 (AA, AG, GG), tarea (Mt, Mp), tipo de ensayo (Tgt, Ntgt) y región (frontal, central, parietal y occipital).

7. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados organizados en tres principales secciones, a fin de responder a los objetivos específicos.

1. Resultados conductuales y de los PREs entre los procesos Mt y Mp (objetivo 1,2).
2. Resultados conductuales de las tareas de Mt y Mp en función del genotipo del rs2180619 (objetivo 3).
3. Resultados del análisis de PREs durante la recuperación entre los genotipos del rs2180619 durante el Mt y la Mp de información (objetivo 4).

7.1. Sección 1: Resultados conductuales y electrofisiológicos en el Mt y la Mp

7.1.1. Datos demográficos de la muestra

Para responder al primer objetivo de esta investigación, esto es, la comparación de los procesos Mt y Mp, tanto conductual como en los PREs a lo largo de las diferentes fases de procesamiento: codificación, periodo de retraso y recuperación, se analizó una submuestra de 38 sujetos, cuyas características se presentan a continuación.

Tabla 7.1. Características demográficas de la muestra (n=38)¹³

n	38
Hombres/Mujeres (#)	11/27
Edad (años)‡	23.16±2.70
Escolaridad (años) ‡	15.65±1.56
Inventario de Edimburgo ●	91 (42.8-100)
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²) ‡	24.47±3.68
Inventario de Depresión de Beck●	5(0-21)
Inventario de Ansiedad de Beck●	4(0-20)
Horas de sueño antes de la sesión experimental ‡	7.3±1.31
Escala de Somnolencia diurna de Epworth●	4.9(0-13)

● Mediana (Min-Max)

‡ Media±DE

7.1.2. Eficiencia conductual

Para el análisis del %RC, se obtuvieron diferencias significativas en función de la tarea (Mt vs. Mp; $F_{(1,37)} = 45.30$, $p < 0.0001$, $\eta_p^2 = 0.55$, $\epsilon = 1.00$) el Mt tuvo un mayor %RC en comparación con la Mp (ver Figura 7.1.). No se observaron diferencias para el factor Tipo de ensayo ($p = 0.45$) ni para la interacción tarea x tipo de ensayo ($p = 0.38$).

¹³ En el Anexo 12.1 se muestran los análisis en los que fueron probadas diferencias en las características demográficas de la muestra y eficiencia conductual en función del sexo de los participantes. Dado que no se obtuvieron resultados significativos en función del sexo, en los análisis posteriores la muestra no fue agrupada en función de esta variable.

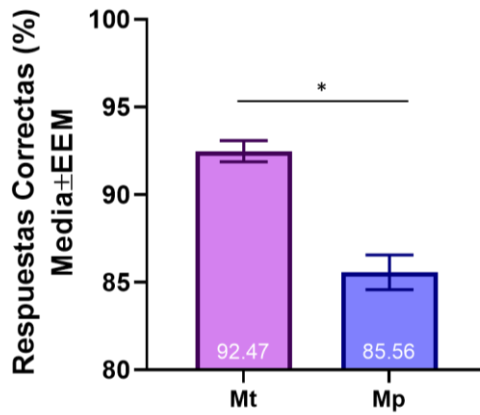


Figura 7.1. Porcentaje de respuestas correctas (%RC) para el mantenimiento (Mt) y la manipulación (Mp) de información (Media±EEM). Se observa en violeta la condición de Mt y en azul la condición de Mp de información. * $p < 0.0001$.

Para los TR, se observó un efecto significativo de la tarea ($F_{(1,37)} = 42.12$, $p < 0.0001$, $\eta_p^2 = 0.53$, $\varepsilon = 1.00$): en el Mt hubo menores TR en comparación con la Mp (ver Figura 7.2.A.). Además, se observaron diferencias significativas en función del tipo de ensayo ($F_{(1,37)} = 128.53$, $p < 0.0001$, $\eta_p^2 = 0.78$, $\varepsilon = 1.00$; ver Figura 7.2.B.) los ensayos Tgt tuvieron menores TR (685.65 ± 19.41 ms) en comparación con los ensayos Ntgt (772.39 ± 21.36 ms). Finalmente, se observó una interacción significativa tarea x tipo de ensayo ($F_{(1,37)} = 8.0$, $p = 0.008$, $\eta_p^2 = 0.18$, $\varepsilon = 1.00$; ver Figura 7.3.). El análisis *post-hoc* mostró las diferencias que se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 7.2. Diferencias observadas por el análisis *post-hoc* de la interacción Tarea x Tipo de ensayo para los RT (Media±EEM)

Mt-Tgt (653.55 ± 18.60 ms) < Mt-Ntgt (728.90 ± 20.42 ms)
Mp-Tgt (717.76 ± 21.92 ms) < Mp-Ntgt (815.89 ± 23.97 ms)
Mt-Tgt (653.55 ± 18.60 ms) < Mp-Tgt (717.76 ± 21.92 ms)
Mt-Ntgt (728.90 ± 20.42 ms) < Mp-Ntgt (815.89 ± 23.97 ms)
Mt-Ntgt (728.90 ± 20.42 ms) = Mp-Tgt (717.76 ± 21.92 ms)

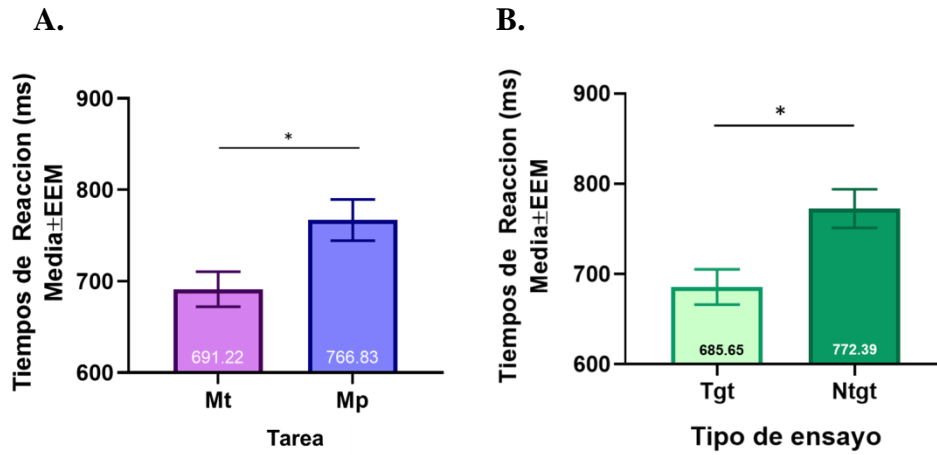


Figura 7.2. Tiempos de reacción (ms) en función de la tarea (A) y el tipo de ensayo (B). **A.** Tiempos de reacción (ms) en función de la tarea Mt y Mp (Media±EEM). Se observa en morado la condición de Mt y en azul la condición de Mp de información. **B.** Tiempos de reacción (ms) en función del tipo de ensayo Tgt y Ntgt (Media±EEM). En verde claro se muestra a los ensayos Tgt, mientras que en verde oscuro a los Ntgt. * $p < 0.0001$.

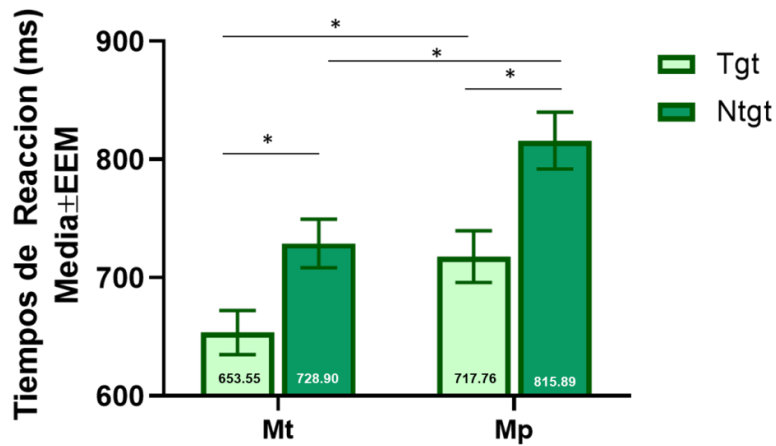


Figura 7.3. Tiempos de reacción (ms) para los ensayos target (Tgt) y non-target (Ntgt), en función de la tarea Mt y Mp (Media±EEM). En el eje de las abscisas se indica los resultados en función de la tarea Mt y Mp, para cada uno se observa una barra verde claro que representa a los ensayos Tgt y las barras verdes oscuras representan a los ensayos Ntgt (* $p = 0.008$).

7.1.3 Diferencias electrofisiológicas entre Mt y Mp

La Figura 7.4, muestra los PREs para cada una de las fases de procesamiento: codificación, periodo de retraso y recuperación.

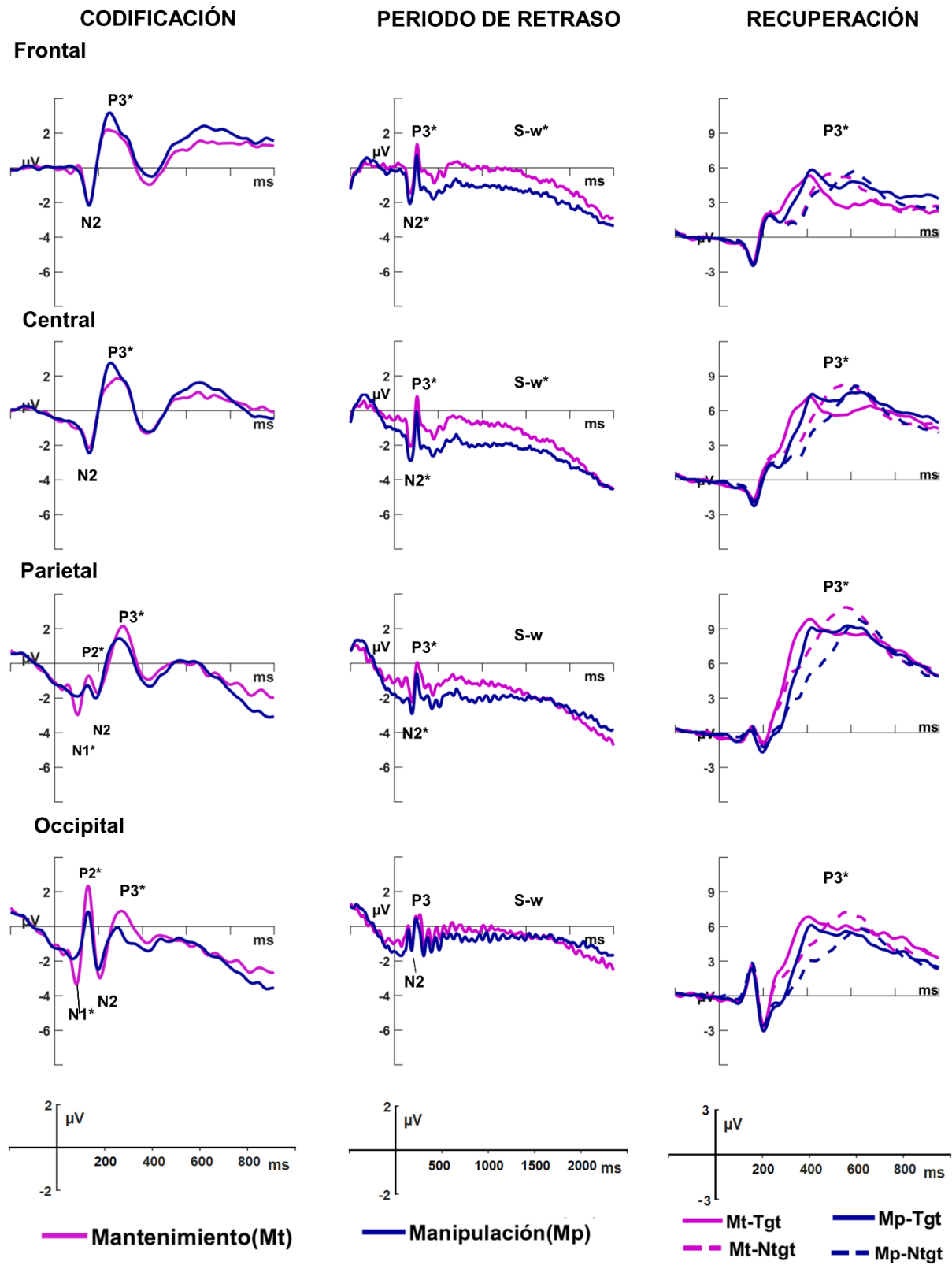


Figura 7.4. Gran promedio ($n=38$) de los PREs para las diferentes fases de procesamiento en las diferentes regiones. En la primera columna se observa los PREs para la codificación, en la segunda el periodo de retraso y la tercera la recuperación de información. En violeta se muestran los PREs para el Mt, y en azul para la Mp. Para la recuperación, las líneas continuas representan a los ensayos Tgt, y las discontinuas los ensayos Ntgt. Debajo de cada evento, se observa la escala de tiempo y amplitud (μV) correspondiente. Se indican los componentes N2, P3 y la onda lenta (S-w). $*p<0.05$.

7.1.3.1. Codificación

La Figura 7.4, muestra el gran promedio ($n=38$) de los PREs observados para la tarea de Mt y Mp en las diferentes regiones (frontal, central, parietal, occipital) para la fase de codificación. En la tabla 7.3, se muestran los resultados estadísticos para cada componente.

Tabla 7.3. CODIFICACIÓN. Resultados estadísticos de la comparación de la amplitud media (μV) de los PREs en función de la tarea Mt y Mp para cada componente y región. En color azul y negrillas se marcan los resultados significativos.

Región	Componente	$t_{(37)}$	p	d Cohen
Frontal	N2	0.31	0.76	0.05
	P3	-2.79	0.008	-0.45
Central	N2	1.05	0.30	0.17
	P3	-3.16	0.003	-0.51
Parietal	N1	-4.04	0.0003	-0.65
	P2	2.18	0.036	0.35
	N2	1.11	0.28	0.18
	P3	2.46	0.019	0.40
Occipital	N1	-4.59	0.00005	-0.74
	P2	4.71	0.00003	0.76
	N2	-1.90	0.07	-0.31
	P3	3.17	0.003	0.51

No se observaron diferencias para el componente N2 en alguna de las regiones ($p < 0.05$).

Para el componente N1, observado en las regiones parietal y occipital, se observó que este componente tuvo una mayor amplitud negativa para la condición de Mt en comparación con la Mp (Media \pm DE; P: Mt=-2.87 \pm 1.28 vs. Mp=-1.88 \pm 1.28, $p < 0.001$; O: Mt=-3.21 \pm 1.92 vs. Mp=-1.73 \pm 1.32, $p < 0.001$).

Para el componente P2, se observaron diferencias significativas en las regiones parietal ($p = 0.036$) y occipital ($p < 0.001$) entre Mt y Mp. Éste tuvo mayor amplitud positiva

para la condición de Mt vs. Mp (Media±DE; P: Mt=-0.79±2.12 vs. Mp=-1.33±2.09; O: Mt=2.14±2.83 vs. Mp=0.71±2.67).

Para el componente P3, se observaron diferencias en la región frontal ($p=0.008$), central ($p=0.003$), parietal ($p=0.019$) y occipital ($p=0.003$) entre el Mt vs. Mp. En regiones frontal y central tuvo mayor amplitud positiva la condición de Mp, en comparación con el Mt (Media±DE; F: Mt=2.16±2.06 vs. Mp=3.04±2.41; C: Mt=1.68±2.38 vs. Mp=2.63±2.55); mientras que, en la región parietal y occipital tuvo mayor amplitud la condición Mp en comparación de Mt (Media±DE; P: Mt=2.10±2.66 vs. Mp=1.37±2.33; O: Mt=0.82±2.54 vs. Mp=-0.12±2.34).

7.1.3.2. Periodo de retraso

En la segunda columna de la Figura 7.4., se muestra el gran promedio ($n=38$) de los PREs observados para la tarea de Mt y Mp durante el periodo de retraso. En la Tabla 7.4., se muestran los datos estadísticos para cada componente.

Tabla 7.4. PERIODO DE RETRASO. Resultados estadísticos de la comparación de la amplitud media (μV) de los PREs en función de la tarea Mt y Mp para cada componente y región (frontal, central, parietal y occipital). En color azul y negrillas se señalan los resultados significativos.

Componente	Factor	F	<i>p</i>	η_p^2	ε	Tukey HSD
N2	T	F_(1,37)= 8.01	0.007	0.18	1.00	Mt<Mp *
	R	F_(1.27,46.81)=9.66	0.002	0.21	0.42	O<(C=P)*
	TxR	F_(2.08,76.96)=3.67	0.029	0.09	0.69	F: Mt < Mp* C: Mt < Mp* P: Mt < Mp*
P3	T	F_(1,37)=10.25	0.003	0.22	1.00	Mt>Mp
	R	F_(1.31,48.57)=5.89	0.012	0.14	0.44	P<(F=O)
	TxR	F_(1.84, 67.95)=4.07	0.024	0.10	0.61	F: Mt > Mp C: Mt > Mp P: Mt > Mp
Onda Lenta	T	F _(1,37) =3.57	0.07	0.09	1.00	
	R	F_(1.37,50.57)=11.10	0.001	0.23	0.46	(F=O)<(C=P)*
	TxR	F_(1.74,64.25)=6.68	0.004	0.15	0.58	F: Mt < Mp* C: Mt < Mp*

*Componente más negativo

T: Tarea, R: Región; TxR: Tarea x Región; F: Frontal; C: Central; P: Parietal; O: Occipital; Mt: Mantenimiento, Mp: Manipulación.

Los análisis para el componente N2 mostraron un efecto principal de tarea ($p=0.007$), se observa mayor amplitud negativa para la condición de Mp (Media \pm EEM; $-2.16\pm 0.23 \mu V$) en comparación con la condición de Mt ($-1.60\pm 0.24 \mu V$).

Además, se observó un efecto principal de región ($p=0.002$). Debido a que el objetivo principal de esta investigación es la comparación de los procesos Mt y Mp, y con la finalidad de facilitar la lectura de los resultados, la descripción del efecto principal de región (*i.e.* Medias \pm EEM) se reporta en el Anexo 12.1.1.1, aquí se reporta sólo las interacciones de los otros factores con región.

Finalmente, la interacción tarea x región fue significativa, se observó que en la región frontal, central y parietal el componente N2 tuvo menor amplitud negativa para el Mt en

comparación con la Mp (Media±EEM; F: Mt=-1.39±0.31 < Mp=-1.97±0.30 μV; C: Mt=-2.02±0.30 < Mp=-2.84±0.29 μV; P: Mt=-2.07±0.28 < Mp=-2.74±0.29 μV).

Para el componente P3 se observó un efecto significativo de tarea ($p=0.003$), el Mt tuvo mayor amplitud en comparación con la Mp (Mt=0.47±0.25 > Mp= -0.16±0.25 μV). También se observó un efecto significativo de región ($p=0.012$, ver Anexo 12.1.1.1.). Finalmente, la interacción tarea x región resultó significativa ($p=0.024$), en la región frontal, central y parietal el componente P3 fue más positivo para el Mt en comparación con el Mp (Media±EEM; F: Mt=1.06±0.36 < Mp=0.37±0.33 μV; C: Mt=0.51±0.32 < Mp=-0.45±0.32 μV; P: Mt=-0.13±0.30 < Mp=-0.84±0.29 μV).

Para los análisis de la Onda Lenta el efecto principal de tarea no resultó significativo ($p=0.07$); mientras que, el efecto principal de región sí se observó ($p=0.001$, ver Anexo 12.1.1.1.). Adicionalmente, la interacción tarea x región resultó significativa ($p=0.004$); se observó que en la región frontal y central la Onda Lenta fue más negativa en la Mp en comparación con el Mt (Media±EEM; F: Mt=-0.78±0.46 < Mp=-1.68±0.38 μV; C: Mt=-1.76±0.33 < Mp=-2.58±0.32 μV).

7.1.3.3. Recuperación

Para la recuperación se analizó latencia del área fraccional al 25% entre la ventana del 300-700 ms con la finalidad de analizar el inicio del componente P3. En la tercera columna de la Figura 7.4 se observa los PREs de esta fase de procesamiento, la Tabla 7.5 muestra los resultados de los análisis estadísticos.

Tabla 7.5. RECUPERACIÓN. Resultados estadísticos de la comparación de la latencia del área fraccional al 25% (ms) de componente P3, en función de la tarea (Mt y Mp), el tipo de ensayo (Tgt, Ntgt) y la región (frontal, central, parietal y occipital). En azul y negrillas se señalan los resultados significativos.

Componente	Factor	F	p	η^2	ϵ	Tukey HSD*
	T	$F_{(1,37)} = 20.88$	<0.001	0.36	1.00	Mt<Mp
	TE	$F_{(1,37)} = 67.51$	<0.001	0.65	1.00	Tgt < Ntgt
	R	$F_{(1,23,45,52)} = 1.28$	0.27	0.03	0.41	
	TxTE	$F_{(1,37)} = 0.85$	0.36	0.02	1.00	
	TxR	$F_{(1,37,50,77)} = 0.35$	0.62	0.01	0.46	
	TExR	$F_{(1,43,54,27)} = 4.12$	0.034	0.10	0.48	F, C, P, O: Tgt < Ntgt
	TxTExR	$F_{(1,46,54,18)} = 5.47$	0.013	0.13	0.49	1. Mt-Tgt: F<(C=P=O) 2. Mp-Tgt: F<(C=P=O)
P3						3. F, C, P & O: Mt-Tgt<Mt-Ntgt Mp-Tgt<Mp-Ntgt
						4. F: Mt-Tgt<Mp-Tgt<Mt-Ntgt=Mp-Ntgt C: Mt-Tgt<Mp-Tgt<Mt-Ntgt = Mp-Ntgt P: Mt-Tgt<Mt-Ntgt=Mp-Tgt<Mp-Ntgt O: Mt-Tgt<Mp-Tgt<Mt-Ntgt<Mp-Ntgt

***Latencia más tardía.**

T: Tarea, TE: Tipo de Ensayo, R: Región. F: Frontal; C: Central; P: Parietal; O: Occipital; Mt: Mantenimiento, Mp: Manipulación; Tgt: Target, Ntgt: Non-Target.

Para esta fase se observó un efecto principal de tarea ($p < 0.001$), el componente P3 para la condición de Mt (426.54 ± 3.18 ms) apareció antes que para la condición de Mp (449.86 ± 5.76 ms). Adicionalmente, se observó un efecto principal por tipo de ensayo ($p < 0.001$), el componente P3 apareció antes para los ensayos Tgt (414.43 ± 2.43 ms) que para los Ntgt (461.97 ± 6.41 ms). Adicionalmente, se obtuvo una interacción significativa entre tipo de ensayo y región ($p = 0.034$), se observó que en todas las regiones (frontal, central, parietal y occipital) P3 tuvo una menor latencia para los ensayos Tgt en comparación con los ensayos Ntgt (ver 11.1.1.2.)

Por otro lado, se observó la interacción significativa tarea x tipo de ensayo x región ($p = 0.013$); para esta interacción se observó que los ensayos Mt-Tgt tuvieron una menor

latencia en la región frontal (F: Mt-Tgt=397.29±5.60 ms) en comparación con la región central, parietal y occipital (C: Mt-Tgt=402.14±4.32 ms; P: Mt-Tgt=406.54±2.68 ms; O: Mt-Tgt=408.78±3.45 ms); lo mismo ocurrió para los ensayos Mp-Tgt, estos tuvieron menor latencia en la región frontal (F: Mp-Tgt=418.11±4.77 ms) en comparación con la región central, parietal y occipital (C: Mp-Tgt=430.95±3.98; P: Mp-Tgt=430.92±2.81 ms; O: Mp-Tgt=430.71±4.86 ms). Además, se observó que, tanto para el Mt como para la Mp, en todas las regiones los ensayos Tgt tienen una menor latencia en comparación con los Ntgt (ver Anexo 12.1.1.2.).

Finalmente, se observó para la región frontal y central que los ensayos Mt-Tgt (F=387.29±5.60; C=402.14±4.32 ms) tuvieron menor latencia en comparación con los Mp-Tgt (F=418.11±4.77; C=430.95±3.98 ms), los Mt-Ntgt (F=456.43±9.15 ms; C=455.26±6.08) y los Mp-Ntgt (F=467.02±13.09; C=474.23±9.81); a su vez los Mp-Tgt tuvieron una menor latencia en comparación con los Mt-Ntgt y los Mp-Ntgt, mientras que estos dos últimos no difirieron entre sí. Para la región parietal, nuevamente se observó que los ensayos Mt-Tgt (406.54±2.68 ms) tuvieron una menor latencia en comparación con los ensayos Mt-Ntgt (441.83±2.83 ms), los Mp-Tgt(430.92±2.81 ms) y los Mp-Ntgt (466.49±7.09 ms). Mt-Ntgt y Mp-Tgt no difirieron entre sí; pero ambos comparados con Mp-Ntgt tuvieron una menor latencia. Por último, en la región occipital se observó un efecto escalonado los ensayos Mt-Tgt tuvieron la latencia más baja (408.76±3.45 ms), seguidos de los ensayos Mp-Tgt (430.71±4.86 ms), posteriormente los ensayos Mt-Ntgt (454.05±7.04) y, finalmente, los Mp-Ntgt (480.48±15.18 ms), para esta región todos fueron diferentes entre sí.

El efecto principal por región ($p=0.27$) y las interacciones: tarea x tipo de ensayo ($p=0.36$) y tarea x región ($p=0.62$) no resultaron significativas.

7.2. Sección 2: Resultados conductuales de las tareas de Mt y Mp en función del genotipo del rs2180619.

Este apartado tiene los resultados para responder al objetivo de analizar diferencias conductuales (%RC y TRs) entre los genotipos del rs2180619 en ambos procesos Mt y Mp. Para ello se utilizó la muestra total de 86 sujetos.

7.2.1. Características demográficas de la muestra (n=86)

Para los análisis de asociación genética y conductual se obtuvo una muestra $n=86$ participantes (H=28 y M=58), las frecuencias genotípicas se muestran en la Figura 7.5. Las frecuencias alélicas fueron A=83 y G =89 (A=48.26%, G=51.74%). Se observó que la distribución alélica se encuentra bajo el equilibrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2=3.02$; $p=0.08$). Las características demográficas de la muestra se describen en función del genotipo en la Tabla 7.6.

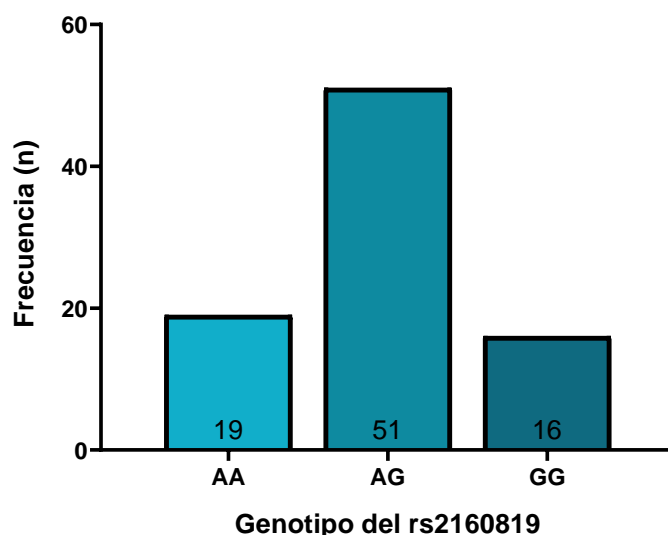


Figura 7.5. Frecuencia genotípica del rs2180619. Se presenta la n de para cada grupo por genotipo.

Tabla 7.6. Características demográficas de la muestra (n=86) en función del genotipo del rs2180619.

	AA	AG	GG	p
Sexo (n)■	7/12	17/34	4/12	0.62
Edad▲	24±0.76	23.70±0.46	22.50±0.63	0.34
Escolaridad (años) ▲	16.28±0.51	15.98±0.28	14.76±0.32	0.05
Índice de Masa Corporal▲	25.04±0.68	24.26±0.51	23.22±1.07	0.34
Horas dormidas previo a la sesión experimental▲	6.89±0.35	7.28±0.18	7.27±0.36	0.57
Inventario de Edimburgo◊	90(54-100)	90.9(42.8-100)	100 (63-100)	0.08
Inventario de depresión de Beck◊	6 (1-21)	4 (0-17)	5 (2-12)	0.25
Inventario de ansiedad de Beck◊	5 (1-20)	3 (0-20)	4.5 (0-19)	0.53
Escala de somnolencia diurna de Epworth◊	5 (0-14)	4 (0-20)	4.92 (0-12)	0.46
Matrices progresivas de Raven (n por rango)■				0.29
	Por arriba del promedio	9	16	9
	Promedio	10	33	6
	Por debajo del promedio	0	2	1

■n (Análisis χ^2)
 ▲Medias±EEM (ANOVA de una vía)
 ◊ Mediana y Rango (Kruskal-Wallis)

7.2.2. Eficiencia conductual en el mantenimiento y la manipulación de información en función del genotipo del rs2180619.¹⁴

7.2.2.1. Porcentaje de respuestas correctas

Para el análisis de %RC no se observaron diferencias en función del genotipo del rs2180619 ($p=0.37$; ver Figura 7.6.A). Sí se observó el efecto de la tarea ($F_{(1,83)}=79.34$, $p<0.0001$, $\eta_p^2=0.49$), el Mt tuvo un mayor %RC en comparación con la Mp (ver Anexo 12.1.2.1). Adicionalmente, se observaron diferencias en función del tipo de ensayo ($F_{(1,83)}=5.8$, $p=0.02$, $\eta_p^2=0.07$) los ensayos Tgt (89.42 ± 0.65) tuvieron mayor %RC en comparación con los ensayos Ntgt (87.37 ± 0.80 ; ver Figura 7.6.B.). No se observó alguna

¹⁴ Con la finalidad de facilitar la lectura del presente trabajo, algunos de los efectos que resultaron significativos y que, adicionalmente, replican efectos ya descritos en la sección 7.1. dentro del texto se referencian al Anexo 12. Sólo se muestran ampliamente aquellos efectos significativos del factor genotipo o su interacción con otro factor.

interacción significativa entre genotipo x tarea ($p=0.22$), genotipo x tipo de ensayo ($p=0.30$; ver Figura 7.6.C.), tarea x tipo de ensayo ($p=0.17$) o genotipo x tarea x tipo de ensayo ($p=0.20$, ver Figura 7.6.D.).

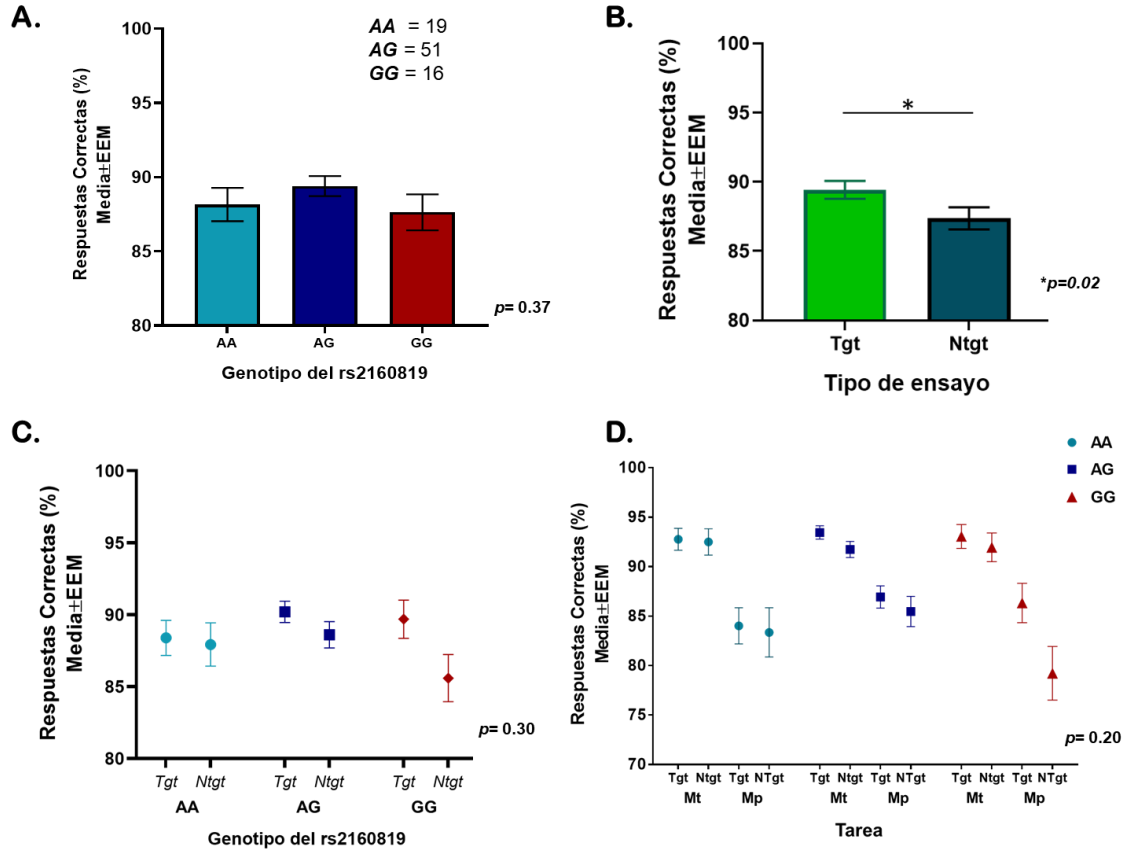


Figura 7.6. Media (\pm EEM) del porcentaje de respuestas correctas (%RC); $n=86$. **A. %RC en función del genotipo rs2180619.** En verde agua se observan los participantes con AA, en azul marino los participantes con genotipo AG, y en rojo los participantes GG. No se observaron diferencias significativas entre los genotipos ($p=0.37$). **B. %RC en función del tipo de ensayo *target* (Tgt) y *non-target* (Ntgt).** En verde claro se muestra a los ensayos Tgt, mientras que, en verde oscuro a los Ntgt. Se observa un mayor porcentaje para los ensayos Tgt vs. Ntgt ($p=0.02$). **C. %RC en función del genotipo del rs2180610 (AA, AG, GG) y el tipo de ensayo (Tgt, Ntgt).** Los puntos verde agua representan a los participantes AA, los cuadrados azul marino a los AG, y los rombos rojos a los GG. No se observa interacción significativas, ($p=0.30$). **D. %RC en función del genotipo del rs2180610 (AA, AG, GG), la tarea (Mt, Mp) y el tipo de ensayo (Tgt, Ntgt).** Los puntos verde agua representan a los participantes AA, los cuadrados azul marino a los AG, y los rombos rojos a los GG. No se observaron interacciones significativas, ($p=0.20$).

7.2.2.2. Tiempos de Reacción

Para los análisis de los TRs no se observaron diferencias en función del genotipo del rs2180619 ($p=0.36$, ver Figura 7.7.A.). Sin embargo, sí se observaron diferencias en función de la tarea ($F_{(1,83)}=39.21$, $p<0.001$, $\eta_p^2=0.32$). La condición de Mt tuvo menores TR que Mp (ver Anexo 12.1.2.1). Además, se observaron diferencias en función del tipo de ensayo ($F_{(1,83)}=72.00$, $p<0.001$, $\eta_p^2=0.46$), los ensayos Tgt (684.93 ± 16.16 ms) tuvieron menores TR en comparación con los Ntgt (759.62 ± 16.55 ms; ver Figura 7.7.B.).

Por otro lado, se observó una interacción significativa de los factores genotipo x tipo de ensayo ($F_{(1,83)}=4.91$, $p=0.01$, $\eta_p^2=0.11$), los análisis *post hoc* mostraron que los tiempos de reacción para los ensayos Tgt y Ntgt difirieron para los sujetos con genotipo AG (Tgt= 655.96 ± 18.49 vs. Ntgt= 735.83 ± 18.94 ms) y GG (Tgt= 675.51 ± 33.01 vs. Ntgt= 784.89 ± 33.82 ms); en ambos genotipos se observó que los ensayos Tgt tuvieron menores tiempos de reacción en comparación con los Ntgt, mientras que, para los sujetos AA no se observó esta diferencia (Tgt= 723.32 ± 30.29 vs. Ntgt= 758.14 ± 31.03 ms; ver Figura 7.7.C.).

De la misma forma que en los resultados de la sección 7.1.2., se observó una interacción significativa entre tarea x tipo de ensayo ($F_{(1,83)}=13.20$, $p<0.001$, $\eta_p^2=0.14$; ver Anexo 12.1.2.1). Finalmente, las interacciones genotipo x tarea ($p=0.93$) y genotipo x tarea x tipo de ensayo ($p=0.27$; ver Figura 7.7.D.) no resultaron significativas.

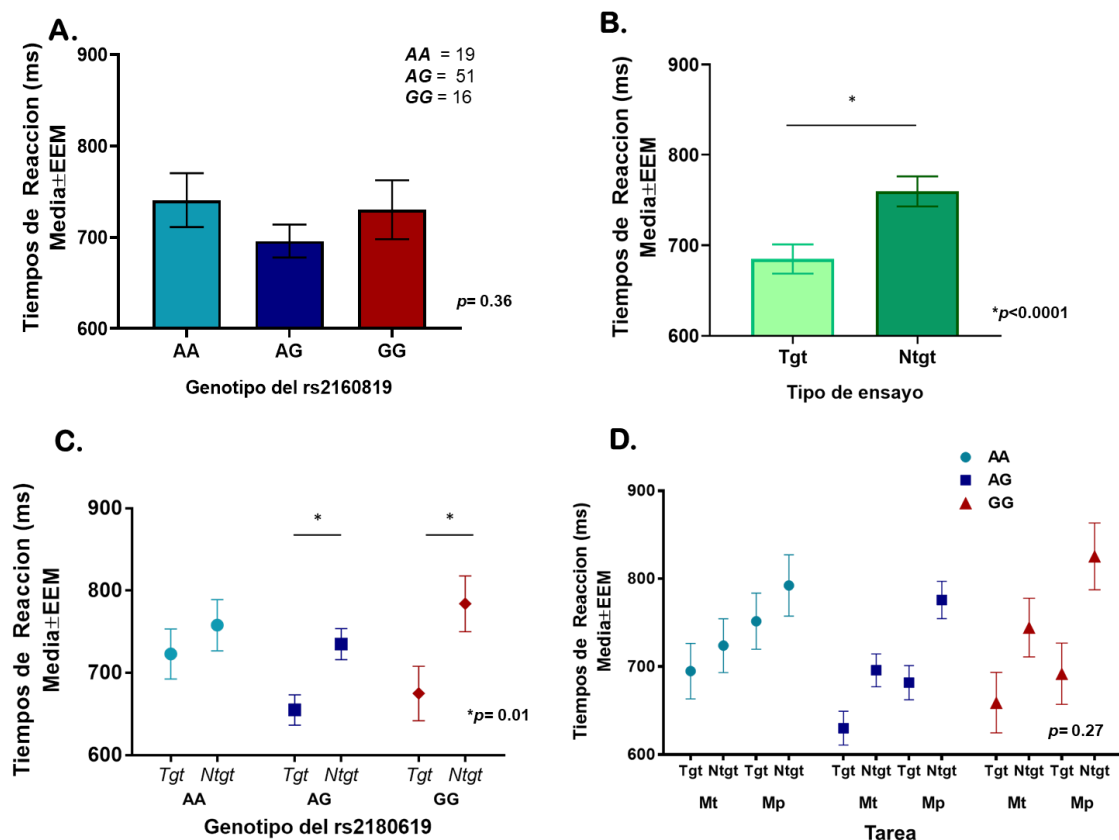


Figura 7.7. Media (\pm EEM) de los tiempos de reacción (TR) en ms; $n=86$). A. TR en función del genotipo rs2160819. En verde agua se observan los participantes con AA, en azul marino los participantes con genotipo AG, y en rojo los participantes GG, no se observaron diferencias significativas ($p=0.36$). B. TR en función del tipo de ensayo *target* (Tgt) y *non-target* (Ntgt). En verde claro se muestran los ensayos Tgt, mientras que en verde oscuro, los Ntgt. Se observa un mayor porcentaje para los ensayos Tgt vs. Ntgt ($p=0.02$). C. TR en función del genotipo del rs2180610 (AA, AG, GG) y el tipo de ensayo (Tgt, Ntgt). Los puntos verde agua representan a los participantes AA, los cuadrados azul marino a los AG, y los rombos rojos a los GG. Se observó que los sujetos AG y GG tuvieron mayores TR para los ensayos Ntgt en comparación de los Tgt, mientras que los AA no tuvieron diferencias ($*p=0.01$). D. TR en función del genotipo del rs2180610 (AA, AG, GG), la tarea (Mt, Mp) y el tipo de ensayo (Tgt, Ntgt). Los puntos verde agua representan a los participantes AA, los cuadrados azul marino a los AG, y los rombos rojos a los GG. No se observan diferencias significativas, ($p=0.27$).

7.2.3. Costo de la Complejidad para los TR. Adicionalmente, se realizó un análisis subsiguiente debido a los resultados obtenidos en los TR para la interacción genotipo x tipo de ensayo. Tomando en cuenta que los ensayos Ntgt resultan más difíciles en comparación con los ensayos Tgt (evidenciado por ambos TR y %RC,) y con la finalidad de analizar con mayor claridad este último resultado entre los genotipos del rs2180619, se calculó el costo

de la complejidad¹⁵ para los tiempos de reacción, independientemente, para cada una de las tareas Mt y Mp (resta de TR: $Ntgt - Tgt$). Como medida dependiente se consideró el costo de la complejidad en ms analizado con un ANOVA mixto con un diseño factorial 3x2. Como factor entre grupos el genotipo (AA, AG, GG) y como factor de medidas repetidas la tarea (Mt, Mp).

Se observaron diferencias en el costo de la complejidad en función del genotipo ($F_{(1,83)}=4.91$, $p=0.01$, $\eta_p^2=0.11$; ver Figura 7.8). El análisis *post hoc* mostró que el costo de la complejidad es mayor para los sujetos con genotipo GG (109.38 ± 17.98 ms) vs. los sujetos AA (34.82 ± 16.50 ms), mientras que los AG no difieren de los AA y GG (79.87 ± 10.07 ms). Adicionalmente, se observaron diferencias en función de la tarea ($F_{(1,83)}=13.20$, $p<0.001$, $\eta_p^2=0.14$), esto es, el costo de la complejidad es mayor para la tarea de Mp (89.35 ± 11.01 ms) en comparación con el Mt (60.02 ± 8.15 ms). No se observaron diferencias significativas en la interacción genotipo x tarea ($p=0.27$).

¹⁵Costo de la complejidad o costo cognitivo se asocia con una disminución de la eficiencia conductual debido al aumento en la demanda cognitiva entre dos tareas o condiciones experimentales que difieren en dificultad (Hunter et al., 2018). Por ejemplo, el tiempo que aumenta entre la condición de menor dificultad, en este caso Tgt, y la condición de mayor dificultad, Ntgt. Se restó el tiempo de reacción para los ensayos Ntgt menos los Tgt, para cada una de las tareas (Mt y Mp).

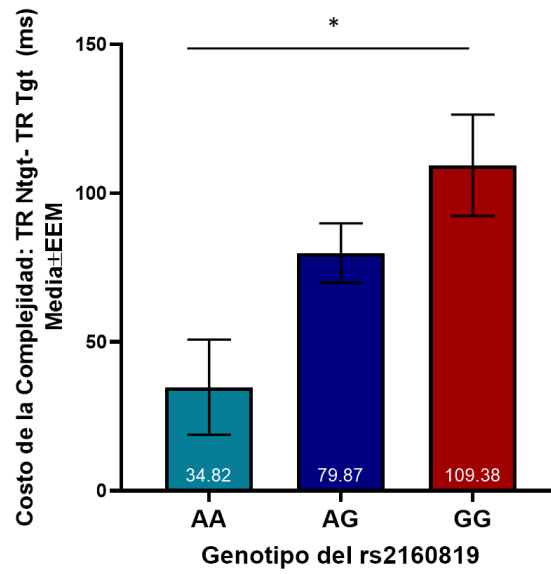


Figura 7.8. Costo de la complejidad para los ensayos Ntgt-Tgt en ms (Media \pm EEM) en función del genotipo del rs2180619. En verde agua se observa que el costo en ms para los sujetos AA es menor en comparación con los sujetos GG, en rojo. $*p=0.01$.

7.3 Sección 3: Resultados del análisis de PREs durante la recuperación entre los genotipos del rs2180619 durante el Mt y la Mp de información.

Dadas las razones descritas en el método (ver 6.1) se decidió evaluar los PREs durante la fase de recuperación ($n=56$). Brevemente, dado que sólo 38 sujetos con señal de los PREs adecuada para el análisis de todas las fases de procesamiento (*i.e.*, codificación, periodo de retraso y recuperación), el dividirlos por genotipo tenía como resultado tamaño de muestra muy pequeño por grupo para el análisis estadístico. Dado que los resultados conductuales por genotipo sugirieron que el efecto entre genotipo ocurre durante la discriminación entre los ensayos Tgt y Ntgt, se decidió analizar los PREs durante la fase de recuperación. Tras la eliminación de los sujetos con más del 40% de señal artefactada únicamente para esta fase se tuvo una submuestra de 56 sujetos (17 hombres y 39 mujeres). La n por grupo fue: AA $n=10$; AG $n=34$; GG $n=12$.

Genotipo del rs2180619

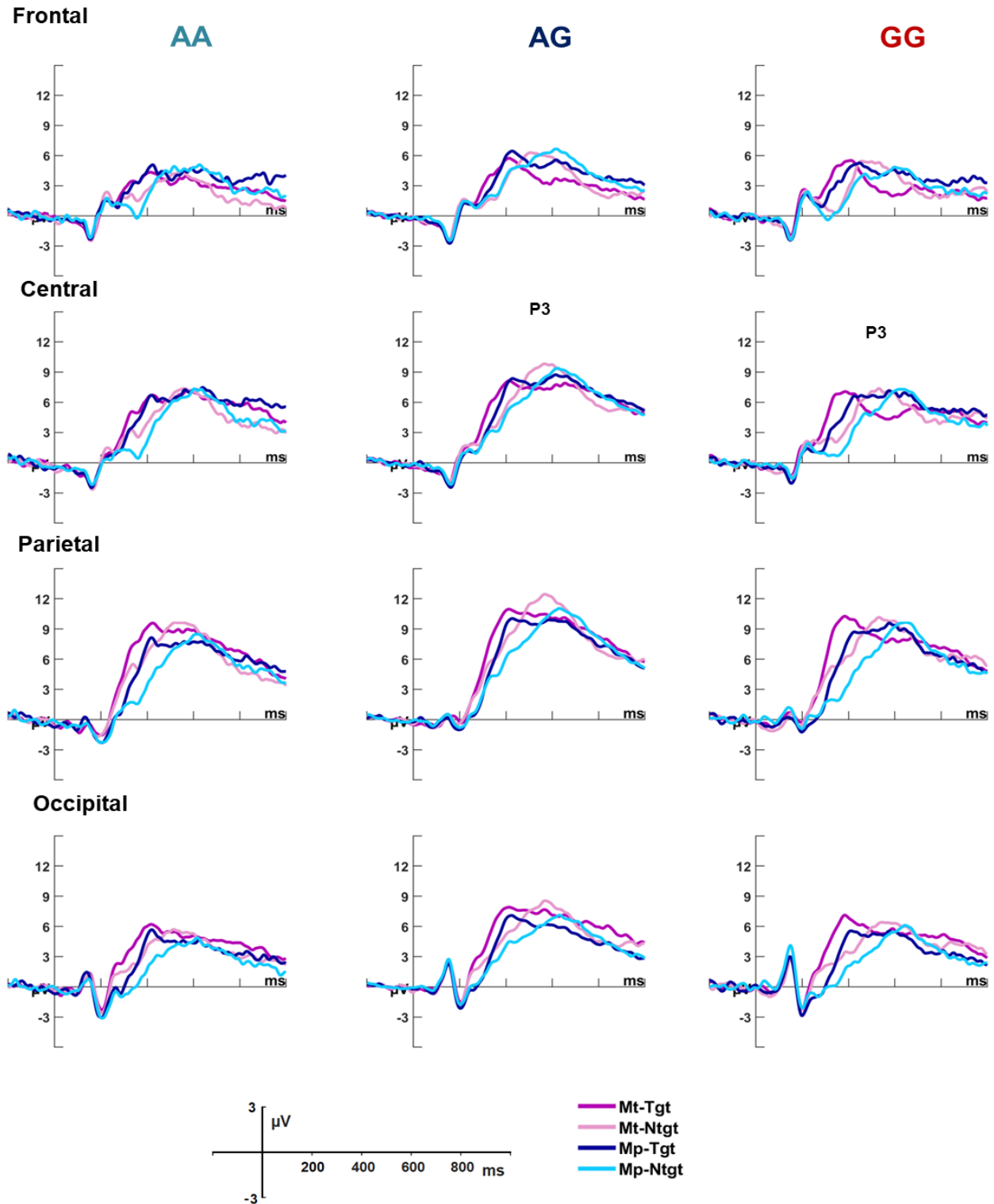


Figura 7.9. Gran promedio (AA $n=10$, AG $n=34$, GG $n=12$) de los PREs en función del genotipo del rs2180619. En las columnas se muestran cada uno de los genotipos, en filas se encuentran las regiones frontal, central, parietal y occipital. En violeta se observan los PREs para la condición mantenimiento-target (Mt-Tgt), en rosa mantenimiento-non-target (Mt-Ntgt), en azul oscuro manipulación-target (Mp-Tgt), y en azul claro manipulación-non-target (Mp-Ntgt).

En la Figura 7.9 se observa el gran promedio de los PREs durante la fase de recuperación para cada uno de los grupos AA, AG y GG. En la tabla 7.7, se describen los resultados del análisis estadístico.

Tabla 7.7. Latencia (ms) del componente P3 durante la Recuperación en función del genotipo. Resultados estadísticos de la comparación de la latencia del área fraccional al 25% (ms) del componente P3, en función del genotipo (AA, AG, GG), la tarea (Mt y Mp), el tipo de ensayo (Tgt, Ntgt) y la región (frontal, central, parietal y occipital).

Componente	Factor	F	p	η_p^2	ϵ	Potencia	Tukey HSD*
P3	G	$F_{(2, 53)}=0.29$	0.75	0.01	-	0.09	
	T	$F_{(1,53)}=35.75$	<0.0001	0.40	1.00	1.00	Mt<Mp
	TE	$F_{(1,53)}=90.75$	<0.0001	0.63	1.00	1.00	Tgt<Ntgt
	R	$F_{(1,21,64,32)}=1.38$	0.25	0.03	0.41	0.23	
	GxT	$F_{(2,53)}=3.90$	0.026	0.13	1.00	0.68	AA: Mt < Mp GG: Mt < Mp
	GxTE	$F_{(2,53)}=2.56$	0.09	0.09	1.00	0.49	
	GxR	$F_{(2,43,64,32)}=0.20$	0.86	0.01	0.40	0.08	
	TxTE	$F_{(1,53)}=0.14$	0.71	0.003	1.00	0.07	
	TxR	$F_{(1,47,77,83)}=0.53$	0.53	0.01	0.49	0.12	
	TExR	$F_{(1,44,76,42)}=5.10$	0.016	0.09	0.48	0.71	En F, C, P, O: Tgt < Ntgt
	GxTxTE	$F_{(2,53)}=3.97$	0.025	0.13	1.00	0.69	Para AA, AG, GG: Mt-Tgt < Mt-Ntgt Mp-Tgt < Mp-Ntgt
	GxTxR	$F_{(2,94,77,83)}=0.55$	0.64	0.02	0.49	0.16	
	GxTExR	$F_{(2,88,76,42)}=0.31$	0.81	0.01	0.48	0.11	
	TxTExR	$F_{(1,63,86,30)}=5.56$	0.009	0.10	0.54	0.79	1. Mt-Tgt: F<(C=P=O) 2. Mp-Tgt: F<(C=P=O) 3. F, C, P & O: Mt-Tgt<Mt-Ntgt Mp-Tgt<Mp-Ntgt 4. F: Mt-Tgt<Mp-Tgt<Mt-Ntgt<Mp-Ntgt C: Mt-Tgt<Mp-Tgt<Mt-Ntgt<Mp-Ntgt P: Mt-Tgt<Mp-Tgt<Mt-Ntgt<Mp-Ntgt O: Mt-Tgt<Mp-Tgt<Mt-Ntgt<Mp-Ntgt
	GxTxTExR	$F_{(3,26,86,30)}=1.28$	0.29	0.05	0.54	0.35	

*Latencia más tardía.

G: Genotipo, T: Tarea, TE: Tipo de Ensayo, R: Región. F: Frontal; C: Central; P: Parietal; O: Occipital; Mt: Mantenimiento, Mp: Manipulación; Tgt: Target, Ntgt: Non-Target; Genotipos rs2180619: AA, AG, GG.

No se observaron diferencias en la latencia de P3 en función del genotipo ($p=0.75$).

De la misma forma que en los resultados de la sección 7.1.3., se observaron diferencias en función de la tarea ($p<0.0001$), los ensayos Mt tuvieron una latencia más corta en comparación con los Mp (ver Anexo 12.1.3.1.); se observó el principal de tipo de ensayo ($p<0.0001$), los ensayos Tgt tuvieron menor latencia que los Ntgt (ver Anexo 12.1.3.1.). El efecto principal del factor región no resultó significativo ($p=0.25$).

La interacción significativa genotipo x tarea ($p=0.026$) resultó significativa. Los análisis *post hoc* mostraron que para los genotipos AA y GG, el componente P3 tuvo una latencia más tardía para la Mp vs. el Mt (AA: $Mt=426.58\pm 7.89 < Mp=455.76\pm 9.37$ ms, GG: $Mt=421.93\pm 7.20 < Mp=458.19\pm 8.55$ ms); mientras que, en los AG no hubo diferencias.

La interacción genotipo x tarea x tipo de ensayo ($p=0.025$) resultó significativa. Sin embargo, el análisis *post hoc* mostró que no hubo diferencias entre genotipos sino entre tipos de ensayo para ambas tareas (ver Anexo 12.1.3.1.). Adicionalmente, las interacciones tipo de ensayo x región ($p=0.016$) y tarea x tipo de ensayo x región resultaron significativas ($p=0.009$; ver Anexo 12.1.3.1.). Finalmente, las interacciones genotipo x tipo de ensayo ($p=0.09$), genotipo x región ($p=0.86$), tarea x tipo de ensayo ($p=0.71$), tarea x región ($p=0.53$), genotipo x tarea x región ($p=0.64$) y genotipo x tipo de ensayo x región ($p=0.81$), no resultaron significativas.

7.3.1. Costo de complejidad para la latencia de P3. Adicionalmente, con la finalidad explorar de forma homóloga la medición de los TR y la latencia, se realizó un análisis subsecuente calculando el costo de la complejidad de la latencia del componente P3 (resta: $Ntgt-Tgt$) para cada una de las tareas Mt y Mp. Se realizó un ANOVA mixto; con un diseño

factorial 3x2. Como factor entre grupos el genotipo (AA, AG, GG), como factor de medidas repetidas la tarea (Mt, Mp) y región (F, C, P y O).

El efecto principal genotipo ($p=0.09$; ver Figura 7.10.) y el de tarea ($p=0.71$) no resultaron significativos. Por otro lado, el efecto principal de región ($p=0.02$) resultó significativo (ver Anexo 12.1.3.2.).

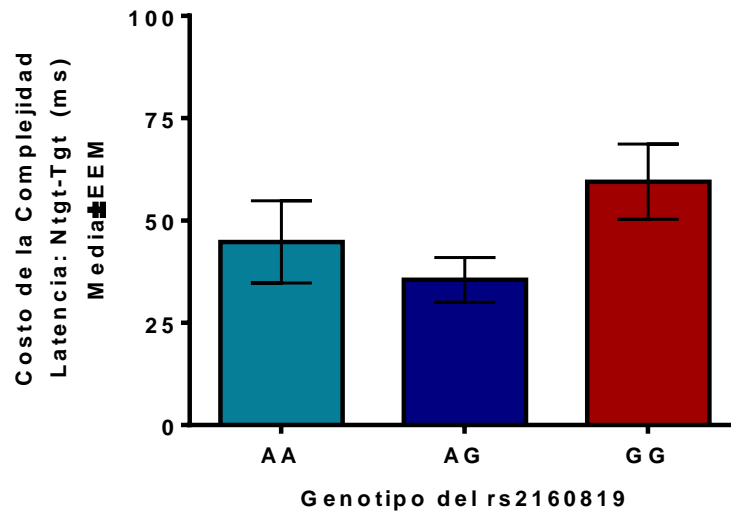


Figura 7.10. Costo de la complejidad en la latencia del componente P3 entre los ensayos Ntgt-Tgt en ms (Media ±EEM) en función del genotipo del rs2180619. En verde agua se observa que el costo en ms para los sujetos AA; en azul, los AG; en rojo, los GG. $p>0.05$.

La interacción genotipo x tarea resultó significativa ($F_{(2,53)}=3.97$, $p=0.02$); sin embargo, los análisis *post-hoc* no mostraron diferencias. Adicionalmente, la interacción tarea x región ($p=0.009$) resultó significativa (ver Anexo 12.1.3.2.). Mientras que, genotipo x región ($p=0.71$) y genotipo x tarea x región ($p=0.27$) no resultaron significativas.

8. DISCUSIÓN

8.1. Sección 1: Resultados conductuales y electrofisiológicos en el Mt y la Mp

Los análisis conductuales mostraron que la condición de Mp de información tuvo mayores TR y menor %RC, tal como ha sido ampliamente reportado (D'Esposito, Postle, Ballard, & Lease, 1999b; Glahn et al., 2002; Liu et al., 2010); lo cual metodológicamente, proporciona confiabilidad a nuestra manipulación experimental para ambas tareas. Adicionalmente, estos resultados sugieren que la Mp de información es un proceso de mayor dificultad en comparación con el Mt, debido a las modificaciones que debe sufrir la información que está siendo mantenida 'en línea' (Curtis & D'Esposito 2003).

Además, para los TR se observó un efecto significativo por tipo de ensayo. Los ensayos Tgt tuvieron mayores TR en comparación, con los ensayos Ntgt. También, se mostró una interacción significativa entre tarea y tipo de ensayo. Se observó un efecto escalonado, donde los ensayos Mt-Tgt tuvieron los menores tiempos de reacción, seguidos de los ensayos Mt-Ntgt y Mp-Tgt (los cuales no difirieron entre sí) y finalmente los ensayos Mp-Ntgt. Estos resultados sugieren que la recuperación de información en la WM se ve afectada no solamente por el estímulo tipo de estímulo (Tgt o Ntgt), sino también por el proceso de la WM del que proviene (Mt o Mp). Previamente, se ha descrito que el reconocimiento de estímulos "viejos" o Tgt podría ocurrir de manera más rápida, que los ensayos Ntgt (Ergen et al., 2012), porque existe una representación 'en línea' o plantilla que es rápidamente identificada y comparada con el estímulo prueba actual (Berggren & Eimer, 2018). En conjunto, es posible sugerir que en este estudio se observa en los TR un efecto de "sumación" del tipo de procesamiento y del tipo de ensayo potencialmente entendida como complejidad. Los ensayos Mt-Tgt son la condición más sencilla de recuperar puesto que son Tgt (coinciden) y provienen del proceso de menor dificultad, el Mt. Después, los ensayos Mt-

Ntgt tienen mayores TR posiblemente porque se ha sumado el factor Ntgt. Por otro lado, lo Mp-Tgt no difirieren de los Mt-Ntgt, potencialmente, porque a pesar de que son ensayos de Mp son Tgt, esto es, pareciera que los ensayos Mt-Ntgt y Mp-Tgt poseen solamente una característica ‘difícil’. Finalmente, los ensayos Mp-Ntgt son los ensayos con mayores TR. Bajo esta hipótesis, es un efecto esperado porque poseen ambas características “difíciles”: por venir de un proceso de Mp y ser ensayos Ntgt, esto es, no coinciden con la representación ‘en-línea’. Estos resultados, se discuten más adelante en conjunto con los análisis de PREs durante la recuperación.

La discusión de los resultados obtenidos en los PREs en las diferentes fases de procesamiento se encuentra dividida en las siguientes secciones por dichas fases: codificación, periodo de retraso y recuperación de información.

8.1.1. Codificación

Durante la codificación se observaron diferencias para el componente N1, en la regiones parietal y occipital. Este componente tuvo mayor amplitud para la condición de Mt en comparación con la Mp. Previamente, se ha observado que la amplitud del componente N1 es mayor cuando se requiere hacer un análisis más profundo de la información visual (Anllo-Vento & Hillyard, 1996), lo cual es congruente con nuestros resultados. Probablemente durante la condición de Mt los sujetos deben atender a las características relevantes del estímulo (*i.e.* color y forma) y hacer un análisis más profundo de los estímulos para retenerlos; mientras que, en la condición de Mp este análisis podría estar ocurriendo con menor atención en los detalles. Adicionalmente, también se ha reportado menor amplitud del componente N1 en regiones posteriores durante tareas de WM con mayor carga (Berggren & Eimer, 2018), lo cual podría explicar por qué en nuestros resultados se observa disminuido durante la condición de mayor dificultad, esto es, durante la Mp (*vs.* Mt).

Por otro lado, en el componente N2 no observamos diferencias entre el Mt y la Mp, en ninguna de las regiones. Previamente se ha descrito que este componente se asocia con mecanismos atencionales donde se requiere la supresión de información irrelevante (Folstein & Van Petten, 2008; Getzmann, Wascher, & Schneider, 2018). En esta tarea no se presentó información irrelevante durante la codificación del estímulo, esto es, el estímulo muestra era igualmente relevante en ambas condiciones, por lo que es congruente que no se presentaran diferencias entre tareas para N2.

Con respecto al componente P2, se observó mayor amplitud para la condición de Mt vs. Mp en las regiones parietal y occipital. Previamente, se ha asociado mayor amplitud de P2 con mayor eficiencia conductual (Finnigan, O'Connell, Cummins, Broughton, & Robertson, 2011); lo cual coincide con nuestros resultados.

Finalmente, para el componente P3 en esta fase de procesamiento se observaron diferencias entre el Mt y la Mp, en todas las regiones. Particularmente, para las regiones fronto-centrales se observó mayor amplitud de P3 para la Mp (vs. Mt); mientras que, para los electrodos parieto-occipitales se observó mayor amplitud para el Mt (vs. Mp). Previamente, se ha reportado aumento de la amplitud de P3 frontal durante la realización de tareas de WM como *n-back* cuando aumenta la dificultad de la tarea (*2-back* vs. *0-back*); mientras que en electrodos parietales disminuye (Wintink, et al., 2001). Estos resultados sugieren que durante la codificación de información en la WM el componente P3 es modulado por la dificultad del proceso, Mt o Mp.

8.1.2. Periodo de retraso

Para esta fase de procesamiento se observó que el componente N2 tuvo una mayor amplitud negativa para la condición de Mp en comparación con el Mt. Mientras que el

componente P3, tuvo una mayor amplitud positiva para la condición de Mt vs. la Mp. Como ya ha sido discutido previamente, la amplitud de P3 es sensible a la dificultad de la tarea (Bailey, Mlynarczyk, & West, 2016). En este caso, tanto N2 como P3 mostraron una menor amplitud positiva (o son más negativos), para la Mp vs. el Mt, lo que podría estar asociado con diferencias en la demanda cognitiva en función del proceso de la WM.

Si bien es cierto que tanto el componente N2 y P3, pueden estar siendo provocados por la presentación del punto de fijación (como estímulo visual), es importante notar que en ambas tareas (Mt vs. Mp) su tamaño y presentación son iguales, por lo que puede sugerirse que las diferencias en la amplitud de estos componentes están siendo moduladas por el proceso que está actualmente ocurriendo 'en-línea'. Lo anterior fue un factor que se cuidó metodológicamente en este estudio en comparación con el estudio de Liu et al. (2010).

Por otro lado, se ha observado que la amplitud de la OL es sensible a la carga en la WM, en condiciones donde debe mantenerse más información es más negativa (Ruchkin, Canoune, Johnson, & Ritter, 1995). En nuestros resultados se obtuvo una OL más negativa para la Mp vs. el Mt, en regiones frontales centrales, por lo que esto podría sugerir que la OL es un marcador de dificultad durante el periodo de retraso. Previamente, también se ha sugerido que mayor amplitud de la OL puede reflejar mayor participación de mecanismos atencionales (Monfort & Pouthas, 2003). Lo que sugiere que la OL observada en nuestra investigación podría relacionarse con los mecanismos atencionales que permiten que la información no decaiga durante el periodo de retraso, ya sea manteniendo el foco atencional sobre la información relevante o bien inhibiendo la entrada de información irrelevante.

8.1.3. Recuperación

Los análisis de latencia mostraron que el componente P3 tuvo una menor latencia para los ensayos Tgt vs. Ntgt (en todas las regiones), lo cual es un efecto que previamente había sido reportado (Ergen et al., 2012). Además, nuestros resultados aportan que la latencia de P3, también puede ser modulada en función del proceso del que proviene la información, Mt vs. Mp. Adicionalmente, se observó que hay un efecto de interacción entre ambos factores: tarea y tipo de ensayo. De manera general, los ensayos Tgt, para Mt y Mp, tuvieron menor latencia en comparación con los Ntgt. Particularmente, se observó un efecto escalonado, que varió ligeramente en función de la región. Para todas las regiones, y de la misma forma que los resultados de TR, se observó que la latencia de P3 para los ensayos Mt-Tgt es la más temprana, en comparación, con todos los demás tipos de ensayo. La siguiente latencia de P3 fue para la condición Mp-Tgt, lo que sugiere que, a pesar de que el proceso de recuperación es más tardío por ser la condición de Mp, la latencia fue menor para los ensayos Tgt que para los Ntgt. Para las regiones frontal, central y occipital, se observó que los ensayos Mp-Tgt aparecieron de manera más temprana en comparación con los Mt-Ntgt. Mientras que, en la región parietal, se observó exactamente el mismo efecto que en los TR, Mp-Tgt y Mt-Ntgt no difirieron entre sí, pero sí difirieron de Mp-Ntgt. Para las regiones frontal y central los ensayos Mt-Ntgt y Mp-Ntgt no difirieron entre sí, pero P3 tuvo la mayor latencia en comparación con los demás ensayos. Para las regiones parietal y occipital la condición Mp-Ntgt, fue la que tuvo mayor latencia de P3.

En conjunto podemos observar que, a pesar de las diferencias entre regiones, la condición con menor latencia es Mt-Tgt y la más tardía Mp-Ntgt. Los ensayos Mt-Ntgt y Mp-Tgt, en algunas regiones difieren entre sí y en otras no. Esto sugiere que, en algunos

casos tuvo mayor impacto sobre la latencia de P3 la condición de Ntgt y en otros casos fue el tipo de proceso (Mt o Mp).

A partir de la eficiencia conductual y los PREs, nuestros resultados permiten sugerir que la recuperación de información en la WM puede modularse por el tipo de procesamiento que sufre la información (Mt o Mp); además del reconocimiento del tipo de ensayo (“viejo” Tgt / “nuevo” Ntgt), éste último es un efecto ampliamente descrito en el estudio de la memoria (Friedman & Johnson, 2000; Tsivilis et al., 2015; Wilding, 2000).

Finalmente, a pesar de que la hipótesis inicial fue que la Mp tendría PREs de mayor amplitud en las diferentes fases de procesamiento, como en el estudio de Liu et al (2010), es posible observar que esto no se cumplió. De acuerdo con nuestros resultados, es posible observar que los cambios en la amplitud dependen, no sólo de la fase de procesamiento, sino también con la región de análisis.

Como respuesta al primer objetivo de la presente investigación, este estudio mostró diferencias conductuales y electrofisiológicas entre el Mt y la Mp de información, y que estas diferencias no se limitaron al periodo de retraso, sino que surgen desde que la información es codificada y hasta que se recupera.

8.2. Sección 2: Resultados conductuales de las tareas de Mt y Mp en función del genotipo del rs2180619

En la muestra de 86 participantes no se observaron diferencias entre los grupos (AA, AG y GG) en ninguna de las variables demográficas.

Por otro lado, para los análisis conductuales no se observaron diferencias en función del genotipo rs2180619; sin embargo, se observaron el efecto de tarea y por el tipo de ensayo (en %RC y TR), tal como se ha discutido ampliamente en la sección anterior.

Para esta muestra, además de replicar los resultados en TR para los ensayos Tgt, también se observó que estos tuvieron mayor %RC, (vs. los Ntgt). Lo cual coincide con lo previamente sugerido, los ensayos Tgt tienen de menor dificultad.

Particularmente, para los TR se observó la interacción genotipo x tipo de ensayo. Así, los participantes con genotipo AG y GG tuvieron mayores TR para los ensayos Ntgt vs. Tgt, mientras que los AA no presentaron este efecto. El análisis subsecuente del costo de la complejidad mostró que para los GG el costo de la complejidad fue estadísticamente mayor en comparación con los AA.

Estudios previos de nuestro grupo habían mostrado (en una tarea principalmente de Mt y otra con alta carga en Mp) que los sujetos con genotipo GG, tuvieron menor eficiencia conductual en las condiciones de mayor dificultad (Ruiz-Contreras et al., 2014; Ruiz-Contreras et al., 2017). Sin embargo, a partir de los trabajos anteriores no era posible discriminar si las diferencias entre genotipos se originaban en el Mt o en la Mp de información. En el presente trabajo se tenía la hipótesis que los participantes GG tendrían menor eficiencia en ambas tareas, pero que esto sería más evidente en la tarea de Mp. Sin embargo, el efecto de “complejidad” que se esperaba observar entre tareas, lo observamos

entre los tipos de ensayo. Los sujetos GG tuvieron un mayor costo en la complejidad en comparación con los AA. La detección del Tgt, como ya ha sido mencionado, parece estar asociado con un mecanismo más rápido porque coincide con la representación que se tiene en la memoria (Berggren & Eimer, 2018; Ergen et al., 2012); en cambio, para los Ntgt hay un efecto de incongruencia entre la representación “en línea” y el estímulo presentado. Estos resultados sugieren que, ante la dificultad que implica esta evaluación/discriminación de los estímulos, los sujetos GG son los más afectados. Congruente con lo observado previamente, es posible que más que un efecto particular en el Mt o en la Mp de información en la WM, las diferencias entre genotipos estén asociadas con la dificultad de la tarea.

Una de las hipótesis que podría explicar estos resultados es que, de la misma forma que otros sistemas neuroquímicos (*e.g.* el dopaminérgico) (Mattay et al., 2003), la activación del sistema endocannabinoide funcione en forma de U invertida. Esto es, al superar determinado umbral de activación (ocasionado por tareas de alta demanda cognitiva), la eficiencia disminuya.

Se ha observado que al aumentar la demanda de la tarea hay un aumento de la activación de diferentes regiones cerebrales (*e.g.* Bossong et al., 2012), conocemos que el CB1 es activado por endocannabinoides en función de la demanda (Di Marzo et al., 1998; Luchicchi & Pistis, 2012). Siguiendo esta idea, si se sintetizan más endocannabinoides en respuesta a una mayor activación del sistema, los sujetos con genotipo GG que, potencialmente expresan mayor cantidad de receptor tendrían una mayor afectación (Barrera Tlapa et al., *en preparación*). El aumento de ligandos y mayor expresión de CB1, implicaría una mayor activación del sistema endocannabinoide resultando, por ejemplo, en una mayor inhibición de otros sistemas de neurotransmisión. En consecuencia, esta mayor inhibición podría asociarse con la disminución en la eficiencia conductual (como los TR) en momentos

de alta demanda cognitiva. En el caso particular de esta investigación, ante la discriminación de estímulos viejos (Tgt) y nuevos (Ntgt) durante la recuperación de información.

El efecto de los endocannabinoides podría no ser directa, como se ha descrito la activación del receptor CB1 por agonistas exógenos como el Δ 9-THC incrementa los niveles de DA y glutamato, mientras que disminuye la liberación de GABA en la PFC (Pistis et al., 2002). Si consideramos estos hallazgos, es posible sugerir que, al aumentar la activación del sistema endocannabinoide por la alta demanda en la tarea, también se generen cambios en la concentración de neurotransmisores como DA. Tal como ha sido referido anteriormente, la DA tiene niveles “óptimos” que al sobrepasarse hacen que eficiencia conductual en la WM disminuya (Mattay et al., 2003). Adicionalmente, se ha propuesto que la inhibición de interneuronas GABAérgicas podría estar inhibiendo la entrada de información irrelevante (Goldman-Rakic, 1995; Riley & Constantinidis, 2016), si el aumento en la activación del sistema endocannabinoide reduce la liberación de GABA (Pistis et al., 2002), es posible que la inhibición de información irrelevante sea más difícil para los ensayos Ntgt, lo cual se ve reflejado en el aumento en los tiempos de reacción en comparación con los ensayos Tgt para los genotipos AG y GG.

Una de las limitaciones de este trabajo es que no se pueden medir las concentraciones de ligando en tiempo real durante la realización de la tarea, por lo que se sugiere que estudios posteriores puedan enfocarse en el estudio simultáneo de las concentraciones de endocannabinoides y la expresión del receptor CB1 para los diferentes genotipos del rs2180619.

Finalmente, en el segundo objetivo de la presente investigación se planteó evaluar las diferencias conductuales en el Mt y la Mp de información en función del genotipo del rs2180619. Nuestros resultados apoyan que el rs2180619 es un polimorfismo que puede

usarse para estudiar diferencias individuales en la WM. En conjunto con estudios previos (Ruiz-Contreras et al., 2014; Ruiz-Contreras et al., 2017) es posible sugerir que el rs2180619 se asocia con cambios en la demanda cognitiva durante la WM, más que con un proceso específico como el Mt y la Mp. Además, esta investigación apoya que el sistema endocannabinoide, de manera natural (*i.e.*, sin la administración de fármacos exógenos), modula procesos cognitivos como la WM.

8.3 Sección 3: Resultados del análisis de PREs durante la recuperación entre los genotipos del rs2180619 durante el Mt y la Mp de información.

Guiados por los resultados conductuales de la sección 2 (y dados los criterios de eliminación de sujetos por señal artefactada), se decidió analizar la latencia del componente P3 durante la recuperación de información en función del genotipo del rs2180619.

Para estos resultados, replicamos lo observado en la muestra de 38 sujetos. Los ensayos Tgt tuvieron menor latencia en comparación con los Ntgt (en todas las regiones), lo cual ya ha sido ampliamente discutido en este trabajo.

La interacción tarea, tipo de ensayo y región mostró un patrón escalonado que coincidió en todas las regiones. Los ensayos de menor latencia fueron los ensayos Mt-Tgt, seguidos de los Mp-Tgt, posteriormente los Mt-Ntgt y finalmente, los Mp-Ntgt. En la sección 1, se discutió que este patrón no era homogéneo en todas regiones. Una de las hipótesis para las diferencias observadas para esa submuestra, fue que en algunas regiones parecía tener mayor impacto el factor Ntgt y en otras el factor Mp. Los resultados con esta muestra de 56 participantes sugieren que las posibles diferencias entre regiones se asocian con la variabilidad dada en esa muestra de menor tamaño ($n=38$), esto es, al aumentar la muestra,

el efecto escalonado se homogenizó entre sujetos y regiones. Los resultados con la muestra de 56 sujetos sugieren que la condición Ntgt tiene mayor impacto sobre la latencia del componente P3, debido a que los ensayos con mayores latencias fueron Mt-Ntgt y Mp-Ntgt; no obstante, el factor tarea (Mt, Mp) también continúa modulando la latencia de este componente.

Estos resultados, no eran el objetivo principal de este subanálisis; sin embargo, a partir de ellos es posible sugerir que en futuras investigaciones se considere un análisis más detallado (*e.g.* análisis de componentes principales), para poder discriminar qué factor tiene mayor peso en el corrimiento de la latencia del componente P3 durante la recuperación en la WM.

Por otro lado, dado los resultados conductuales observados en la sección 2, se esperaba que las latencias de los ensayos Tgt y Ntgt fueran distintas entre los sujetos con genotipo AG y GG, mientras que, para los AA no hubiera diferencias. Sin embargo, los tres grupos (AA, AG y GG) mostraron diferencias de latencia de P3 entre los ensayos Tgt y los Ntgt, para ambas tareas (Mt-Tgt *vs.* Mt-Ntgt, Mp-Tgt *vs.* Mp-Ntgt). Además, para todos los grupos se observó que los ensayos Mt-Tgt tuvieron la menor latencia; mientras que, los Mp-Ntgt tuvieron la mayor latencia.

Adicionalmente, se observó la interacción tarea y tipo de ensayo, los grupos AA y GG, que el componente P3 tuvo menor latencia para la condición Mt en comparación con la Mp. Estos resultados no son consistentes con los resultados conductuales; además de que, como ha sido descrito en el párrafo anterior, en la interacción genotipo, tarea y tipo de ensayo, sí se observan diferencias para todos los genotipos entre tareas. Si bien esta interacción es más específica por el tipo de ensayo, potencialmente la variabilidad intra-grupo en los AG es mayor, por lo que no permite observar el efecto Mt *vs.* Mp.

Finalmente, en respuesta al tercer objetivo de esta investigación, puede mencionarse que los resultados sobre la asociación con el genotipo del rs2180619 y la latencia del componente P3, durante la recuperación de información en la WM no son concluyentes. Potencialmente, esto se deba al tamaño de la n de los grupos. El análisis de los PREs suele ser sensible a la n del estudio (Boudewyn, Luck, Farrens, & Kappenman, 2018). Un factor que pudo haber impactado negativamente en esta investigación es que, de la muestra total de 86 participantes, para el análisis de PREs se perdieron 30 sujetos por señal artefactada.

Tomando en cuenta lo anterior es posible que las diferencias del tamaño de muestra entre los grupos (AA=10, AG=34, GG=12) no permitieran observar la asociación de los PREs con el genotipo. Aunque también es posible que los PREs no hayan sido sensibles a las diferencias entre los genotipos de este polimorfismo (*e.g.*, que las diferencias en activación involucren la participación de regiones subcorticales más que corticales). Previamente, se han observado diferencias en la potencia del ritmo theta asociadas a variaciones genéticas del CB1 (Heitland, Kenemans, Böcker, & Baas, 2014), sin embargo, esto ha sido probado en estado de reposo. Una sugerencia para futuros estudios es hacer uso de otra aproximación como el análisis de bandas (*e.g.* alfa, beta, theta) o de conectividad funcional para explorar si el rs2180619 se asocia con cambios en la dinámica cerebral de manera más global durante la WM, en diferentes niveles de dificultad. Además, para futuras investigaciones se recomienda incrementar el número de sujetos incluidos en el estudio, considerando la eliminación de sujetos por señal de EEG artefactada.

Asimismo, los resultados de esta investigación muestran, tanto conductualmente como electrofisiológicamente, un efecto consistente por tipo de ensayo, Tgt – Ntgt, y por tarea, Mt y Mp. Se sugiere que en futuras investigaciones sobre WM, para evitar sesgos, se compruebe que no existen diferencias entre ensayos.

9. CONCLUSIONES

Existen diferencias conductuales y electrofisiológicas entre el Mt y la Mp de información que se observan en la codificación, el periodo de retraso y la recuperación de información.

Durante la recuperación, se observan diferencias consistentes conductual y electrofisiológicamente, entre los diferentes tipos de ensayos Tgt vs. Ntgt y el tipo de proceso Mt y Mp llevado a cabo.

Conductualmente, existen diferencias entre genotipos del rs2180619 los sujetos con genotipo AG y GG tienen mayores tiempos de reacción ante los ensayos Ntgt, lo que sugiere que las diferencias conductuales, observadas entre genotipos durante la WM están asociadas con el aumento en la complejidad de la demanda cognitiva, más que con uno de los procesos de la WM (Mt o Mp).

10. PERSPECTIVAS

Con base en la presente investigación se proponen las siguientes líneas de trabajo.

A partir de los datos obtenidos entre la comparación de los procesos Mt y Mp de información se sugiere explorar si la dificultad de la tarea impacta en ambos procesos. Estudios previos han sugerido que existen diferencias en los PREs durante el periodo de retraso en función de la cantidad de información que se debe mantener (*e.g.* Vogel & Machizawa, 2004). Sin embargo, no se ha explorado cómo diferentes niveles de dificultad en el Mt y la Mp de información podrían impactar en la eficiencia conductual y la actividad cerebral desde la codificación hasta la recuperación de información.

Por otro lado, esta tesis sugiere que, durante la codificación y el periodo de retraso, mecanismos atencionales podrían estar modulando las diferencias observadas en los componentes N2 y P3 entre ambos procesos; estudiar con poblaciones con déficit atencional (*e.g.* TDAH) podrían ayudar a dilucidar cómo estos mecanismos atencionales podrían estar impactando al Mt y a la Mp de información.

Con respecto a la contribución del sistema endocannabinoide en la WM, se sugiere la utilización de otras técnicas de imagenología; es posible que las diferencias en la actividad cerebral en función del genotipo del rs2180619 no estén siendo observadas en los PREs (que principalmente refleja actividad neuronal cortical), pero que otras técnicas como la fMRI permitan evaluar si existen diferencias a nivel subcortical. Además, con la finalidad de aportar evidencia sobre el efecto del rs2180619 sobre la expresión del receptor CB1, se sugiere medir la disponibilidad del receptor CB1, utilizando PET, en función del genotipo.

Adicionalmente, se sugiere la cuantificación de endocannabinoides (*e.g.* AEA en muestras de sangre) y evaluar si existe correlación con la eficiencia conductual y en función del genotipo.

En conjunto, las propuestas anteriores permitirían tener una perspectiva más amplia de cómo el sistema endocannabinoide se asocia con la WM.

11. REFERENCIAS

- Abo-Zahhad, M., Ahmed, S., & Abbas, S. (2015). *A New EEG Acquisition Protocol for Biometric Identification Using Eye Blinking Signals—Semantic Scholar*. 06, 48-54.
- Anllo-Vento, L., & Hillyard, S. A. (1996). Selective attention to the color and direction of moving stimuli: Electrophysiological correlates of hierarchical feature selection. *Perception & Psychophysics*, 58(2), 191-206. <https://doi.org/10.3758/BF03211875>
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. En K. W. Spence & J. T. Spence (Eds.), *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 2, pp. 89-195). [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60422-3](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60422-3)
- Axmacher, N., Schmitz, D. P., Weinreich, I., Elger, C. E., & Fell, J. (2008). Interaction of Working Memory and Long-Term Memory in the Medial Temporal Lobe. *Cerebral Cortex*, 18(12), 2868-2878. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn045>
- Baddeley, A. (2003). Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), 829-839. <https://doi.org/10.1038/nrn1201>
- Baddeley, A. (2012). *Working Memory: Theories, Models, and Controversies*. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>
- Baddeley, A. D. (2001). Is working memory still working? *American Psychologist*, 56(11), 851-864. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.56.11.851>
- Baddeley, A. D., Allen, R. J., & Hitch, G. J. (2011). Binding in visual working memory: The role of the episodic buffer. *Neuropsychologia*, 49(6), 1393-1400. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.042>
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working Memory. En G. H. Bower (Ed.), *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 8, pp. 47-89). [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1)

- Bailey, K., Mlynarczyk, G., & West, R. (2016). Slow Wave Activity Related to Working Memory Maintenance in the N-Back Task. *Journal of Psychophysiology*, 30(4), 141-154.
<https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000164>
- Beck, A. T., Brown, G., Epstein, N., & Steer, R. A. (1988). *An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties*. 56(6), 893-897.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Brown, G.K., R., & Ranieri, W. F. (1996). Manual for the Beck Depression Inventory-II. TX: Psychological Corporation.
- Benítez-King, G., Riquelme, A., Ortíz-López, L., Berlanga, C., Rodríguez-Verdugo, M. S., Romo, F., ... Domínguez-Alonso, A. (2011). A non-invasive method to isolate the neuronal lineage from the nasal epithelium from schizophrenic and bipolar diseases. *Journal of Neuroscience Methods*, 201(1), 35-45. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.07.009>
- Berggren, N., & Eimer, M. (2018). Visual Working Memory Load Disrupts Template-guided Attentional Selection during Visual Search. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 30(12), 1902-1915. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01324
- Bisley, J. W., Zaksas, D., Droll, J. A., & Pasternak, T. (2004). Activity of Neurons in Cortical Area MT During a Memory for Motion Task. *Journal of Neurophysiology*, 91(1), 286-300.
<https://doi.org/10.1152/jn.00870.2003>
- Blankman, J. L., Simon, G. M., & Cravatt, B. F. (2007). A comprehensive profile of brain enzymes that hydrolyze the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Chemistry & Biology*, 14(12), 1347-1356. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2007.11.006>
- Bliss, E. L., Ailion, J., & Zwanziger, J. (1968). Metabolism of Norepinephrine, Serotonin and Dopamine in Rat Brain with Stress. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 164(1), 122-134.
- Bossong, M. G., Jansma, J. M., van Hell, H. H., Jager, G., Oudman, E., Saliassi, E., ... Ramsey, N. F. (2012). Effects of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on Human Working Memory Function. *Biological Psychiatry*, 71(8), 693-699. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.008>

- Boudewyn, M. A., Luck, S. J., Farrens, J. L., & Kappenman, E. S. (2018). How many trials does it take to get a significant ERP effect? It depends. *Psychophysiology*, *55*(6), e13049. <https://doi.org/10.1111/psyp.13049>
- Britton, J. W., Frey, L. C., Hopp, J. L., Korb, P., Koubeissi, M. Z., Lievens, W. E., ... St. Louis, E. K. (2016). *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants* (E. K. St. Louis & L. C. Frey, Eds.). Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390354/>
- Burns, H. D., Van Laere, K., Sanabria-Bohorquez, S., Hamill, T. G., Bormans, G., Eng, W. -s., ... Hargreaves, R. J. (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*, *104*(23), 9800-9805. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703472104>
- Ceccarini, J., Kuepper, R., Kemels, D., van Os, J., Henquet, C., & Van Laere, K. (2015). [18 F]MK-9470 PET measurement of cannabinoid CB₁ receptor availability in chronic cannabis users: CB₁ receptor in cannabis users. *Addiction Biology*, *20*(2), 357-367. <https://doi.org/10.1111/adb.12116>
- Champod, A. S., & Petrides, M. (2007). Dissociable roles of the posterior parietal and the prefrontal cortex in manipulation and monitoring processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(37), 14837-14842. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607101104>
- Christophel, T. B., Klink, P. C., Spitzer, B., Roelfsema, P. R., & Haynes, J.-D. (2017). The Distributed Nature of Working Memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *21*(2), 111-124. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.12.007>
- Colom, R., Flores-Mendoza, C., & Rebollo, I. (2003). Working memory and intelligence. *Personality and Individual Differences*, *34*(1), 33-39. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(02\)00023-5](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(02)00023-5)
- Constantinidis, C., & Klingberg, T. (2016). The neuroscience of working memory capacity and training. *Nature Reviews Neuroscience*, *17*(7), 438-449. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.43>

- Cowan, N. (1988). Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. *Psychological Bulletin*, *104*(2), 163-191. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.104.2.163>
- Cowan, N. (2008). Chapter 20 What are the differences between long-term, short-term, and working memory? En *Progress in Brain Research* (Vol. 169, pp. 323-338). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)00020-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)00020-9)
- Cowan, N. (2017). The many faces of working memory and short-term storage. *Psychonomic Bulletin & Review*, *24*(4), 1158-1170. <https://doi.org/10.3758/s13423-016-1191-6>
- Curtis, C. E., & Lee, D. (2010). Beyond working memory: The role of persistent activity in decision making. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(5), 216-222. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.03.006>
- D'Esposito, M., Postle, B. R., Ballard, D., & Lease, J. (1999a). Maintenance versus Manipulation of Information Held in Working Memory: An Event-Related fMRI Study. *Brain and Cognition*, *41*(1), 66-86. <https://doi.org/10.1006/brcg.1999.1096>
- D'Esposito, M., Postle, B. R., Ballard, D., & Lease, J. (1999b). Maintenance versus Manipulation of Information Held in Working Memory: An Event-Related fMRI Study. *Brain and Cognition*, *41*(1), 66-86. <https://doi.org/10.1006/brcg.1999.1096>
- D'Esposito, Mark, & Postle, B. R. (2015). The Cognitive Neuroscience of Working Memory. *Annual Review of Psychology*, *66*(1), 115-142. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015031>
- Di Marzo, V., Melck, D., Bisogno, T., & De Petrocellis, L. (1998). Endocannabinoids: Endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends in Neurosciences*, *21*(12), 521-528.
- Dong, S., Reder, L. M., Yao, Y., Liu, Y., & Chen, F. (2015). Individual differences in working memory capacity are reflected in different ERP and EEG patterns to task difficulty. *Brain Research*, *1616*, 146-156. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.05.003>

- Dougherty, D. M., Mathias, C. W., Dawes, M. A., Furr, R. M., Charles, N. E., Liguori, A., ... Acheson, A. (2013). Impulsivity, attention, memory, and decision-making among adolescent marijuana users. *Psychopharmacology*, *226*(2), 307-319.
<https://doi.org/10.1007/s00213-012-2908-5>
- Ergen, M., Yildirim, E., Uslu, A., Gürvit, H., & Demiralp, T. (2012). P3 response during short-term memory retrieval revisited by a spatio-temporal analysis. *International Journal of Psychophysiology*, *84*(2), 205-210. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.02.009>
- Erickson, M. A., Albrecht, M. A., Robinson, B., Luck, S. J., & Gold, J. M. (2017). Impaired Suppression of Delay-Period Alpha and Beta Is Associated With Impaired Working Memory in Schizophrenia. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *2*(3), 272-279. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.09.003>
- Eriksson, J., Vogel, E. K., Lansner, A., Bergström, F., & Nyberg, L. (2015). Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron*, *88*(1), 33-46.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.020>
- Finnigan, S., O'Connell, R. G., Cummins, T. D. R., Broughton, M., & Robertson, I. H. (2011). ERP measures indicate both attention and working memory encoding decrements in aging: Age effects on attention and memory encoding ERPs. *Psychophysiology*, *48*(5), 601-611.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01128.x>
- Folstein, J. R., & Van Petten, C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: A review. *Psychophysiology*, *45*(1), 152-170.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00602.x>
- Friedman, D., & Johnson, R. (2000). Event-related potential (ERP) studies of memory encoding and retrieval: A selective review. *Microscopy Research and Technique*, *51*(1), 6-28.
[https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20001001\)51:1<6::AID-JEMT2>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20001001)51:1<6::AID-JEMT2>3.0.CO;2-R)
- Fukuda, K., Mance, I., & Vogel, E. K. (2015). Power Modulation and Event-Related Slow Wave Provide Dissociable Correlates of Visual Working Memory. *Journal of Neuroscience*, *35*(41), 14009-14016. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5003-14.2015>

- Funahashi, S., Chafee, M. V., & Goldman-Rakic, P. S. (1993). Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature*, *365*(6448), 753-756.
<https://doi.org/10.1038/365753a0>
- García-Larrea, L., & Cézanne-Bert, G. (1998). P3, Positive slow wave and working memory load: A study on the functional correlates of slow wave activity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *108*(3), 260-273.
[https://doi.org/10.1016/S0168-5597\(97\)00085-3](https://doi.org/10.1016/S0168-5597(97)00085-3)
- Gazzaley, A., Rissman, J., & D'Esposito, M. (2004). Functional connectivity during working memory maintenance. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *4*(4), 580-599.
<https://doi.org/10.3758/CABN.4.4.580>
- Geffen, G. M., Wright, M. J., Green, H. J., Gillespie, N. A., Smyth, D. C., Evans, D. M., & Geffen, L. B. (1997). Effects of Memory Load and Distraction on Performance and Event-Related Slow Potentials in a Visuospatial Working Memory Task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*(6), 743-757. <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.6.743>
- Getzmann, S., Wascher, E., & Schneider, D. (2018). The role of inhibition for working memory processes: ERP evidence from a short-term storage task. *Psychophysiology*, *55*(5), e13026.
<https://doi.org/10.1111/psyp.13026>
- Glahn, D. C., Kim, J., Cohen, M. S., Poutanen, V.-P., Therman, S., Bava, S., ... Lönnqvist, J. (2002). Maintenance and Manipulation in Spatial Working Memory: Dissociations in the Prefrontal Cortex. *NeuroImage*, *17*(1), 201-213. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1161>
- Goldman, R., Stern, J., Engel, J., Cohen, M., Cohen, M. (2002). Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *NeuroReport*, 2487-2492.
<https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000047685.08940.d0>
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). Cellular basis of working memory. *Neuron*, *14*(3), 477-485.
[https://doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90304-6](https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90304-6)
- Guzmán, M. (2003). Cannabinoids: Potential anticancer agents. *Nature Reviews Cancer*, *3*(10), 745-755. <https://doi.org/10.1038/nrc1188>

- Haatveit, B. C., Sundet, K., Hugdahl, K., Ueland, T., Melle, I., & Andreassen, O. A. (2010). The validity of *d* prime as a working memory index: Results from the “Bergen *n*-back task”. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *32*(8), 871-880.
<https://doi.org/10.1080/13803391003596421>
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stöber, G., Riederer, P., Bengel, D., & Lesch, K. P. (1996). Allelic Variation of Human Serotonin Transporter Gene Expression. *Journal of Neurochemistry*, *66*(6), 2621-2624. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x>
- Heitland, I., Kenemans, J. L., Böcker, K. B. E., & Baas, J. M. P. (2014). Genetic variability in the human cannabinoid receptor 1 is associated with resting state EEG theta power in humans. *Behavioural Brain Research*, *274*, 344-348. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.003>
- Horváth, J., & Winkler, I. (2010). Distraction in a continuous-stimulation detection task. *Biological Psychology*, *83*(3), 229-238. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.01.004>
- Howlett, A. C., Qualy, J. M., & Khachatrian, L. L. (1986). Involvement of Gi in the inhibition of adenylylate cyclase by cannabimimetic drugs. *Molecular Pharmacology*, *29*(3), 307-313.
- Hunt, R., Sauna, Z. E., Ambudkar, S. V., Gottesman, M. M., & Kimchi-Sarfaty, C. (2009). Silent (Synonymous) SNPs: Should We Care About Them? En A. A. Komar (Ed.), *Single Nucleotide Polymorphisms: Methods and Protocols* (pp. 23-39).
https://doi.org/10.1007/978-1-60327-411-1_2
- Jarrold, C., & Towse, J. N. (2006). Individual differences in working memory. *Neuroscience*, *139*(1), 39-50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.07.002>
- John, & Raven, J. (2003). Raven Progressive Matrices. En R. S. McCallum (Ed.), *Handbook of Nonverbal Assessment* (pp. 223-237). https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0153-4_11
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep*, *14*(6), 540-545.
- Jonides, J., Schumacher, E. H., Smith, E. E., Lauber, E. J., Awh, E., Minoshima, S., & Koeppe, R. A. (1997). *Verbal Working Memory Loads Affects.pdf* (pp. 462-475). pp. 462-475. MIT.

- Kanamori, N., & Takeda, Y. (2003). *The difference of mental processes between depth and plane rotation in natural objects*. 24, 1-4.
- Kandel, E. R., Jessell, T. M., Schwartz, J. H., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2013). *Principles of Neural Science, Fifth Edition*. McGraw Hill Professional.
- Kangas, B. D., Leonard, M. Z., Shukla, V. G., Alapafuja, S. O., Nikas, S. P., Makriyannis, A., & Bergman, J. (2016). Comparisons of 9-Tetrahydrocannabinol and Anandamide on a Battery of Cognition-Related Behavior in Nonhuman Primates. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 357(1), 125-133. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.228189>
- Kimberg, D., D'Esposito, M., & Farah, M. (1997). Effects of bromocriptine on human subjects depend on working memory capacity. *Neuroreport*, 8(16), 3581-3585.
- Kumar, S., Joseph, S., Gander, P. E., Barascud, N., Halpern, A. R., & Griffiths, T. D. (2016). A Brain System for Auditory Working Memory. *Journal of Neuroscience*, 36(16), 4492-4505. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4341-14.2016>
- Kusak, G., Grune, K., Hagenhof, H., & Metz, A. M. (2000). Updating of working memory in a running memory task: An event-related potential study. *International Journal of Psychophysiology*, 39(1), 51-65. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(00\)00116-1](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(00)00116-1)
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6(3), 243-250.
- Lamp, G., Alexander, B., Laycock, R., Crewther, D. P., & Crewther, S. G. (2016). *Mapping of the Underlying Neural Mechanisms of Maintenance and Manipulation in Visuo-Spatial Working Memory Using An n-back Mental Rotation Task: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study*. 10(May), 1-10. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00087>
- Latorre, R. (1996). *Biofísica y fisiología celular*. Universidad de Sevilla.
- Lazary, J., Lazary, A., Gonda, X., Benko, A., Molnar, E., Hunyady, L., ... Bagdy, G. (2009). Promoter variants of the cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) in interaction with 5-

- HTTLPR affect the anxious phenotype. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 150B(8), 1118-1127. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31024>
- Liu, D., Guo, C., & Luo, J. (2010). An electrophysiological analysis of maintenance and manipulation in working memory. *Neuroscience Letters*, 482(2), 123-127. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.07.015>
- Liu, J., Wang, L., Harvey-White, J., Osei-Hyiaman, D., Razdan, R., Gong, Q., ... Kunos, G. (2006). A biosynthetic pathway for anandamide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(36), 13345-13350. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601832103>
- Luchicchi, A., & Pistis, M. (2012). Anandamide and 2-arachidonoylglycerol: Pharmacological Properties, Functional Features, and Emerging Specificities of the Two Major Endocannabinoids. *Molecular Neurobiology*, 46(2), 374-392. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8299-0>
- Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique* (Second edition). Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- Luck, S. J., & Vogel, E. K. (2013). Visual working memory capacity: From psychophysics and neurobiology to individual differences. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(8), 391-400. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.06.006>
- Markowitz, D. A., Curtis, C. E., & Pesaran, B. (2015). Multiple component networks support working memory in prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(35), 11084-11089. <https://doi.org/10.1073/pnas.1504172112>
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346(6284), 561-564. <https://doi.org/10.1038/346561a0>
- Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Fera, F., Hariri, A. R., Tessitore, A., Egan, M. F., ... Weinberger, D. R. (2003). Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in

- the brain response to amphetamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(10), 6186-6191. <https://doi.org/10.1073/pnas.0931309100>
- Miller, G., Galanter, E., & Pribram, K. (1960). *Plans and the structure of behavior*. United States of America: Holt, Rinehart and Winston, Inc.
- Monfort, V., & Pouthas, V. (2003). Effects of working memory demands on frontal slow waves in time-interval reproduction tasks in humans. *Neuroscience Letters*, 343(3), 195-199. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00385-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00385-9)
- Montero, C., Campillo, N. E., Goya, P., & Páez, J. A. (2005). Homology models of the cannabinoid CB1 and CB2 receptors. A docking analysis study. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(1), 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.10.002>
- Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61. <https://doi.org/10.1038/365061a0>
- Núñez, E., Benito, C., Pazos, M. R., Barbachano, A., Fajardo, O., González, S., ... Romero, J. (2004). Cannabinoid CB₂ receptors are expressed by perivascular microglial cells in the human brain: An immunohistochemical study: CB₂ In Human Cerebellum. *Synapse*, 53(4), 208-213. <https://doi.org/10.1002/syn.20050>
- Oberauer, K. (2002). Access to information in working memory: Exploring the focus of attention. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 28(3), 411-421. <https://doi.org/10.1037//0278-7393.28.3.411>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Onaivi, E. S., Ishiguro, H., Gong, J.-P., Patel, S., Perchuk, A., Meozzi, P. A., ... Uhl, G. R. (2006). Discovery of the Presence and Functional Expression of Cannabinoid CB₂ Receptors in Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1074(1), 514-536. <https://doi.org/10.1196/annals.1369.052>

- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping, 25*(1), 46-59. <https://doi.org/10.1002/hbm.20131>
- Panlilio, L. V., Thorndike, E. B., Nikas, S. P., Alapafuja, S. O., Bandiera, T., Cravatt, B. F., ... Justinova, Z. (2016). Effects of fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors on working memory in rats. *Psychopharmacology, 233*(10), 1879-1888. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4140-6>
- Pertwee, R. G. (1999). Cannabis and cannabinoids: Pharmacology and rationale for clinical use. *Forschende Komplementarmedizin, 6 Suppl 3*, 12-15. <https://doi.org/10.1159/000057150>
- Pertwee, R. G. (2008). The diverse CB₁ and CB₂ receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology, 153*(2), 199-215. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>
- Pinal, D., Zurrón, M., & Díaz, F. (2014). Effects of load and maintenance duration on the time course of information encoding and retrieval in working memory: From perceptual analysis to post-categorization processes. *Frontiers in Human Neuroscience, 8*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00165>
- Piomelli, D. (2003). The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews Neuroscience, 4*(11), 873-884. <https://doi.org/10.1038/nrn1247>
- Pistis, M., Ferraro, L., Pira, L., Flore, G., Tanganelli, S., Gessa, G. L., & Devoto, P. (2002). Delta(9)-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. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)03055-X](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)03055-X)
- Raven, J. C. (1936). *Mental tests used in genetic studies: The performance of related individuals on tests mainly educative and mainly reproductive*. (MSc Thesis). University of London, United Kingdom.
- Riley, M. R., & Constantinidis, C. (2016). Role of Prefrontal Persistent Activity in Working Memory. *Frontiers in Systems Neuroscience, 9*. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00181>

- Roux, F., & Uhlhaas, P. J. (2014). Working memory and neural oscillations: Alpha–gamma versus theta–gamma codes for distinct WM information? *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(1), 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.10.010>
- Ruchkin, D. S., Canoune, H. L., Johnson, R., & Ritter, W. (1995). Working memory and preparation elicit different patterns of slow wave event-related brain potentials. *Psychophysiology*, *32*(4), 399-410. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1995.tb01223.x>
- Ruiz-Contreras, A. E., Carrillo-Sánchez, K., Ortega-Mora, I., Barrera-Tlapa, M. A., Román-López, T. V., Rosas-Escobar, C. B., ... Prospéro-García, O. (2014). Performance in working memory and attentional control is associated with the rs2180619 SNP in the *CNR1* gene: Attention, working memory and rs2180619 of *CNR1* gene. *Genes, Brain and Behavior*, *13*(2), 173-178. <https://doi.org/10.1111/gbb.12097>
- Ruiz-Contreras, Alejandra E., Román-López, T. V., Caballero-Sánchez, U., Rosas-Escobar, C. B., Ortega-Mora, E. I., Barrera-Tlapa, M. A., ... Prospéro-García, O. (2017). Because difficulty is not the same for everyone: The impact of complexity in working memory is associated with cannabinoid 1 receptor genetic variation in young adults. *Memory*, *25*(3), 335-343. <https://doi.org/10.1080/09658211.2016.1172642>
- Saliasi, E., Geerligs, L., Lorist, M. M., & Maurits, N. M. (2013). The Relationship between P3 Amplitude and Working Memory Performance Differs in Young and Older Adults. *PLoS ONE*, *8*(5), e63701. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063701>
- Schabinger, N., Gillmeister, H., Berti, S., Michal, M., Beutel, M. E., & Adler, J. (2018). Detached and distracted: ERP correlates of altered attentional function in depersonalisation. *Biological Psychology*, *134*, 64-71. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.02.014>
- Schlicker, E., Timm, J., Zentner, J., & Göthert, M. (1997). Cannabinoid CB1 receptor-mediated inhibition of noradrenaline release in the human and guinea-pig hippocampus: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *356*(5), 583-589. <https://doi.org/10.1007/PL00005093>

- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., ... Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry, 59 Suppl 20*, 22-33;quiz 34-57.
- Stanislaw, H., & Todorov, N. (1999). Calculation of signal detection theory measures. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers, 31*(1), 137-149.
<https://doi.org/10.3758/BF03207704>
- Steer, R. A., Rissmiller, D. J., & Beck, A. T. (2000). Use of the Beck Depression Inventory-II with depressed geriatric inpatients. *Behaviour Research and Therapy, 38*(3), 311-318.
- Stein, M. B., Fallin, M. D., Schork, N. J., & Gelernter, J. (2005). COMT Polymorphisms and Anxiety-Related Personality Traits. *Neuropsychopharmacology, 30*(11), 2092.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300787>
- Stokes, P. R. A., Egerton, A., Watson, B., Reid, A., Breen, G., Lingford-Hughes, A., ... Mehta, M. A. (2010). Significant decreases in frontal and temporal [11C]-raclopride binding after THC challenge. *NeuroImage, 52*(4), 1521-1527.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.274>
- Sugiura, T., Kobayashi, Y., Oka, S., & Waku, K. (2002). Biosynthesis and degradation of anandamide and 2-arachidonoylglycerol and their possible physiological significance. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA), 66*(2-3), 173-192.
<https://doi.org/10.1054/plef.2001.0356>
- Svizenska, I., Dubovy, P., & Sulcova, 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*(4), 501-511.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.05.010>
- Tai, C.-H., & Wu, R.-M. (2002). Catechol-O-methyltransferase and Parkinson's disease. *Acta Medica Okayama, 56*(1), 1-6. <https://doi.org/10.18926/AMO/31725>

- Tsivilis, D., Allan, K., Roberts, J., Williams, N., Downes, J. J., & El-Deredy, W. (2015). Old-new ERP effects and remote memories: The late parietal effect is absent as recollection fails whereas the early mid-frontal effect persists as familiarity is retained. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00532>
- Turu, G., & Hunyady, L. (2010). Signal transduction of the CB1 cannabinoid receptor. *Journal of Molecular Endocrinology*, 44(2), 75-85. <https://doi.org/10.1677/JME-08-0190>
- Unsworth, N., Fukuda, K., Awh, E., & Vogel, E. K. (2015). Working Memory Delay Activity Predicts Individual Differences in Cognitive Abilities. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(5), 853-865. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00765
- van der Ham, I. J. M., van Strien, J. W., Oleksiak, A., van Wezel, R. J. A., & Postma, A. (2010). Temporal characteristics of working memory for spatial relations: An ERP study. *International Journal of Psychophysiology*, 77(2), 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.04.008>
- van Dinteren, R., Huster, R. J., Jongsma, M. L. A., Kessels, R. P. C., & Arns, M. (2018). Differences in Cortical Sources of the Event-Related P3 Potential Between Young and Old Participants Indicate Frontal Compensation. *Brain Topography*, 31(1), 35-46. <https://doi.org/10.1007/s10548-016-0542-y>
- Vogel, E. K., & Machizawa, M. G. (2004). Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature*, 428(6984), 748-751. <https://doi.org/10.1038/nature02447>
- Vogel, E. K., McCollough, A. W., & Machizawa, M. G. (2005). Neural measures reveal individual differences in controlling access to working memory. *Nature*, 438(7067), 500-503. <https://doi.org/10.1038/nature04171>
- Volkow, N. D., Swanson, J. M., Evins, A. E., DeLisi, L. E., Meier, M. H., Gonzalez, R., ... Baler, R. (2016). Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry*, 73(3), 292. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.3278>

- Wallisch, P., Lusignan, M. E., Benayoun, M. D., Baker, T. I., Dickey, A. S., & Hatsopoulos, N. G. (2014). Psychophysics with GUIs. En *MATLAB for Neuroscientists* (pp. 193-207). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-383836-0.00009-6>
- Wilding, E. L. (2000). *In what way does the parietal ERP old-new effect index recollection?* 35(1), 81-88. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00095-1)
- Wixted, J. T. (2007). Dual-process theory and signal-detection theory of recognition memory. *Psychological Review*, 114(1), 152-176. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.114.1.152>
- Zilles, D., Meyer, J., Schneider-Axmann, T., Ekawardhani, S., Gruber, E., Falkai, P., & Gruber, O. (2012). Genetic polymorphisms of 5-HTT and DAT but not COMT differentially affect verbal and visuospatial working memory functioning. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 262(8), 667-676. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0312-0>
- Zimmer, L. E., & Morgan, J. P. (1997). *Marijuana Myths, Marijuana Facts: A Review of the Scientific Evidence*. Lindesmith Center.

12. ANEXOS

12.1.1. Sección 1: Resultados conductuales y electrofisiológicos en el Mt y la Mp

Análisis en función del sexo

En la siguiente tabla, se describen las características de la muestra y la eficiencia conductual en función del sexo de los participantes ($n=38$). No se observaron diferencias estadísticas entre hombres y mujeres.

	H	M	p
Edad (años) ‡	22.91±2.55	21.72±1.85	0.72
Escolaridad (años) ‡	15.61±1.81	14.95±1.27	0.94
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²) ‡	24.77±4.08	24.64±3.19	0.75
Inventario de Depresión de Beck ●	6.45(0-14)	6.09(1-21)	0.63
Inventario de Ansiedad de Beck ●	5.73(0-15)	6.36(1-19)	0.93
Horas de sueño antes de la sesión experimental ‡	6.86±0.95	7.5±1.53	0.16
Escala de Somnolencia diurna de Epworth ●	5.55(0-13)	6.64(3-12)	0.47

● Mediana (Min-Max; U de Mann-W)

‡ Media±DE (t-student)

Para corroborar si existían diferencias en el %RC y TR en función del sexo, se realizó un ANOVA con los siguientes factores: sexo, tarea y tipo de ensayo.

Solamente se reportan los efectos principales por sexo y en interacción con las variables tarea y tipo de ensayo.

Para el %RC, no se observaron diferencias significativas en la eficiencia en función del sexo ($p=0.80$), o en las interacciones tarea x sexo ($p=0.08$), tipo de ensayo x sexo ($p=0.08$) y tarea x tipo de ensayo x sexo ($p=0.08$). Tampoco se observaron diferencias en función del sexo para los TR ($p=0.27$), o en las interacciones tarea x sexo ($p=0.65$), tipo de ensayo x sexo ($p=0.86$) y tarea x tipo de ensayo x sexo ($p=0.64$).

En los siguientes apartados se describen los estadísticos correspondientes de los análisis que resultaron significativos durante el análisis de datos, pero que, debido a que no son el objetivo inicial de esta tesis, se decidieron reorganizar para facilitar la lectura del documento principal.

12.1.1.1. Periodo de Retraso

Para el componente N2, P3 y la Onda Lenta se observó el efecto principal de región.

Para N2 ($p=0.002$), se observó que la región occipital tuvo menor amplitud de N2 (Media \pm EEM; $-1.01\pm 0.32 \mu V$) en comparación con la región central ($-2.43\pm 0.26 \mu V$) y parietal ($-2.41\pm 0.26 \mu V$). El componente P3 ($p=0.012$), tuvo mayor amplitud en la región frontal ($0.71\pm 0.32 \mu V$) y occipital ($0.37\pm 0.28 \mu V$) en comparación con la región parietal ($-0.48\pm 0.27 \mu V$). Finalmente, la Onda Lenta ($p=0.001$) tuvo una mayor amplitud negativa en los electrodos centrales ($-2.17\pm 0.29 \mu V$;) y parietales ($-2.23\pm 0.26 \mu V$) en comparación con los electrodos frontales (-1.23 ± 0.38) y occipitales ($-0.79\pm 0.29 \mu V$).

12.1.1.2. Recuperación

En el análisis de latencia del componente P3 durante la recuperación se obtuvo una interacción significativa entre tipo de ensayo y región ($p=0.034$). Se observó que en todas las regiones (frontal, central, parietal y occipital) P3 tuvo una menor latencia para los ensayos Tgt en comparación con los ensayos Ntgt (Media \pm EEM; F: Tgt= $402.70\pm 4.50 < Ntgt=461.73\pm 10.26$ ms; C: Tgt= $416.55\pm 3.50 < Ntgt=464.75 \pm 7.15$ ms; P: Tgt= $418.73\pm 2.08 < Ntgt=454.16\pm 4.35$ ms; O: Tgt= $419.74\pm 3.49 < Ntgt=467.26\pm 10.55$ ms).

También se observó la interacción significativa tarea x tipo de ensayo x región ($p=0.013$). Tanto para el Mt como para la Mp, en todas las regiones los ensayos Tgt tienen una menor latencia en comparación con los Ntgt (Media \pm EEM; F: Mt-Tgt= $387.29\pm 5.60 < Mt-Ntgt=456.43\pm 9.15$ ms; C: Mt-Tgt= $402.14\pm 4.32 < Mt-Ntgt=455.26\pm 6.08$ ms; P: Mt-Tgt= $406.54\pm 2.68 < Mt-Ntgt=441.83\pm 2.83$ ms; O: Mt-Tgt= $408.76\pm 3.45 < Mt-Ntgt=454.05\pm 7.04$ ms; F: Mp-Tgt= $418.11\pm 4.77 < Mp-Ntgt=467.02\pm 13.09$ ms; C: Mp-Tgt= $430.95\pm 3.98 < Mp-Ntgt=474.23\pm 9.81$ ms; P: Mp-Tgt= $430.92\pm 2.81 < Mp-Ntgt=466.49\pm 7.09$ ms; O: Mp-Tgt= $430.71\pm 4.86 < Mp-Ntgt=480.48\pm 15.78$ ms).

12.1.2. Sección 2: Resultados conductuales de las tareas de Mt y Mp en función del genotipo del rs2180619.

12.1.2.1. Porcentaje de respuestas correctas y tiempos de reacción

Para el %RC se observó el efecto principal de tarea ($F_{(1,83)}=79.34$, $p<0.0001$, $\eta_p^2=0.49$), el Mt tuvo un mayor %RC (92.58 ± 0.52) en comparación con la Mp (84.22 ± 0.93 ; ver Figura 7.6.B).

De la misma forma, para los TR se observó el efecto de tarea ($p<0.001$). La condición de Mt (691.39 ± 16.06 ms; Media \pm EEM) tuvo menores TR que Mp (753.16 ± 16.94 ms).

Adicionalmente, se observó una interacción significativa entre tarea x tipo de ensayo ($F_{(1,83)}=13.20$, $p<0.001$, $\eta_p^2=0.14$), los ensayos Mt-Tgt (661.38 ± 16.83 ms) tuvieron menores tiempos en comparación con los ensayos Mt-Ntgt (721.40 ± 16.32 ms), Mp-Tgt (708.48 ± 17.02 ms) y (797.84 ± 18.56 ms). Los ensayos Mt-Ntgt tuvieron menores tiempos de reacción en comparación de los Mp-Ntgt (797.84 ± 18.56 ms), pero no difirieron de los ensayos Mp-Tgt (708.48 ± 17.02 ms). Además, los ensayos Mp-Tgt tuvieron menores tiempos de reacción en comparación con los Mp-Ntgt. Esto es, mientras que los ensayos Mt-Tgt tuvieron los tiempos de reacción más cortos, los ensayos Mp-Ntgt tuvieron los más altos.

12.1.3. Sección 3: Resultados del análisis de PREs durante la recuperación entre los genotipos del rs2180619 durante el Mt y la Mp de información.

12.1.3.1. Latencia de componente P3

Para la latencia del componente P3 se observaron diferencias significativas en función de la tarea ($p<0.0001$), los ensayos Mt tuvieron una latencia más corta (426.08 ± 3.84 ms; Media \pm EEM) en comparación con los Mp (451.90 ± 4.56 ms). Nuevamente, se observó el principal de tipo de ensayo ($p<0.0001$), los ensayos Tgt (415.71 ± 3.21 ms) tuvieron menor latencia comparados con los Ntgt (462.27 ± 5.27 ms). El efecto principal del factor región no resultó significativo ($p=0.25$).

La interacción genotipo x tarea x tipo de ensayo ($p=0.025$) resultó significativa. Sin embargo, el análisis *post hoc* mostró que para los tres genotipos: AA, AG y GG, los ensayos Mt-Tgt tuvieron menor latencia de P3 en comparación con Mt-Ntgt (AA: Mt-Tgt=410.06±7.97 < Mt-Ntgt=443.11±10.72 ms; AG: Mt-Tgt=408.83±4.32 < Mt-Ntgt=450.60±5.81 ms; GG: Mt-Tgt=391.02±7.27 < Mt-Ntgt=452.84±9.78 ms); de la misma forma los Mp-Tgt tuvieron menor latencia que los Mp-Ntgt (AA: Mp-Tgt=427.54±7.81 < Mp-Ntgt=483.98±13.90 ms; AG: Mp-Tgt=427.16±4.24 < Mp-Ntgt=456.35±7.54 ms; GG: Mp-Tgt=429.64±7.13 < Mp-Ntgt=486.74±12.69 ms).

Adicionalmente, se observó una diferencia significativa para la interacción tipo de ensayo x región ($p=0.016$). Se observó que en todas las regiones (*i.e.* frontal, central, parietal y occipital) los ensayos Tgt tuvieron menor latencia de P3 que los Ntgt (F: Tgt=406.79±5.04 < Ntgt= 461.99±8.35 ms; C: Tgt=419.43±4.05 < Ntgt=467.41±6.09 ms; P: Tgt=418.10±2.86 < Ntgt=454.02±4.27 ms; O: Tgt=418.52±4.04 < Ntgt=465.66±8.05 ms).

La interacción tarea x tipo de ensayo x región también resultó significativa ($p=0.009$). En la región frontal los ensayos Mt-Tgt (393.11±6.29 ms) tuvieron una menor latencia en comparación con las regiones central (Mt-Tgt=406.27±4.73 ms), parietal (Mt-Tgt=406.47±3.11 ms) y occipital (Mt-Tgt=407.37±4.03 ms). El mismo efecto se observó para los ensayos Mp-Tgt para los electrodos frontales (420.48±5.46 ms) en comparación con centrales (Mp-Tgt=432.58±4.66 ms), parietales (Mp-Tgt=429.74±3.48 ms) y occipitales (Mp-Tgt=429.67±5.03 ms).

Además, se observó que, en todas las regiones, P3 tuvo menor latencia en los ensayos Tgt en comparación con los Ntgt, para ambas tareas Mt (F: Mt-Tgt=393.11±6.29 < Mt-Ntgt=452.66±9.29 ms; C: Mt-Tgt=406.27±4.73 < Mt-Ntgt=454.88±6.47 ms; P: Mt-Tgt=406.47±3.11 < Mt-Ntgt=438.42±3.82 ms; O: Mt-Tgt=407.37±4.03 < Mt-Ntgt=449.43±6.19) y Mp (F: Mp-Tgt=420.48±5.46 < Mp-Ntgt=471.31±9.10 ms; C: Mp-Tgt=432.58±4.66 < Mp-Ntgt=479.94±7.40 ms; P: Mp-Tgt=429.74±3.48 < Mp-Ntgt=469.62±5.86; O: Mp-Tgt=429.67±5.03 < Mp-Ntgt=481.89±10.98).

Finalmente, se observó un efecto escalonado en todas las regiones, los ensayos Mt-Tgt tuvieron la menor latencia, seguidos de los Mp-Tgt, después los Mt-Ntgt y finalmente, los Mp-Ntgt (F: Mt-Tgt=393.11±6.29 < Mp-Tgt=420.48±5.46 < Mt-Ntgt=452.66±9.29 < Mp-Ntgt=471.31±9.10 ms; C: Mt-Tgt=406.27±4.73 < Mp-Tgt=432.58±4.66 < Mt-Ntgt=454.88±6.47 < Mp-Ntgt=479.94±7.40 ms; P: Mt-Tgt=406.47±3.11 < Mp-Tgt=429.74±3.48 < Mt-Ntgt=438.42±3.82 < Mp-Ntgt=471.31±9.10 ms; O: Mt-Tgt=407.37±4.03 < Mp-Tgt=429.67±5.03 < Mt-Ntgt=449.43±6.19 < Mp-Ntgt=481.89±10.98).

Ntgt=454.88±6.47 < Mp-Ntgt=479.94±7.40 ms; P: Mt-Tgt=406.47±3.11 < Mp-Tgt=429.74±3.48 < Mt-Ntgt=438.42±3.82 < Mp-Ntgt=469.62±5.86 ms; O: Mt-Tgt=407.37±4.03 < Mp-Tgt=429.67±5.03 < Mt-Ntgt=449.43±6.19 < Mp-Ntgt=481.89±10.98 ms).

12.1.3.2. Costo de complejidad para la latencia de P3

Para el análisis del costo de complejidad para la latencia de P3, el efecto principal de región ($F_{(0.48,1.44)}=76.41$, $p=0.02$, $\eta_p^2=0.09$) resultó significativo. El costo de complejidad en la latencia fue mayor en la región frontal (55.19±7.00 ms) en comparación con la región frontal (35.92±3.72 ms). Adicionalmente, la interacción tarea x región ($F_{(0.54,1.63)}=86.30$, $p=0.009$, $\eta_p^2=0.09$) resultó significativa. Se observó que el costo de complejidad en la región frontal es mayor para la condición de Mt (59.55±8.57 ms) vs. el Mp (50.83±7.16 ms). Además, se observó que la condición de Mt tuvo mayor costo de complejidad en la región frontal comparada con la región central (48.60±5.70 ms), parietal (31.95±3.46 ms) y occipital (42.06±5.76 ms).

12.2. ANEXO: Cuestionarios



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo:

DIFERENCIAS INDIVIDUALES COGNITIVAS Y ELECTROFISIOLÓGICAS EN LA CAPACIDAD DE INHIBICIÓN ASOCIADAS A LOS SNPS rs2180619 Y rs1535255 DE LA REGIÓN PROMOTORA DEL GEN CNR1

Investigador principal: DRA. ALEJANDRA EVELYN RUIZ CONTRERAS

Sede donde se realizará el estudio: LABORATORIO DE NEUROGENÓMICA COGNITIVA, Núm. 5, SÓTANO DEL EDIF. C, FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM. AV. UNIVERSIDAD 3004, COL. COPILCO-UNIVERSIDAD, MÉXICO D.F., 04510.

Nombre del participante: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

LA PRESENTE INVESTIGACIÓN PERMITIRÁ AMPLIAR EL CONOCIMIENTO QUE ACTUALMENTE TENEMOS SOBRE EL FUNCIONAMIENTO CEREBRAL, ASÍ COMO DE LA INFLUENCIA DE LOS GENES EN DICHO FUNCIONAMIENTO. ES NECESARIO SABER CÓMO ES EL FUNCIONAMIENTO DE PERSONAS NORMALES A FIN DE PODER TOMAR ACCIONES QUE FAVOREZCAN A PERSONAS QUE HAN PERDIDO SU SALUD.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos EVALUAR LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL MIENTRAS LAS PERSONAS REALIZAN TAREAS EN QUE TOMAN DECISIONES. SE COMPARARÁN TRES TIPOS DE PERSONAS, CLASIFICADAS EN FUNCIÓN DE CÓMO ES UNO DE SUS GENES. ESPERAMOS OBSERVAR, DENTRO DE PERSONAS NORMALES Y SANAS, UN EFECTO DE CÓMO LOS GENES PARTICIPAN EN LA FUNCIÓN CEREBRAL ASOCIADA A LA TOMA DE DECISIONES.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

- 1) A CADA PARTICIPANTE SE LE DARÁN A CONOCER SUS RESULTADOS, CONDUCTUALES Y ELECTROFISIOLÓGICOS, DE LAS TAREAS DE TOMA DE DECISIONES EN COMPUTADORA. ADEMÁS, SE LE EXPLICARÁ, EN RELACIÓN A TODOS LOS PARTICIPANTES, CÓMO ES SU EFICIENCIA EN ESTE TIPO DE TAREAS DE TOMA DE DECISIONES.
- 2) A CADA PARTICIPANTE SE LE DARÁ A CONOCER SU VARIACIÓN DEL GEN ANALIZADA EN ESTE ESTUDIO.
- 3) EL PARTICIPANTE TENDRÁ EL BENEFICIO INDIRECTO DE CONTRIBUIR AL ENTENDIMIENTO DEL FUNCIONAMIENTO CEREBRAL, LO CUAL PODRÁ TENER IMPLICACIONES EN LA SALUD EN EL FUTURO.



PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos. ADEMÁS, SE LE APLICARÁN ALGUNOS CUESTIONARIOS PARA SABER SOBRE SU ESTADO DE ÁNIMO Y ALGUNAS DE SUS CARACTERÍSTICAS PERSONALES. POSTERIORMENTE, SE LE COLOCARÁN ELECTRODOS, A TRAVÉS DE UNA GORRA, EN SU CUERO CABELLUDO A FIN DE REGISTRAR SU ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL. PROCEDIMIENTO QUE TARDARÁ APROXIMADAMENTE UNA HORA (Y NO LE CAUSARÁ ALGÚN TIPO DE DAÑO NI RIESGO, NI TAMPOCO SE HA REPORTADO QUE TENGA UN EFECTO ADVERSO NI A CORTO NI A LARGO PLAZO). UNA VEZ QUE LA GORRA ESTÉ PUESTA SOBRE SU CUERO CABELLUDO, LE SOLICITAREMOS QUE REALICE LAS TAREAS DE TOMA DE DECISIONES FRENTE A UNA COMPUTADORA, EN QUE APARECERÁN LAS INSTRUCCIONES SEGUIDAS DE LA TAREA. USTED RESPONDERÁ A TRAVÉS DE UNA CAJA DE RESPUESTAS CON DOS BOTONES. AL FINALIZAR SU PARTICIPACIÓN, SE QUITARÁ CUIDADOSAMENTE LA GORRA DE SU CABEZA.

AL FINALIZAR LA PRIMERA SESIÓN EXPERIMENTAL SE LE SOLICITARÁ LA DONACIÓN DE UNA MUESTRA DE SANGRE, OBTENIDA A TRAVÉS DE UNA PUNCIÓN HECHA CON UNA MICROLANCETA NUEVA Y ESTERIL (QUE SE UTILIZA PARA NEONATOS) EN EL DEDO ANULAR, PARA LAS PRUEBAS GENÉTICAS.

SE LE SOLICITARÁ QUE ASISTA UNA SEGUNDA SESIÓN AL DÍA SIGUIENTE PARA REALIZAR EL MISMO PROCEDIMIENTO EN COMPUTADORA.

UNA VEZ QUE CONCLUYAMOS LA INVESTIGACIÓN, LO LLAMAREMOS PARA DARLE A CONOCER SUS RESULTADOS.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

NINGUNO

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica UNA ENTREVISTA EN QUE LE APLICAREMOS ALGUNOS CUESTIONARIOS, LA REALIZACIÓN DE UN REGISTRO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL Y LA REALIZACIÓN DE TAREAS EN COMPUTADORA.

La segunda parte del estudio implica LA TOMA DE MUESTRA DE SANGRE.

La tercera parte del estudio CONSISTIRÁ EN EL REGISTRO DE SU ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL Y LA REALIZACIÓN DE TAREAS EN COMPUTADORA.

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.



- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

SUS DATOS GENERALES, SU TIPO DE POLIMORFISMO DEL CNR1, SUS RESULTADOS CONDUCTUALES Y SUS DATOS DE SU ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL SERÁN **COMPLETAMENTE CONFIDENCIALES** Y SE EMPLEARÁN ÚNICAMENTE PARA REPORTAR LA RELACIÓN ENTRE LA VARIABILIDAD GENÉTICA Y LA COGNICIÓN EN LOS REPORTES DE INVESTIGACIÓN Y PRESENTACIONES DE TRABAJOS EN CONGRESOS.

- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- Usted también tiene acceso a las Comisiones de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio a través de:
Dr. Jaime Mas Oliva
Secretario Técnico de las Comisiones de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina.
Teléfono: 5623 2298
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante

Fecha

Testigo

Fecha

Testigo

Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

DATOS GENERALES

Nombre: _____ Fecha **1ª Sesión**: ____/____/____
 Fecha **2ª Sesión**: ____/____/____ Sexo: H M Edad: _____ Fecha de nacimiento: ____/____/____
 Tel: _____ Cel.: _____
 E-mail: _____
 Dirección: _____
 Escolaridad (años) #: Pr ____ Sc ____ Pre ____ Carrera: _____ ¿Cuál? _____
 Posgrado: _____ ¿Cuál (es)? _____ Extra: _____ ¿Cuál? _____ TOTAL: _____
 Promedio gral.: _____
 ¿Padece alguna enfermedad? **SÍ NO** ¿cuál? _____
 ¿Actualmente tomas algún medicamento? **SÍ NO** ¿cuál? _____

NOTA: Suspender la entrevista después de una prueba NO aprobada

*Autoaplicable

PRUEBAS A APLICAR DURANTE ENTREVISTA PARA INCLUSIÓN AL ESTUDIO

PRUEBA	APROBADA		PTJ
	SÍ	NO	
(1) Antecedentes Neurológicos y psiquiátricos	SÍ	NO	-----
(2)* Inventario de Edimburgo (puntaje mayor ≥ 40).	SÍ	NO	
Visión a un metro de distancia (<i>Pedirle que use los anteojos si es que los necesita</i>)	SÍ	NO	-----
(3) Evaluación de Sustancias Psicoactivas: Consumo en los últimos 12 meses de sustancia ≠ nicotina, alcohol, marihuana = ☹	SÍ	NO	-----
(4) *Consumo de Nicotina (Tabaco) (Trastorno por uso de sustancias en los últimos 12 meses ≤ 3 criterios = ☺; > 4 = ☹).	SÍ	NO	
(4) *Consumo de Alcohol (Trastorno por uso de sustancias en los últimos 12 meses ≤ 3 criterios = ☺; > 4 = ☹).	SÍ	NO	
(5)* Inventario de Depresión de Beck (puntaje ≥ 30= ☹(aplicar en la 1ª Sesión)).	SÍ	NO	
(6)* Inventario de Ansiedad de Beck (puntaje ≥ 31= citarlo nuevamente, considerando la ausencia de la situación que produce ansiedad (aplicar en la 1ª Sesión)).	SÍ	NO	
Matrices Progresivas de Raven (Computadora; ≥ Rango I o percentil 25= ☺; Rango ≤ IV o percentil <25 ☹)	Rango / Percentil	SÍ	NO
	/		
Si pasa todos los criterios de inclusión realizar las tareas computarizadas			

Peso: _____ kg
Estatura: _____ m

SUJETO

Ahora te voy a preguntar si tú has presentado alguna de las siguientes condiciones:

	¿En los últimos 12 meses?
Depresión	Sí/No
Trastorno bipolar	Sí/No
Episodio maniaco	Sí/No
Trastorno de Ansiedad, T. Ansiedad Generalizada, Fobia específica, Fobia Social, T. Por Estrés Post-Traumático	Sí/No
Trastorno Obsesivo-Compulsivo	Sí/No
Trastorno por déficit de Atención e hiperactividad (1) inatento (2) hiperactivo (3) mixto	Sí/No
Epilepsia	Sí/No
Traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia mayor a 30 minutos y/o si requirió hospitalización.	Sí/No
Narcolepsia	Sí/No
Trastorno autista, Trastorno de Asperger.	Sí/No
Trastorno de Tourette.	Sí/No
Esquizofrenia	Sí/No
Enfermedad de Parkinson	Sí/No
Enfermedad de Huntington	Sí/No

1

2

3

FAMILIARES

Ahora, alguno de tus padres, hermanos o hijos (si los tienes) han presentado:

		¿Quién?
Depresión	Sí/No	Papá/Mamá/Hermano/Hijo
Trastorno bipolar	Sí/No	Papá/Mamá/Hermano/Hijo
Episodio maniaco	Sí/No	Papá/Mamá/Hermano/Hijo
Trastorno de Ansiedad, T. Ansiedad Generalizada, Fobia específica, Fobia Social, T. Por Estrés Post-Traumático	Sí/No	Papá/Mamá/Hermano/Hijo
Trastorno Obsesivo-Compulsivo	Sí/No	Papá/Mamá/Hermano/Hijo
Trastorno por déficit de Atención e hiperactividad (1) inatento (2) hiperactivo (3) mixto	Sí/No	Papá/Mamá/Hermano/Hijo
Narcolepsia	Sí/No	Papá/Mamá/Hermano/Hijo
Trastorno autista, Trastorno de Asperger.	Sí/No	Papá/Mamá/Hermano/Hijo
Trastorno de Tourette.	Sí/No	Papá/Mamá/Hermano/Hijo
Esquizofrenia	Sí/No	Papá/Mamá/Hermano/Hijo
Enfermedad de Parkinson	Sí/No	Papá/Mamá/Hermano/Hijo
Enfermedad de Huntington	Sí/No	Papá/Mamá/Hermano/Hijo

1

2

3

INVENTARIO DE EDIMBURGO

INSTRUCCIONES:

El siguiente cuestionario tiene como objetivo que indiques la preferencia del uso de tus manos y otras partes del cuerpo. Contesta con la mayor veracidad marcando con una cruz la columna que sea más apropiada para indicar **la preferencia de uso** en las siguientes situaciones:

SITUACIÓN	DERECHA MUY PREFERENTE	DERECHA PREFERENTE	MANO INDIFERENTE	IZQUIERDA PREFERENTE	IZQUIERDA MUY PREFERENTE
1. ¿Qué mano utilizas para escribir?	++	+	+ +	+	++
2. ¿Qué mano utilizas para dibujar?	++	+	+ +	+	++
3. ¿Qué mano utilizas para tirar o arrojar un objeto?	++	+	+ +	+	++
4. ¿Con qué mano recortas?	++	+	+ +	+	++
5. ¿Qué mano utilizas para cepillarte los dientes?	++	+	+ +	+	++
6. ¿Con qué mano utilizas el cuchillo para cortar?	++	+	+ +	+	++
7. ¿Con qué mano utilizas la cuchara al comer?	++	+	+ +	+	++
8. ¿Con qué mano barres (la mano que está en la posición superior)?	++	+	+ +	+	++
9. ¿Con qué mano enciendes un cerillo?	++	+	+ +	+	++
10. ¿Con qué mano abres un frasco?	++	+	+ +	+	++
11. ¿Con cuál pie prefieres patear?	++	+	+ +	+	++
12. ¿Con qué ojo ves a través de un tubo?	++	+	+ +	+	++

Total:

$$\frac{\sum \text{Derechas} - \sum \text{Izquierdas}}{\sum \text{Derechas} + \sum \text{Izquierdas}} \times 100$$

ESCALA DE SOMNOLENCIA DIURNA DE EPWORTH

INSTRUCCIONES:

¿Qué tan frecuentemente te has quedado dormido **en los últimos siete días** en cada una de las siguientes situaciones **durante el día**? Marca con una cruz la columna que corresponda a tu situación.

SITUACIÓN	NUNCA	SÓLO ALGUNAS VECES	MUCHAS VECES	CASI SIEMPRE
1. Leyendo y sentado cómodamente durante el día	0	1	2	3
2. Viendo la televisión durante el día	0	1	2	3
3. Sentado inactivo en un lugar público (por ejemplo, en el cine o en alguna reunión)	0	1	2	3
4. Como pasajero en un viaje de una hora (o más) sin paradas	0	1	2	3
5. Acostado descansando, cuando las circunstancias lo permiten, durante el día	0	1	2	3
6. Sentado platicando con alguien	0	1	2	3
7. Sentado cómodamente después de comer (sin haber ingerido bebidas alcohólicas)	0	1	2	3
8. Viajando en un transporte mientras espera unos minutos detenido en el tráfico	0	1	2	3

Total:

Evaluación de Sustancias Psicoactivas.

Nota: NO autoaplicable

¿Alguna vez en tu vida?

Sustancia	¿Has consumido... ?		En toda tu vida, cuántas veces estimas que la has consumido	¿A qué edad la probaste?	¿En qué periodo ha ocurrido u ocurrió el consumo de (la droga)?	¿Has consumido en los últimos 12 meses?		¿Consumiste en las últimas 24 horas?	
	SÍ	NO				SÍ	NO	¿Cuántos? ____	¿Cuántos? ____
Cafeína	SÍ	NO	1 2 ____			SÍ	NO	¿Cuántos? ____	
Tabaco	SÍ	NO	1 2 ____			SÍ	NO	¿Cuántos? ____	
¹ Alcohol	SÍ	NO	1 2 ____			SÍ	NO	SÍ ☒	NO ☹
Marihuana: hachís, THC, pasto, hierba, mota, reefer.	SÍ	NO				SÍ ☒	NO ☹	SÍ ☒	NO ☹
Narcóticos: heroína, morfina, dilaudid, opio, demerol, metadona, codeína, Percodan, Darvon, Vicodin, hidrocodona, oxycodona, duragesic, Tramadol, Pentazocina, Propoxifeno.	SÍ	NO	☒ ≥ 4 veces consecutivas (4 días seguidos)			SÍ ☒	NO ☹	SÍ ☒	NO ☹
Alucinógenos: LSD (ácido), mezcalina, peyote, psilocibina, hongos.	SÍ	NO				SÍ ☒	NO ☹	SÍ ☒	NO ☹
Tranquilizantes: diazepam, Qualud, Seconal (reds), valium, xanax, librium, atibán, dalman, halción, barbitúricos, "Miltown", tranqumazin, lexatin, orfidal, haldol, pastillas para dormir.	SÍ	NO				SÍ ☒	NO ☹	SÍ ☒	NO ☹
¿Tranquilizantes con estimulantes (tacha, anfetaminas, speed, cristal, pldoras adelgazantes, ritalín, cocaína, crack, speed ball) o narcóticos (mencionados arriba)?	SÍ ☒	NO ☹							
Esteroides o alguna sustancia para aumentar tu fuerza o músculos.	SÍ	NO				SÍ ☒	NO ☹	SÍ ☒	NO ☹
¹ Sustancia Naturista (que potencialmente afecte al SN; si consumió en las últimas 24 horas ☒) especifica cuál:	SÍ	NO				SÍ ☒	NO ☹	SÍ ☒	NO ☹
¹ Bebidas energizantes: Red Bull, Vive 100, Boost, Monster (si consumió en las últimas 24 horas ☒).	SÍ	NO				SÍ ☒	NO ☹	SÍ ☒	NO ☹
Alguna como: Tachas, anfetaminas, speed, cristal, dexedrina, ritalín, pldoras adelgazantes, cocaína inhalada, intravenosa, crack, speedball, pegamento, éter, óxido nitroso (gas de la risa), anilo nitrato de butilo (poppers), thinner, gasolina, PCP (polvo de ángel, peace pill), STP.	SÍ ☒	NO ☹							
Alguna otra sustancia:	SÍ	NO				SÍ ☒	NO ☹	SÍ ☒	NO ☹

1 = Sólo lo probó

2 = Muchas veces

_ = Anotar cuánto si lo sabe.

Consumo de Tabaco

EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES

Marca con una cruz la columna que corresponde a tu caso:

1. Cuando consumes tabaco ¿frecuentemente acabas consumiendo mayores cantidades o fumas por más tiempo de lo que en un principio habías planeado?	SÍ	NO
2. ¿Has tenido el deseo persistente o has hecho esfuerzos sin éxito de detener o controlar tu consumo de tabaco?	SÍ	NO
3. ¿Has invertido mucho tiempo en conseguir tabaco, consumirlo o recuperarte de sus efectos?	SÍ	NO
4. ¿Has tenido urgencia o un intenso deseo de consumir tabaco?	SÍ	NO
5. El consumo frecuente de tabaco ¿te ha ocasionado problemas para cumplir con tus obligaciones en el trabajo, escuela o casa?	SÍ	NO
6. ¿Continúas consumiendo tabaco a pesar de tener problemas frecuentes con otras personas, causados o empeorados, por el consumo del tabaco?	SÍ	NO
7. ¿Pasas menos tiempo o dejas de disfrutar de tus pasatiempos o estar con otras personas debido a tu consumo de tabaco?	SÍ	NO
8. Frecuentemente consumes tabaco en situaciones en las que corres peligro físico (por ejemplo, fumar en la cama)?	SÍ	NO
9. ¿Has continuado el consumo de tabaco a pesar de saber que tienes problemas físicos o psicológicos que podrían ser causados o empeorados por el tabaco?	SÍ	NO
*10.1 ¿Necesitas consumir más tabaco para conseguir los mismos efectos que cuando consumías las primeras veces?	SÍ	NO
*10.2 Al consumir la misma cantidad de tabaco que cuando consumías las primeras veces ¿tiene un menor efecto?	SÍ	NO
11. Cuando reduces o detienes tu consumo de tabaco, ¿tiemblan tus manos, sudas, te sientes agitado, te da insomnio, o tienes alucinaciones? ¿Consumes tabaco y/u otra sustancia para evitar estos síntomas?	SÍ	NO

N	Total

Consumo de Alcohol

¿En los últimos 12 meses has consumido 3 o más bebidas alcohólicas en un periodo de 3 horas o en 3 o más ocasiones? **SÍ** **NO**

EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES

Marca con una cruz la columna que corresponde a tu caso:

1. Cuando consumes alcohol ¿frecuentemente acabas consumiendo mayores cantidades o bebes por más tiempo de lo que en un principio habías planeado?	SÍ	NO
2. ¿Has tenido el deseo persistente o has hecho esfuerzos sin éxito de detener o controlar tu consumo de alcohol?	SÍ	NO
3. ¿Has invertido mucho tiempo en conseguir alcohol, consumirlo o recuperarte de sus efectos?	SÍ	NO
4. ¿Has tenido urgencia o un intenso deseo de consumir alcohol?	SÍ	NO
5. El consumo frecuente de alcohol ¿te ha ocasionado problemas en tus obligaciones en el trabajo, escuela o casa?	SÍ	NO
6. ¿Continúas consumiendo alcohol a pesar de tener problemas frecuentes con otras personas, causados o empeorados, por el consumo del alcohol?	SÍ	NO
7. ¿Pasas menos tiempo o dejas de disfrutar de tus pasatiempos o estar con otras personas debido a tu consumo de alcohol?	SÍ	NO
8. ¿Has estado bajo los efectos del alcohol en situaciones en las que corres peligro físico (por ejemplo, conducir un automóvil, motocicleta, embarcación o utilizar una máquina, etc.)?	SÍ	NO
9. ¿Has continuado el consumo de alcohol a pesar de saber que tienes problemas físicos o psicológicos que podrían ser causados o empeorados por el alcohol?	SÍ	NO
*10.1 ¿Necesitas consumir más alcohol para conseguir los mismos efectos que cuando consumías las primeras veces?	SÍ	NO
*10.2 Al consumir la misma cantidad de alcohol que cuando consumías las primeras veces ¿tiene un menor efecto?	SÍ	NO
11. Cuando reduces o detienes tu consumo de alcohol, ¿tiemblan tus manos, sudas, te sientes agitado, te da insomnio, o tienes alucinaciones? ¿Consumes alcohol y/u otra sustancia para evitar estos síntomas?	SÍ	NO

N	Total
0	0-1/11
1	2-3 / 11
2	4-5 /11
3	> 6 / 11

N	Total

*Se califica como un solo reactivo.

INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK

RUCCIONES: En este cuestionario se encuentran grupos de oraciones. Por favor, lee cada una dosamente y escoge la oración en cada grupo que mejor describe *la forma en que te has sentido ima semana, incluyendo el día de hoy*. Asegúrate de leer todas las oraciones en cada grupo antes per tu elección. Encierra en un círculo el número que está al lado de la oración que escogiste. Si n varias oraciones de un grupo que se aplican a tu caso, encierra cada una de ellas.

Yo no me siento triste
Me siento triste
Me siento triste todo el tiempo y no puedo evitarlo
Estoy tan triste o infeliz que no puedo soportarlo

En general, no me siento descorazonado por el futuro
Me siento descorazonado por mi futuro
Siento que no tengo nada que esperar del futuro
Siento que el futuro no tiene esperanza y que las cosas no pueden mejorar

Yo no me siento como un fracasado
Siento que he fracasado más que las personas en general
Al repasar lo que he vivido, todo lo que veo son muchos fracasos
Siento que soy un completo fracaso como persona

Obtengo tanta satisfacción de las cosas como solía hacerlo
Yo no disfruto de las cosas de la manera como solía hacerlo
Ya no obtengo verdadera satisfacción de nada
Estoy insatisfecho o aburrido con todo

En realidad yo no me siento culpable
Me siento culpable gran parte del tiempo
Me siento culpable la mayor parte del tiempo
Me siento culpable todo el tiempo

Yo no me siento que esté siendo castigado
Siento que podría ser castigado
Espero ser castigado
Siento que he sido castigado

0	Yo no me siento desilusionado de mí mismo
1	Estoy desilusionado de mí mismo
2	Estoy disgustado conmigo mismo
3	Me odio

0	Yo no me siento que sea peor que otras personas
1	Me critico a mí mismo por mis debilidades y errores
2	Me culpo todo el tiempo por mis fallas
3	Me culpo por todo lo malo que sucede

0	Yo no tengo pensamientos suicidas
1	Tengo pensamientos suicidas pero no los llevaría a cabo
2	Me gustaría suicidarme
3	Me suicidaría si tuviera oportunidad

0	Yo no lloro más de lo usual
1	Lloro más ahora de lo que solía hacerlo
2	Actualmente lloro todo el tiempo
3	Antes podía llorar, pero ahora no lo puedo hacer a pesar de que lo deseo

0	Yo no estoy más irritable de lo que solía estar
1	Me enojo o me irrito más fácilmente que antes
2	Me siento irritado todo el tiempo
3	Ya no me irrito de las cosas por las que solía hacerlo

0	Yo no he perdido el interés en la gente
1	Estoy menos interesado en la gente de lo que solía estar
2	He perdido en gran manera el interés en la gente
3	He perdido todo el interés en la gente

Tomo las decisiones tan bien como siempre lo he hecho
Pospongo tomar decisiones más que antes
Tengo más dificultad en tomar decisiones que antes
Ya no puedo tomar decisiones

Yo no siento que me vea peor de como me veía
Estoy preocupado de verme viejo o poco atractivo
Siento que hay cambios permanentes en mi apariencia que me hacen ver poco atractivo
Creo que me veo feo

Puedo trabajar tan bien como antes
Requiero de más esfuerzo para iniciar algo
Tengo que obligarme para hacer algo
Yo no puedo hacer ningún trabajo

Puedo dormir tan bien como antes
Ya no duermo tan bien como solía hacerlo
Me despierto una o dos horas más temprano de lo normal y me cuesta trabajo volverme a dormir
Me despierto muchas horas antes de lo que solía hacerlo y no me puedo volver a dormir

Yo no me canso más de lo habitual
Me canso más fácilmente de lo que solía hacerlo
Con cualquier cosa que hago me canso
Estoy muy cansado para hacer cualquier cosa

Mi apetito no es peor de lo habitual
Mi apetito no es tan bueno como solía serlo
Mi apetito está muy mal ahora
No tengo apetito de nada

No he perdido peso últimamente
He perdido más de 2 kg
He perdido más de 4 kg
He perdido más de 8 kg
¿Estás tratando de perder peso de manera intencional? Tacha: Sí No

0	Yo no estoy más preocupado por mi salud que antes
1	Estoy preocupado acerca de problemas físicos como dolores, malestar estomacal o constipación
2	Estoy muy preocupado por problemas físicos y es difícil pensar en algo más
3	Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que no puedo pensar en ninguna otra cosa

0	Yo no he notado algún cambio reciente en mi interés por el sexo
1	Estoy menos interesado en el sexo de lo que estaba
2	Estoy mucho menos interesado en el sexo ahora
3	He perdido completamente el interés por el sexo

Nombre participante:		
Número:		
Sexo:	M	H
Edad:		
Entrevistó:		
Fecha:		

INVENTARIO DE ANSIEDAD DE BECK

INSTRUCCIONES: Abajo en cada fila está una lista que contiene los síntomas más comunes de la ansiedad. Lee cuidadosamente cada afirmación e indica la columna que describe *cuánto te ha molestado cada síntoma durante la última semana, incluyendo el día de hoy*. Marca con una X en la columna correspondiente, según la intensidad de la molestia.

<i>SÍNTOMA</i>	<i>Nada o poco</i>	<i>Más o menos</i>	<i>Moderadamente</i>	<i>Severamente</i>
<i>Entumecimiento, hormigueo</i>				
<i>Sensación de oleadas de calor-bochornos (sensación no debida al calor)</i>				
<i>Debilitamiento en las piernas</i>				
<i>Dificultad para relajarse</i>				
<i>Miedo a que le pase a uno lo peor</i>				
<i>Sensación de mareo</i>				
<i>Opresión en el pecho, latidos acelerados</i>				
<i>Inseguridad</i>				
<i>Terror</i>				
<i>Nerviosismo</i>				
<i>Sensación de ahogo</i>				
<i>Manos temblorosas</i>				
<i>Cuerpo tembloroso</i>				
<i>Miedo a perder el control</i>				
<i>Dificultad para respirar</i>				
<i>Miedo a morir</i>				
<i>Sentirse asustado</i>				
<i>Indigestión</i>				
<i>Debilidad</i>				
<i>Ruborización, sonrojamiento</i>				
<i>Sudoración (no debida a calor)</i>				

0

1

2


3

Total	
-------	--

Nombre del participante:		
Número de sujeto:		
Sexo:	M	H
Edad:		
Experimentador:		
Fecha:		



Brain electrical activity from encoding to retrieval while maintaining and manipulating information in working memory

Talía V. Román-López^a, Ulises Caballero-Sánchez^a, Silvia Cisneros-Luna^a, J. Antonio Franco-Rodríguez^a,
Mónica Méndez-Díaz^b, Oscar Prospéro-García^b and Alejandra E. Ruiz-Contreras ^a

^aLab. Neurogenómica Cognitiva, Coord. Psicobiología y Neurociencias, Fac. Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México, México; ^bLab. Cannabinoides, Depto. Fisiología, Fac. Medicina, UNAM, Ciudad de México, México

ABSTRACT

Differences between working memory maintenance (Mt) and manipulation (Mp) have been studied, mostly in the absence of stimuli (*delay period*); *encoding* and *retrieval* phases have been less explored. The present study assessed differences between Mt and Mp, by means of event-related potentials (ERPs) and event-related synchronisation (ERS) and desynchronisation (ERD) for theta, alpha and beta bands at: *encoding*, *delay period* and *retrieval*; using a delayed-match to sample task (DMST). Twenty-six young volunteers solved two DMST conditions (one for Mt and one for Mp). Higher behavioural accuracy for Mt than for Mp was observed. At *encoding*, higher amplitude for Mt at posterior regions to N1, P2 and P3 components were observed. In the *delay period*, differences in ERP components and frontal theta ERD were observed. Meanwhile, at *retrieval*, P3 amplitude and latency, as well as the theta band were modulated by both process (Mt or Mp) and type of trial (target or non-target stimuli). These findings mainly suggest different attentional implications at *encoding*, differences at the *delay period* related with task difficulty, and differential *retrieval* for Mt or Mp dependent on the process which the information comes from, suggesting that Mt and Mp differ at the very beginning of the processing.

ARTICLE HISTORY

Received 6 October 2018
Accepted 9 May 2019

KEYWORDS

Working memory; event-related potentials; theta; alpha; beta; delay-match to sample task

Working memory (WM) is a system that allows keeping information in mind to guide subsequent behaviour (Baddeley, Allen, & Hitch, 2011). It involves two main processes: maintenance (Mt) and manipulation (Mp) of information (Baddeley et al., 2011; Dipoppa, Szwed, & Gutkin, 2016; D'Esposito & Postle, 2015). Mt refers to the ability to retain information “on-line”, even when the stimuli are no longer present (Eriksson, Vogel, Lansner, Bergström, & Nyberg, 2015); while Mp refers to online modifications made to the information currently maintained (Champod & Petrides, 2007). Studies have shown higher behavioural accuracy for Mt than for Mp (i.e., higher percentage of correct responses, %CR, and shorter reaction times, RT) (Curtis & D'Esposito, 2003; D'Esposito, Postle, Ballard, & Lease, 1999; Glahn et al., 2002; Liu, Guo, & Luo, 2010; Postle, Berger, & D'Esposito, 1999).

Delayed-Match-to-Sample task (DMST) is useful for assessing phases of WM processing: *encoding*, *delay period* and *retrieval* (D'Esposito, Postle, & Rypma, 2000; Gazzaley, Rissman, & D'Esposito, 2004; Kim, Liu, Glizer, Tannock, & Woltering, 2014). Event-Related Potentials (ERPs) and electroencephalographic (EEG) oscillations provide high temporal resolution, which would help to elucidate temporal differences between Mt and Mp through the

phases of WM processing. A higher amplitude of P3 (from 250 to 400 ms after the onset of the *delay period*) at frontal, and a larger positive wave (from 400 to 700 ms) at central and parietal sites have been observed when subjects had to manipulate information more than when they maintained it during the *delay period* (Liu et al., 2010). These results were interpreted to reflect the reactivation of the rules to perform the tasks during the *delay period*, but it is possible that these results are associated with the changes in the visual stimulation patterns used to indicate participants which process they should perform (i.e., Mt or Mp). During the *retrieval* phase, P3 showed shorter latency when the stimulus was correctly recognised as old (Target, Tgt) than when it was identified as new (Non-target, Ntgt) in the Sternberg task; and P3 latency was more delayed when the amount of information maintained in WM increased (Ergen, Yildirim, Uslu, Gürvit, & Demiralp, 2012). Differences in ERPs between Mt vs. Mp at *encoding* and *retrieval*, as far as we know, have not been deeply explored. Additionally, the relevance of attention for WM has been reported (Adam, Mance, Fukuda, & Vogel, 2015; Getzmann, Wascher, & Schneider, 2018; Vogel, McCollough, & Machizawa, 2005); in this regard, it is possible that earlier ERPs components related with

CONTACT Alejandra E. Ruiz-Contreras  aleruiz@unam.mx  Av. Universidad 3004, Col. Copilco-Universidad, Del. Coyoacan, C.P. 04510, Ciudad de México, México

 Supplemental data for this article can be accessed <http://dx.doi.org/10.1080/09658211.2019.1620287>.

© 2019 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

attentional mechanisms such as P1, N1 or N2 (Bocquillon et al., 2014; Folstein & Van Petten, 2008; Patel & Azzam, 2005; Paz-Caballero & García-Austt, 1992) might be modulated, depending on Mt or Mp, during the different WM phases.

On the other hand, EEG brain oscillations have also revealed differences in WM (Chen & Huang, 2016; Lundqvist, Herman, Warden, Brincat, & Miller, 2018; Proskovec, Wiesman, Heinrichs-Graham, & Wilson, 2018; Roux & Uhlhaas, 2014). Theta power increased from *encoding* to the *delay period* and diminished at *retrieval* during a Mt task (Raghavachari et al., 2001); also, theta power increased as a function of task difficulty (Itthipuripat, Wessel, & Aron, 2013; Zakrzewska & Brzezicka, 2014). Taken together, these results suggest theta oscillation is involved in the temporary storage of information during the earlier phases of WM. However, it is not clear if theta oscillation differs when information is retrieved from Mt and Mp. On the contrary, alpha band (7–12.5 Hz) decreased in posterior regions (Chen & Huang, 2016; Gevins et al., 1998; Sauseng, Klimesch, Schabus, & Doppelmayr, 2005), and increased in frontocentral sites (Manza, Hau, & Leung, 2014; Sauseng et al., 2005) when the difficulty of the WM task augmented, suggesting a differential effect on sensory and memory gating of information. In contrast, beta power (13–31 Hz) increased at central sites as difficulty in WM increased (Chen & Huang, 2016), and its oscillation changed as a function of WM phase, i.e., it is augmented during the *delay period* and suppressed at stimulus onset (Lundqvist et al., 2018), suggesting beta oscillation is an epiphenomenon of a system that filters out irrelevant information.

Although the effect of difficulty of WM on brain response and behaviour is known, these results have been mainly evaluated at the *delay period*; therefore, the electrophysiological changes from the start of the stimulus *encoding* to its *retrieval*, as a function of Mt or Mp processes, remain unknown. The aim of this study was to evaluate the electrophysiological markers (i.e., ERPs and changes in the theta, alpha and beta bands) present during *encoding*, *delay* and *retrieval* phases of WM, depending on the process involved, Mt or Mp. Considering that Mp underlies higher difficulty than Mt, we hypothesise that Mp process would show larger amplitudes for ERP components in each phase of WM than Mt; and changes in latency

during *retrieval*; also, we expected higher theta and changes in alpha and beta through WM phases in Mp, compared to Mt.

Methods

Participants

Twenty-six (seven males /19 females) healthy young volunteers participated (see Table 1, for the demographic characteristics description). They were right-handed (Oldfield, 1971) and had normal or corrected-to-normal vision; none of the participants had severe levels of depression or anxiety symptoms, revealed by Beck Depression and Anxiety Inventories (Beck, Brown, Epstein, & Steer, 1988; Beck, Steer, & Brown, 1996). They did not have any neurological or psychiatric illnesses (explored by a structured interview based on the Mini International Neuropsychiatric Interview) (Lecrubier et al., 1997). In addition, participants reported no consumption of any psychoactive drug within 12 months before the experimental session. They signed an informed consent approved by the Ethics Committee of the School of Psychology at the National Autonomous University of Mexico.

WM tasks

Two independent conditions were employed here (the order was counterbalanced among subjects), to avoid any potential confounding factor on the amplitude of the ERPs during the *delay period*, one condition for Mt and another one for Mp, based on the Liu et al. (2010) task. Thus, our participants knew from the beginning of each condition which process they were required to use, Mt or Mp (described in sections: *Maintenance and Manipulation conditions*, Figure 1), to solve the task. The stimuli consisted in irregular grey figures that were taken from an undergraduate Psychology thesis (Ruiz-Contreras, 2000), where they were used in a visual memory study (examples of the figures are shown in Supplementary Material 1; SM1). We standardised these stimuli in an area of 85 × 85 pixels (7225 pixels of total area and 1.83° horizontal and vertical visual angles). The irregular figures had a mean of 5063.64 and a standard deviation of 795.76 pixels by area. Only two types of grey were used; “light” and “dark” (i.e., changing in brightness) with RGB values of “R = 150, G = 150, B = 150” (light-grey) and “R = 100, G = 100, B = 100” (dark-grey); i.e., a magnitude change of 50 units RGB scale. These figures were displayed on bright grey wallpaper (RGB: 200, 200, 200) in a computer screen. The contrast used did not generate post-images.

A total of 40 different shapes were used, one in light-grey and one in dark-grey, giving a total of 80 stimuli. Each of these stimuli was presented a total of four times, 50% as Target (Tgt) stimulus and 50% as Non-target (Ntgt) stimulus (i.e., two times as a cue stimulus, one as a probe Tgt stimulus and one as a probe Ntgt stimulus; Tgt and Ntgt are described below).

Table 1. Descriptive data of the sample.

N	26
Male/ female (n)	7 / 19
Age (y) ^a	23.30 ± 2.59
Years of schooling ^a	15.80 ± 1.48
Edinburgh handedness inventory ^b	95.50 (42.8–100)
Body mass index (kg/m ²) ^a	24.92 ± 4.00
Beck depression inventory ^b	4.5 (0–12)
Beck anxiety inventory ^b	3 (0–20)
Number of hours of sleep before the experimental session ^a	7.1 ± 1.9
Epworth sleepiness scale ^b	5(0–13)

^aMean ± Standard deviation.

^bMedian (range).

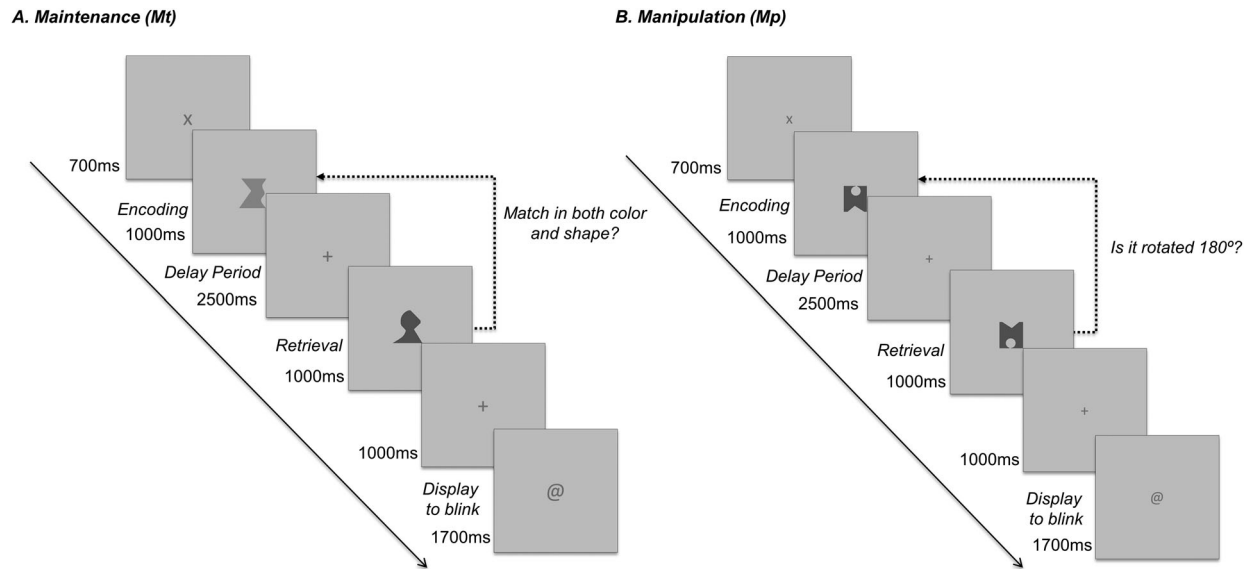


Figure 1. Delay-Match-to-Sample Task. Notes: A. Maintenance (Mt) condition. The trial begins with a fixation point (700 ms), followed by a cue stimulus (1000 ms) as *encoding* phase; immediately, the *delay* period (2500 ms) continued where a plus sign was presented as fixation point, and finally, a probe stimulus appeared for the *retrieval* phase (1000 ms). Participants had to indicate if the probe stimulus matched or not in both shape and color with the cue stimulus presented at the *encoding* phase. Additional displays were presented, a fixation point (1000 ms) to give participants 2000 ms total time to emit their response, and then a display, where a “@” (1700 ms) appeared to indicate participants they can freely blink to reduce the likelihood of artifacts during the whole trial. Finally, an intertrial interval display was presented (random 400–600 ms). B. Manipulation condition, this condition had the same structure than Mt condition but at the probe stimulus, participants had to indicate if the figure was rotated 180° compared to the cue stimulus or not.

The aim of using irregular figures in the present study was to reduce the common assignment of names (e.g., “triangle”) to them, in order to decrease verbal rehearsal, which facilitates the maintenance of information in WM. It has been discussed that the decay of visual stimuli in WM can be prevented by transforming visual information into verbal one, which would then allow for verbal rehearsal (Baddeley, 2003; Ricker & Cowan, 2010). Also, it has been observed that it is harder to maintain complex objects in WM, possibly because of the complexity of the object itself, or because the assignment of these objects into a category is a harder task to perform (Diamantopoulou, Poom, Klaver, & Talsma, 2011). Thus, avoiding rehearsal in the present study would highlight the effects of Mt and Mp on visual WM.

Participants used two different buttons (one for the left hand and other for the right hand) to respond. The structure of the task for both conditions is described below (Figure 1): The presentation of a cross (0.86° horizontal and vertical visual angles) as a *fixation point* (700 ms); an irregular figure as a *cue stimulus* (1000 ms) at *encoding* phase; a plus sign as a fixation point (1.14° horizontal and vertical visual angles) at *delay period* (2500 ms); another irregular figure as a *probe stimulus* at *retrieval* phase (1000 ms); a third fixation point (1000 ms) to complete 2000 ms to give participants time to respond; the appearance of “@” sign (1.72° horizontal and vertical visual angles, 1700 ms) which served as a blink signal (participants were asked to blink only at this time to reduce the likelihood of artefact rejection throughout the events); and a random inter-trial interval (between 400 and 600 ms). Finally, a tone was presented to ensure participants opened their eyes and were ready for the next trial.

A total of 160 trials for each condition (Mt and Mp) were performed: subjects had to compare the probe stimulus with the cue stimulus as will be described in *Maintenance* and *Manipulation condition* sections. When the probe stimulus matched the cue stimulus, it was considered a Tgt trial; and a Ntgt trial when both probe and cue stimuli did not match. Half of the trials were Tgt and the rest were Ntgt, in both conditions.

Maintenance condition

Participants indicated whether the probe stimulus matched the cue stimulus in both colour and shape (example in Figure 1(A)) by pressing a button on the response box to indicate “yes” and pressing another one to indicate “no” (left and right, counterbalanced among subjects). Ntgt trials were stimuli that did not match in colour, did not match in shape or did match neither in colour nor shape. We controlled the magnitude change in area during the task for Ntgt trials; thus, the mean of magnitude change was zero, with a standard deviation of 841.77 pixels.

Manipulation condition

Participants indicated if the probe stimulus was 180° plane rotated compared to the cue stimulus (i.e., Tgt trial). Participants indicated “yes” with a button on the response box, and “no” with another button. In order to have only one type of modification in the Mp condition, with respect to Mt, the probe stimulus was modified only in rotation, and maintained the colour and shape of the probe stimulus; thus, the probe always matched the cue stimulus. In contrast to Liu et al.’s (2010) study, plane rotation (i.e., rotation

on the vertical axis) instead of depth rotation (i.e., rotation on the horizontal axis, in some cases as a *mirror rotation*), was used in this study, due to previous evidence that the former is more difficult than the latter (Kanamori & Takeda, 2003), and that this method might help to detect differences between Mt and Mp (Figure 1(B)). Ntgt trials were stimuli plane rotated 90° or 270°, compared to the cue stimuli. The stimuli presentation and behavioural responses were controlled by E-prime 2.0 (Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, PA, USA).

Electrical brain activity

Recording

The brain's electrical activity was recorded by means of 32 Ag/AgCl electrodes with Cz as on-line reference using Hydro-Cel Geodesic EEG System (EGI) with Net Station 4.0 (Eugene, OR, USA). Electrodes below and above the eyes were used to detect blinks (VEOG), and on the external canthus to detect horizontal movements (HEOG). Additionally, electrodes in both jaw and cheekbones were used to detect muscle movements. The EEG was recording with a 1000 Hz sampling rate and impedance below 50kΩ, because EGI is a high-impedance system. Offline, the recording was filtered with a band-pass filter from 0.1 Hz to 30 Hz.

Signal processing

ERPs. The signal was re-referenced to the mastoid average (left and right mastoid electrodes). For all the analysis, the regions considered by Liu et al. (2010; i.e., frontal, central and parietal, described below) were taken as regions of interest (averaging the central and lateral electrodes); additionally, we explored the occipital region because previous studies have shown effects in visual memory in that region (Cycowicz & Friedman, 2003; Diamantopoulou et al., 2011). As a consequence, four regions of interest were defined: Frontal (F3, Fz and F4), Central (C3, Cz and C4), Parietal (P3, Pz and P4) and Occipital (O1, Oz and O2). Epochs were created off-line according to the events throughout DMST events, considering a baseline of 20% of the post-stimulus epoch duration (as is suggested by Luck, 2014), as follows: *Encoding phase* (cue stimulus) from -200 ms to 1000 ms from the cue stimulus onset. *Delay period* from -500 to 2500 ms from the fixation point as stimulus onset. *Retrieval phase* (probe stimulus) from -200 ms to 1000 ms from the probe stimulus onset. All the stimuli underwent a baseline correction to pre-stimulus interval to 0 ms. Once the epochs were created, the processing programme detected ocular artefacts defined as segments above +50 μV or below -50 μV, which were rejected.

Each participant completed 160 trials per task. To calculate ERPs waveforms, only epochs of correct responses were considered. The mean number of rejected epochs because of artefacts by event of interest was: Mt-Encoding = 6.42 (SD = 9.96), Mp-Encoding = 5.00 (SD = 6.08); Mt-Delay = 8.31 (SD = 13.11), Mp-Delay = 3.73 (SD = 3.64); Mt-Retrieval-Tgt = 2.31 (SD = 0.62), Mt-Retrieval-Ntgt = 2.38 (SE =

0.82), Mp-Retrieval-Tgt = 3.15 (SE = 1.26), Mp-Retrieval-Ntgt = 2.54 (SE = 1.10). By contrast, after the artefact rejection processing, the mean of accepted epochs by task and event were: Mt-Encoding = 141.77 (SD = 10.54), Mp-Encoding = 129.31 (SD = 14.43), Mt-Delay = 139.88 (SD = 14.55), Mp-Delay = 130.58 (SD = 14.26), Mt-Retrieval-Tgt = 72.35 (SE = 0.75), Mt-Retrieval-Ntgt = 71.15 (SE = 1.04), Mp-Retrieval-Tgt = 64.50 (SE = 1.77), Mp-Retrieval-Ntgt = 64.12 (SE = 2.10). Previously, it has been discussed by Luck (2014) that the mean amplitude as a measure of the amplitude of components is not sensitive to be biased by the amount of the epochs included in the average. Only to verify the absence of a different percentage of epochs per task or condition, the following analyses were made. However, taking into account that only epochs from correct responses were considered for the ERPs waveforms, and because differences in correct responses could be observed per task, as aim of this study, the percentage of accepted epochs was calculated as a function of the total amount of correct responses, to avoid bias. No differences were observed neither by task nor by event of interest: Mt-Encoding = 95.69 (SD = 6.68), Mp-Encoding = 94.80 (SD = 7.41); $t_{(25)} = 0.66$, $p = 0.52$; Mt-Delay = 94.35 (SD = 8.99), Mp-Delay = 95.71 (SD = 6.88); $t_{(25)} = -0.87$, $p = 0.39$; Mt-Retrieval-Tgt = 96.92 (SE = 0.83), Mt-Retrieval-Ntgt = 96.77 (SE = 1.12), Mp-Retrieval-Tgt = 93.89 (SE = 1.99), Mp-Retrieval-Ntgt = 94.43 (SE = 2.14), $F_{(1,25)} = 1.07$, $p = 0.31$.

Event-related synchronisation/ event-related desynchronisation (ERS/ERD). Event-Related Synchronisation (ERS) and Desynchronisation (ERD) allow the evaluation of changes in cortical electrical synchrony, keeping the temporal resolution as ERPs (Doppelmayr, Klimesch, Pachinger, & Ripper, 1998; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). The frequency bands of interest were, theta (4–7 Hz), alpha (8–12 Hz), beta 1 (13–20 Hz) and beta 2 (21–30 Hz). The amplitude of frequency for each band was obtained using the Hilbert transform as previously described (Guay, De Beaumont, Drisdelle, Lina, & Jolicoeur, 2018). Briefly, the continuous signal was filtered to each interest frequency band, then the Hilbert function was obtained for each one; next, the outcome signal was segmented, averaged and baseline corrected as a function of the event of interest; the segments with ocular artefacts were rejected. According to this method, when compared to the baseline, positive values in voltage (μV) of the frequency band represent ERS, while negative ones represent ERD (Yordanova, Kolev, & Polich, 2001). The amplitude outcome was compared between conditions.

For ERS/ERD analyses, the number of rejected epochs by event of interest was: Mt-Encoding = 4.96 (SD = 7.42), Mp-Encoding = 3.92 (SD = 5.80); Mt-Delay = 5.69 (SD = 9.95), Mp-Delay = 2.92 (SD = 3.14); Mt-Retrieval-Tgt = 1.88 (SE = 0.57), Mt-Retrieval-Ntgt = 1.88 (SE = 0.62), Mp-Retrieval-Tgt = 2.96 (SE = 1.26), Mp-Retrieval-Ntgt = 2.23 (SE = 1.10). Additionally, the number of accepted epochs by event of interest was: Mt-Encoding = 143.23 (SD = 8.45), Mp-

Encoding = 130.38 (SD = 14.05); Mt-Delay = 142.50 (SD = 12.12), Mp-Delay = 131.39 (SD = 13.79); Mt-Retrieval-Tgt = 72.77 (SE = 0.69), Mt-Retrieval-Ntgt = 71.65 (SE = 0.89), Mp-Retrieval-Tgt = 64.69 (SE = 1.78), Mp-Retrieval-Ntgt = 64.42 (SE = 2.10). As in ERPs, different percentage of accepted epochs per task or condition was tested. No differences were observed neither by task nor by event of interest: Mt-Encoding = 96.67 (SD = 4.97), Mp-Encoding = 95.61 (SD = 7.24); $t_{(25)} = 0.80$, $p = 0.43$; Mt-Delay = 96.10 (SD = 6.92), Mp-Delay = 96.31 (SD = 6.44); $t_{(25)} = -0.14$, $p = 0.89$; Mt-Retrieval-Tgt = 97.49 (SE = 0.75), Mt-Retrieval-Ntgt = 97.45 (SE = 0.84), Mp-Retrieval-Tgt = 94.16 (SE = 2.01), Mp-Retrieval-Ntgt = 94.86 (SE = 2.12), $F_{(1,25)} = 1.47$, $p = 0.24$.

Statistical analysis

Behavioural analysis

A paired sample Student's t -test was conducted for each of the dependent variables: reaction times (RTs) and d' (Haatveit et al., 2010). The latter is a discriminability index from Signal Detection Theory that informs about the participant's ability to discriminate between Tgt and Ntgt stimuli. This index requires the z -score of the hits rate (i.e., a correct response when the participant correctly identifies the Tgt stimulus) and the z -score of the false alarm (FA) rate (i.e., an incorrect response when the participant identifies the Ntgt stimulus as a Tgt stimulus). The index is calculated as follows: $d' = Z_{\text{Hits}} - Z_{\text{FA}}$. Higher values of d' indicates higher discrimination accuracy (Haatveit et al., 2010). For behavioural data, false discovery rate (FDR) was controlled considering results with $p < 0.05$ as significant (Benjamini, Drai, Elmer, Kafkafi, & Golani, 2001). Cohen's d effect size was calculated.

ERPs

For each region (frontal, central, parietal and occipital), mean amplitude (μV) was calculated for each time window. Overall, the time window measure was peak centred for each component at the grand-averaged waveform, across participants and experimental conditions, as it has been previously described (Horváth & Winkler, 2010; Saliassi, Geerligs, Lorist, & Maurits, 2013; Schabinger et al., 2018). The width of each window was a symmetric 20 ms or 10 ms interval around the peak. The length of the window (± 20 or ± 10 ms) was different in some components (described below) to prevent the overlapping measures of components (Fortier-Gauthier & Jolicœur, 2018). However, two exceptions of measurement occurred, one at *delay period* and another one at *retrieval*, which are described below.

For the *encoding* phase, each region was analysed separately, because of the different components observed in the ERPs. For frontal and central regions, N2 and P3 components were detected; each component was measured in a window with a width of 40 ms. For parietal and occipital regions, N1, P2, N2 and P3 components were observed; each of which was measured in a window with a width of

20 ms, preventing the overlapping of measures. For each component, mean amplitude was compared using a paired samples t -test with the task (Mt vs. Mp) as the independent variable. Analyses considered control of the FDR for multiple comparisons at a significance threshold of $p \leq 0.017$ (Benjamini et al., 2001).

For the *delay period*, N2 and P3 components were detected, each of which was measured in a window with a width of 40 ms. Additionally, around 500 ms post-*delay period*, the onset of a Slow-wave was observed. Previous studies of the *delay period* have found slow-waves components in WM that start at latency ~ 500 ms (García-Larrea & Cézanne-Bert, 1998; Geffen et al., 1997; Monfort & Pouthas, 2003) or later (Liu et al., 2010). Here, Slow-wave was measured from 500 ms after the onset up to 2500 ms. As N2, P3 and the Slow-wave components were observed at all regions; the factor region was included in the analysis. In all cases, a two-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was performed, with task and region as independent factors. Analyses considered control of the FDR for multiple comparisons at a significance threshold of $p \leq 0.028$ (Benjamini et al., 2001). For the *retrieval* phase, we observed the P3 component; however, for this component, we visually detected a shift on the latency between Tgt and Ntgt trials. This type of trial effect has been described by Ergen et al. (2012) in Mt WM tasks. Then, as we detected two different peaks between type of trials, we were not able to follow the same method of measurement previously described. Instead, we selected a window measurement from 300 to 700 ms; within this window, the P3 component has been observed by Ergen et al. (2012) and by other studies evaluating memory *retrieval* (Fortier-Gauthier & Jolicœur, 2018; Friedman & Johnson, 2000; Saliassi et al., 2013; Wilding, 2000). Both measures, mean amplitude and the 25% fractional-area latency (combined with the Jackknife method), were measured for the P3 component. Three-way repeated measures ANOVA was used using task \times type of trial \times region as independent factors. Analyses considered control of the FDR for multiple comparisons at a significance threshold of $p \leq 0.021$, considering mean amplitude and latency measures (Benjamini et al., 2001).

ERS/ERDs

To evaluate the ERS and ERD, the mean amplitude (μV) of the Hilbert transform in selected time windows was measured for each oscillation, theta, alpha, beta 1 and beta 2. For the *encoding* phase, two measure windows were established for all bands: 0–300 ms and 300–1000 ms. According to Klimesch (2012), around 300 ms post-stimulus, the alpha band changes from ERS to ERD during the *encoding* of information. Furthermore, the same pattern between ERS and ERD seemed to appear for theta, beta1 and beta 2 bands. For the *delay period* phase, the analysis of the mean amplitude of the entire segment (0–2500 ms) was analysed. Finally, for the *retrieval* phase, ERS (in theta band) and ERD (for alpha, beta 1, and

beta 2) were observed, the mean amplitude was measured between 300 and 700 ms, in the same window where the ERPs for the *retrieval* phase were analysed.

For *encoding* and *delay period*, a two-way repeated measures ANOVA was performed, considering task and region as factors. FDR for multiple comparisons was controlled (Benjamini et al., 2001), at a significant threshold of $p \leq 0.002$, and $p \leq 0.03$, respectively. Meanwhile, for the *retrieval* phase, a three-way repeated measures ANOVA was performed, considering task, type of trial and regions as factors. A significant threshold of $p \leq 0.009$ was considered, according to the FDR for multiple comparisons (Benjamini et al., 2001).

For all analyses, the Greenhouse-Geisser correction was used, when appropriate, to avoid violation of sphericity. Tukey's Honest Significant Difference was used as post hoc, when appropriate. FDR for the dependent electrophysiological measures was calculated to avoid Type I error. Different thresholds were calculated, one for each phase of the working memory task, because they are independent events.

Results

Descriptive data of the sample are summarised in Table 1.

Behavioural results

Differences in accuracy (d') and RTs between Mt and Mp tasks were observed. Accuracy was higher in Mt (Mean \pm SD: 3.12 ± 0.50) compared to Mp (2.30 ± 0.62 ; $t_{25} = 5.27$, $p < 0.0001$, Cohen's $d = 1.03$). In addition, significant longer RTs were observed (Mean \pm SD) for Mp (792.78 ± 150.60 ms) compared to Mt (704.69 ± 133.06 ms; $t_{25} = -6.29$, $p < 0.0001$, Cohen's $d = -1.23$).

Electrophysiological responses during working memory phases

Figure 2 depicts the ERPs at frontal, central, parietal and occipital regions comparing Mt and Mp at *encoding*, *delay period* and *retrieval* phases. ERS/ERD at frontal, central, parietal and occipital regions comparing Mt and Mp are depicted in Figures 3–5, for *encoding*, *delay period* and *retrieval* phases, respectively.

Results describing the statistical test, its probability, effect size, power, epsilon and post hoc (when appropriate) are presented in tables for components of ERPs and ERD/ERS in Supplementary Material 2 (SM2) as follows: Table 1S shows the mean amplitude of ERPs for the *encoding* phase; Table 2S, for the *delay period*, and Table 3S, for the *retrieval* phase; Table 4S shows latency results corresponding to the *retrieval* phase. For the mean amplitude from frequency bands, a statistical summary is presented in Table 5S for the *encoding* phase, in Table 6S for the *delay period*, and in Table 7S for the *retrieval* phase. For all these analyses, when region was significant as main

effect, without interacting with any other factor, results are fully described in the SM3, for ERPs as well as for ERS/ERD results.

Encoding phase

ERPs. Analyses showed no differences for N2 and P3 between tasks components at frontal or central regions. At parietal region, a main effect of task was observed only for the N1 component ($p = 0.01$), which had higher negative amplitude for Mt than for the Mp condition (N1: Mt = -2.83 ± 1.34 vs. Mp = -1.92 ± 1.32 μ V). Task effect was also present at the occipital region for N1 ($p = 0.002$), P2 ($p = 0.0002$) and P3 ($p = 0.008$) components, (N1: Mt = -3.18 ± 1.91 vs. Mp = -1.77 ± 1.35 ; P2: Mt = 2.00 ± 3.19 vs. Mp = 0.35 ± 3.03 ; P3: Mt = 0.81 ± 2.53 vs. Mp = -0.30 ± 2.20), in all cases, the ERPs generated by the Mt task had higher amplitude than Mp, regardless of the polarity of the voltage (Figure 2).

ERS/ERDs. For the *theta* band, a main effect of region was detected between 0 and 300 ms (see SM3). Neither task nor the interaction task \times region were significant. On the other hand, no other significant effects for alpha, beta 1 or beta 2 bands were significant (Figure 3).

Delay period

ERPs. For N2, P3 and the Slow-wave, the main effect of task was significant, regardless of region. For N2 ($p = 0.006$), Mt exhibited less negative amplitude than Mp (Mt = -1.33 ± 0.26 vs. Mp = -2.09 ± 0.26 μ V); the P3 ($p = 0.003$) component was more positive for Mt (0.48 ± 0.27) than for Mp (-0.25 ± 0.30 μ V); finally, the Slow-wave ($p = 0.008$) was less negative for Mt (-0.97 ± 0.35 μ V) than for Mp (-1.88 ± 0.31 μ V), see Figure 2. A main effect of region was found for the Slow-wave component (see SM3). The task \times region interaction was not significant in any component.

ERS/ERDs. For the *theta* band (0–2500 ms), no effect of task or region was significant, but a significant task \times region interaction was observed ($p = 0.02$). The ERS was higher for Mp (0.26 ± 0.11 μ V) than for Mt (0.03 ± 0.03 μ V) at the frontal region (Figure 4). For the *alpha* band, no main effect of task or task \times region interaction was significant, only the main effect of region (SM3). For the *beta 1* band, no main effect of task was found, but a main effect of region was present (SM3). On the other hand, task \times region interaction was significant ($p = 0.002$), ERS for Mt had a lower amplitude at frontal (0.07 ± 0.03 μ V) and central (0.06 ± 0.03 μ V) regions compared to Mt at parietal (0.22 ± 0.05 μ V) and occipital (0.43 ± 0.12 μ V) regions. In the same way, the ERS Mp was lower at frontal (0.03 ± 0.03 μ V) and central (0.04 ± 0.03 μ V) regions compared to parietal (0.25 ± 0.05 μ V) and occipital (0.47 ± 0.11 μ V) regions. For *beta 2*, no main effect of task was observed; however, the main effect of region was significant (SM3). Additionally, a task \times region interaction was found ($p = 0.01$): ERS for Mt was higher than for Mp at frontal (Mt =

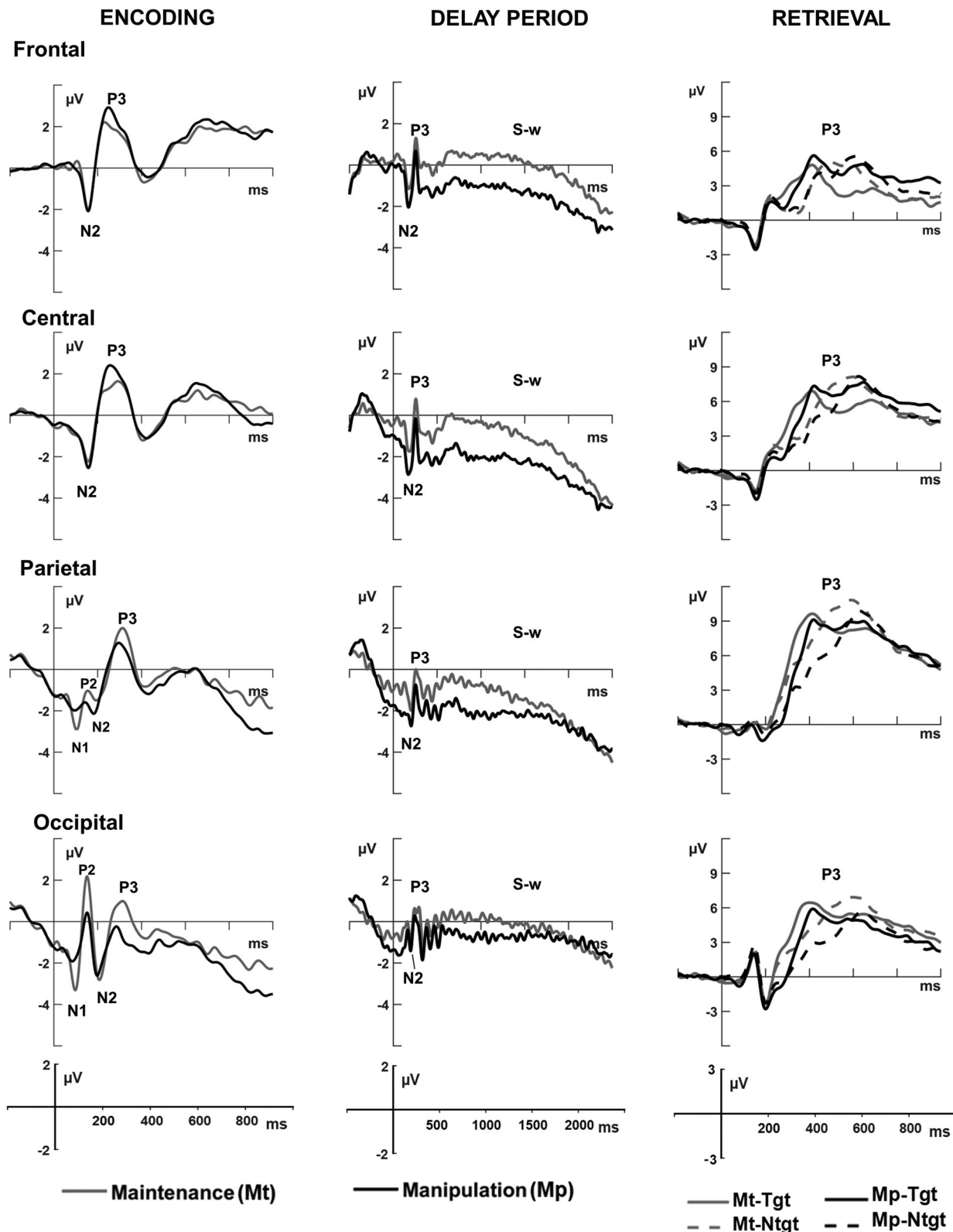


Figure 2. Grand average of the ERPs for encoding, delay period and retrieval ($n = 26$). Notes: *Encoding* phase is at the first column, delay period in the middle and retrieval phase in the third column. Each row depicts one of each region (frontal, central, parietal and occipital). The grey line represents the Mt condition whereas black line, Mp condition. At the bottom of the figure the time-voltage scale for each phase is indicated. For retrieval phase, the grey line represents Mt condition, and black line Mp condition; the continuous lines represent Tgt stimuli and dotted lines Ntgt stimuli. Time axis is the same for *encoding* and retrieval phases (-200–1000 ms); and it is larger for the delay period (-500–2500 ms). ERP components observed for each phase are indicated.

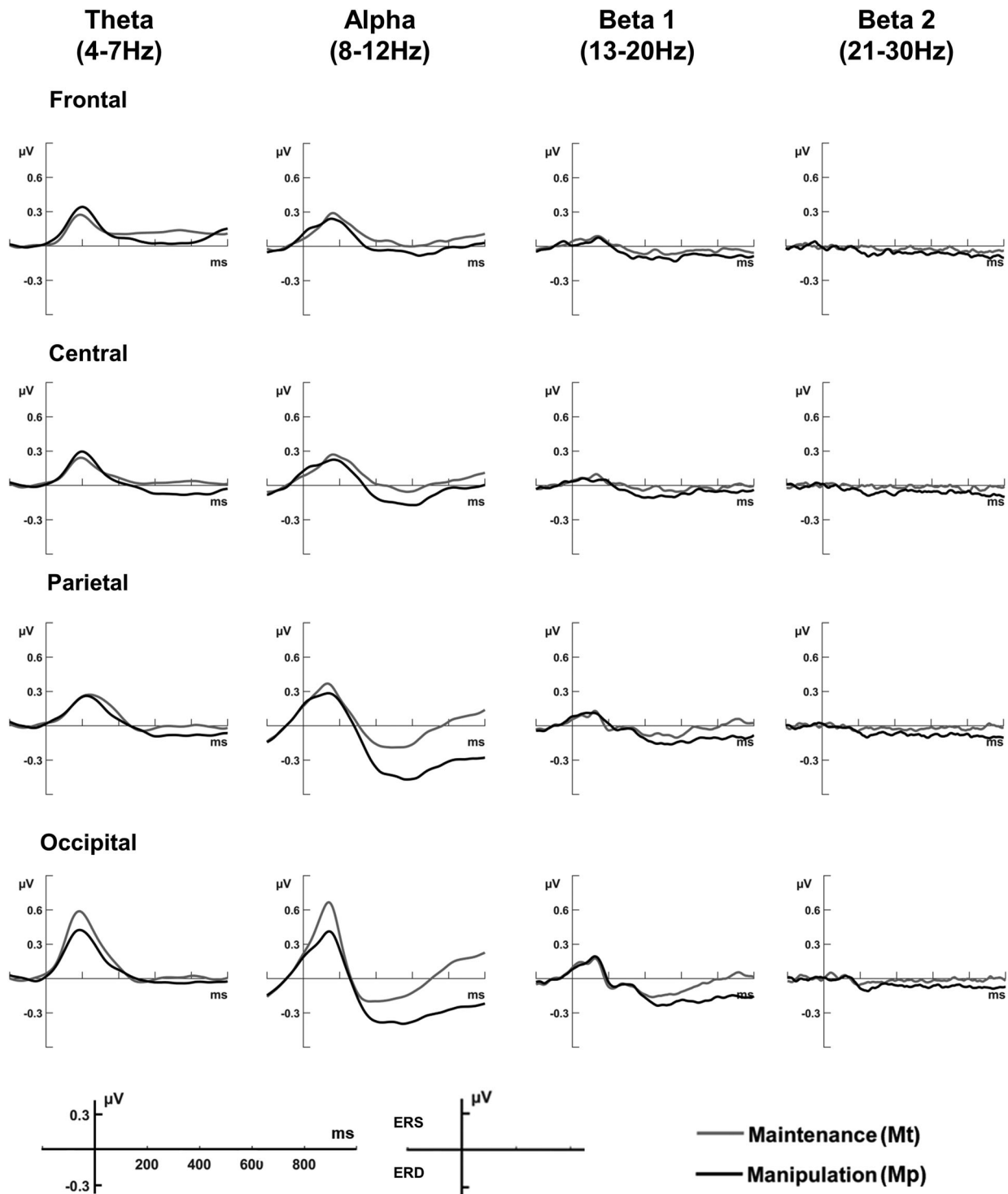


Figure 3. Grand average of the event-related synchronization and desynchronization of theta, alpha, beta 1 and beta 2 during the encoding phase. Notes: The first column depicts theta, second, alpha third beta 1 and fourth, beta 2. Each row shows the results for each region (frontal, central, parietal and occipital). The grey line represents the Mt condition and black line, Mp condition. At the bottom of the figure the time-voltage scale for each phase is indicated.

$0.002 \pm 0.01 > Mp = -0.04 \pm 0.02$) and central (Mt = $-0.002 \pm 0.02 > Mp = -0.06 \pm 0.03$) regions.

Retrieval

ERPs' mean amplitude. For the P3 component, no significant effects of task or type of trial were observed. A significant

main effect of region was observed (reported in SM3). Additionally, the task \times region interaction was present ($p < 0.001$); mean amplitude for Mt ($3.31 \pm 0.59 \mu V$) was less positive than for Mp ($3.99 \pm 0.67 \mu V$) at the frontal region; meanwhile, Mt was more positive than Mp at parietal (Mt = $8.47 \pm 0.72 > Mp = 7.25 \pm 0.74 \mu V$) and occipital (Mt = $5.35 \pm 0.79 >$

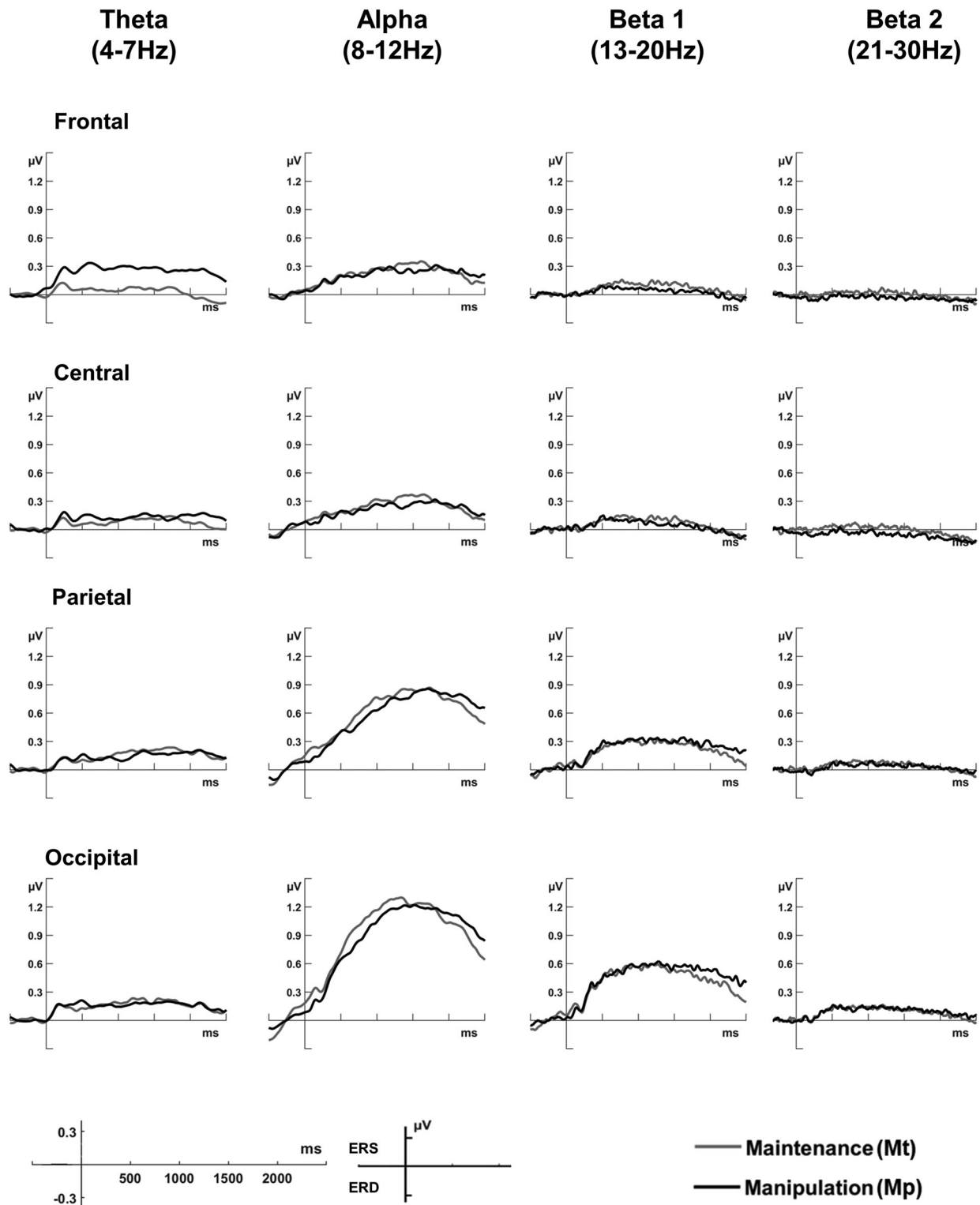


Figure 4. Grand average of the event-related synchronization for theta, alpha, beta 1 and beta 2 during the delay period. Notes: The first column depicts theta, second, alpha, third beta 1 and fourth, beta 2. Each row shows the results for each region (frontal, central, parietal and occipital). The grey line represents the Mt condition and black line, Mp condition. At the bottom of the figure the time-voltage scale for each phase is indicated.

Mp = $3.97 \pm 0.80 \mu\text{V}$) regions. Furthermore, the task \times type of trial interaction was significant ($p = 0.007$). Mp-Ntgt trials ($4.78 \pm 0.61 \mu\text{V}$) had lower amplitude than Mt-Tgt ($5.66 \pm 0.62 \mu\text{V}$), Mt-Ntgt ($5.85 \pm 0.58 \mu\text{V}$) and Mp-Tgt ($5.73 \pm 0.68 \mu\text{V}$). No differences were found among Mt-Tgt, Mp-Tgt

and Mp-Ntgt. Finally, the interactions of type of trial \times region and task \times type of trial \times region were not significant.

Fractional area latency 25%. As previously identified by Ergen et al. (2012), visual inspection suggested a latency

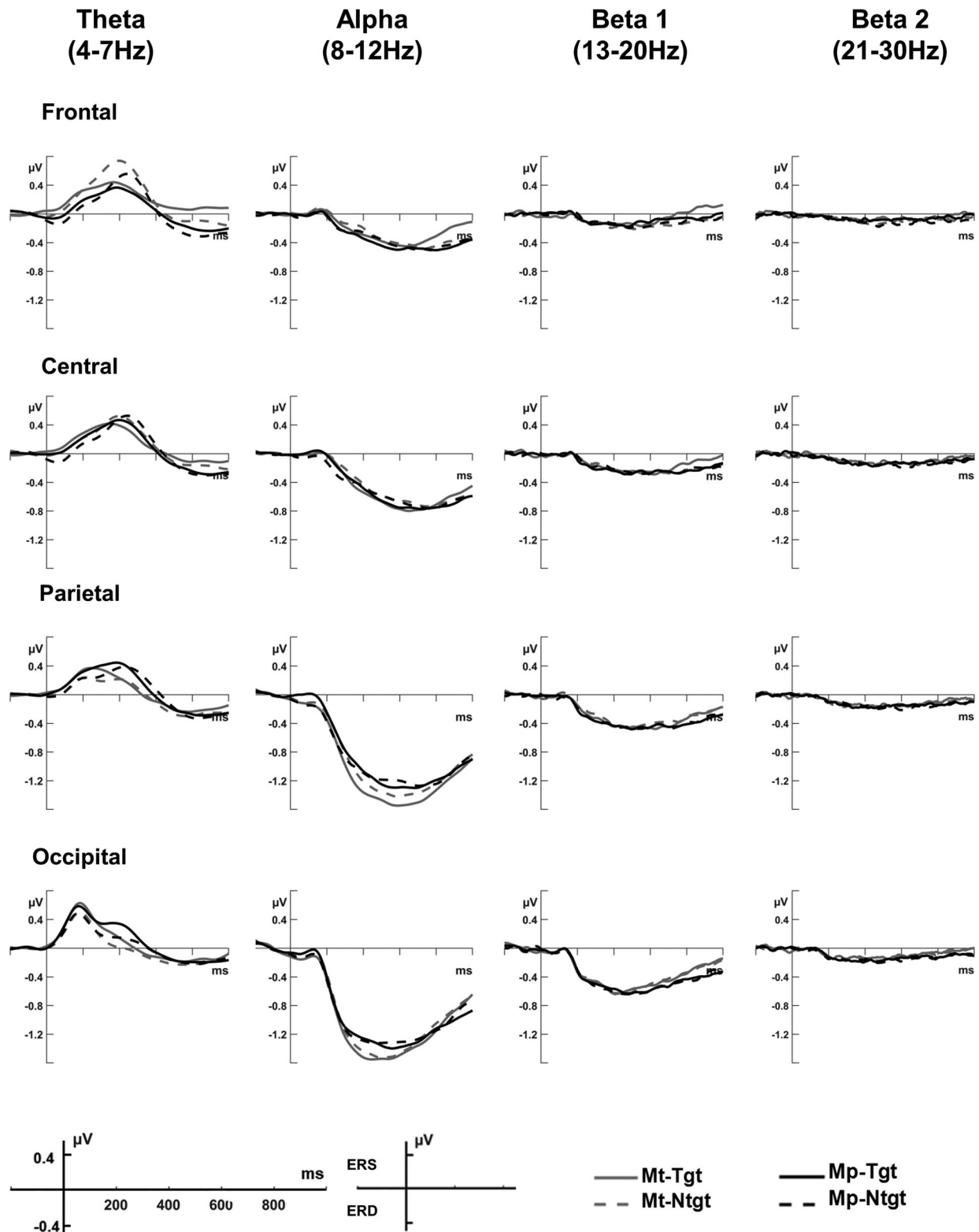


Figure 5. Grand average of the event-related desynchronization of alpha, beta 1 and beta 2 during the retrieval phase. Notes: The first column depicts theta, second, alpha, third, beta 1 and fourth, beta 2. Each row shows the results for each region (frontal, central, parietal and occipital). The grey lines represent the Mt condition and black lines, Mp condition. Continuous line depicts Tgt stimulus, and discontinuous line, Ntgt stimulus. At the bottom of the figure the time-voltage scale for each phase is indicated.

shift of component P3 associated with the *retrieval* of Tgt and Ntgt trials, thus, fractional area latency 25% was analysed between 300 and 700 ms. This analysis showed a

significant main effect of task ($p = 0.009$); regardless of the region, the P3 component had an earlier latency for Mt (426.22 ± 3.50 ms) than for Mp (445.92 ± 7.35 ms). In

addition, a significant main effect of type of trial ($p < 0.001$) was found, P3 had earlier latency for Tgt (412.32 ± 2.98 ms) than for Ntgt (459.83 ± 8.07 ms) trials; meanwhile, the region effect was not significant. There were no significant interactions between task \times region, type of trial \times region or task \times type of trial.

The task \times type of trial \times region interaction was significant ($p = 0.016$). First, the P3 component for Mt-Tgt trials occurred earlier at frontal (Mt-Tgt = 387.26 ± 7.75 ms) than at parietal (Mt-Tgt = 404.53 ± 3.46 ms) and occipital (Mt-Tgt = 404.60 ± 4.34 ms) regions. Second, for frontal, central, parietal and occipital regions, Tgt trials had earlier latency than Ntgt trials for both Mt (frontal: Mt-Tgt = $387.26 \pm 7.75 < Mt-Ntgt = 463.30 \pm 10.51$ ms; central: Mt-Tgt = $400.81 \pm 5.86 < Mt-Ntgt = 456.54 \pm 7.29$ ms; parietal: Mt-Tgt = $404.53 \pm 3.46 < Mt-Ntgt = 440.59 \pm 3.10$ ms; and occipital Mt-Tgt = $404.60 \pm 4.34 < Mt-Ntgt = 452.17 \pm 8.59$ ms) and Mp (frontal: Mp-Tgt = $419.85 \pm 5.33 < Mp-Ntgt = 464.07 \pm 14.68$; parietal: Mp-Tgt = $427.11 \pm 3.40 < Mp-Ntgt = 459.58 \pm 8.44$; occipital: Mp-Tgt = $425.04 \pm 6.34 < Mp-Ntgt = 473.66 \pm 23.72$ ms). Third, the P3 component at parietal region Mt-Tgt (404.53 ± 3.46 ms) trials was earlier than Mp-Tgt (427.11 ± 3.40 ms), Mt-Ntgt (440.59 ± 3.10 ms) and Mp-Ntgt (459.58 ± 8.44 ms); meanwhile, Mt-Ntgt and Mp-Tgt did not differ between each other, and both were earlier than Mp-Ntgt.

Considering the differences observed in ERP latency during *retrieval*, a subsequent analysis was done to test if RTs also changed as a function of type of trial. Thus, a two-way repeated measures ANOVA was tested, using task (Mt vs. Mp) and type of trial (Tgt vs. Ntgt) as factors (view SM4). The main effect of task was obtained ($F_{(1,25)} = 39.54$, $p < 0.0001$, $\eta_p^2 = 0.61$, $\epsilon = 1.00$, $pwr = 1.00$), as well as of type of trial ($F_{(1,25)} = 68.62$, $p < 0.0001$, $\eta_p^2 = 0.73$, $\epsilon = 1.00$, $pwr = 1.00$). Longer RTs were found for Mp (792.78 ± 29.56) than for Mt (704.69 ± 26.10 ms); longer RTs were observed for Ntgt trials (792.28 ± 28.95 ms) than for Tgt trials (705.18 ± 25.93 ms). The task \times type of trial interaction was also significant ($F_{(1,25)} = 4.7$, $p = 0.04$, $\eta_p^2 = 0.16$, $\epsilon = 1.00$, $pwr = 0.55$). RTs were significant as follows: Mt-Tgt trials (667.13 ± 25.03 ms) were equal to Mt-Ntgt (724.24 ± 28.01 ms) trials; both were faster than Mp-Tgt trials (743.23 ± 28.65 ms) and Mp-Ntgt (842.32 ± 31.88 ms) trials; Mp-Tgt and Mp-Ntgt did not differ between each other.

ERS/ERDs. For *theta*, no significant results were observed for task, type of trial, interactions task \times type of trial or task \times type of trial \times region. The main effect of region was significant (SM3). Additionally, the interaction task \times region was found ($p = 0.003$): ERS was lower for Mt than Mp at parietal region (Mt = $0.05 \pm 0.07 < Mp = 0.20 \pm 0.07$ μ V). The interaction type of trial \times region was significant ($p < 0.001$), at the frontal region, Tgt was lower than Ntgt (Tgt = $0.23 \pm 0.08 < Ntgt = 0.35 \pm 0.09$ μ V); conversely, at the occipital region, Tgt was higher than Ntgt (Tgt = $0.07 \pm 0.06 > Ntgt = -0.01 \pm 0.05$ μ V; Figure 5).

For *alpha* and *beta 1*, no significant results were observed for task or type of trial, task \times type of trial, task \times region, type of trial \times region or task \times type of trial \times region. Only the factor region was significant for both bands (SM3). For *beta 2*, no significant effect was found.

Discussion

Our results evidence specific electrophysiological markers that differed between Mt and Mp, during *encoding*, *delay period* and *retrieval* phases of WM, associated with changes in behavioural accuracy.

Encoding

Lower amplitude for the N1 component at the parieto-occipital sites was observed for Mp rather than for Mt. At occipital sites, P2 and P3 had higher amplitude for Mt than for Mp. No differences were observed for N2 at parietal or occipital regions. The amplitude reduction of N1 at the parieto-occipital region has been reported in a high load compared with a low load WM task (Berggren & Eimer, 2018). Accordingly, the decrease in the amplitude observed in the N1 component for Mp seems to be related to task difficulty. Furthermore, higher amplitude for N1 has also been observed when a deeper analysis of visual information is required (Anllo-Vento & Hillyard, 1996). Thus, it seems that our participants performed a deeper analysis of the details of the information during *encoding* on the Mt task, compared with the Mp task, to identify both colour and shape features from the stimuli; in Mp, it is possible that subjects did not require to detect specific features of the stimulus in order to manipulate it.

At the occipital region, higher P2 was also observed for Mt than for Mp; higher amplitude of P2 has been related to higher behavioural accuracy (Finnigan, O'Connell, Cummins, Broughton, & Robertson, 2011); such as in the Mt condition, compared with Mp, and it is associated with the detection of the presence of a Tgt stimulus (Potts, 2004). Our findings might be associated with the Mt task demand, where subjects had to get the accurate features from visual cue stimuli. On the other hand, P3 has been observed during *encoding* in a continuous performance WM task, with greater amplitude during a low-load condition (Guo, Duan, Li, & Paller, 2006; Shucard, Tekok-Kilic, Shiels, & Shucard, 2009); but, to our knowledge, differences between Mt and Mp at *encoding* have not been described. Thus, our results appear to indicate that P3 amplitude is reflecting an effect of task demand: i.e., in the Mt condition, the easier one (reflected by mean shorter RTs and higher accuracy), showed larger amplitude than in the Mp condition, the difficult one. Differences in the amplitude of N2 have been related to an active suppression of irrelevant stimuli (Folstein & Van Petten, 2008; Getzmann et al., 2018). In our study, for Mt and Mp, there was no need to suppress irrelevant information, suggesting the detection of a Tgt stimulus occurs in a similar way.

Altogether, the ERPs changes are consistent with the suggestion of the activation of an early attentional mechanism, more strongly involved in keeping the relevant information of the cue stimulus “on-line” in Mt than in Mp.

On the other hand, no differences were observed for theta, alpha, beta 1 and beta 2 bands as a function of process, showing brain oscillations for these bands are similar between processes. Thus, it seems that synchronisation/desynchronisation did not change because of Mt or Mp. Probably, at this stage, brain oscillations are coordinating the entrance of new information as a general mechanism, regardless of the Mt or Mp process. However, more studies are required at this specific phase to understand why no changes are present, at this phase, between Mt and Mp processes.

Delay period

For ERPs, at this phase, we observed differences in amplitude for N2 and P3, as a function of the task. More positive amplitude was observed for P3 as well as less negative amplitude for N2 and SW for Mt than for Mp. The amplitude for P3 has been suggested to be modulated by the WM load in paradigms such as N-back, with a strong demand for Mp (Bailey, Mlynarczyk, & West, 2016). Even though the appearance of N2 and P3 could be related with the visual presentation of the fixation point, it is noteworthy that the amplitude of both N2 and P3 is being sensitive to the particular type of “on-line” process currently happening in Mt and Mp.

On the other hand, for Slow-wave in WM, it has been reported that its amplitude can be modulated by the amount of information maintained; for instance, Ruchkin, Canoune, Johnson, and Ritter (1995) observed more positive amplitude for Slow-wave when Mt was required for 3 vs. 5 elements in a DMST. Here, we observed that the amplitude was different between Mt and Mp. Previously, it has been suggested that greater amplitude of the slow waves throughout the *delay period* could reflect a greater participation of attention (Monfort & Pouthas, 2003). It is also congruent with the results observed at the *encoding* phase. However, one of the limitations in the *delay period* is that it cannot be separated from the anticipation associated with the next probe stimulus, which has been interpreted as a preparation mechanism in memory (Ruchkin et al., 1995).

For the theta band, an increase at the frontal region associated with Mp compared to Mt has been observed (Itthipuripat et al., 2013). Also, higher demand in WM has been associated with higher theta power (Roux & Uhlhaas, 2014). Our results in the theta band at frontal sites showed that the Mp condition had higher ERS, which is congruent with the idea that Mp is harder than Mt. On the other hand, there were not differences between WM processes for lower beta 1 ERS. Meanwhile, ERS for beta 2 (or higher beta) was higher for Mt than Mp at frontal and central regions. This type of persistent

response has been previously reported from prefrontal cortex neurones, and it has been associated with a basic representation of an encoded stimulus in WM (Romo, Brody, Hernández, & Lemus, 1999). Particularly, higher beta oscillation (concomitant with higher burst rates) during the *delay period* has been observed, and it decreased with the presentation of the next stimulus (Lundqvist et al., 2018); thus, beta seems to be associated with the neural representation and the active retention of the stimulus (Antzoulatos & Miller, 2016; Chen & Huang, 2016; Fodor et al., 2018; Jacob, Hähnke, & Nieder, 2018).

Altogether, our results extend this evidence; Mp was associated with lower amplitude of theta and beta 2 bands, compared with the Mt task. Thus, Mp is related to different cortical activity, mainly at anterior regions, probably reflecting the processes required for the reorganisation of information on WM.

Retrieval

Our results support that manipulating information in WM is harder than only maintaining it, evidenced by lower accuracy and larger RTs, as previously reported (D'Esposito et al., 1999, 2000; Glahn et al., 2002). Two main findings were observed associated with ERPs. First, the P3 component was higher for Mt than for Mp at posterior regions. The reduction of P3 has also been observed in a high load compared with a low load condition in a WM task (Cansino, Ruiz, & López-Alonso, 1999). Our results thus seem to reflect difficulty between Mt and Mp processes. Also, P3 changed its amplitude as a function of task and type of trial. Mp-Ntgt has lower amplitude compared to Mt-Tgt, Mt-Ntgt, Mp-Tgt; this effect is likely explained by the latency shifting. Second, consistent with previous evidence, shorter latency is observed for Tgt stimuli than for Ntgt (Ergen et al., 2012). We further extend these results by showing a P3 component triggered earlier at Mt than at Mp. We additionally observed earlier Mt-Tgt P3 at the frontal region (compared with parietal and occipital ones). Consistently, we observed that Tgt trials were earlier in both Mt and Mp than Ntgt trials. A particular effect was observed at parietal sites, which have been associated with memory recognition (Friedman & Johnson, 2000; Tsvilis et al., 2015; Wilding, 2000): Mt-Tgt trials had shorter latency, followed by Mt-Ntgt and Mp-Tgt, which did not differ between each other; and finally, P3 for Mp-Ntgt appeared. We consistently observed that Tgt trials had earlier latency than Ntgt, which allows us to suggest that Ntgt requires more search mechanisms to recognise information in WM. Also, P3 for Mp appeared later than for Mt, possibly reflecting a difficulty effect.

Additionally, it is possible that a summation effect of process plus type of trial seems to happen at the parietal region, Mt-Tgt is the easiest condition, followed by Mt-Ntgt, which was equally difficult to Mp-Tgt (one has a

Ntgt effect and the other one an Mp effect), meanwhile the most difficult type of trial was Mp-Ntgt (which has both Tgt and Mp effects). In general, this P3 latency shifting results is congruent with the hypothesis that WM keeps a template “on-line” that is rapidly readout and compared with the current probe stimulus (Berggren & Eimer, 2018; Carlisle, Arita, Pardo, & Woodman, 2011). However, our results also strongly show that P3 latency is affected not only by the type of trial but also by the WM processes that has just occurred (Mt or Mp). For further experiments, we suggest that approaches such as permutation could be used to evaluate (with higher specificity) the moment when differences in latency arise for both processes and type of trial.

One might consider that the Mt condition was easier than the Mp condition because of the manipulations done in the Ntgt trials (i.e., Mt-Ntgt trials might be more “salient”, producing a pop-out effect compared to Mp-Tgt trials). However, there were no significant differences in RTs between Mt-Ntgt and Mp-Tgt trials, which suggests that Mt-Ntgt trials were not being popped-out. Additionally, it is possible that two features of the Mt-Tgt trials made them easier to be recognised than Mp-Tgt trials, which only change in one feature: “rotation”; our experiment is unable to address this concern because the probe stimuli, Tgt trials, matched in colour and shape in both Mt and Mp conditions. We suggest that the difficulty effects observed in this study are related with the theoretical suggestion that modifying information “on-line” (Mp) is harder than to retain it (Mt). Further experiments would be required to evaluate the presence of a gradual change effect (like a set-size or load effect) related to the relevant features at *retrieval* phase in both Mt and Mp processes.

For the theta band, a higher theta has been described for higher difficulty in a WM task (Gevins et al., 1998); our results are consistent with this evidence because we observed higher ERS for Mp than Mt at the parietal region. Again, this result supports the notion that Mp is more difficult than Mt. Additionally, we observed lower theta associated with Tgt than with Ntgt at the frontal region; the opposite pattern was observed at the occipital region. Previously, the old-new effect has been reported for the theta band at the parietal region: higher theta has been associated with old stimuli rather than with new ones (Jacobs, Hwang, Curran, & Kahana, 2006; Osipova et al., 2006). Our results, however, did not show the parietal effect, but a different pattern depending on the region (frontal vs. occipital). We observed that theta seemed to have changes in its slope along the *retrieval*. These changes between ERS and ERD are not homogeneous at the different regions (i.e., in some of them, the transition from ERS to ERD occurs early). We suggest that both task and type of trial are affecting theta ERS during WM *retrieval*; however, theta changed depending on the region. At frontal and central sites, it seems to be predominantly ERS;

meanwhile, at parietal and occipital regions, changes from ERS to ERD are more evident. More thorough studies on *retrieval* and theta band are necessary to achieve more conclusive results between Mt and Mp.

General discussion

Contrary to our main hypothesis that the Mp condition would have higher amplitude in ERPs and changes in brain oscillation, we observed that this depends on the phase of processing. Therefore, a dynamic processes modulated in each phase can be suggested; in some of them, as *encoding* or *delay period*, Mt seems to require higher attentional involvement to select and maintain relevant information “on-line”; meanwhile, at *retrieval*, both Mt and Mp seem to require stronger mechanisms of discrimination and evaluation of stimuli, which concomitantly seem to be affected by the process where the information comes from. Additionally, we can suggest that components as N1, P1, P2 and N2, are very useful in the study of WM processes, helping to analyse early differences in processing that techniques such as functional magnetic resonance imaging are unable to describe. On the other hand, we can argue that a P3 component, usually related in a general way with WM, could be used as a marker of cognitive demand in different stages of processing. Finally, when the information is not available (*delay period*), high beta is likely sensitive to the modification made to the information (Mp < Mt). Meanwhile, the theta band seems to be an efficient marker to observe differences between WM processes at the *delay* and *retrieval* phases.

Conclusion

Our study shows that maintenance and manipulation of information in WM differs from the very beginning, at the *encoding* phase, evidenced by the electrophysiological markers, and these differences are sustained until the *retrieval* of information phase. Thus, differences between Mt and Mp are not only present at the *delay period* (i.e., at the stimulus absence), but during all phases of information processing, from *encoding* to *retrieval*.

Acknowledgments

We are grateful to Edith Monroy for her careful editing of the English manuscript; Melisa Chávez for her support on the review of this manuscript; Pierre Jolicœur and his lab team for all the support on electrical signal processing and Martha Escobar and Raúl Aguilar for the discussion of this research. This work was supported by Dirección General de Asuntos del Personal Académico-Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, Universidad Nacional Autónoma de México (DGAPA-PAPIIT-UNAM), Grant numbers: IN219516, IN215218, IA205218 to AERC, OPG and MMD. Talía Vianney Román López is a doctoral student from the Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), who received the fellowship 619202 from CONACYT.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding

This work was supported by Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, Universidad Nacional Autónoma de México: [grant number IA205218, IN215218, IN219516]; Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología: [fellowship CVU: 619202].

ORCID

Alejandra E. Ruiz-Contreras  <http://orcid.org/0000-0002-9829-7636>

References

- Adam, K. C. S., Mance, I., Fukuda, K., & Vogel, E. K. (2015). The contribution of attentional lapses to individual differences in visual working memory capacity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(8), 1601–1616. doi:10.1162/jocn_a_00811
- Anllo-Vento, L., & Hillyard, S. A. (1996). Selective attention to the color and direction of moving stimuli: Electrophysiological correlates of hierarchical feature selection. *Perception & Psychophysics*, 58(2), 191–206. doi:10.3758/BF03211875
- Antzoulatos, E. G., & Miller, E. K. (2016). Synchronous beta rhythms of frontoparietal networks support only behaviorally relevant representations. *eLife*, 5. doi:10.7554/eLife.17822
- Baddeley, A. (2003). Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), 829–839. doi:10.1038/nrn1201
- Baddeley, A. D., Allen, R. J., & Hitch, G. J. (2011). Binding in visual working memory: The role of the episodic buffer. *Neuropsychologia*, 49(6), 1393–1400. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.042
- Bailey, K., Mlynarczyk, G., & West, R. (2016). Slow wave activity related to working memory maintenance in the N-back task. *Journal of Psychophysiology*, 30(4), 141–154. doi:10.1027/0269-8803/a000164
- Beck, A. T., Brown, G., Epstein, N., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(6), 893–897.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the beck depression inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Benjamini, Y., Drai, D., Elmer, G., Kafkafi, N., & Golani, I. (2001). Controlling the false discovery rate in behavior genetics research. *Behavioural Brain Research*, 125(1–2), 279–284. doi:10.1016/S0166-4328(01)00297-2
- Berggren, N., & Eimer, M. (2018). Visual working memory load disrupts template-guided attentional selection during visual search. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 30(12), 1902–1915. doi:10.1162/jocn_a_01324
- Bocquillon, P., Bourriez, J.-L., Palmero-Soler, E., Molaee-Ardekani, B., Derambure, P., & Dujardin, K. (2014). The spatiotemporal dynamics of early attention processes: A high-resolution electroencephalographic study of N2 subcomponent sources. *Neuroscience*, 271, 9–22. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.04.014
- Cansino, S., Ruiz, A., & López-Alonso, V. (1999). What does the brain do while playing scrabble?: ERPs associated with a short–long-term memory task. *International Journal of Psychophysiology*, 31(3), 261–274. doi:10.1016/S0167-8760(98)00059-2
- Carlisle, N. B., Arita, J. T., Pardo, D., & Woodman, G. F. (2011). Attentional templates in visual working memory. *Journal of Neuroscience*, 31(25), 9315–9322. doi:10.1523/JNEUROSCI.1097-11.2011
- Champos, A. S., & Petrides, M. (2007). Dissociable roles of the posterior parietal and the prefrontal cortex in manipulation and monitoring processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(37), 14837–14842. doi:10.1073/pnas.0607101104
- Chen, Y., & Huang, X. (2016). Modulation of alpha and beta oscillations during an N-back task with varying temporal memory load. *Frontiers in Psychology*, 6. doi:10.3389/fpsyg.2015.02031
- Curtis, C. E., & D'Esposito, M. (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(9), 415–423. doi:10.1016/S1364-6613(03)00197-9
- Cycowicz, Y. M., & Friedman, D. (2003). Source memory for the color of pictures: Event-related brain potentials (ERPs) reveal sensory-specific retrieval-related activity. *Psychophysiology*, 40(3), 455–464. doi:10.1111/1469-8986.00047
- D'Esposito, M., & Postle, B. R. (2015). The cognitive neuroscience of working memory. *Annual Review of Psychology*, 66(1), 115–142. doi:10.1146/annurev-psych-010814-015031
- D'Esposito, M., Postle, B. R., Ballard, D., & Lease, J. (1999). Maintenance versus manipulation of information held in working memory: An event-related fMRI study. *Brain and Cognition*, 41(1), 66–86. doi:10.1006/brcg.1999.1096
- D'Esposito, M., Postle, B. R., & Rypma, B. (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: Evidence from event-related fMRI studies. *Experimental Brain Research*, 133(1), 3–11. doi:10.1007/s002210000395
- Diamantopoulou, S., Poom, L., Klaver, P., & Talsma, D. (2011). Visual working memory capacity and stimulus categories: A behavioral and electrophysiological investigation. *Experimental Brain Research*, 209(4), 501–513. doi:10.1007/s00221-011-2536-z
- Dippoppa, M., Szwed, M., & Gutkin, B. S. (2016). Controlling working memory operations by selective gating: The roles of oscillations and synchrony. *Advances in Cognitive Psychology*, 12(4), 209–232. doi:10.5709/acp-0199-x
- Doppelmayr, M. M., Klimesch, W., Pachinger, T., & Ripper, B. (1998). The functional significance of absolute power with respect to event-related desynchronization. *Brain Topography*, 11, 133. doi:10.1023/A:1022206622348
- Ergen, M., Yildirim, E., Uslu, A., Gürvit, H., & Demiralp, T. (2012). P3 response during short-term memory retrieval revisited by a spatio-temporal analysis. *International Journal of Psychophysiology*, 84(2), 205–210. doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.02.009
- Eriksson, J., Vogel, E. K., Lansner, A., Bergström, F., & Nyberg, L. (2015). Neurocognitive architecture of working memory. *Neuron*, 88(1), 33–46. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.020
- Finnigan, S., O'Connell, R. G., Cummins, T. D. R., Broughton, M., & Robertson, I. H. (2011). ERP measures indicate both attention and working memory encoding decrements in aging: Age effects on attention and memory encoding ERPs. *Psychophysiology*, 48(5), 601–611. doi:10.1111/j.1469-8986.2010.01128.x
- Fodor, Z., Sirály, E., Horváth, A., Salacz, P., Hidasi, Z., Csibri, É., ... Csukly, G. (2018). Decreased event-related beta synchronization during memory maintenance marks early cognitive decline in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63(2), 489–502. doi:10.3233/JAD-171079
- Folstein, J. R., & Van Petten, C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: A review. *Psychophysiology*, 45(1), 152–170. doi:10.1111/j.1469-8986.2007.00602.x
- Fortier-Gauthier, U., & Jolicoeur, P. (2018). Electrophysiological evidence of low salience distractor interference during visual search. *Psychophysiology*, 55(7), e13068. doi:10.1111/psyp.13068
- Friedman, D., & Johnson, R. (2000). Event-related potential (ERP) studies of memory encoding and retrieval: A selective review. *Microscopy Research and Technique*, 51(1), 6–28. doi:10.1002/1097-0029(20001001)51:1<6::AID-JEMT2>3.0.CO;2-R
- García-Larrea, L., & Cézanne-Bert, G. (1998). P3, positive slow wave and working memory load: A study on the functional correlates of slow wave activity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials Section*, 108(3), 260–273. doi:10.1016/S0168-5597(97)00085-3

- Gazzaley, A., Rissman, J., & D'Esposito, M. (2004). Functional connectivity during working memory maintenance. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 4(4), 580–599. doi:10.3758/CABN.4.4.580
- Geffen, G. M., Wright, M. J., Green, H. J., Gillespie, N. A., Smyth, D. C., Evans, D. M., & Geffen, L. B. (1997). Effects of memory load and distraction on performance and event-related slow potentials in a visuospatial working memory task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(6), 743–757. doi:10.1162/jocn.1997.9.6.743
- Getzmann, S., Wascher, E., & Schneider, D. (2018). The role of inhibition for working memory processes: ERP evidence from a short-term storage task. *Psychophysiology*, 55(5), e13026. doi:10.1111/psyp.13026
- Gevens, A., Smith, M. E., Leong, H., McEvoy, L., Whitfield, S., Du, R., & Rush, G. (1998). Monitoring working memory load during computer-based tasks with EEG pattern recognition methods. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*, 40(1), 79–91. doi:10.1518/001872098779480578
- Glahn, D. C., Kim, J., Cohen, M. S., Poutanen, V.-P., Therman, S., Bava, S., ... Lönnqvist, J. (2002). Maintenance and manipulation in spatial working memory: Dissociations in the prefrontal cortex. *NeuroImage*, 17(1), 201–213. doi:10.1006/nimg.2002.1161
- Guay, S., De Beaumont, L., Drisdelle, B. L., Lina, J.-M., & Jolicoeur, P. (2018). Electrophysiological impact of multiple concussions in asymptomatic athletes: A re-analysis based on alpha activity during a visual-spatial attention task. *Neuropsychologia*, 108, 42–49. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2017.11.022
- Guo, C., Duan, L., Li, W., & Paller, K. A. (2006). Distinguishing source memory and item memory: Brain potentials at encoding and retrieval. *Brain Research*, 1118(1), 142–154. doi:10.1016/j.brainres.2006.08.034
- Haatveit, B. C., Sundet, K., Hugdahl, K., Ueland, T., Melle, I., & Andreassen, O. A. (2010). The validity of *d* prime as a working memory index: Results from the “Bergen *n*-back task”. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(8), 871–880. doi:10.1080/13803391003596421
- Horváth, J., & Winkler, I. (2010). Distraction in a continuous-stimulation detection task. *Biological Psychology*, 83(3), 229–238. doi:10.1016/j.biopsycho.2010.01.004
- Itthipuripat, S., Wessel, J. R., & Aron, A. R. (2013). Frontal theta is a signature of successful working memory manipulation. *Experimental Brain Research*, 224(2), 255–262. doi:10.1007/s00221-012-3305-3
- Jacob, S. N., Hähne, D., & Nieder, A. (2018). Structuring of abstract working memory content by fronto-parietal synchrony in primate cortex. *Neuron*, 99(3), 588–597.e5. doi:10.1016/j.neuron.2018.07.025
- Jacobs, J., Hwang, G., Curran, T., & Kahana, M. J. (2006). EEG oscillations and recognition memory: Theta correlates of memory retrieval and decision making. *NeuroImage*, 32(2), 978–987. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.018
- Kanamori, N., & Takeda, Y. (2003). The difference of mental processes between depth and plane rotation in natural objects. *Technical Report on Attention and Cognition*, 24, 1–4.
- Kim, S., Liu, Z., Glizer, D., Tannock, R., & Woltering, S. (2014). Adult ADHD and working memory: Neural evidence of impaired encoding. *Clinical Neurophysiology*, 125(8), 1596–1603. doi:10.1016/j.clinph.2013.12.094
- Klimesch, W. (2012). Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(12), 606–617. doi:10.1016/j.tics.2012.10.007
- Leclercq, Y., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Harnett Sheehan, K., ... Dunbar, G. (1997). The mini international neuropsychiatric interview (MINI). A short diagnostic structured interview: Reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 12(5), 224–231. doi:10.1016/S0924-9338(97)83296-8
- Liu, D., Guo, C., & Luo, J. (2010). An electrophysiological analysis of maintenance and manipulation in working memory. *Neuroscience Letters*, 482(2), 123–127. doi:10.1016/j.neulet.2010.07.015
- Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique* (2nd ed.). Cambridge, MA: The MIT Press.
- Lundqvist, M., Herman, P., Warden, M. R., Brincat, S. L., & Miller, E. K. (2018). Gamma and beta bursts during working memory readout suggest roles in its volitional control. *Nature Communications*, 9(1), doi:10.1038/s41467-017-02791-8
- Manza, P., Hau, C. L. V., & Leung, H.-C. (2014). Alpha power gates relevant information during working memory updating. *Journal of Neuroscience*, 34(17), 5998–6002. doi:10.1523/JNEUROSCI.4641-13.2014
- Monfort, V., & Pouthas, V. (2003). Effects of working memory demands on frontal slow waves in time-interval reproduction tasks in humans. *Neuroscience Letters*, 343(3), 195–199. doi:10.1016/S0304-3940(03)00385-9
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113. doi:10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Osipova, D., Takashima, A., Oostenveld, R., Fernandez, G., Maris, E., & Jensen, O. (2006). Theta and gamma oscillations predict encoding and retrieval of declarative memory. *Journal of Neuroscience*, 26(28), 7523–7531. doi:10.1523/JNEUROSCI.1948-06.2006
- Patel, S. H., & Azzam, P. N. (2005). Characterization of N200 and P300: Selected studies of the event-related potential. *International Journal of Medical Sciences*, 147–154. doi:10.7150/ijms.2.147
- Paz-Caballero, M. D., & García-Austt, E. (1992). ERP components related to stimulus selection processes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82(5), 369–376. doi:10.1016/0013-4694(92)90006-4
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles. *Clinical Neurophysiology*, 110(11), 1842–1857. doi:10.1016/S1388-2457(99)00141-8
- Postle, B. R., Berger, J. S., & D'Esposito, M. (1999). Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(22), 12959–12964. doi:10.1073/pnas.96.22.12959
- Potts, G. F. (2004). An ERP index of task relevance evaluation of visual stimuli. *Brain and Cognition*, 56(1), 5–13. doi:10.1016/j.bandc.2004.03.006
- Proskovec, A. L., Wiesman, A. I., Heinrichs-Graham, E., & Wilson, T. W. (2018). Beta oscillatory dynamics in the prefrontal and superior temporal cortices predict spatial working memory performance. *Scientific Reports*, 8(1), doi:10.1038/s41598-018-26863-x
- Raghavachari, S., Kahana, M. J., Rizzuto, D. S., Caplan, J. B., Kirschen, M. P., Bourgeois, B., ... Lisman, J. E. (2001). Gating of human theta oscillations by a working memory task. *The Journal of Neuroscience*, 21(9), 3175–3183. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-09-03175.2001
- Ricker, T. J., & Cowan, N. (2010). Loss of visual working memory within seconds: The combined use of refreshable and non-refreshable features. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 36(6), 1355–1368. doi:10.1037/a0020356
- Romo, R., Brody, C. D., Hernández, A., & Lemus, L. (1999). Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature*, 399(6735), 470–473. doi:10.1038/20939
- Roux, F., & Uhlhaas, P. J. (2014). Working memory and neural oscillations: Alpha-gamma versus theta-gamma codes for distinct WM information? *Trends in Cognitive Sciences*, 18(1), 16–25. doi:10.1016/j.tics.2013.10.010
- Ruchkin, D. S., Canoune, H. L., Johnson, R., & Ritter, W. (1995). Working memory and preparation elicit different patterns of slow wave event-related brain potentials. *Psychophysiology*, 32(4), 399–410. doi:10.1111/j.1469-8986.1995.tb01223.x
- Ruiz-Contreras, A. E. (2000). *Capacidad de la memoria serial con estímulos visuales abstractos* (Undergraduate Thesis). Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico.
- Saliasi, E., Geerligs, L., Lorist, M. M., & Maurits, N. M. (2013). The relationship between P3 amplitude and working memory performance differs in young and older adults. *PLoS ONE*, 8(5), e63701. doi:10.1371/journal.pone.0063701
- Sauseng, P., Klimesch, W., Schabus, M., & Doppelmayr, M. (2005). Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory. *International*

- Journal of Psychophysiology*, 57(2), 97–103. doi:10.1016/j.ijpsycho.2005.03.018
- Schabinger, N., Gillmeister, H., Berti, S., Michal, M., Beutel, M. E., & Adler, J. (2018). Detached and distracted: ERP correlates of altered attentional function in depersonalisation. *Biological Psychology*, 134, 64–71. doi:10.1016/j.biopsycho.2018.02.014
- Shucard, J. L., Tekok-Kilic, A., Shiels, K., & Shucard, D. W. (2009). Stage and load effects on ERP topography during verbal and spatial working memory. *Brain Research*, 1254, 49–62. doi:10.1016/j.brainres.2008.11.063
- Tsilivis, D., Allan, K., Roberts, J., Williams, N., Downes, J. J., & El-Deredy, W. (2015). Old-new ERP effects and remote memories: The late parietal effect is absent as recollection fails whereas the early mid-frontal effect persists as familiarity is retained. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. doi:10.3389/fnhum.2015.00532
- Vogel, E. K., McCollough, A. W., & Machizawa, M. G. (2005). Neural measures reveal individual differences in controlling access to working memory. *Nature*, 438(7067), 500–503. doi:10.1038/nature04171
- Wilding, E. L. (2000). In what way does the parietal ERP old-new effect index recollection? *International Journal of Psychophysiology*, 35(1), 81–88. doi:10.1016/S0167-8760(99)00095-1
- Yordanova, J., Kolev, V., & Polich, J. (2001). P300 and alpha event-related desynchronization (ERD). *Psychophysiology*, 38(1), 143–152. doi:10.1111/1469-8986.3810143
- Zakrzewska, M. Z., & Brzezicka, A. (2014). Working memory capacity as a moderator of load-related frontal midline theta variability in Sternberg task. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. doi:10.3389/fnhum.2014.00399