

UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA
Estudios con Reconocimiento de Validez Oficial por Decreto Presidencial del
3 de abril de 1981



**UNIVERSIDAD
IBEROAMERICANA**
CIUDAD DE MÉXICO ®

“EFECTO DE LA MANIPULACIÓN DEL SISTEMA CANNABINOIDE
ENDÓGENO EN LA EJECUCIÓN DE UNA TAREA ATENTIVA.”

TESIS

Que para obtener el grado de

DOCTORA EN INVESTIGACIÓN PSICOLÓGICA.

Presenta

MARÍA ELENA GUADALUPE CHÁVEZ HERNÁNDEZ

Director: Dr. Oscar Ricardo Galicia Castillo

Lectores: Dr. Mario Humberto Buenrostro Jauregui

Dra. Mónica Méndez Díaz

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia, de quienes siempre recibí y recibo todo el apoyo siempre y en todos mis proyectos de vida.

A los miembros de mi Comité de Evaluación, de quienes recibí apoyo y orientación para el desarrollo y conclusión exitosa de este trabajo.

A los compañeros del Laboratorio de Neurociencias de la Universidad Iberoamericana, quienes contribuyeron y apoyaron en el desarrollo de esta investigación.

A la Universidad Iberoamericana y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por los apoyos otorgados durante mis estudios de doctorado.

Abreviaturas

Sistema de Atención (SA)	Punto de Bisección (PB)
Proceso de Atención (PA)	Acetilcolina (ACh)
Campos Oculares Frontales (COF)	Acido Gamma Amino Butírico (GABA)
Corteza Prefrontal (CPF)	Área Tegmental Ventral (ATV)
Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPFdl)	Imagen por Resonancia Magnética
Corteza Prefrontal Medial (CPFm)	Funcional (IRMf)
Δ 9-Tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC)	Trastorno por Déficit de Atención e
Sistema Cannabinoide Endógeno (SCE)	Hiperactividad (TDAH)
Anandamida (AEA)	Sistema Nervioso Central (SNC)
2-araquidonil-glicerol (2AG)	Estimulación Magnética Transcranial
Receptor Cannabinoide tipo 1 (rCB1)	(EMT)
Receptor Cannabinoide tipo 2 (rCB2)	Noradrenalina (NA)
Tarea Atentiva de Bisección Temporal	Norepinefrina (NE)
(TABT)	Dopamina (DA)
Bisección Temporal (BT)	Serotonina (5-HT)
Limen Diferencial (DL)	Intraperitoneal (i.p.)
Fracción de Weber (FW)	Error Estándar (ES)

INDICE GENERAL

RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN	3
II. LA ATENCIÓN	4
2.1 Anatomía del sistema de la atención	9
2.2 Neuroanatomía funcional de los mecanismos de orientación de la atención	13
2.3 Neuroquímica de la atención	15
III. SISTEMA CANNABINOIDE ENDÓGENO	21
3.1 Endocannabinoides	22
3.2 Receptores Cannabinoides	25
3.3 Funciones y efectos de modulación del SCE	29
IV. LOS CANNABINOIDES Y LOS PROCESOS DE LA ATENCIÓN	30
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
VI. OBJETIVOS	36
6.1 General	36
6.2 Particulares	36
VII. HIPÓTESIS	37
7.1 General	37

7.2 Particulares	37
VIII. MÉTODO	38
8.1 Sujetos	38
8.2 Materiales	38
8.3 Entrenamiento conductual	39
8.3.1 Fase entrenamiento	40
8.3.2 Fase generalización	41
8.4 Grupos experimentales	42
8.5 Análisis estadístico	43
IX. RESULTADOS	44
9.1 Prueba de normalidad de la distribución	44
9.2 Porcentaje de respuesta a la palanca larga	44
9.3 Ajuste de curva sigmoideal de cuatro parámetros	47
9.4 Número de errores por omisión	49
X. DISCUSIÓN	52
XI. CONCLUSIONES	60
XII. REFERENCIAS	62

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras	Página
Figura 1. Regiones cerebrales que participan en la atención <i>Top-Down</i> y <i>Bottom-Up</i>	10
Figura 2: Esquema de fitocannabinoides, endocannabinoides y receptores cannabinoides que forman parte del SCE	22
Figura 3: Biosíntesis, transporte y degradación de los endocannabinoides.	23
Figura 4: Representación esquemática de la principal vía de señalización del SCE	24
Figura 5: Imagen de inmunohistoquímica que muestra la distribución de receptores CB1 en un corte sagital de cerebro de rata.	26
Figura 6: Imagen de cortes coronales de cerebro de rata tratados con inmunohistoquímica a receptores CB1 y CB2	28
Figura 7: Esquema de entrenamiento conductual durante el experimento.	40
Figura 8: Ecuación del ajuste de curva sigmoideal de cuatro parámetros.	47
Figura 9: Ecuación para obtener el limen diferencial por grupo	48
Figura 10: Ecuación para obtener la Fracción de Weber por grupo	48

Tablas	Página
Tabla 1: Medias y ES por grupo del porcentaje de respuesta en la palanca larga a cada duración.	46
Tabla 2: Resultados por grupo para el Limen diferencial (LD), PB (con ES) y FW para las sesiones evaluación.	49
Tabla 3: Medias y ES por grupo del número de omisiones a cada duración.	51

RESUMEN

La atención es el proceso que permite seleccionar información relevante del medio para ser procesada. El adecuado funcionamiento de la atención se puede ser obstaculizado por el uso de distintas drogas, como la marihuana, que es la droga ilícita más utilizada en el mundo. Los cannabinoides ejercen su efecto sobre el sistema nervioso central al asociarse a los receptores del sistema cannabinoide endógeno (SCE), el cual está integrado por: dos receptores *cannabinoides* –tipo 1 (rCB1) y tipo 2 (rCB2)–; y sus ligandos endógenos que son anandamida y 2-araquidonil-glicerol (2 AG). Al respecto, estudios recientes en modelos animales han contribuido al esclarecimiento del papel que juega el SCE en el desempeño de tareas de atención. Sin embargo, no se ha dilucidado la participación de los rCB1 y rCB2 sobre este tipo de tareas. Por tanto, el objetivo del presente trabajo es evaluar el efecto de la manipulación del SCE a través de la administración de agonistas de los receptores rCB1 y rCB2 (Anandamida, 2AG y HU308), así como de sus antagonistas (SR141716A, SR144528, SR141716A+SR144528) sobre la ejecución de una tarea de bisección temporal (TABT). Se emplearon 49 ratas macho adulto de la cepa Wistar, se les entreno en la tarea TABT que consiste en evaluar la respuesta de discriminar dos estímulos auditivos (corto 2s y largo 8s) para recibir un reforzador, asimismo se evaluaron 5 duraciones intermedias espaciadas logarítmicamente (2.52, 3.17, 4.00, 5.04 y 6.36s). De manera inicial los sujetos se les entreno en 15 sesiones base, y posteriormente fueron asignadas aleatoriamente a uno de siete grupos (n=7 por grupo): agonista rCB1 (AEA, 3mg/kg), antagonista rCB1 (SR141716A, 3mg/kg), agonista rCB2 (HU308, 5mg/kg), antagonista rCB2 (SR144528, 3mg/kg), agonista no selectivo (2AG, 1mg/kg) y antagonista no selectivo (SR141716A+SR144528, 3mg/kg) y grupo control (vehículo, DMSO, 0.25ml). Posterior a la administración (inyección intraperitoneal) del agonista o antagonista se evaluó la ejecución de los sujetos en la TABT realizando tres

sesiones de evaluación en la fase generalización bajo el efecto de la sustancia. Se observó una reducción del porcentaje de respuesta en la palanca larga en los grupos SR141716A y HU308, y en un incremento significativo en el número de errores por omisión para los grupos Anandamida, y SR141716A. Lo anterior sugiere que la manipulación del SCE deteriora el sistema de la atención, evaluado a través de una TABT.

I. INTRODUCCIÓN

Dado el contexto actual de cada vez mayor número de países realizando cambios en su legislación del uso recreativo, medicinal y científico de la marihuana, resulta de suma importancia conocer en la mayor profundidad posible los efectos que tiene en la cognición esta droga, considerada como la droga ilícita de mayor uso en el mundo (Cohen & Weinstein, 2018).

Gracias a la investigación, se ha logrado conocer que los efectos de esta droga se dan a través de la interacción que tiene con el Sistema Cannabinoide Endógeno, conformado por dos receptores *cannabinoides* (rCB1 y rCB2), los ligandos endógenos anandamida y 2-araquidonilglicerol (2 AG), y la maquinaria enzimática encargada de la síntesis y degradación de ligandos endógenos (Prospéro-García, et al., 2017). Asimismo, se ha logrado conocer la importancia que tiene este sistema en el mantenimiento de la homeostasis en el Sistema Nervioso Central, impactando así en la función cognitiva (Hill & Patel, 2013; Zogopoulos, et al., 2013).

Uno de los procesos cognitivos más importantes es la atención, ya que permite seleccionar de entre la gran cantidad de información que constantemente está recibiendo el organismo aquella que es relevante para ser procesada (Katsuki & Constantinidis, 2014). Este importante proceso se puede ver influido por el consumo de sustancias como la marihuana.

Diversas investigaciones realizadas han reportado que la administración de agonistas a receptores cannabinoides afecta el desempeño de tareas cognitivas y de atención (Miller, et al., 2013; Navarrete, et al., 2012).

II. LA ATENCIÓN

La atención cumple con una función prioritaria para la supervivencia que ha sido de gran interés en el campo de las neurociencias, dada su complejidad e implicación con otros procesos cognitivos.

El cerebro tiene una capacidad de procesamiento limitada, por lo que es necesario que exista un sistema capaz de establecer prioridades ante el procesamiento de los estímulos que se reciben del medio, seleccionando aquellos relevantes y desechando los irrelevantes.

La atención es el proceso por medio del cual se selecciona información relevante para ser procesada, filtrando aquella que no es relevante (Katsuki & Constantinidis, 2014). Es un proceso de naturaleza compleja que filtra la información de manera multimodal, jerárquica y dinámica, lo que permite seleccionar, orientar y controlar los estímulos más pertinentes para realizar una tarea (Portellano-Pérez & García-Alba, 2014). Asimismo, es un sistema de subprocesos específicos a través de los cuales se facilita la dirección de la orientación, el procesamiento de información, la toma de decisiones y la ejecución de la conducta (Ríos-Lago, et al., 2008).

El proceso de la atención (PA) es indispensable para la selección a través de los sentidos, aunque también se aplica a sensaciones internas, estados mentales, ideas y pensamientos. Este mecanismo permite distinguir estímulos sensoriales inmersos en un fluido constante, resolver la competencia entre aquellos que demandan su procesamiento paralelo, y activar las zonas del cerebro temporizando las respuestas apropiadas (Galicia-Castillo, 2015; Estévez-González, García-Sánchez & Junqué, 1997).

Autores como Portellano-Pérez & García-Alba (2014) retoman varios elementos de los modelos clásicos de la atención y proponen que este proceso puede descomponerse en los siguientes elementos:

- *Sistema neural complejo* en el que participan distintas estructuras del cerebro que interactúan de forma coordinada.
- *Sistema multimodal* en el que se conjugan subfunciones como la alerta, la coordinación, la concentración, la velocidad de procesamiento, la motivación, la selectividad y la alternancia, en un espectro que abarca desde las más pasivas hasta las que requieren de un mayor esfuerzo cognitivo y selectividad.
- *Filtro selectivo*. Prioriza los estímulos que se consideran relevantes y focaliza la conciencia sobre ellos para su procesamiento dentro del sistema nervioso.
- *Sistema jerárquico*. Se organiza en modalidades que guardan una estructura piramidal. En la base, se encuentran los procesos de atención más pasivos e involuntarios, en los que intervienen áreas profundas del cerebro como el tallo cerebral. En la cúspide, figuran aquellos procesos que son más activos, con mayor peso cognitivo y voluntarios, y que dependen más de la corteza cerebral, como las áreas de asociación.
- *Sistema dinámico*. Es un proceso activo que se adapta a las distintas contingencias y modula su intensidad en función de las necesidades existentes, desarrollando respuestas con un mayor grado de flexibilidad.
- *Supervisor y regulador de procesos cognitivos*. Actúa en paralelo con áreas corticales como la corteza prefrontal para supervisar y regular la actividad cognitiva.

Por su parte, Petersen y Posner (1990, 2012) sugieren tres conceptos básicos acerca del sistema de atención (SA) (Petersen & Posner, 2012; Galicia-Castillo, 2015):

1. Es un sistema anatómicamente separado de los sistemas de procesamiento, el cual maneja los estímulos entrantes, la toma de decisiones y la producción de respuestas.
2. La atención se constituye por una red de áreas anatómicamente asociadas entre sí.
3. Las áreas anatómicas asociadas llevan a cabo distintas funciones cognoscitivas, que se asocian con el PA y que es posible describirlas en relación con su función.

Para Petersen & Posner (1990, 2012), la base anatómica del SA se puede dividir en tres redes principales, cada una de las cuales representa un conjunto de PA (Petersen & Posner, 2012; Galicia-Castillo, 2015; Paus, 2000).

1. Alerta, referido a un cambio en el cerebro que afecta el estado general de preparación para responder a cualquier evento interno o externo.
2. Orientación, centrado en la habilidad de priorizar una entrada sensorial seleccionando entre la modalidad sensorial o la ubicación del estímulo.
3. Ejecutiva, relacionado con la detección del estímulo y con el hecho de que, una vez que es detectado y focalizado el estímulo, se produce un estado particular de alerta en el que el sistema se prepara para responder al estímulo que se considera indispensable.

Red de Alerta

Para comprender el sistema de alerta, es necesario remontarnos al trabajo clásico de Moruzzi & Magoun (1949, citados en Petersen & Posner, 2012) en el que se refiere al papel del sistema de la formación reticular para mantener el estado de alerta. En el caso de la psicología cognitiva, el mayor énfasis se ha dado en el producir y mantener un nivel óptimo de vigilia para poder así desempeñar distintas tareas (Petersen & Posner, 2012).

Petersen & Posner ponen especial énfasis en los sistemas de alerta del tallo cerebral y los sistemas del hemisferio derecho relacionados con la atención sostenida, estructuras a las que

se suma el tálamo que es una estructura igualmente importante en el estado de alerta (Petersen & Posner, 2012; Posner & Petersen, 1990; Paus, 2000).

La atención y el estado de alerta son dos procesos que, si bien son distintos, se encuentran íntimamente relacionados, ya que ambos se relacionan con la percepción consciente de un estímulo. El estado de alerta por lo general implica un cambio en el cerebro que afecta el estado general de preparación para responder a cualquier evento, interno o externo (Paus, 2000).

Red de orientación.

El sistema de orientación se enfoca en priorizar una entrada sensorial al seleccionar entre la modalidad sensorial o la ubicación espacial del estímulo (Petersen & Posner, 2012; Galicia-Castillo, 2015).

Para poder mantener la ejecución de ciertas tareas es necesario seleccionar entre la información que es relevante para los objetivos, intenciones o pensamientos, filtrando aquella que no es relevante para ello; es importante mencionar que este proceso de orientación debe ser lo suficientemente flexible como para orientarse a un estímulo específico, trabajarlo, soltarlo y reorientarse a otro estímulo que pueda aparecer dentro del campo sensorial (Galicia-Castillo, 2015). Petersen & Posner proponen la división del sistema de orientación en dos redes: dorsal y ventral (Petersen & Posner, 2012; Galicia-Castillo, 2015), y dividen también la capacidad de orientación de la atención en dos grandes componentes: *Top-Down* y *Bottom-Up* (Petersen & Posner, 2012).

El sistema, *Top-Down*, constituido por estructuras como la unión temporo-parietal y la corteza ventral frontal. Este componente, hace referencia a un tipo de orientación que describe un proceso diseñado para incrementar el procesamiento neuronal de una entrada sensorial relevante, facilitando la discriminación entre una señal y el ruido o algún otro distractor. Es

una orientación de tipo consciente, voluntaria y dirigida por el sujeto, que se emplea para seleccionar la información de acuerdo con sus objetivos, acciones, intereses o intenciones, por lo que no puede llevarse a cabo sin la participación consciente del sujeto, también se le ha denominado componente ventral por la distribución anatómica de las áreas implicadas en su regulación (Sarter, et al., 2001; Petersen & Posner, 2012).

Por su parte, el sistema de orientación *Bottom-Up*, anatómicamente se compone por los campos oculares frontales (COF), el surco intraparietal y el lóbulo parietal superior, estructuras que se encuentran relacionadas con aspectos puntuales de la orientación. También referido como componente dorsal, el sistema *Bottom-Up*, explica la habilidad del sujeto para detectar estímulos por su *saliencia* (definida como la “propiedad que presenta un estímulo para producir un contraste sensorial que le permite destacar sobre el resto de la escena” Becerra, 2016, p. 7) y su capacidad para activar el proceso de atención a través del reclutamiento de centros cerebrales cada vez más complejamente implicados en el análisis de la información sensorial. Es un sistema en donde la atención es controlada por las características físicas del estímulo y que funciona independientemente de la voluntad, intereses o intenciones del individuo, es decir, es automatizada e involuntaria, por lo que el sujeto no puede evitar prestar atención (Corbetta, et al., 1998; Petersen & Posner, 2012).

Stefan Van der Stigchel (2009) propone que la atención con orientación *Bottom-Up* es un proceso predominante durante los primeros momentos de la selección de la información y equivale a un tipo de atención automatizada, que tendería a reducirse una vez que el estímulo en cuestión haya sido seleccionado como relevante, en cuyo caso el proceso cambia a un sistema de selección activa y voluntaria de la información del tipo *Top-Down*. De tal forma

que en condiciones normales ambos sistemas de orientación de la atención estarían constantemente operando en la selección y análisis de la información ambiental.

Red Ejecutiva.

Referido principalmente a detectar un objetivo, debido a que el momento en el que se detecta un objetivo se produce una interferencia a través del SA, disminuyendo la detección de otro objetivo. Este conjunto de procesos se relaciona con la capacidad limitada del SA y de la conciencia como tal, a lo que comúnmente se le conoce como atención focal (Petersen & Posner, 2012; Galicia-Castillo, 2015).

2.1 Anatomía del sistema de la atención

Son varias las estructuras del cerebro que se encuentran implicadas en el PA. Dentro de las más destacadas se pueden incluir: el lóbulo parietal, el surco intraparietal, la corteza parietal posterior superior, la unión temporoparietal, la corteza prefrontal y los Campos Oculares Frontales (COF) (Petersen & Posner, 2012; Posner & Petersen, 1990).

El lóbulo parietal se divide en dos grandes regiones: la corteza parietal anterior y la corteza parietal posterior. La corteza parietal anterior incluye a la corteza somatosensorial, mientras que la corteza parietal posterior está localizada en la unión de múltiples regiones sensoriales y proyecta a varias áreas corticales y subcorticales que participan en diversas funciones cognoscitivas. Dentro de ella se pueden distinguir cuatro subregiones asociadas con la atención: el surco intraparietal, la corteza parietal posterior superior, la corteza parietal posterior inferior y la unión temporoparietal (Berhmann, et al., 2004; Ruiz-Contreras & Cansino, 2005).

Como ya se mencionó anteriormente, el surco intraparietal y la corteza parietal posterior superior están involucrados en la orientación tipo *Top-Down*, mientras que la corteza parietal posterior inferior y la unión temporoparietal participan en la orientación de tipo *Bottom-Up* (ver figura 1) (Berhmann, et al., 2004; Ruiz-Contreras & Cansino, 2005).

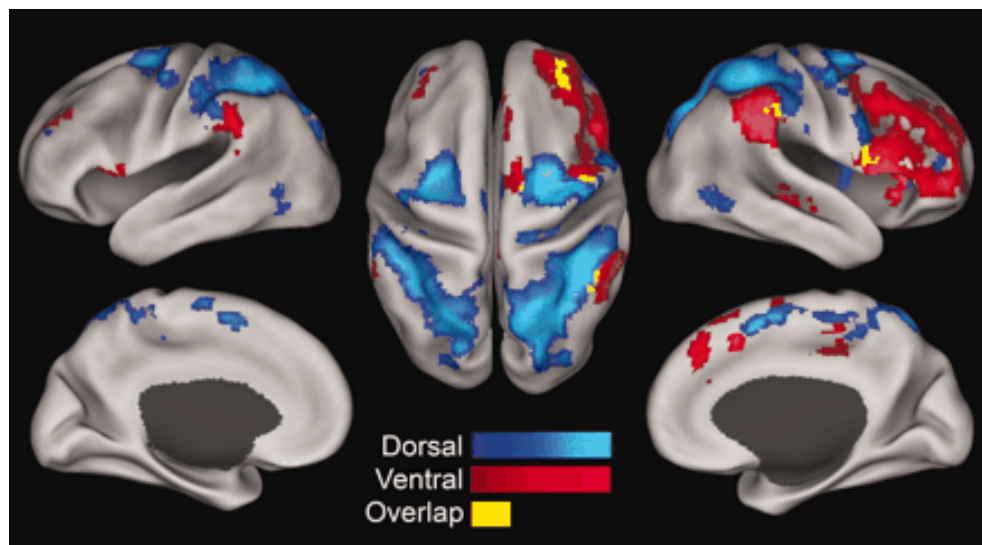


Figura 1. Regiones cerebrales que participan en la atención *Top-Down* y *Bottom-Up*. La figura muestra la activación de los sistemas dorsal y ventral durante una tarea de atención a través de imagen por resonancia magnética funcional (IRMf). Tomado de Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006).

El surco intraparietal tiene la función de detectar la presencia de un estímulo particular durante el desarrollo de una tarea. Se ha reportado que al presentar estímulos que distraen la atención de los sujetos, las neuronas de esta región aumentan su tasa de disparo, razón por la cual se ha sugerido que una de sus funciones es la de suprimir el procesamiento de estímulos irrelevantes y promover la focalización hacia el estímulo relevante (Ruiz-Contreras & Cansino, 2005).

Con respecto a la corteza parietal posterior superior, Wojciulik & Kanwisher (1999) han propuesto que, junto con el surco intraparietal, tiene las siguientes funciones: intervenir cuando hay un cambio de la atención hacia un estímulo que varía su ubicación espacial,

mantener la atención hacia un estímulo periférico, participar en tareas de atención dividida, integrar las características físicas de un estímulo, y rastrear puntos en movimiento. Asimismo, se ha visto que la corteza parietal posterior superior presenta una mayor activación cuando los sujetos atienden hacia la presentación de un estímulo visual en particular, cuyas características se han definido antes de iniciar la prueba (Ruiz-Contreras & Cansino, 2005).

La unión temporoparietal es un área de asociación supramodal que se localiza en la intersección entre la parte posterior del surco temporal superior, la parte inferior del lóbulo parietal, y la parte lateral de la corteza occipital. Se encarga de integrar información de entradas sensoriales del tálamo lateral y posterior, y de áreas visuales, auditivas, somestésicas y límbicas. En particular, la unión temporoparietal derecha se ha asociado con distintos procesos cognitivos, entre los cuales se puede destacar la reorientación de la atención; es decir, la capacidad de alterar el foco de atención al detectar estímulos novedosos en el ambiente. También se ha visto que esta región responde con preferencia a estímulos relevantes o novedosos a los que el sujeto no se encuentra atendiendo (Ruiz-Contreras & Cansino, 2005; Krall, et al., 2014).

La corteza prefrontal (CPF) se encuentra en el nivel más alto de la jerarquía cortical, y tiene un papel clave en la representación, planeación y ejecución de acciones del más alto nivel de habilidad cognitiva. Aunque su función es multifacética, predominan aspectos como su papel en la memoria de trabajo (almacenaje temporal de información para su manipulación posterior), su involucramiento en el PA y su participación en la consolidación memoria. Estas tareas se realizan a través la actividad neural de todo el cerebro, coordinadas a través de las conexiones prefrontales con diversas estructuras corticales y subcorticales, modulando, seleccionando y reteniendo información relevante (Benchenane, Tiesinga & Battaglia, 2011).

La CPF juega un papel de suma importancia en el procesamiento de orientación de la atención de tipo *Top-Down*, es decir, cuando es necesario dirigir la conducta a través de estados

internos o intenciones (Miller & Cohen, 2001). Dos regiones dentro de la corteza prefrontal tienen un rol fundamental en esta función: la CPF dorsolateral (CPFdl) y los COF. Los estudios de lesiones en estas regiones, desde los clásicos como el realizado por Ferrier a finales del siglo XIX (Ferrier, citado en Squire, et al., 2013) hasta estudios más recientes realizados en la década de los 90 por Knight, et al. (1995), y Rueckert & Grafman (1996) (citados en Squire, et al., 2013), han evidenciado que ambas regiones se encuentran íntimamente relacionadas con el control de la atención (Squire, et al., 2013). Por ejemplo, las respuestas impulsadas visualmente en estas dos áreas (CPFdl y COF) se mejoran cuando la atención se dirige a los estímulos dentro del campo receptivo de los COF neuronal. Esta mejora es evidente sin importar si la atención es dirigida de manera voluntaria (*Top-Down*), o dirigida a un estímulo como resultado de su saliencia (*Bottom-Up*) (Squire, et al., 2013). Asimismo, dado que la CPF posee diversas proyecciones neuronales a regiones corticales y subcorticales se le ha considerado como una región clave en la regulación de diversos procesos cognitivos, incluyendo la atención, y, específicamente, la atención sostenida, la cual se refiere al proceso por el cual se detecta y responde a estímulos impredecibles y relevantes por un periodo de tiempo sostenido (Marshall, et al., 2019).

Los COF se encuentran ubicados en el lóbulo frontal del cerebro, justo enfrente de la corteza premotora y por arriba del área de Broca. Corresponden con el área número ocho de la división de Broadman. En la literatura, se ha descrito su participación en el control motor de los movimientos sacádicos¹, dado que su estimulación los provoca, mientras que lesiones en esta área los impiden (Muggleton, et al., 2010). Además, se ha encontrado que la actividad de los COF es necesaria para la realización de tareas visuales en ausencia de movimientos oculares y, al igual como ocurre con la estimulación de la corteza parietal posterior, la estimulación magnética transcranial (EMT) aplicada sobre éstos impide la ejecución de una tarea visual cuyo

¹ Los movimientos sacádicos son movimientos de acomodación del ojo.

objetivo es identificar varios atributos de un objeto al mismo tiempo (la forma, el color, la orientación, etcétera), aunque no afecta cuando el blanco sólo incluye la detección de una característica (por ejemplo, sólo el color). Asimismo, se sabe que el funcionamiento integral de los COF es indispensable para la búsqueda y la orientación visual cuando el estímulo es inesperado, complejo y de difícil detección; no así cuando se trata de estímulos esperados o cuya aparición es regular y predecible (Muggleton, et al., 2010; Walsh, et al., 1998).

2.2 Neuroanatomía funcional de los mecanismos de orientación de la atención

En conjunto, los componentes anatómicos descritos generan patrones de interacción que dan lugar a la función de la atención. Berhmann et al. (2004) reconocen que el momento de inicio de la atención se encuentra mediado por los mecanismos de orientación tipo *Bottom-Up* y *Top-Down*, los cuales se llevan a cabo como procesos en diferentes localizaciones dentro del lóbulo parietal. Estudios de neuroimagen funcional, muestran que ambos tipos de atención se activan en distintas subregiones del cerebro; por ejemplo, cuando se instruye a los sujetos a que mantengan o cambien el foco de la atención, la atención voluntaria activa regiones dentro del surco intraparietal y los COF (Kandel, et al., 2013).

Downar et al. (2001) muestran que la activación de la atención bajo la orientación *Bottom-Up* es mediada por la unión temporoparietal. En un estudio de Imagen por Resonancia Magnética Funcional (IRMf) buscaron identificar las regiones cerebrales responsables del procesamiento de estímulos visuales y auditivos, así como las diferencias de activación asociadas a la relevancia o irrelevancia de los estímulos presentados. Como resultado, encontraron que, cuando los sujetos atienden a un monitor y en éste se realiza un cambio en la estimulación visual y auditiva de manera simultánea, se puede observar un incremento en el nivel de oxigenación en la unión temporoparietal derecha. Esto sólo ocurre cuando el cambio de estímulo se presenta bajo la modalidad sensorial relevante para la conducta que se está

realizando en ese momento. De manera adicional, la unión temporoparietal se activa en respuesta a eventos novedosos (inesperados o infrecuentes) cuando un organismo está en un contexto neutral (es decir, cuando no está realizando una tarea específica). Esta activación ocurre de manera independiente de la modalidad sensorial en la que se presenta el estímulo (auditiva, táctil o visual), lo que hace evidente el rol multisensorial de la atención que esta área juega (Downar et al., 2001; Behrmann et al., 2004).

Por otro lado, también se ha observado la participación de la corteza parietal en la orientación voluntaria del tipo *Top-Down*. Por ejemplo, Yantis et al. (2002) observaron un efecto de activación de los lóbulos parietales inferior y superior en un grupo de sujetos cuando se les solicitaba cambiar el foco de su atención a un nuevo estímulo que aparecía contralateralmente o ipsilateralmente en el espacio. Dicha activación se manifiesta con un mayor flujo sanguíneo cerebral en el área durante el cambio del foco de la atención. De manera consistente reportan el mismo efecto cuando los sujetos realizaban tareas de atención no espaciales, como cuando se les solicita cambiar su foco de atención de un objeto a otro al observar estímulos compuestos por objetos sobreimpuestos (por ejemplo, el dibujo de una casa sobreimpuesta sobre un rostro). Así, estos autores sugieren que la corteza parietal superior puede ser la fuente que permite el intercambio de la atención entre estímulos tanto de tipo espacial como no espacial (Yantis et al., 2002).

Asimismo, se ha determinado la participación de la corteza parietal en la resolución de tareas de tipo visoespacial, así como su acoplamiento al SA asociado a los movimientos sacádicos anatómicamente dirigidos por los COF. Esta asociación ha permitido confirmar la existencia de una interconexión entre el sistema ventral responsable de la detección de estímulos de naturaleza saliente y el sistema de alternancia de la atención coordinado por el sistema dorsal (Corbetta et al., 2002).

Cabe mencionar que, por medio de la activación los factores cognitivos y de atención de tipo *Top-Down* que se modulan en la CPF1 regulan los mecanismos de recompensa y placer en las cortezas orbitofrontal y cingulada anterior. De este modo, la cognición y la atención influyen en la valuación de la decisión (Grabenhorst & Rolls, 2011). Para asegurar la supervivencia, se requiere un proceso de selección de información crítica en el cual exista comunicación constante entre las áreas sensoriales (donde se genera la representación de la información), y las áreas frontales (donde se establecen objetivos) (Benchenane, Tiesinga & Battaglia, 2011).

2.3 Neuroquímica de la atención

Además de las estructuras cerebrales implicadas en la regulación del PA, también se ha descrito la participación de diferentes sistemas de neurotransmisión que están mediando este proceso. Si bien resulta difícil descartar la participación de prácticamente todos los sistemas de neurotransmisión en prácticamente todas las funciones cognoscitivas, diversos estudios muestran que los sistemas involucrados en los PA son principalmente: el colinérgico, el catecolaminérgico y el histaminérgico (Thiele & Bellgrove, 2018; Carvalho & Van Bockstaele, 2012).

El *sistema colinérgico*, constituye en parte al sistema de alerta reticular ascendente, el cual se encuentra distribuido entre los sistemas nervioso central y periférico, y participa en procesos fundamentales de la atención, como es el estado de conciencia (alerta y/o vigilia) (García-Ogueta, 2001). Una de las estructuras más importantes para la regulación de estos estados es la formación reticular, compuesta por un conjunto de núcleos colinérgicos mesopontinos que se agrupan en regiones reticuladas conocidas como el núcleo tegmental laterodorsal y pedunculopontino los cuales proyectan al tálamo y a la corteza cerebral (Tortero & Vanini, 2010). Su funcionamiento integral es indispensable para mantener la

actividad tónica de activación cortical y el mantenimiento de la alerta y la vigilia (Balcells, 2015). Este sistema participa en el mantenimiento de la alerta cortical, cuyas modificaciones tienen un efecto directo sobre la capacidad del sujeto para poner atención. Las proyecciones de este sistema liberan acetilcolina (ACh) en la corteza cerebral, lo que provoca que se presenten patrones de actividad rápida de bajo voltaje que se hace evidente a través del registro electroencefalográfico (Galicia-Castillo, 2015).

Se ha reconocido que el sistema colinérgico se comunica con la CPF derecha al mediar señales de detección y controlando el procesamiento de la atención de tipo *Top-Down* (Demeter & Sarter, 2013), mientras que cuando se lesiona esta región (CPF derecha) se ha observado que se altera el PA (Hasselmo & Sarter, 2011). Lo anterior indica que la actividad del sistema colinérgico ejerce su efecto en la atención a través de las proyecciones que comprenden a las vías sensoriales, las regiones prefrontales y parietales, así como de la interacción entre estas (Demeter & Sarter, 2013).

La CPF derecha es entonces una región clave en la mediación de detección de señales y del control de procesos de atención de tipo *Top-Down*. Se ha documentado que la liberación de ACh en la corteza prefrontal derecha se incrementa en tareas de atención sostenida. Por ejemplo, se ha propuesto que la actividad tónica colinérgica participa en la mediación del control de la atención de tipo *Top-Down*, incrementando la actividad colinérgica tónica, lo que refleja el esfuerzo de la atención, para poder así estabilizar o mantener su rendimiento en condiciones en donde ésta se ve desafiada (Demeter & Sarter, 2013). Existe evidencia de la existencia de un componente fásico del sistema colinérgico y su rol en la detección de señales (Demeter & Sarter, 2013; Hasselmo & Sarter, 2011); asimismo, incrementos transitorios en la liberación prefrontal de ACh permiten describir el rol que tiene dentro de la actividad fásica para facilitar así los cambios de la atención (Demeter & Sarter, 2013).

La dopamina (DA) y la noradrenalina (NA), junto con la adrenalina, conforman el *sistema catecolaminérgico* (Meana, 2011), el cual regula diversas funciones ejecutivas, entre ellas la atención (van Schouwenburg, et al., 2010). Dichas funciones están mediadas por áreas cerebrales como la CPF, el tálamo, los ganglios basales y los lóbulos parietal y temporal (Zamarrón-Ferreira, et al., 2015; Kandel, et al., 2013; Siegel, et al., 2012).

La DA es un neurotransmisor que se encuentra presente en diversas zonas cerebrales, su precursor es la tirosina y se sintetiza por la actividad de la tirosina hidroxilasa que transformará L-dopa en DA (Bear, et al., 2016). Cuenta con cinco tipos de receptores (D1 a D5), todos ellos de tipo metabotrópico. Los receptores D1 y D5 se acoplan a proteínas G_s, mientras que los D2, D3 y D4 se acoplan a proteínas G_i (Siegel, et al., 2012). Se han descrito cuatro vías dopaminérgicas importantes, entre ellas la vía nigroestriada, que se origina en la sustancia *nigra* y termina en el estriado; las vías mesolímbica y mesocortical, que comienzan en el área tegmental ventral (ATV), e inervan el lóbulo frontal, y el sistema límbico respectivamente, finalmente el sistema tubero infundibular que inerva dopaminérgicamente el eje hipotálamo-hipofisiario (Klein, et al., 2019; Meana, 2011).

El sistema dopaminérgico se ha relacionado ampliamente en la regulación de los PA (Klein, et al., 2019; van Schouwenburg, et al., 2010), específicamente, los sistemas nigroestriatal y mesocortical (Thiele & Bellgrove, 2018). Se sabe que el sistema mesocortical forma parte del sistema de recompensa cerebral, por el cual los estímulos salientes pueden adquirir un valor hedónico que les permite regular la activación de la atención a través de la liberación de DA en el estriado ventral, particularmente en el núcleo accumbens. Al respecto, se ha propuesto que la DA media los cambios de la atención ante estímulos inesperados que

son conductualmente relevantes (van Schouwenburg, et al., 2010). Este mecanismo neuroquímico sugiere que la DA participa en el SA *Bottom-Up*.

Adicionalmente, es importante mencionar que tanto la DA como la norepinefrina (NE) son sistemas de neurotransmisión que tienen proyecciones a la CPF y que, gracias a ello, tienen influencia en tareas cognitivas de las cuales es responsable esta región, incluyendo la atención sostenida (Marshall, et al., 2019).

Los receptores dopaminérgicos también juegan un papel clave en tareas cognitivas mediadas por la CPF. Se ha reportado que una disminución en la expresión de los receptores D2 produce alteraciones persistentes en funciones cognitivas, particularmente en el desempeño de la atención sostenida (Briand, et al., 2008), y que una menor expresión del receptor D4 deteriora el desempeño en tareas de atención (Young, et al., 2011, citado en Marshall, et al., 2019). Lo anterior permite evaluar el papel que juega la actividad del sistema dopaminérgico, particularmente en la CPF para la regulación del proceso de la atención.

Por su parte, la NA o NE es un neurotransmisor que tiene tres principales agrupaciones neuronales: el *locus coeruleus*, el sistema tegmental lateral y el grupo dorsal medular (Siegel, 2012). Su precursor es la DA y se sintetiza gracias a la enzima dopamina α hidroxilaza (Meana, 2011). El principal núcleo adrenérgico en el cerebro es el *locus coeruleus* (Thiele & Bellgrove, 2018), localizado en la parte rostral del puente del tallo cerebral, este núcleo proyecta hacia regiones del sistema nervioso que incluyen la médula espinal, el tallo cerebral, el cerebelo, el hipotálamo, el tálamo, la amígdala, los ganglios basales y la corteza cerebral (Bear, et al., 2016). Se sabe que este neurotransmisor juega un papel importante en los procesos de atención y de la respuesta de alerta, a través de su actividad en el *locus coeruleus* (Siegel, et al., 2012).

Se ha observado que las neuronas adrenérgicas del *locus coeruleus* aumentan su tasa de disparo durante la vigilia, alcanzando los niveles de actividad más altos cuando la persona se

encuentra bajo estrés o en estado de alerta, lo que se puede relacionar con la habilidad para desempeñar tareas cognitivamente demandantes (Thiele & Bellgrove, 2018; Giroud-Benítez, 2012).

La NA puede interactuar con tres tipos de receptores adrenérgicos: α_1 , α_2 and $\beta(1-3)$, todos ellos de tipo metabotrópico. Los α_1 activan proteínas $G_{q/11}$, los α_2 activan proteínas G_i , y los β activan proteínas G_s (Siegel, et al., 2012). Particularmente en la corteza prefrontal, existen varios receptores para este neurotransmisor, siendo el α_2A el más abundante (Galicia-Castillo, 2015; Carvalho & Van Bockstaele, 2012; Giroud-Benítez, 2012; Kandel, et al., 2013; Siegel, et al., 2012); durante el estado de alerta se presenta una mayor estimulación del *locus coeruleus* lo que provoca un incremento de NA en la CPF.

Se ha propuesto que la actividad de la NA en la CPF está involucrada en el control de atención de tipo *Top-Down* mediada a través de la activación de los receptores α_2 , mientras que la actividad de este neurotransmisor en la corteza somatosensorial se relaciona con un estado de atención de tipo *Bottom-Up* a través de la activación de los receptores α_1 . Estos mecanismos de control podrían ser activados de manera diferencial a través de distintos patrones de liberación de NA, dado que los receptores α_2 y α_1 tienen diferente afinidad por la NA (Thiele & Bellgrove, 2018).

Finalmente, en el sistema histaminérgico, la histamina se sintetiza a partir del aminoácido esencial histidina a través de una descarboxilación y se encuentra concentrado en el hipotálamo, por lo cual se le ha asociado con la modulación de funciones hipotalámicas como el control del ciclo sueño-vigilia, la ingesta de agua y alimentos, la atención y la actividad motora, por mencionar algunas (Siegel, et al., 2012).

Se han encontrado altas densidades de receptores a histamina dentro del *septum* medial, los núcleos de la banda diagonal de Broca y el ATV (Kandel, et al., 2013), también se han descrito concentraciones moderadas en la corteza cerebral, la amígdala, el estriado y la sustancia *nigra* (Siegel, et al., 2012).

Existen cuatro tipos de receptores histaminérgicos de tipo metabotrópico, tres de los cuales se distribuyen en el SNC: H1 (excitador), H2 (excitador) y H3 (inhibidor) (Siegel, et al., 2012). La histamina actúa como un neuromodulador en la liberación de NA, DA y ACh, regulando, habilitando y ajustando la actividad de diversos circuitos neuronales al acoplarse a sus receptores metabotrópicos H1, H2 o H3; por ejemplo, se ha evidenciado que la histamina inhibe la liberación de ACh, glutamato o GABA al acoplarse a receptores presinápticos H3 (Ma, et al., 2018).

La histamina es capaz de incrementar la atención y/o el estado de alerta a través de diversos mecanismos, entre los cuales se pueden incluir las entradas sensoriales. La evidencia experimental muestra que, al activarse, las neuronas histaminérgicas incrementan el estado de alerta. En este efecto de vigilia, resulta importante el papel que juegan los receptores H1 en el hipotálamo ventrolateral. El disparo de neuronas histaminérgicas en el núcleo tuberomamilar es alto durante la atención o el estado de alerta, y muy bajo o ausente durante el sueño de ondas lentas (Siegel, et al., 2012).

En suma, estos sistemas de neurotransmisión (catecolaminérgico, noradrenérgico e histaminérgico) participan de forma diferencial en la regulación de diferentes fases del PA. Sin embargo, recientemente se ha identificado que otros sistemas de neurotransmisión podrían tener un importante papel en la regulación de los sistemas de neurotransmisión clásicos modulando su actividad. Uno de estos sistemas es el Sistema Cannabinoide Endógeno, el cual se describirá en el siguiente capítulo.

III. EL SISTEMA CANNABINOIDE ENDÓGENO

La marihuana (*Cannabis Sativa*) es la sustancia ilícita de mayor consumo en el mundo (Cohen & Weinstein, 2018). Diversos estudios han logrado aislar más de 60 cannabinoides de la *Cannabis Sativa*, entre los cuales se puede destacar al Δ^9 Tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) como el principal cannabinoide psicoactivo de la planta (Cohen & Weinstein, 2018; ElSohly, et al., 2017). Los cannabinoides ejercen sus efectos sobre el SNC y periférico al asociarse a los receptores del Sistema Cannabinoide Endógeno (SCE). Este sistema está compuesto por dos receptores a cannabinoides, tipo 1 (rCB1) y tipo 2 (rCB2), ligandos endógenos o endocannabinoides (eCB) y la maquinaria enzimática encargada de la síntesis y degradación de eCB (Castillo, et al., 2012; Hillard, 2015; Mechulam & Parker, 2013; Prospéro-García, et al., 2017; Zou & Kumar, 2018). Estos elementos (receptores CB1 y CB2, endocannabinoides y maquinaria enzimática encargada de síntesis y degradación) conforman el llamado Sistema Cannabinoide Endógeno (SCE) (ver figura 2).

El primer receptor cannabinoide, el rCB1, fue identificado por Devane et al. (1988) en el cerebro; este receptor pertenece a una superfamilia de neurotransmisores acoplados a proteínas G (Devane, et al., 1988). Más tarde se describió un segundo receptor cannabinoide (rCB2) a nivel periférico (Munro, et al., 1993) y en el SNC (Mechoulam & Parker, 2013), el cual también pertenece a la familia de receptores de membrana acoplados a proteína G. Ambos receptores tienen una homología entre ellos de 44% (Fernández-Espejo & Núñez-Domínguez, 2019; Basavarajappa, 2017).

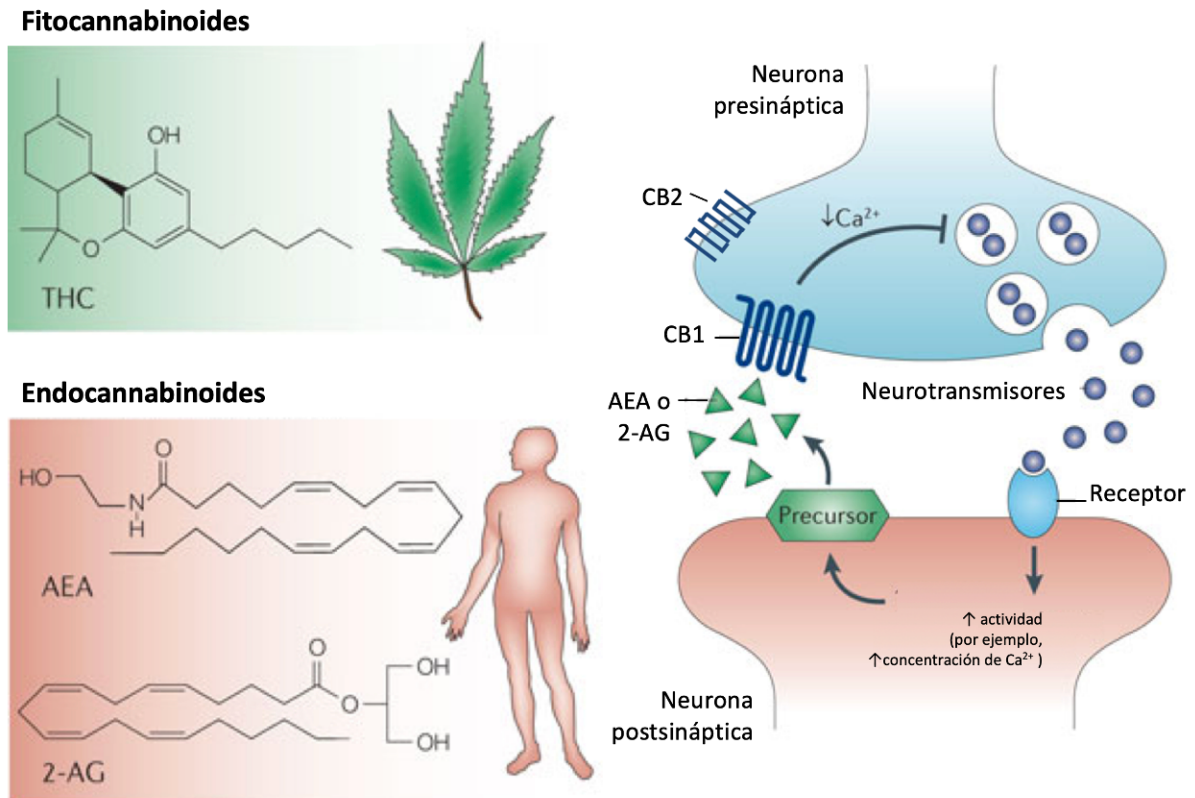


Figura 2: Esquema de fitocannabinoides, endocannabinoides y receptores cannabinoides que forman parte del SCE. Imagen modificada de Velasco, G., Sánchez, C., & Guzmán, M. (2012). Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nature Reviews Cancer*, 12(6), 436.

3.1 Endocannabinoides

Los ligandos endoógenos o eCB que forman parte del SCE son Anandamida (AEA) y 2-araquidonilglicerol (2AG). A diferencia de otros neurotransmisores, los eCB no son almacenados en vesículas sinápticas, sino que su síntesis se realiza bajo demanda y depende de la actividad del SCE a partir de precursores fosfolipídicos membranales (ver figura 3). La síntesis y liberación de estas sustancias se desencadena por un aumento en la actividad neuronal, que depende de un incremento en la concentración de calcio (Ca^{2+}) intracelular (Próspero-García, et al., 2017; Bear, et al., 2016; Rassoli-Nejad, et al., 2014)

La primera evidencia de la señalización retrograda de endocannabinoides fue la observación de la supresión de la inhibición/excitación inducida por la despolarización (Zou & Kumar, 2018).

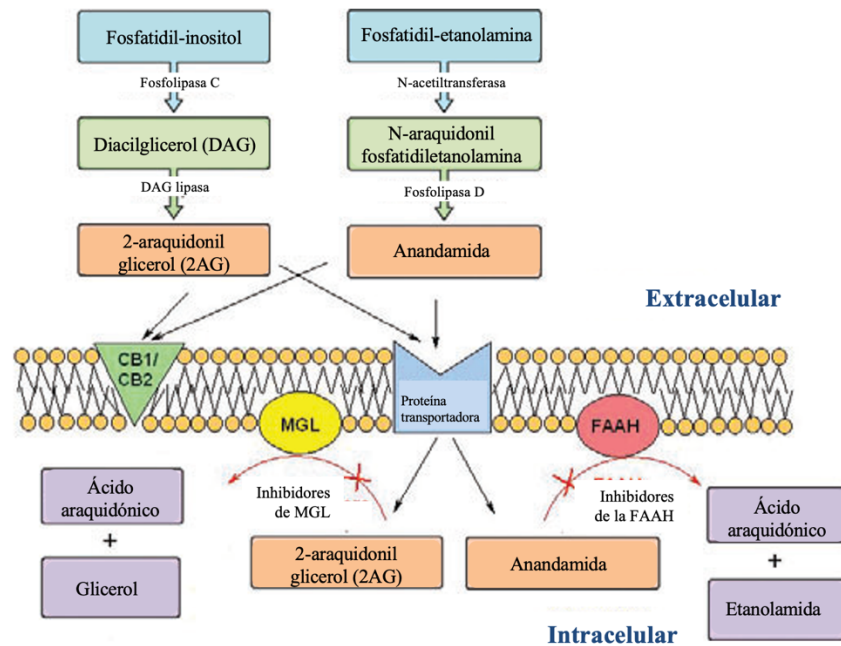


Figura 3: Biosíntesis, transporte y degradación de los endocannabinoides. Imagen modificada de: Zogopoulos, P., Vasileiou, I., Patsouris, E., & Theocharis, S. E. (2013). The role of endocannabinoids in pain modulation. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 27(1), 64-80. doi:10.1111/fcp.12008

En la mayor parte de los casos, la señalización retrógrada mediada por endocannabinoides inicia con la producción de 2AG en respuesta a un incremento en la concentración de Ca^{2+} intracelular y/o por la activación de receptores acoplados a $G_{q/11}$ (ver figura 4). Una vez sintetizado, el 2AG se libera al espacio sináptico y se acopla en la presinapsis al rCB1 (Zou & Kumar, 2018).

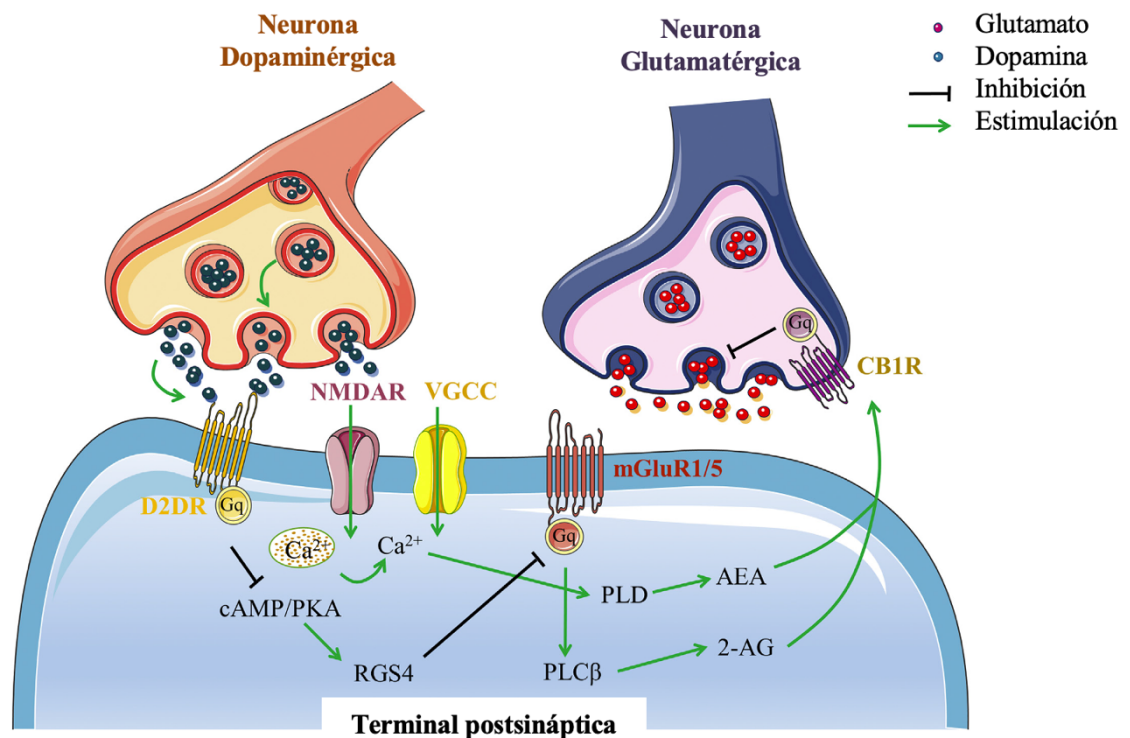


Figura 4: Representación esquemática de la principal vía de señalización del SCE. Al actuar sobre receptores CB1 y/o CB2, los cannabinoides (endógenos o exógenos) ejercen efectos de neuroprotección sobre células u organelos celulares relacionados. Imagen modificada de: Han, Q. W., Yuan, Y. H., & Chen, N. H. (2019). The therapeutic role of cannabinoid receptors and its agonists or antagonists in Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 109745.x

Anandamida

En 1992, Devane et al., lograron aislar a partir de cerebros porcinos el N-araquidoniletanolamida, un compuesto lipídico de tipo cannabinoide y al que llamaron “Anandamida” (AEA) (Devane, et al., 1992). La AEA se encuentra distribuida en el SNC, y se sabe que existen grandes cantidades de este endocannabinoide en el tallo cerebral, hipocampo, estriado y médula, y menor presencia en el cerebelo, diencéfalo y corteza cerebral (Bisogno, et al., 1999).

La AEA es sintetizada a partir del precursor fosfatidiletanolamina, que a través de la acción de la N-acetiltransferasa es transformada en N-araquidonil fosfatidiletanolamina (NArPE), y que, catalizada por la fosfolipasa D, es transformada en N-araquidoniletanolamina (AEA). La AEA es degradada por la enzima hidrolasa de ácidos grasos amidados (FAAH, por sus siglas en inglés) resultando en etanolamina y ácido araquidónico (Basavarajappa, 2007; Gandhi, et al., 2019; Hashimoto, et al., 2007).

2AG

En 1995, Mechoulam et al., aislaron a partir de intestinos caninos un segundo componente lipídico cannabinoide al cual denominaron 2- araquidonilglicerol (2AG) (Mechoulam, et al., 1995), y cuya presencia en el SNC fue descrita posteriormente (Sugiura, et al., 1995). Este endocannabinoide se expresa en mayores cantidades en el tallo cerebral, estriado, hipocampo y cerebro basal anterior (Bisogno, et al., 1999).

El 2AG es sintetizado a partir del precursor fosfatidil-inositol, que a través de la acción de la Fosfolipasa C se transforma en diacilglicerol (DAG), y, finalmente, por la acción de la enzima DAG-lipasa, se transforma en 2AG. El 2AG es degradado por la enzima monoacilglicerol lipasa (MAGL), quedando como resultado ácido araquidónico y glicerol (Baggelaar, et al., 2018; Cascio & Marini, 2015; Gandhi, et al., 2019; Zogopoulos, et al., 2013; Van der Stelt, et al., 2003).

3.2 Receptores Cannabinoides

CB1

El rCB1 es un receptor de 7 dominios transmembranales acoplado a proteínas G (Basavarajappa, 2017; Busquets-García, et al., 2018; Hillard, 2015). Se ha reportado que

tanto neuronas glutamatérgicas como GABAérgicas expresan altos niveles de rCB1; mientras en neuronas colinérgicas, noradrenérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas expresan niveles bajos a moderados de rCB1 (Busquets-García, et al., 2018; Meyer, et al., 2018).

El rCB1 se encuentra presente en gran densidad en la corteza cerebral, el núcleo accumbens, el hipocampo, ganglios basales y cerebelo (Amancio-Belmont, et al., 2017; Basavarajappa, 2017; Fernández-Espejo & Núñez-Domínguez, 2019; Howlett & Abood, 2017; Kendall & Yudowski, 2017), así como en el estriado (Basavarajappa, 2017; Howlett & Abood, 2017), el hipotálamo y la amígdala (Basavarajappa, 2017).

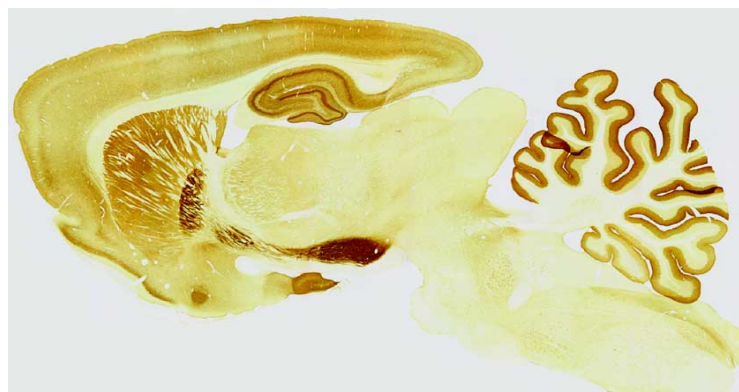


Figura 5: Imagen de inmunohistoquímica que muestra la distribución de receptores CB1 en un corte sagital de cerebro de rata (Martínez-Vargas, 2003).

Se ha descrito que el rCB1 modula la liberación de neurotransmisores (principalmente GABA y glutamato) a través de la **inhibición de canales de Ca^{2+}** (Busquets-García, et al., 2018; Cristino, et al., 2020; Kendall & Yudowski, 2017). Al respecto, se sabe al activarse (por sus ligandos endógenos y exógenos) el rCB1 se acopla a proteínas $G_{i/o}$, que desencadena la inhibición de la actividad de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje **de tipo N y P/Q**, así como en la activación de canales rectificantes de K^+ , (Busquets-García, et al., 2018; Meyer, et al., 2018; Hillard, 2015). Asimismo, otro efecto que tiene la actividad del rCB1 es la **inhibición del adenilato ciclasa (AC) a través de la activación de proteínas $G_{i/o}$** , lo que

resulta en una **disminución de los niveles de AMP cíclico (AMPC)** y, consecuentemente, de **la actividad de la proteína cinasa A (PKA), además de promover la fosforilación de cinasas reguladas de manera extracelular (ERK)** (Busquets-García, et al., 2018; Meyer, et al., 2018; Hillard, 2015).

La activación de CB1 se acompaña también de la activación de cinasas p42/44 y p38 activadas por mitógeno, así como de la cinasa Jun N-terminal (Hillard, 2015).

CB2

Al igual que los rCB1, los rCB2 poseen siete dominios transmembranales y pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G. En comparación con el rCB1, el rCB2 tiene una mayor afinidad por proteínas G_i que por G_o (Basavarajappa, 2017; Jordan & Xi, 2019). Existe evidencia de estudios electrofisiológicos que indican que la activación de rCB2 en el cerebro altera la actividad y excitabilidad neuronal (Jordan & Xi, 2019).

Hasta hace algunos años se creía que el rCB2 en el SNC se expresaba solamente en neuronas gliales y del sistema inmune. Sin embargo, su presencia en neuronas funcionales del SNC ya ha sido reportada (Kendall & Yudowski, 2017) y existe evidencia de estudios electrofisiológicos que indican que la activación de rCB2 en el cerebro modifica la actividad y excitabilidad neuronal (Kendall & Yudowski, 2017; Jordan & Xi, 2019). Se ha reportado expresión de rCB2 en el ATV, el hipocampo (Zhang, et al., 2014; Zhang, et al., 2016), en la corteza cerebral, el estriado y la amígdala (Zhang, et al., 2014).

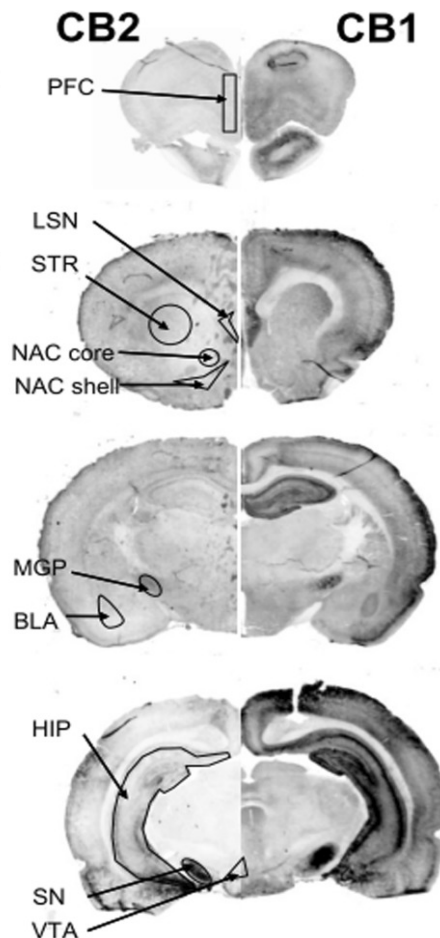


Figura 6: Imagen de cortes coronales de cerebro de rata tratados con inmunohistoquímica a receptores CB1 y CB2. BLA: amígdala basolateral, DST: estriado dorsal, HIP: hipocampo, LSN: núcleo lateral septal, MGP: globo pálido medial, NAc: núcleo accumbens core, NAc: núcleo accumbens shell, PFC: corteza prefrontal, SN: substantia nigra, VTA: área tegmental ventral. Imagen modificada de: Bystrowska, B., Frankowska, M., Smaga, I., Pomierny-Chamioło, L., & Filip, M. (2018). Effects of cocaine self-administration and its extinction on the rat brain cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Neurotoxicity research*, 34(3), 547-558.

Dado que los rCB2 se acoplan también a proteínas Gi/o, su activación se asocia a distintas vías celulares, como el AC, AMPc, la PKA, ERK 1/2, la proteína cinasa activada por mitógeno p38 (MAPK p38), y AKT (Basavarajappa, 2017). Específicamente, su activación resulta en la inhibición de AC (Atwood & Mackie, 2010; Basavarajappa, 2017; Jordan & Xi, 2019) y de la vía dependiente de AMPc/PKA (Basavarajappa, 2017), así como de cinasas reguladas por señales intracelulares (incluyendo la vía PI3K-Akt) (Jordan & Xi, 2019), y la activación de cascadas de MAPK, específicamente las vías de ERK y p38 MAPK (Atwood &

Mackie, 2010; Basavarajappa, 2017; Jordan & Xi, 2019), y, finalmente, la supresión de la actividad neuronal (Jordan & Xi, 2019).

Asimismo, al igual que sucede con la activación de rCB1, la activación de rCB2 inhibe los canales de Ca^{2+} (aunque con menor modulación que los receptores CB1) y activa los canales rectificantes de K^+ hacia el interior en neuronas (Atwood & Mackie, 2010). Adicionalmente, existe evidencia que indica que la activación de rCB2 en la CPF medial (CPFm) de la rata induce la activación de IP3R y la apertura de canales de cloro dependientes de Ca^{2+} en células piramidales (Jordan & Xi, 2019).

3.3 Funciones y efectos de la modulación del SCE

El SCE está involucrado en una gran variedad de procesos fisiológicos entre los cuales se puede incluir la nocicepción, el apetito, la actividad motora, el estado de ánimo, la homeostasis emocional y la memoria (Hill & Patel, 2013; Zogopoulos, et al., 2013). Con respecto de esta última, existe evidencia de que los agonistas cannabinoides administrados en animales interfieren sobre los procesos de la memoria, por un lado, deteriorando la consolidación y recuperación, y por otro, favoreciendo la extinción (Trezza & Campolongo, 2013). La evidencia también indica que los endocannabinoides modulan el procesamiento de la memoria emocional al actuar sobre el complejo basolateral de la amígdala, el hipocampo y la CPF, regiones cerebrales que son clave en la consolidación de memoria de experiencias emocionales (Trezza & Campolongo, 2013).

Asimismo, se ha reportado que los rCB2 tienen efectos de modulación de funciones neuronales como ansiedad, memoria y nocicepción. Se ha visto que la activación crónica de rCB2 incrementa la transmisión sináptica excitadora, mientras que la activación aguda reduce la transmisión sináptica inhibitoria y la excitabilidad neuronal (Li & Kim, 2015).

IV. LOS CANNABINOIDES Y LOS PROCESOS DE LA ATENCIÓN

Como se mencionó anteriormente, una de las principales funciones del SCE es la modulación de la liberación de otros neurotransmisores (Cristino, et al., 2020), y se ha reportado que la actividad de los endocannabinoides modula la liberación de neurotransmisores como DA, ACh, NA y glutamato (Zogopoulos, et al., 2013; Próspero-García, et al., 2017; Fitzgerald, Shobin & Pickel, 2012; Page, et al., 2008) neurotransmisores que se encuentran involucrados en la función de la atención (Meng, et al., 2020; Lindström, et al., 2019; Thiele & Bellgrove, 2018). Por ejemplo, la participación de los receptores CB1 en sinapsis glutamatérgicas (Fernández-Espejo & Nuñez-Dominguez, 2018), genera una disminución en la liberación de este neurotransmisor, lo que impacta en el funcionamiento de la atención; adicionalmente, se ha documentado que la reducción en la transmisión glutamatérgica modulada por el CB1 reduce la inhibición conductual, incrementando la impulsividad y el número de errores (Lafenêtre, et al., 2009); es decir la activación del receptor CB1 decrementa la actividad glutamatérgica al disminuir las concentraciones de Ca^{2+} (Sánchez-Blázquez, et al., 2014), e interfiere en la liberación de neurotransmisores como glutamato, GABA, DA y Ach (Próspero-García, et al., 2017; Verrico, et al., 2004). Asimismo, se ha reportado la presencia de rCB2 en sinapsis dopaminérgicas (Zhang, et al., 2014), neurotransmisor involucrado en el funcionamiento de la atención (Thiele & Bellgrove, 2018).

Diversos estudios en humanos han encontrado que los adolescentes y adultos usuarios de *Cannabis Sativa* con un amplio rango de exposición, así como usuarios abstinentes por varias semanas, muestran déficits en medidas de atención sostenida y dividida, velocidad de procesamiento y rapidez en el procesamiento de la información visual. Se ha visto que este déficit cognitivo persiste incluso después del periodo de intoxicación aguda y puede afectar la vida diaria de los usuarios. Algunos de los efectos crónicos observados en la cognición son

déficit en aprendizaje y memoria verbal; déficit y sesgo en atención; y posible afectación en funciones psicomotoras (Broyd, et al., 2016).

Solowij et al. (1995) observaron déficits cognoscitivos tanto a corto como a largo plazo asociados con el uso crónico de *Cannabis*. Estos investigadores evaluaron a través de una tarea de atención con estímulos auditivos, la latencia del potencial P300, en cuatro grupos de usuarios de *Cannabis*, clasificados por el tiempo y frecuencia de consumo. Los investigadores reportaron un aumento en la latencia del potencial P300, medido en la corteza parietal, asociado a los años de consumo; asimismo, se reporta también una incapacidad para focalizar la atención y filtrar los estímulos irrelevantes, así como un alargamiento de potencial P300 evaluado sobre la corteza frontal. Estos deterioros se correlacionan de manera significativa con los años de consumo del sujeto, mas no con su frecuencia de consumo (Solowij, et al., 1995).

Por su parte, Fletcher et al. (1996) realizaron un estudio donde compararon un grupo de consumidores de largo plazo de *Cannabis* (al menos por 30 años) con otro grupo de no consumidores de la misma edad, en los que observaron un déficit en la ejecución de tareas de atención focalizada y de atención dividida asociado al consumo, reportando que aquellos sujetos de mayor edad y de mayor consumo presentaron un menor desempeño en ambos tipos de tareas en comparación con sujetos del mismo grupo de edad que no fueron usuarios de marihuana (Fletcher et al., 1996).

Por su parte Chang et al. (2006) buscaron evaluar si los déficits de atención y memoria que se han reportado en usuarios de marihuana llegan o no a ser reversibles después de un periodo de abstinencia. Por medio de estudios de IRMf, evaluaron la capacidad para realizar un grupo de tareas de atención visual con distintos niveles de dificultad en dos grupos de usuarios –activos y abstinentes– en comparación con el control. Como resultado, encontraron que los dos grupos de usuarios de marihuana mostraron una menor actividad en la CPF derecha, corteza parietal medial y dorsal, y regiones cerebelares medias. Notaron también que la

activación de las regiones frontal derecha y cerebelar media tiende a normalizarse con la duración de la abstinencia. Además, encontraron que el inicio del consumo a una edad temprana y en una mayor dosis de exposición de Δ 9-THC acumulativo se relaciona con una menor activación en la región prefrontal derecha y cereberal medial.

Con respecto a estudios en modelos animales, se ha observado que la administración de agonistas a receptores CB1 afecta el desempeño de tareas cognitivas y de atención (Miller, et al., 2013). En un estudio realizado por Miller et al. (2013) se mostró que la administración de AM 4054, agonista al receptor CB1 disminuyó la ejecución de una tarea de atención de preferencia entre dos palancas de manera asimétrica en un paradigma *two choice reaction time task*. Los resultados obtenidos de este estudio indican que el agonista AM 4054 provocó una disminución en la ejecución de los sujetos en una palanca, sin embargo, las respuestas se mantuvieron en la otra palanca, lo que sugiere que el efecto del AM 4054 es lo suficientemente importante para disminuir parcialmente el tiempo de reacción hacia uno de los estímulos.

En otro estudio realizado por Gomes, et al., (2014), mostraron que la administración crónica de WIN 55212-2 (1.2 mg/kg), agonista a rCB1 y rCB2, por 25 días en ratas puberales (día posnatal 40-65) provoca un desempeño menor en comparación con el grupo control en una tarea de cambio de conjunto atencional (*attentional set shifting task*). Los resultados obtenidos por los investigadores muestran que aquellos sujetos que fueron expuestos a la administración crónica de WIN 55212-2 presentaron mayor número de errores en cada ensayo antes de elegir el recipiente que contenía el reforzador en comparación con el grupo control.

En un estudio realizado por Argüello & Jentsch (2004) se demostró que la administración del agonista cannabinoide WIN 55212-2 (dosis 1.00 y 2.5 mg/kg) en la ejecución de una tarea de atención visuoespacial conocida como *Nose Poke*. Los investigadores reportan que los efectos más notables de la administración de WIN 55212-2 se presentaron con la dosis de 2.5 mg/ kg,

disminuyendo el número de respuestas correctas y aumentando los tiempos de respuesta, presentando mayor dificultad para responder en los ensayos en que la duración del estímulo era más corta, lo que, de acuerdo a las conclusiones de este estudio, podría ser un indicador de deterioro en la atención.

En un estudio más realizado por Verrico, et al., (2004) en este mismo paradigma conductual se evaluó el efecto que tenía una administración subcrónica de THC (10 mg/kg por 14 días) en la adquisición y desempeño de esta tarea. Los resultados mostraron que las ratas que fueron expuestas al THC mostraron una disminución en el número de respuestas correctas, incluso 14 días después de la última administración de THC. Los investigadores concluyen que la administración de THC produce déficits en la atención, y que éstos pudieran estar relacionados con la regulación del sistema canabinoide sobre el sistema dopaminérgico de la CPF.

Por su parte, Panlilio et al. (2009) realizaron un estudio en el que expusieron a ratas a una dosis intraperitoneal de AEA (0, 1, 3, y 10 mg/kg) inmediatamente antes de la misma tarea de Nose Poke realizada por los grupos de Arguello, et al., (2004) y Verrico, et al., (2004). Como resultado, encontraron que las ratas que habían sido expuestas a las mayores dosis intraperitoneales de AEA (3 y 10 mg/kg) tuvieron mayor número de errores por omisión durante la tarea de atención que las que recibieron dosis menores (0 y 1 mg/kg).

Con respecto al efecto que tiene la actividad del rCB2 en el SA existe poca información disponible, ya que, como se ha mencionado, hasta años recientes es que comenzó a describirse su presencia e influencia en el SNC. En este sentido, Navarrete et al. (2011) realizaron un estudio con ratones DBA/2 en el que evaluaron el efecto de la administración sistémica de JWH133, un potente agonista selectivo a los rCB2 (dosis 0.5, 1.00 y 3.00 mg/kg), y de AM630, antagonista selectivo de rCB2 (dosis 1.00, 2.00 y 3.00 mg/kg), en una tarea de atención de inhibición prepulso, en la que se expone a un estímulo auditivo de 65dB, y posteriormente se mide qué tanto inhiben la respuesta de sobresalto ante estímulos auditivos de mayor intensidad

(74, 82 y 90dB). Los investigadores encontraron que aquellos ratones a los que se expuso al agonista selectivo de rCB2 no mostraron diferencia significativa en la tarea de inhibición prepulso comparado con el grupo control, mientras que aquellos a quienes se administró antagonista selectivo de rCB2 mostraron una mejora en el desempeño comparado con el grupo control (Navarrete, et al., 2011). Asimismo, otro estudio realizado por Khella et al. (2014) indagó los efectos de ligandos del rCB2 en la tarea de inhibición prepulso, encontrando que la administración sistémica de un agonista a rCB2 (JWH015; 1.00, 3.00 o 10.00 mg/kg) o de un antagonista a rCB2 (AM630; 3.00 o 10.00 mg/kg) no tiene un efecto significativo en la magnitud de la respuesta de sobresalto (Khella, et al., 2014). Lo anterior indica que, si bien existe presencia de rCB2 en neuronas del SNC, al existir una menor densidad que con respecto al rCB1, el efecto del agonismo o antagonismo selectivo sobre el rCB2 no altera el funcionamiento del SA.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Los estudios hasta ahora expuestos, principalmente aquellos de modelos animales, han mostrado que la manipulación del SCE tiene un efecto sobre las funciones cognitivas especialmente en el PA. Sin embargo, como se puede apreciar, la mayor parte de ellos se han enfocado en el papel que juega el receptor CB1 sobre este tipo de tareas.

Gracias a investigaciones recientes, hoy en día se sabe que existe presencia de rCB2 en neuronas funcionales del SNC (Kendall & Yudowski, 2017), y que su activación modifica la actividad y excitabilidad neuronal (Kendall & Yudowski, 2017; Jordan & Xi, 2019), por ejemplo, reduciendo la transmisión sináptica inhibitoria (Li & Kim, 2015). Asimismo, existen estudios que han indagado el efecto que tiene la administración sistémica aguda de agonistas y antagonistas del rCB2 en tareas de atención (inhibición prepulso) (Navarrete, et al., 2011; Khella, et al., 2014). Sin embargo, queda claro que es importante diferenciar el efecto que tiene la actividad de rCB1 y del rCB2 en tareas que evalúan el SA, por lo cual, el problema que nos hemos planteado en el presente estudio es evaluar el efecto que tiene la manipulación diferencial sobre uno o ambos receptores cannabinoides en la ejecución de una tarea atenta de bisección temporal (TABT), para poder así esclarecer el papel que juega cada uno y ambos receptores cannabinoides sobre el funcionamiento del SA.

VI. OBJETIVOS

6.1 General

Evaluar el efecto que tiene la manipulación del SCE a través de la inyección intraperitoneal (i.p.) de los agonistas de los rCB1 y rCB2, AEA, HU 308 y 2AG, así como sus antagonistas SR141716A y SR144528, sobre la ejecución de una TABT.

6.2 Particulares

1. Evaluar el efecto de la inyección i.p. del agonista del rCB1 AEA sobre la ejecución de la TABT.
2. Observar el efecto de la inyección i.p. del antagonista selectivo del rCB1 SR141716 sobre la ejecución de la TABT.
3. Observar el efecto de la inyección i.p. del agonista selectivo al rCB2 HU-308 sobre la ejecución de la TABT.
4. Evaluar el efecto de la inyección i.p. del antagonista selectivo del rCB2 SR144528 sobre la ejecución de la TABT.
5. Determinar el efecto de la inyección i.p. del agonista no selectivo 2AG sobre la ejecución de la TABT.
6. Determinar el efecto de la coadministración i.p. de antagonistas selectivos SR141716A y SR144528 (rCB1 y rCB2 respectivamente) sobre la ejecución de la TABT.

VII. HIPÓTESIS

7.1 General

La administración sistémica de agonistas y antagonistas a receptores cannabinoides modificará la ejecución de la tarea de bisección temporal (BT).

7.2 Particulares

1. La administración del agonista selectivo al rCB1 (AEA) disminuirá el desempeño de la tarea de BT.
2. La administración del antagonista selectivo al rCB1 (SR141716A) disminuirá el desempeño de la tarea de BT.
3. La administración del agonista selectivo (HU308) y del antagonista selectivo a rCB2 (SR144528) no afectará el desempeño de la tarea de BT debido a la escasa expresión de los rCB2 en el SNC.
4. La administración del agonista no selectivo a receptores cannabinoides (2AG) provocará un menor desempeño de la tarea de BT.
5. El antagonismo sobre ambos receptores cannabinoides a través de los antagonistas selectivos a rCB1 y rCB2 (SR141716A+SR144528) mejorará el desempeño de la tarea de BT.

VIII. MÉTODO

8.1 Sujetos

Se utilizaron 49 ratas macho de la cepa Wistar, de 200grs de peso inicial, las cuales fueron divididas en 7 grupos de 7 sujetos cada uno. Los grupos quedaron conformados como grupo control y seis grupos experimentales denominados como: agonista selectivo CB1 (Anandamida; dosis 3 mg/kg), antagonista selectivo CB1 (SR141716A; 3mg/kg), agonista selectivo CB2 (HU308; 5mg/kg), antagonista selectivo CB2 (SR144528; 3 mg/kg), agonista no selectivo (2AG; 1mg/kg) y antagonista no selectivo (SR141716A+SR144528; 3/3 mg/kg).

Los sujetos se sometieron a condiciones de 12 x 12 horas de luz y oscuridad y a una temperatura ambiental de 22 grados centígrados, estabulados individualmente. Durante la etapa experimental, se les restringió el alimento al 50% de la ración habitual (~10g), para incrementar el estado motivacional durante la tarea, cuidando que su peso no disminuyera más del 85% del esperado para su talla y edad). El cuidado de los animales y todos los procedimientos realizados se llevaron a cabo de acuerdo con la Norma oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

8.2 Materiales

Para el entrenamiento de la tarea conductual se utilizaron ocho cajas de condicionamiento operante tipo Skinner (Med-Associated, Vermon, Estados Unidos) controladas por el *software* Med-PC (Versión 4.0, Copyright Thomas A. Tatham & MED Associates, 1985-2003).

Las cajas de Skinner contaron con medidas estándar (305 x 241 x 210 mm). El panel de la caja estaba equipado con dos palancas retractiles colocadas a 21 mm por encima del piso, 2 luces frontales encima de cada palanca, luz ambiental, un comedero central y una bocina en el panel posterior para los estímulos auditivos.

8.3 Entrenamiento conductual

El entrenamiento de los sujetos para la ejecución de la tarea de bisección temporal comienza con el entrenamiento en una tarea de razón fija. En esta fase las ratas fueron entrenadas en una tarea de razón fija 1 para presionar las palancas, alternando un día, izquierda, y otro, derecha. Luego, se entrenó a los sujetos en un programa de razón fija 1 en ambas palancas, en el cual se alternó de forma aleatoria la presentación de las palancas izquierda y derecha en una misma sesión. Este formato de programas de entrenamiento tiene el objetivo de evitar que las respuestas de los sujetos se sesguen hacia una palanca en particular.

Una vez adquirida la tarea de palanqueo razón fija 1, se entrenó a los sujetos en la Tarea de Bisección Temporal (TABT). Este proceso consta de dos etapas, la fase de entrenamiento y la fase de generalización. En la primera fase, el sujeto aprendió a palanquear en la palanca correspondiente cuando escuchaba dos tonos de distinta duración: uno de 2 segundos, denominado “corto” (C), y otro de 8 segundos, denominado “largo” (L). Cada uno de estos estímulos se asociaba con una respuesta en diferente palanca. La tarea se considera adquirida cuando el sujeto lograba al menos 80% de detecciones correctas en ambas palancas durante tres sesiones consecutivas. Una vez adquirida la fase de entrenamiento de la tarea, en la fase de generalización de la TABT, las ratas fueron sometidas a 15 sesiones de trabajo; en esta fase, adicional a los tonos C y L originales, se introducen 5 duraciones intermedias espaciadas en términos logarítmicos (2.52, 3.17, 4.00, 5.04, 6.35 segundos) el objetivo de la tarea fue determinar las duraciones que el sujeto estimaba como “largas”. A continuación, se describe a detalle cada una de estas fases.

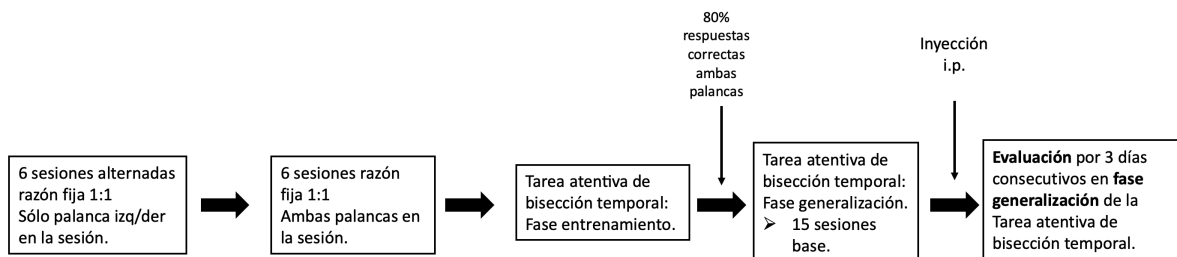


Figura 7: Esquema de entrenamiento conductual durante el experimento.

8.3.1 Fase de entrenamiento

- Cada sesión consta de 60 ensayos: 30 C y 30 L, presentados de forma aleatoria. Cada ensayo se inicia con la presentación de un tono de 65 decibeles, ya sea corto o largo.
- Al apagarse el tono, se enciende la luz general y se activan las dos palancas.
- Si el ensayo es corto:
 - Respuesta correcta: si responde en la palanca C, se administra el reforzador y se produce un intervalo entre ensayo (5, 10 o 15 segundos, presentados aleatoriamente).
 - Respuesta incorrecta: si responde en la palanca L, no se administra el reforzador y sólo se produce un intervalo entre ensayo (5, 10 o 15 segundos, presentados aleatoriamente).
 - Omisión: si transcurren 10 segundos sin respuesta, se apaga la luz general, se retraen las palancas y se produce un intervalo entre ensayo (5, 10 o 15, segundos presentados aleatoriamente).
 - El ensayo que siga a la respuesta incorrecta u omisión será un ensayo de corrección y se repetirá hasta que el sujeto emita respuesta correcta.
- En el ensayo largo se siguió el mismo procedimiento utilizado para los ensayos cortos salvo que la respuesta correcta del sujeto se hacía sobre la palanca “Larga”.

- La posición de las palancas C y L se contrabalancea entre los sujetos.
- El entrenamiento continuo hasta que los sujetos respondieron correctamente a ambas duraciones al menos el 80% de los ensayos por 3 sesiones consecutivas.
- El entrenamiento se lleva a cabo 6 días a la semana, aproximadamente a la misma hora, dejando un día de descanso.

8.3.1 Fase de generalización

- Cada sesión constó de 30 ensayos de duraciones intermedias, espaciadas en términos logarítmicos (2.52, 3.17, 4.00, 5.04, 6.35 segundos), todos presentados aleatoriamente y alternados con los ensayos de entrenamiento C y L.
- Cada ensayo se inició con un tono de 65 decibeles, C, L o de duración intermedia.
- Al apagarse el tono, se encendía la luz general y se activaban las dos palancas.
- Para los ensayos corto y largo se siguió el mismo procedimiento que durante la fase de entrenamiento, con la excepción de que se eliminaron los ensayos de corrección por respuesta incorrecta u omisión a estos.
- Si el ensayo es una duración intermedia:
 - No se refuerza la respuesta en palanca C o L, pero sí se registra a cuál responde el sujeto.
 - Una vez emitida respuesta, se apaga la luz general, se retraen las palancas y se produce un intervalo entre ensayo (5, 10 o 15 segundos, presentados aleatoriamente).
 - Omisión: si transcurren 10 segundos sin respuesta, se apaga la luz general, se retraen las palancas y se produce un intervalo entre ensayo (5, 10 o 15 segundos presentados aleatoriamente).

- La posición de las palancas C o L se contrabalanceaba entre los sujetos.
- Se llevaron a cabo 15 sesiones de línea base y 3 sesiones de evaluación bajo el efecto de las sustancias.
- El entrenamiento se lleva a cabo 6 días a la semana, aproximadamente a la misma hora, dejando un día de descanso.

8.4 Grupos experimentales

Una vez que transcurrieron las 15 sesiones de línea base en la fase de generalización de la TABT, las ratas fueron asignadas aleatoriamente a uno de siete grupos experimentales, cada uno compuesto por 7 sujetos. Todas las dosis de los fármacos fueron diluidas en 0.25ml de DMSO 100% y administrados de manera i.p.

Los grupos se conformaron de la siguiente manera:

1. Agonista selectivo CB1 (“Anandamida”), al que se administró a una dosis de 3 mg/kg, (Panililio et al., 2009) (SigmaAldrich).
2. Antagonista selectivo rCB1(“SR141716A”), al que se le administro una dosis de 3 mg/kg (Nass et al., 2015) (TOCRIS).
3. Agonista selectivo rCB2 (“HU308”), se les administro una dosis de 5 mg/kg (Gómez-Galvez et al., 2016) (TOCRIS).
4. Antagonista selectivo rCB2 (“SR144528”), se administro una de dosis 3 mg/kg (Ignatowska, et al., 2013) (TOCRIS).
5. Agonista no selectivo de receptores rCB1 y rCB2 (“2AG”), se inyectó una dosis 1 mg/kg (TOCRIS).
6. Antagonismo no selectivo de rCB1 y rCB2 se coadministración de los antagonistas SR141716A (dosis 3mg/kg) y SR144528 (dosis 3mg/kg), con el fin de bloquear ambos receptores (Calik & Carley, 2017).

7. “Control”, se administró 0.25ml IP de vehículo Dimetil Sulfoxido (DMSO) (Reactivos Química Meyer, 99%).

Los sujetos fueron evaluados bajo el efecto de la sustancia por tres sesiones en la fase de generalización de la TABT, con el fin de obtener datos suficientes para el análisis estadístico de resultados, ingresando a la sesión inmediatamente después de la inyección en el caso de la administración de agonistas (Gómez-Galvez et al., 2016; Panililio et al., 2009) y 30 min posterior a la inyección el caso de administrar antagonistas (Panililio et al., 2009). Al término del esquema de inyecciones y la evaluación de su efecto en la tarea conductual, se procedió a sacrificar a las ratas por sobredosis de pentobarbital sódico (Pisabental; PiSA Agropecuaria; concentración 63mg/ml) a una dosis de 200mg/kg o tres veces la dosis óptima (Zatroch, et al., 2016).

8.5 Análisis estadístico.

Los resultados obtenidos de la TABT fueron analizados utilizando un SPSS Statistics, versión 26.00 (IBM, 2019) y Software Prism versión 9.0.0 (86) (GraphPad Software, LLC, 1994-2020). Los parámetros analizados fueron medias de porcentaje de respuesta a la palanca larga en cada duración, y del número de errores por omisión a cada duración. También se realizó un análisis del ajuste de curva sigmoideal de cuatro parámetros con los resultados obtenidos del porcentaje de respuesta a la palanca larga, con el fin de evaluar el efecto de las distintas drogas en la tasa de respuesta en cada duración, tomando los resultados de Punto de Bisección (PB), Limen Diferencial (DL) y Fracción de Weber (FW). Para las diferencias entre grupos se realizó una prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, utilizando una prueba post-hoc de Bonferroni, para evaluar las diferencias entre los grupos experimentales y control.

IX. RESULTADOS

Los resultados los porcentajes de respuesta a la palanca larga, ajuste de curva sigmoideal de cuatro parámetros y número de omisiones obtenidos de las tres sesiones de evaluación bajo el efecto de las sustancias en la fase generalización de la tarea de bisección temporal (TABT) fueron analizados.

Es importante mencionar que el grupo SR141716A+SR144528 (antagonista no selectivo) no fue incluido en los análisis, por el bajo desempeño que mostraron los sujetos por el efecto del doble antagonismo cuyo resultado conductual fue la completa inmovilidad de los sujetos del grupo, por lo que el efecto motor de los fármacos bloquea toda posibilidad conductual.

9.1 Prueba de normalidad de la distribución

Para realizar los análisis estadísticos se realizó una prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnoff para cada grupo (experimentales y control) en el número de sesiones para alcanzar el criterio de adquisición de la TABT, el porcentaje de respuesta en la palanca larga y el número de omisiones en cada duración del estímulo. Los resultados de esta prueba de normalidad mostraron que ninguno de los grupos analizados cumple con el criterio de distribución normal al presentar valores de p significativos ($p \leq 0.05$). Con esto en mente, se optó por utilizar en todos los análisis realizados la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis, con ajuste post-hoc de Bonferroni para comparar los resultados obtenidos de los grupos experimentales y control.

9.2 Porcentaje de respuesta a la palanca larga en cada duración.

La tabla 1 muestra las medias y el error estándar (ES) por grupo del porcentaje de respuesta a la palanca larga a cada duración del estímulo. La prueba Kruskal-Wallis de estos resultados indica que existen diferencias significativas entre los grupos en las duraciones 5.04 ($H(5) =$

13.27, $p= 0.02$), 6.35 ($H(5) = 12.58$, $p=0.03$), y 8.00 seg ($H(5) = 21.33$, $p=0.001$). Al realizar la prueba posthoc de Bonferroni se encontró que existe una reducción significativa del número de respuestas del grupo SR141716A (antagonista rCB1) comparado con el grupo SR144528 (antagonista rCB2) en la duración de 5.04seg ($H(5) = -3.06$, $p= 0.03$), y en la duración de 8.00seg ($H(5) = -3,54$, $p= 0.006$); asimismo, se encuentra una reducción significativa del porcentaje de respuestas a la palanca larga del grupo SR141716A comparado con el grupo control en la duración de 6.35seg ($H(5) = 3.05$, $p= 0.04$), mientras que en la duración de 8.00 segundos el grupo HU308 (agonista de receptores) reduce de manera significativa el porcentaje de respuesta comparado con el grupo SR144528 ($H(5) = -4.04$, $p= 0.001$).

Tabla 1

Medias y ES por grupo del porcentaje de respuesta en la palanca larga a cada duración.

Grupo	Duración del estímulo						
	2.00	2.52	3.17	4.00	5.04	6.35	8.00
Control	0.11 (±0.02)	0.21 (±0.05)	0.20 (±0.04)	0.41 (±0.05)	0.69 (±0.04)	0.82 (±0.04)	0.80 (±0.03)
Anandamida	0.15 (±0.02)	0.11 (±0.03)	0.15 (±0.05)	0.29 (±0.05)	0.53 (±0.06)	0.66 (±0.05)	0.71 (±0.04)
SR141716A	0.19 (±0.02)	0.17 (±0.04)	0.19 (±0.04)	0.35 (±0.06)	0.47 ^{&} (±0.06)	0.60 [*] (±0.05)	0.63 (±0.06)
HU308	0.17 (±0.04)	0.14 (±0.04)	0.29 (±0.06)	0.34 (±0.06)	0.56 (±0.07)	0.63 (±0.07)	0.58 ^{\$\$} (±0.06)
SR144528	0.16 (±0.03)	0.21 (±0.04)	0.32 (±0.04)	0.48 (±0.05)	0.73 (±0.04)	0.77 (±0.05)	0.87 ^{&&} (±0.03)
2AG	0.14 (±0.03)	0.14 (±0.03)	0.24 (±0.05)	0.44 (±0.06)	0.59 (±0.05)	0.70 (±0.06)	0.76 (±0.04)

Nota: Se muestran las medias y ES obtenidas por grupo en el porcentaje de respuesta a la palanca larga en cada duración.
^{*}Indica diferencia significativa en comparación con el grupo control (^{*} p≤0.05; ^{**} p≤0.01); ⁺ Indica diferencia significativa en la comparación entre Anandamida y HU308 (⁺ p≤0.05; ⁺⁺ p≤0.01); [&] Indica diferencia significativa en la comparación entre SR141716A y SR144528 ([&] p≤0.05; ^{&&} p≤0.01); [#] Indica diferencia significativa en la comparación entre Anandamida y SR141716A ([#] p≤0.05; ^{##} p≤0.01); ^{\$} Indica diferencia significativa en la comparación entre HU308 y SR144528 (^{\$} p≤0.05; ^{\$\$} p≤0.01); [%] Indica diferencia significativa en la comparación entre Anandamida y SR144528 ([%] p≤0.05; ^{%%} p≤0.01); [@] Indica diferencia significativa en la comparación entre HU308 y SR141716A ([@] p≤0.05; ^{@@} p≤0.01)

9.3 Ajuste de curva sigmoïdal de 4 parámetros.

Los resultados obtenidos del porcentaje de respuesta en la palanca larga para cada duración del estímulo en la tarea de bisección temporal en las tres sesiones de evaluación bajo el efecto de la sustancia fueron analizados en un Software Prism versión 9.0.0 (86) (GraphPad Software, LLC, 1994-2020) para realizar un ajuste de curva de cuatro parámetros con la siguiente ecuación:

$$Y = a + \frac{(X^c) * (b - a)}{X^c + EC50^c}$$

En donde: a= valor mínimo; b= valor máximo; c= pendiente de la curva; EC50= punto de bisección.

Figura 8: Ecuación del ajuste de curva sigmoïdal de cuatro parámetros.

Una vez ajustados los datos, se analizaron los parámetros punto de bisección (PB), limen diferencial (LD) y Fracción de Weber (FW). El PB (o punto de igualdad subjetiva) se define como la duración de una señal en la cual el sujeto no es capaz de discriminar si la duración pertenece a una señal corta o a una larga. Este punto por lo general se encuentra cerca de la media geométrica en función del intervalo de tiempo corto y del intervalo de tiempo largo (Zamora-Arévalo & Pérez-Calzada, 2015); en el caso de las duraciones utilizadas en este experimento, se ubica el PB teórico en la duración de 4.00 segundos. Por su parte, el limen diferencial (LD) se define como una medida de precisión de la sensibilidad de los intervalos de tiempo (Lusk, et al., 2020; Kamada & Hata, 2018), y se obtiene utilizando la siguiente

fórmula (Lusk, et al., 2020; Kamada & Hata, 2018; Orduña, et al., 2007; Church & Deluty, 1977):

$$LD = \frac{P(l) = 0.75 - P(l) = 0.25}{2}$$

Donde: p(l)= porcentaje de respuesta en palanca larga.

Figura 9: Ecuación para obtener el limen diferencial por grupo.

Finalmente, la Fracción de Weber (FW) establece que un cambio apenas notable (JND por sus siglas en ingles) (ΔI) en la magnitud de un estímulo es proporcional a la magnitud del estímulo antes del cambio (Solomon & Hartmann, 2011); la FW es una medida de variabilidad relativa que proporciona información de la exactitud de discriminación de los sujetos (Lusk, et al., 2020; Church & Deluty, 1977); se obtiene con los parámetros PB y LD, y se calcula de la siguiente forma:

$$FW = \frac{DL}{PB}$$

Figura 10: Ecuación para obtener la fracción de Weber por grupo.

La tabla 2 muestra los resultados de LD, PB y FW para cada uno de los grupos analizados.

Asimismo, el análisis estadístico de Kruskal-Wallis indicó que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguna de estas medidas.

Tabla 2

Resultados por grupo del LD, PB (\square ES) y FW para las sesiones evaluación.

	LD	PB	FW
Control	1.02	4.20 (\pm 0.14)	0.24
Anandamida	2.08	4.53 (\pm 0.20)	0.46
SR141716A	2.26	4.47 (\pm 0.35)	0.51
HU308	2.37	4.01 (\pm 0.36)	0.59
SR144528	1.30	3.89 (\pm 0.26)	0.33
2AG	2.42	3.97 (\pm 0.34)	0.61

Nota: se muestran las medias obtenidas por grupo de los parámetros LD, PB y FW cada grupo.

Los tres parámetros obtenidos del ajuste de curva sigmoïdal fueron analizados con una prueba Kuskal-Wallis, cuyos resultados mostraron que no existen diferencias significativas entre los grupos entre los grupos en ninguno de los tres parámetros analizados.

9.4 Número de errores por omisión.

En los resultados de la TABT se analizó también el número de omisiones; como se mencionó en la descripción de la tarea, se considera un error por omisión cuando transcurren 10 segundos sin que el sujeto emita una respuesta posterior a la presentación del estímulo. La tabla 3 muestra las medias y ES por grupo para el número de omisiones a cada duración, así como el número total de omisiones, obtenido al sumar las omisiones en todas las duraciones en las tres sesiones de evaluación bajo el efecto de la sustancia, por sujeto. El análisis estadístico de Kruskal-Wallis indica que existen diferencias significativas entre los grupos en todas las duraciones del estímulo, así como en el número total de omisiones. La prueba posthoc de Bonferroni indica que estas diferencias se encuentran de la siguiente manera:

- 2.00seg ($H(5) = 21.37, p=0.001$): Anandamida muestra un aumento significativo de errores por omisión en la duración comparado con el grupo control ($H(5) = -3.12, p=0.03$), y con el grupo SR144520 ($H(5) = 3.96, p=0.001$); asimismo, el grupo SR141716A aumenta significativa las omisiones comparado con el grupo SR144528 ($H(5) = 3.15, p=0.02$).
- 2.52seg ($H(5) = 12.29, p=0.03$): Anandamida aumenta significativamente las omisiones comparado con SR144528 ($H(5) = 3.04, p=0.04$).
- 3.17seg ($H(5) = 25.94, p=0.00$): Anandamida incrementa significativamente el número de omisiones comparado con el grupo control ($H(5) = -4.13, p= 0.001$), con SR14458 ($H(5) = 4.13, p= 0.001$), y con 2AG ($H(5) = 3.003, p= 0.04$).
- 4.00seg ($H(5) = 46.78, p= 0.00$): Anandamida aumenta los errores por omisión comparado con los grupos control ($H(5) = -5.63, p= 0.00$), SR141716A ($H(5) = 4.32, p= 0.00$), HU308 ($H(5) = 3.85, p= 0.002$), SR144528 ($H(5) = 5.94, p= 0.00$), y con 2AG ($H(5) = 4.96, p= 0.00$).
- 5.04seg ($H(5) = 17.06, p=0.004$): Anandamida incrementa significativamente el número de omisiones comparado con el grupo control ($H(5) = -3.13, p= 0.03$).
- 6.35seg ($H(5) = 16.06, p=0.01$): Anandamida aumenta significativamente las omisiones comparado con los grupos control ($H(5) = -3.26, p= 0.01$), y SR144528 ($H(5) = 3.26, p= 0.01$).
- 8.00seg ($H(5) = 28.33, p=0.00$): Anandamida incrementa significativamente el número de omisiones comparado con el grupo control ($H(5) = -3.05, p= 0.04$), con SR144528 ($H(5) = 4.93, p= 0.00$), y con 2AG ($H(5) = 3.11, p= 0.03$); asimismo, el grupo SR141716A aumenta significativamente las omisiones con respecto al grupo SR144528 ($H(5) = 3.54, p= 0.01$).
- Número total de omisiones ($H(5) = 17.73, p=0.003$): Anandamida aumentó significativamente el número de omisiones totales comparado con el grupo SR144528 ($H(5) = 3.76, p= 0.003$).

Tabla 3

Medias y ES por grupo del número de omisiones a cada duración.

Grupo	Número de omisiones a cada duración							Omisiones totales
	2.00	2.52	3.17	4.00	5.04	6.35	8.00	
Control	0.57 (±0.34)	0.10 (±0.07)	0.00 (±0.00)	0.05 (±0.05)	0.05 (±0.05)	0.00 (±0.00)	0.76 (±0.36)	4.57 (±2.35)
Anandamida	3.31* (±0.77)	1.10 (±0.41)	1.02** (±0.31)	1.64** (±0.31)	0.76* (±0.24)	0.57** (±0.18)	3.83* (±0.94)	36.71 (±10.29)
SR141716A	3.76& (±1.52)	0.90 (±0.40)	0.86 (±0.37)	0.71## (±0.35)	0.81 (±0.36)	0.67 (±0.34)	4.10&& (±1.58)	35.43 (±19.06)
HU308	2.95 (±1.65)	0.52 (±0.28)	0.52 (±0.28)	0.57++ (±0.24)	0.57 (±0.31)	0.48 (±0.27)	3.00 (±1.55)	25.86 (±11.99)
SR144528	0.14% (±0.10)	0.05% (±0.05)	0.00%% (±0.00)	0.00%% (±0.00)	0.00 (±0.00)	0.00%% (±0.00)	0.00%% (±0.00)	0.57%% (±0.57)
2AG	1.05 (±0.44)	0.33 (±0.16)	0.24 ^Ç (±0.14)	0.19 ^{ÇÇ} (±0.11)	0.29 (±0.20)	0.29 (±0.17)	1.29 ^Ç (±0.63)	11.00 (±4.11)

Nota: Se muestran las medias y ES obtenidas por grupo en el número de omisiones en cada duración, así como en el número total de omisiones. *Indica diferencia significativa en comparación con el grupo control (* p≤0.05; ** p≤0.01); + Indica diferencia significativa en la comparación entre Anandamida y HU308 (+ p≤0.05; ++ p≤0.01); Ç Indica diferencia significativa en la comparación entre Anandamida y 2AG (Ç p≤0.05; ÇÇ p≤0.01); & Indica diferencia significativa en la comparación entre SR141716A y SR144528 (& p≤0.05; && p≤0.01); # Indica diferencia significativa en la comparación entre Anandamida y SR141716A (# p≤0.05; ## p≤0.01); \$ Indica diferencia significativa en la comparación entre HU308 y SR144528 (\$ p≤0.05; \$\$ p≤0.01); % Indica diferencia significativa en la comparación entre Anandamida y SR144528 (% p≤0.05; %% p≤0.01); @ Indica diferencia significativa en la comparación entre HU308 y SR141716A (@ p≤0.05; @@ p≤0.01)

X. DISCUSIÓN

La presente investigación tuvo como objetivo evaluar el efecto que tiene la manipulación del SCE a través de la inyección administración (i.p.) de agonistas de los rCB1 y rCB2, AEA, HU 308 y 2AG, así como sus antagonistas SR141716A y SR144528, sobre la ejecución de una TABT. La atención es un proceso altamente complejo y de suma importancia para el adecuado funcionamiento de nuestra especie, ya que permite filtrar los estímulos externos e internos que constantemente se reciben, y poder así seleccionar aquellos que son relevantes. Al respecto, se ha reportado que la atención puede verse afectada por factores como el consumo de sustancias cannabinoides. Se ha reportado que los cannabinoides tienen un efecto de deterioro en la cognición, y particularmente sobre el SA (Broyd, et al., 2016; Chang, et al., 2006). Diversos estudios realizados en humanos han evaluado el efecto que tiene el consumo de marihuana en la atención (Anderson, et al., 2010; Chang, et al., 2006; Jager, et al., 2006; Lisdahl & Price, et al., 2012; Price, et al., 2015; Wallace, et al., 2019). Por ejemplo, un estudio volumétrico (por medio de IRM) reportó que usuarios crónicos de marihuana durante la adolescencia y adultez temprana (18-25 años) presentaban un decremento en la corteza orbitofrontal medial y en la corteza parietal inferior en comparación con el grupo control, es decir genera déficits en el proceso de atención, particularmente una menor eficiencia en la atención de tipo *Top-Down* (Price, et al., 2015).

Por otro lado, los estudios con modelos animales han permitido identificar la participación específica del SCE y sus receptores en la atención. Por ejemplo, Argüello & Jentsch (2004) demostraron que la administración sistémica de un agonista cannabinoide (WIN 55,212-2) incrementó el número de errores por omisión en una tarea de atención visuoespacial conocida como *nose-poke* (Argüello & Jentsch, 2004). Asimismo, Navarrete et al. (2011) evaluaron la actividad del rCB2 en la atención, a través de la administración sistémica de un agonista y un

antagonista selectivos a rCB2 en ratones, encontrando que solamente el antagonista mejoraba el rendimiento en una tarea de inhibición prepulso, mientras que el agonismo selectivo sobre este receptor no presentaba diferencias con respecto al grupo control (Navarrete, et al., 2011).

Los resultados de la administración de un agonista no selectivo a receptores CB1 y CB2 (2AG) muestra una tendencia (sin significancia) a deteriorar el desempeño de la atención (ver tablas 1 y 3 del apartado de resultados), lo que indica que la activación de ambos receptores interfiere con el SA, resultado que es consistente con reportes previos que muestran el mismo efecto de deterioro cognitivo al administrar agonistas a receptores cannabinoides (Argüello & Jentsch, 2004; Gomes, et al., 2015; Silveira, et al., 2017). Por ejemplo, Silveira et al. (2017) reportan que la administración sistémica de THC deteriora el desempeño en una tarea toma de decisiones basadas en magnitud de esfuerzo y recompensa, en la que las ratas debían responder en un orificio iluminado por 1s (bajo esfuerzo/baja recompensa) o por 0.2s (alto esfuerzo/alta recompensa), encontrando que una dosis de 3 mg/kg de THC disminuyó el número de ensayos completados, mientras incrementó el número de omisiones y la latencia en aquellos ensayos de respuestas correctas (Silveira, et al., 2017). Asimismo, en otro estudio realizado por Gomes, et al., (2015) se mostró que la administración crónica de WIN 55212-2 (agonista CB1/CB2; 1.2 mg/kg), en ratas puberales (día posnatal 40-65) provoca un desempeño menor en comparación con el grupo control en una tarea de cambio de conjunto atencional (*attentional set shifting task*) incrementando el número de errores en cada ensayo antes de elegir el recipiente que contenía el reforzador en comparación con el grupo control (Gomes, et al., 2015). Sin embargo, nuestros resultados obtenidos de este doble agonismo no permiten dilucidar si el efecto encontrado se debe a la actividad del receptor CB1 o del CB2.

Los resultados obtenidos de la coadministración de antagonistas selectivos a los receptores CB1 y CB2 (SR141716A+SR144528) mostró un severo deterioro sobre la ejecución de la TABT, caracterizado por completa inmovilidad en los sujetos, lo que no permitió discernir el efecto motor del efecto cognoscitivo, razón por la cual este grupo no se incluyó en el análisis de resultados. Una posible explicación de estos resultados puede ser que al bloquear de manera simultánea los receptores CB1 y CB2, se interfiere notoriamente con la regulación neuroquímica de distintos neurotransmisores (Glutamato, GABA, DA) (Próspero-García, et al., 2017; Verrico, et al., 2004). Al respecto, recordemos que el SCE cumple la función de regular la liberación de dichos neurotransmisores, al bloquear los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje; en este orden de ideas, si se retira la regulación del SCE es muy posible que se comprometa la regulación neuroquímica necesaria para la ejecución de la tarea, y de este modo se presente una severa interferencia en la atención.

Ahora bien, los resultados obtenidos de la administración del agonista al rCB1 (AEA) muestran un deterioro en el desempeño de una tarea de atención al aumentar de manera significativa el número de errores por omisión; este resultado es consistente con investigaciones previas que reportan el mismo efecto (Miller, et al., 2013; Panililio, et al., 2009). En este sentido, un estudio realizado por Miller et al. (2013) mostró que la administración sistémica de AM4054, (agonista al receptor CB1; 0.16mg/kg) disminuyó la ejecución de una tarea de atención de preferencia entre dos palancas de manera asimétrica en un paradigma *two choice reaction time task* al incrementar el número de errores por omisión. Asimismo, Panililio et al., (2009) realizaron un estudio en el que administraron tres dosis sistémicas de anandamida (0, 1, 3, y 10 mg/kg) inmediatamente antes de una tarea de atención (*nose-poke*), encontrando que las mayores dosis (3 y 10 mg/kg) incrementaron significativamente el número de errores por omisión. Estos resultados son consistentes con lo obtenido en el presente estudio, lo que sugiere que se

requiere de la participación del SCE en un nivel homeostático. Es decir, al incrementar la actividad del SCE con un ligando (AEA) al rCB1 se interfiere con el funcionamiento del SA; este incremento de la actividad del SCE puede modular ciertos neurotransmisores, como el Glutamato (Fitzgerald, Shobin & Pickel, 2012), y con ello modificar la actividad de estos neurotransmisores como parte de los mecanismos que subyacen al incremento de la actividad del SCE, y expliquen los déficits en la atención. Al respecto, se ha reportado la presencia del rCB1 en sinapsis glutamatérgicas, además se ha reportado que participa modulando la liberación de este neurotransmisor (Fernández-Espejo & Nuñez-Dominguez, 2018). Sumado a lo anterior, se ha documentado que la reducción en la transmisión glutamatérgica mediada por el rCB1 deteriora la inhibición conductual, incrementando la impulsividad y el número de errores (Lafenêtre, et al., 2009); es decir la activación del rCB1 decreta la actividad glutamatérgica al disminuir las concentraciones de Ca^{2+} (Sánchez-Blázquez, et al., 2014). Asimismo, el SCE modula la liberación de otros neurotransmisores como glutamato, GABA, DA y Ach (Próspero-García, et al., 2017; Verrico, et al., 2004).

Por otro lado, los resultados de la administración de un antagonista al rCB1 (SR141716A) indican un deterioro en el desempeño de la atención al disminuir de manera significativa el porcentaje de respuesta a la palanca larga, así como un incremento significativo del número de errores por omisión, resultado que difiere de estudios previos (Argüello & Jentsch, 2004; Panililio, et al., 2009). Esta inconsistencia se puede explicar en parte por una diferencia en la dosis empleada que en el presente estudio es de 3 mg/kg, mientras que en estudios como los realizado por Panlilio et al (2009) y Argüello & Jench (2004) es de 1mg/kg, así como por la tarea utilizada para evaluar atención, siendo que la TABT pudiera ser más sensible al efecto de esta sustancia. Al respecto, estudios previos han reportado que el efecto en la ejecución de la tarea del SR141716A podría ser dependiente de dosis. En este sentido, Pattij et al. (2007)

evaluaron el efecto de tres dosis de SR141716A (0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) reportando que una dosis baja (0.3 mg/kg) incrementa el número de respuestas correctas en tareas de atención visuoespacial (*nose-poke*), mientras que dosis mayores (3.0 mg/kg, utilizada en el presente estudio), deterioraron el desempeño en la tarea al aumentar significativamente la latencia de respuesta en la tarea, e incrementaron el número de omisiones en la tarea (de manera no significativa) en comparación con el grupo control, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en el presente trabajo.

Como se ha mencionado, el mecanismo celular que subyace de la activación del rCB1 una vez que se acopla con su ligando (endógeno y exógeno), es la inhibición en la liberación de neurotransmisores, a través de la disminución bloqueo de los canales dependiente voltaje de Ca^{2+} a nivel presináptico. En el caso del antagonismo de este receptor, de acuerdo con Pertwee (2005), la administración de un antagonista selectivo (como SR141716A) incrementa la proporción de receptores CB1 en estado inactivo, lo que quiere decir que el receptor se acopla a una forma inactiva de una proteína $G_{i/o}$, o que no se acopla a la proteína $G_{i/o}$ (Pertwee, 2005). Por lo tanto, al administrar un antagonista al rCB1 (SR141716A), se puede incrementar la actividad neuronal, al no reducir la entrada de Ca^{2+} en la presinapsis, generando efectos ansiogénicos (Pertwee, 2005), condición que interfiere en el desempeño de una tarea de atención.

Por otro lado, los resultados de la administración de un agonista selectivo de receptores CB2 (HU308), muestran un deterioro en el desempeño de la atención al disminuir la respuesta en la palanca larga; esto sugiere que la activación selectiva de este receptor interfiere con el desempeño de tareas que evalúan la atención. Cabe mencionar que este resultado difiere de lo reportado por Navarrete, et al. (2011), inconsistencia que puede deberse a la diferencia de dosis

empleada, así como a la tarea utilizada para evaluar atención. Es decir, el resultado que se encontró en el presente estudio indica que el efecto de la administración de este agonista fue más sensible a la activación de este receptor en las áreas que participan en la tarea de atención utilizada. En este sentido, es posible argumentar el efecto del agonismo sobre el receptor CB2 podría ser dependiente de la complejidad de la tarea. Adicionalmente, se sabe que, al igual que sucede con la activación de los rCB1, la activación de rCB2 a través de sus agonistas (endógenos o exógenos) inhibe la actividad neuronal al inhibir los canales de Ca^{2+} y activar canales rectificantes de K^{+} hacia el interior de la neurona (Atwood & Mackie, 2010; Jordan & Xi, 2019), lo que resulta en una inhibición de la actividad neuronal que tiene como consecuencia un deterioro en el desempeño de la atención.

Respecto al efecto del antagonismo selectivo sobre el rCB2, Navarrete, et al. (2011) reportan una mejora significativa de la respuesta de atención medida por la tarea de inhibición prepulso al administrar un antagonista selectivo de receptores CB2. Sin embargo, los resultados obtenidos del grupo al que se administró un antagonista selectivo de rCB2 (SR144528), éstos indican que no existen diferencias significativas, pero es posible observar una tendencia en la disminución del número de errores por omisión e incrementar la respuesta a la palanca larga.

De acuerdo con Pertwee (2005), el mecanismo celular de la administración de SR144528 (antagonista selectivo de CB2) incrementa la proporción de rCB2 en estado inactivo (Pertwee, 2005). Sin embargo, se sabe que la actividad de este receptor modula en menor proporción que el rCB1 la actividad neuronal a través de canales de Ca^{2+} y K^{+} (Atwood & Mackie, 2010; Jordan & Xi, 2019), por lo que se puede argumentar que este estado inactivo no induce efectos ansiogénicos, a diferencia de lo que sucede con SR141716A (antagonista selectivo de rCB1).

En suma, los resultados del presente trabajo muestran que es necesario del adecuado funcionamiento del SCE en el procesamiento de la atención. Los efectos que se reportan sugieren que al incrementar o bloquear la actividad de los rCB1 y rCB2 se está modificando la modulación en la liberación de neurotransmisores que están implicados en el PA, como lo son DA, ACh, NA y glutamato (Cristino, et al., 2020; Próspero-García, et al., 2017; Fitzgerald, Shobin & Pickel, 2012; Page, et al., 2008). Por tanto, nuestros resultados indican que la atención puede ser interferida por la administración exógena de agonistas y antagonistas de rCB1, de rCB2, o ambos.

Los resultados analizados de los tres parámetros que se obtienen con la ecuación de ajuste de curva sigmoide de cuatro parámetros (Punto de Bisección, limen diferencial y Fracción de Weber) indican que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguno de ellos. Al respecto, se ha reportado que tanto el PB como la FW proveen un indicador de atención (Levy, et al., 2015; Sánchez-Castillo, et al., 2007); por ejemplo, estudios previos muestran que la FW se ve influenciada por factores de la atención, y que es posible interpretarla como un estimado relativo de la capacidad discriminativa que se utiliza para comparar la sensibilidad de la estimación temporal (Sánchez-Castillo, et al., 2007). Asimismo, se ha reportado que el PA participa en la localización del PB temporal (Levy, et al., 2015); además participa la percepción de la duración de un estímulo influye el nivel de atención (Ciria, et al., 2019; Matthews & Meck, 2016; Lustig & Meck, 2011; Penney, Gibbon & Meck, 2000; Suarez, et al., 2014).

Aunado a lo anterior, los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran que el desempeño en la TABT se ve afectada por la administración de agonistas y antagonistas a receptores CB1 y CB2. Los resultados del presente trabajo sugieren que se requiere del

adecuado funcionamiento del SCE, ya que los receptores de este sistema participan en la modulación de la liberación de neurotransmisores que se encuentran involucrados en la atención, como lo son DA, ACh, NA y glutamato (Cristino, et al., 2020; Próspero-García, et al., 2017; Fitzgerald, Shobin & Pickel, 2012; Page, et al., 2008).

En suma, es notable que el adecuado funcionamiento del SCE se encuentra involucrado en la regulación del SA. Los presentes resultados muestran que los cannabinoides intervienen con este importante sistema y que, por ende, afecta el desempeño de otros sistemas neuroquímicos del SNC. Los resultados obtenidos en el presente trabajo pueden ayudar a conocer a mayor detalle su participación en la cognición, así como los cambios generados por la administración exógena de cannabinoides.

XI. CONCLUSIONES

El presente trabajo ha contribuido a esclarecer los efectos de la administración de agonistas y antagonistas de ambos receptores cannabinoides en el SA. Los resultados obtenidos mostraron que la actividad del rCB1 participa en la regulación de la atención ya que la administración de agonistas afectó el desempeño de ésta. Adicionalmente, los resultados del presente trabajo muestran que la administración de un antagonista selectivo a rCB1 (SR141716A), deteriora el desempeño de tareas de atención de bisección temporal, lo cual difiere de investigaciones previas y que sería importante indagar a mayor profundidad el efecto del bloqueo de este receptor en tareas relacionadas con la atención.

Los resultados obtenidos de los grupos agonista (HU308) y antagonista (SR144528) selectivos al rCB2, permiten concluir que este receptor juega un papel importante en el funcionamiento del SA que media la ejecución de la TABT. Por tanto, los resultados son novedosos al esclarecer la participación particular del rCB2 en el SNC y como impacta en el desempeño cognitivo. Asimismo, un resultado novedoso de la presente investigación fue mostrar una tendencia a la mejora en el desempeño en la TABT en el grupo (SR144528) del antagonista selectivo a rCB2, algo que puede indagarse a mayor profundidad en futuras investigaciones como opción para el manejo de trastornos relacionados con la atención.

Una limitante del presente estudio es que falta indagar si los efectos que se encontraron se mantienen una vez que termina el esquema de evaluaciones bajo el efecto del cannabinoide, y, de mantenerse, cuánto tiempo tarda en recuperarse el desempeño de la atención, algo que podría realizarse en una investigación posterior. Otra de las posibles limitaciones del presente estudio es la naturaleza de la tarea de atención utilizada, la cual, por su complejidad implicaba un largo proceso de aprendizaje de los sujetos. Sin embargo, es necesario recalcar que este tipo

de tareas complejas se asemejan más a situaciones cognoscitivas, en este caso de la atención, a las que se enfrentan los humanos, y nos permite realizar una comparación con lo que se ha encontrado en investigaciones con personas consumidoras de marihuana en modelos básicos de investigación que permiten tener un mayor control experimental. Asimismo, resulta importante indagar el efecto que tiene el bloqueo de ambos receptores cannabinoides en el SA. Los resultados obtenidos en la presente investigación no permitieron diferenciar efectos cognitivos de efectos motores, debido al efecto que tuvo la coadministración de ambos antagonistas selectivos; por tanto, resulta importante realizar investigaciones futuras en donde se indague si el efecto encontrado en el presente estudio es consistente con otras vías de administración de antagonistas a ambos receptores.

Finalmente, dado que en la actualidad se debate sobre la legislación del uso recreativo, medicinal y científico de la marihuana, y que este cambio de leyes puede impactar en la disponibilidad de la droga, es importante comprender los efectos que tiene esta sustancia en la atención, por lo que el presente trabajo contribuye a conocer más sobre los efectos agudos que tiene esta droga y concientizar sobre los riesgos que conlleva el consumirla, con el fin de crear una cultura de prevención basada en información.

XII. REFERENCIAS

- Adams, I. B.; Compton, D. R. & Martin, B. R. (1998). Assessment of anandamide interaction with the cannabinoid brain receptor: SR 141716A antagonism studies in mice and autoradiographic analysis of receptor binding in rat brain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 284(3): 1209-1217. Extraído de Internet en enero 2015: <http://www.cifas.us/sites/cifas.drupalgardens.com/files/AdamsAnandam.pdf>
- Allman, M. J., Teki, S., Griffiths, T. D., & Meck, W. H. (2014). Properties of the internal clock: first-and second-order principles of subjective time. *Annual review of psychology*, 65, 743-771.
- Amancio-Belmont, O., Pérez-Vázquez, D., Ruiz-Contreras, A. E., de la Mora, M. P., Rueda-Orozco, P. E., Méndez-Díaz, M., & Prospero-García, O. E. (2017). Chloramphenicol decreases CB1 receptor expression in the nucleus accumbens and prefrontal cortex and prevents amphetamine-induced conditioned place preference in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 159, 1-5.
- Anderson, B. M., Rizzo, M., Block, R. I., Pearlson, G. D., & O'Leary, D. S. (2010). Sex, drugs, and cognition: effects of marijuana. *Journal of psychoactive drugs*, 42(4), 413-424.
- Argüello, P. A., & Jentsch, J. D. (2004). Cannabinoid CB1 receptor-mediated impairment of visuospatial attention in the rat. *Psychopharmacology*, 177(1/2), 141–150. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1953-0>
- Atwood, B. K., & Mackie, K. (2010). CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. *British journal of pharmacology*, 160(3), 467-479.
- Balcells, M. (2015). Aspectos históricos sobre la anatomía de la formación reticular. *Neurosciences and History*, 3(4): 166-173

- Basavarajappa, B. S. (2017). Cannabinoid receptors and their signaling mechanisms. In *The endocannabinoid system* (pp. 25-62). Academic Press.
- Basavarajappa, Balapal S. "Critical enzymes involved in endocannabinoid metabolism." *Protein and peptide letters* 14.3 (2007): 237-246.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (Eds.). (2016). *Neuroscience Exploring the Brain*. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Becerra, D., (2016). *Captura de la atención comparada de rostros vs. cuerpos humanos completos mediante registro de movimientos oculares durante la exploración libre de imágenes naturalistas* (Tesis de licenciatura). Chile: Universidad de Chile.
- Behrmann, M.; Geng, J. J. & Shomstein, S. (2004). Parietal cortex and attention. *Current opinion in neurobiology*, 14(2): 212-217.
- Benchenane, K.; Tiesinga, P. H. & Battaglia, F. P. (2011). Oscillations in the prefrontal cortex: a gateway to memory and attention. *Current Opinion In Neurobiology*, 21(3), 475-485. doi:10.1016/j.conb.2011.01.004
- Bergamaschi, M. M., Queiroz, R. H., Chagas, M. H., Linares, I. M., Arrais, K. C., de Oliveira, D. C., ... & Zuardi, A. W. (2014). Rimonabant effects on anxiety induced by simulated public speaking in healthy humans: a preliminary report. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 29(1), 94-99.
- Bisogno, T., Berrendero, F., Ambrosino, G., Cebeira, M., Ramos, J. A., Fernandez-Ruiz, J. J., & Di Marzo, V. (1999). Brain regional distribution of endocannabinoids: implications for their biosynthesis and biological function. *Biochemical and biophysical research communications*, 256(2), 377-380.
- Blasio, A., Iemolo, A., Sabino, V., Petrosino, S., Steardo, L., Rice, K. C., ... & Cottone, P. (2013). Rimonabant precipitates anxiety in rats withdrawn from palatable food: role of the central amygdala. *Neuropsychopharmacology*, 38(12), 2498.

- Broyd, S. J.; Van Hell, H. H.; Beale, C.; Yücel, M. & Solowij, N. (2016). Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition—a systematic review. *Biological psychiatry*, 79(7): 557-567.
- Busquets-Garcia, A., Bains, J., & Marsicano, G. (2018). CB 1 receptor signaling in the brain: extracting specificity from ubiquity. *Neuropsychopharmacology*, 43(1), 4-20.
- Bystrowska, B., Frankowska, M., Smaga, I., Pomierny-Chamioło, L., & Filip, M. (2018). Effects of cocaine self-administration and its extinction on the rat brain cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Neurotoxicity research*, 34(3), 547-558.
- Calik, M. W., & Carley, D. W. (2017). Effects of cannabinoid agonists and antagonists on sleep and breathing in Sprague-Dawley rats. *Sleep*, 40(9).
- Carletti, F., Gambino, G., Rizzo, V., Ferraro, G., & Sardo, P. (2016). Involvement of TRPV1 channels in the activity of the cannabinoid WIN 55,212-2 in an acute rat model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, 122, 56-65.
- Carvalho, A. F., & Van Bockstaele, E. J. (2012). Cannabinoid modulation of noradrenergic circuits: implications for psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 38(1), 59-67.
- Castillo, P. E., Younts, T. J., Chávez, A. E., & Hashimoto, Y. (2012). Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron*, 76(1), 70-81.
- Chang, L., Yakupov, R., Cloak, C., & Ernst, T. (2006). Marijuana use is associated with a reorganized visual-attention network and cerebellar hypoactivation. *Brain*, 129(5), 1096-1112.
- Church, R. M., & Deluty, M. Z. (1977). Bisection of temporal intervals. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 3(3), 216.
- Ciria, A., López, F., & Lara, B. (2019). Perceived duration: the interplay of top-down attention and task-relevant information. *Frontiers in psychology*, 10, 490.

- Cohen, K., & Weinstein, A. (2018). The effects of cannabinoids on executive functions: evidence from cannabis and synthetic cannabinoids—a systematic review. *Brain sciences*, 8(3), 40.
- Corbetta M. Akbudak E. Conturo E. Snyder Z. Ollinger M. (1998). A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron*, 21(4), 761-773.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews neuroscience*, 3(3), 201-215.
- Cravatt, B., Giang, D., Mayfield, S., Boger, D., Lerner, R., & Gilula, N. (1996). Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature*, 384(6604), 83-87.
- Cristino, L., Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2020). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 1-21.
- Cuttler, C., Mischley, L. K., & Sexton, M. (2016). Sex differences in cannabis use and effects: a cross-sectional survey of cannabis users. *Cannabis and cannabinoid research*, 1(1), 166-175.
- Demeter, E., & Sarter, M. (2013). Leveraging the cortical cholinergic system to enhance attention. *Neuropharmacology*, 64, 294-304.
- Den Boon, F. S., Chameau, P., Schaafsma-Zhao, Q., Van Aken, W., Bari, M., Oddi, S., ... & Werkman, T. R. (2012). Excitability of prefrontal cortical pyramidal neurons is modulated by activation of intracellular type-2 cannabinoid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(9), 3534-3539.
- Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, D. Mandelbaum, A., Etinger, A. & Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258(5090), 1946-1949.

- Downar J., Crawley P., Mikulis D., Davis K. (2001). The effect of task relevance on the cortical response to changes in visual and auditory stimuli: an event related fMRI study. *Neuroimage*. 14(6):1256-1267.
- El-Banoua, F., Caraballo, I., Flores, J. A., Galán-Rodríguez, B. & Fernández-Espejo, E. (2004). Effects on turning of microinjections into basal ganglia of D1 and D2 dopamine receptors agonists and the cannabinoid CB1 antagonist SR141716A in a rat Parkinson's model. *Neurobiology of Disease*, 16 (2). Extraído de Internet en Abril 2017: <http://www.science-direct.com/science/article/pii/S096999610400066X>
- ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. In: Kinghorn A., Falk H., Gibbons S., Kobayashi J., eds. Phytocannabinoids. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. Suiza: Springer, Cham, 2017; 103.
- Estévez-González, A., García-Sánchez, C., & Junqué, C. (1997). La atención: una compleja función cerebral. *Revista de neurología*, 25(148), 1989-1997. Extraído de internet en febrero 2015. http://www.jmunozzy.org/files/9/Necesidades_Educativas_Especificas/estimulacion/documentos/la_atencion_una_compleja_funcion_cerebral.pdf
- Facci, L., Dal Toso, R., Romanello, S., Buriani, A., Skaper, S. D., & Leon, A. (1995). Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(8), 3376-3380.
- Fernández-Espejo, E., & Núñez-Domínguez, L. (2019). La plasticidad sináptica mediada por endocannabinoides y «trastornos por consumo de drogas». *Neurología*.
- Fitzgerald, M. L., Shobin, E., & Pickel, V. M. (2012). Cannabinoid modulation of the dopaminergic circuitry: implications for limbic and striatal output. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 38(1), 21-29.

- Fletcher, J. M., Page, J. B., Francis, D. J., Copeland, K., Naus, M. J., Davis, C. M., Morris, R., Krauskopf, D. & Satz, P. (1996). Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Archives of General Psychiatry*, 53(11), 1051-1057.
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(26), 10046-10051.
- Galicia-Castillo, O. R. (2015). *Trastorno por déficit de atención e hiperactividad*. México: Editorial El Manual Moderno.
- Gallily, R., Breuer, A., & Mechoulam, R. (2000). 2-Arachidonylglycerol, an endogenous cannabinoid, inhibits tumor necrosis factor- α production in murine macrophages, and in mice. *European journal of pharmacology*, 406(1), R5-R7.
- Gandhi, K., Montoya-Urbe, V., Martinez, S., David, S., Jain, B., Shim, G., Li, C., Jenkins, S., Nathanielsz, P. & Schlabritz-Loutsevitch, N. (2019). Ontogeny and programming of the fetal temporal cortical endocannabinoid system by moderate maternal nutrient reduction in baboons (*Papio spp.*). *Physiological reports*, 7(6), e14024.
- García-Ogueta, M. I. (2001). Mecanismos atencionales y síndromes neuropsicológicos. *Revista de Neurología*, 32(5), 463-467.
- Giroud-Benitez, J. L. (2012). *Neurobiología del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad*. México: Fundación Cultural Federico Hoth
- Gomes, F. V., Guimarães, F. S., & Grace, A. A. (2015). Effects of pubertal cannabinoid administration on attentional set-shifting and dopaminergic hyper-responsivity in a developmental disruption model of schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(2).

- Gómez-Gálvez, Y., Palomo-Garo, C., Fernández-Ruiz, J., & García, C. (2016). Potential of the cannabinoid CB 2 receptor as a pharmacological target against inflammation in Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, 200-208.
- Grabenhorst, F., & Rolls, E. T. (2011). Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, 15(2), 56-67. Extraído de internet en Octubre 2017 de: [http://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/pdf/S1364-6613\(10\)00256-1.pdf](http://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/pdf/S1364-6613(10)00256-1.pdf)
- Guzmán, M., Galve-Roperh, I., & Sánchez, C. (2001). Ceramide: a new second messenger of cannabinoid action. *Trends in pharmacological sciences*, 22(1), 19-22. Extraído de internet en Octubre 2017 de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614700015868>
- Han, Q. W., Yuan, Y. H., & Chen, N. H. (2019). The therapeutic role of cannabinoid receptors and its agonists or antagonists in Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 109745.
- Hashimoto, Y., Ohno-Shosaku, T., & Kano, M. (2007). Endocannabinoids and synaptic function in the CNS. *The Neuroscientist*, 13(2), 127-137.
- Hasselmo, M. E., & Sarter, M. (2011). Modes and models of forebrain cholinergic neuromodulation of cognition. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 52.
- Herrera-Solís, A., Guzmán-Vázquez, K. & Prospéro-García, O. (2010). Acute and subchronic administration of anandamide or oleamide increases REM sleep in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 95 (1). Recuperado en Abril 2017: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305709003554>
- Hill, M. N., & Patel, S. (2013). Translational evidence for the involvement of the endocannabinoid system in stress-related psychiatric illnesses. *Biology of mood & anxiety disorders*, 3(1), 1.
- Hillard, C. J. (2015). The endocannabinoid signaling system in the CNS: A primer. In *International review of neurobiology* (Vol. 125, pp. 1-47). Academic Press.

- Howlett, A. C., & Abood, M. E. (2017). CB1 and CB2 receptor pharmacology. *In Advances in Pharmacology* (Vol. 80, pp. 169-206). Academic Press.
- Howlett, A. C., Breivogel, C. S., Childers, S. R., Deadwyler, S. A., Hampson, R. E., & Porrino, L. J. (2004). Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*, *47*, 345-358.
- Howlett, A., Barth, T., Bonner, G., Cabral, P., Casellas, W., Deane, C., Pertwee, R. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological reviews*, *54*(2), 161-202.
- Hu, S. S.-J., & Mackie, K. (2005). Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. In *Cannabinoids* (pp. 299-325). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Ignatowska-Jankowska, B. M., Muldoon, P. P., Lichtman, A. H., & Damaj, M. I. (2013). The cannabinoid CB2 receptor is necessary for nicotine-conditioned place preference, but not other behavioral effects of nicotine in mice. *Psychopharmacology*, *229*(4), 591-601.
- Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Instituto Nacional de Salud Pública, Comisión Nacional Contra las Adicciones, Secretaría de Salud. **Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Drogas**. Villatoro-Velázquez JA., Resendiz-Escobar, E., Mujica-Salazar, A., Bretón-Cirett, M., Cañas-Martínez, V., Soto-Hernández, I., Fregoso-Ito, D., Fleiz-Bautista, C., Medina-Mora, ME., Gutierrez-Reyes, J., Franco-Nuñez, A., Romero-Martínez, M. y Mendoza-Alvarado, L. Ciudad de México, México: INPRFM; 2017. Recuperado el 28 de febrero de 2019 de: https://drive.google.com/file/d/1zIPBiYB3625GBGIW5BX0TT_YQN73eWhR/view
- Jahng, J. W., Kim, J. G., Kim, H. J., Kim, B. T., Kang, D. W., & Lee, J. H. (2007). Chronic food restriction in young rats results in depression-and anxiety-like behaviors with decreased expression of serotonin reuptake transporter. *Brain research*, *1150*, 100-107.

- Jager, G., Kahn, R. S., Van Den Brink, W., Van Ree, J. M., & Ramsey, N. F. (2006). Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study. *Psychopharmacology*, *185*(3), 358-368.
- Jordan, C. J., & Xi, Z. X. (2019). Progress in brain cannabinoid CB2 receptor research: From genes to behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.
- Kamada, T., & Hata, T. (2018). Insular cortex inactivation generalizes fear-induced underestimation of interval timing in a temporal bisection task. *Behavioural brain research*, *347*, 219-226.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A. & Hudspeth, A. J., (2013). *Principles of Neural Science*. 5ta edición. Nueva York: McGraw Hill
- Katsuki, F., & Constantinidis, C. (2014). Bottom-up and top-down attention: different processes and overlapping neural systems. *The Neuroscientist*, *20*(5), 509-521.
- Kendall, D. A., & Yudowski, G. A. (2017). Cannabinoid receptors in the central nervous system: their signaling and roles in disease. *Frontiers in cellular neuroscience*, *10*, 294.
- Khella, R., Short, J. L., & Malone, D. T. (2014). CB 2 receptor agonism reverses MK-801-induced disruptions of prepulse inhibition in mice. *Psychopharmacology*, *231*(16), 3071-3087.
- Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. (2019). Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cellular and molecular neurobiology*, *39*(1), 31-59.
- Krall, S. C., Rottschy, C., Oberwelland, E., Bzdok, D., Fox, P. T., Eickhoff, S. B., ... & Konrad, K. (2015). The role of the right temporoparietal junction in attention and social interaction as revealed by ALE meta-analysis. *Brain Structure and Function*, *220*(2), 587-604. Extraído de internet en Octubre 2017 de: http://www.brainmap.org/pubs/Krall_BSF_14.pdf

- Lafenêtre, P., Chaouloff, F., & Marsicano, G. (2009). Bidirectional regulation of novelty-induced behavioral inhibition by the endocannabinoid system. *Neuropharmacology*, *57*(7-8), 715-721.
- Levy, J. M., Namboodiri, V. M., & Hussain Shuler, M. G. (2015). Memory bias in the temporal bisection point. *Frontiers in integrative neuroscience*, *9*, 44.
- Li, Y., & Kim, J. (2015). Neuronal expression of CB2 cannabinoid receptor mRNAs in the mouse hippocampus. *Neuroscience*, *311*, 253-267.
- Li, Y., & Kim, J. (2016). CB2 cannabinoid receptor knockout in mice impairs contextual long-term memory and enhances spatial working memory. *Neural plasticity*, *2016*.
- Lindström, S. H., Sundberg, S. C., Larsson, M., Andersson, F. K., Broman, J., & Granseth, B. (2019). VGluT1 Deficiency Impairs Visual Attention and Reduces the Dynamic Range of Short-Term Plasticity at Corticothalamic Synapses. *Cerebral Cortex*.
- Lisdahl, K. M., & Price, J. S. (2012). Increased marijuana use and gender predict poorer cognitive functioning in adolescents and emerging adults. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *18*(4), 678.
- Lusk, N. A., Petter, E. A., & Meck, W. H. (2020). A systematic exploration of temporal bisection models across sub-and supra-second duration ranges. *Journal of Mathematical Psychology*, *94*, 102311.
- Lustig, C., & Meck, W. H. (2011). Modality differences in timing and temporal memory throughout the lifespan. *Brain and cognition*, *77*(2), 298-303.

- Ma, S., Hangya, B., Leonard, C. S., Wisden, W., & Gundlach, A. L. (2018). Dual-transmitter systems regulating arousal, attention, learning and memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *85*, 21-33.
- Marshall, C. A., Brodnik, Z. D., Mortensen, O. V., Reith, M. E., Shumsky, J. S., Waterhouse, B. D., España, R. A. & Kortagere, S. (2019). Selective activation of Dopamine D3 receptors and norepinephrine transporter blockade enhances sustained attention. *Neuropharmacology*, *148*, 178-188.
- Matthews, W. J., & Meck, W. H. (2016). Temporal cognition: connecting subjective time to perception, attention, and memory. *Psychological bulletin*, *142*(8), 865.
- Meana, J. J. (2011). Sistemas dopaminérgico y noradrenérgico. In *Neurofarmacología Contemporánea* (pp. 1-25). Elsevier España.
- Mechoulam, R., & Parker, L. A. (2013). The endocannabinoid system and the brain. *Annual review of psychology*, *64*, 21-47.
- Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N. E., Schatz, A. R., Gopher, A., Almog, S., Martin, B., Compton, D. R., Pertwee, R. G., Griffin, G., Bayewitch, M., Barg, J. & Vogel, Z. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical pharmacology*, *50*(1), 83-90.
- Meng, Q., Ding, Y., Chen, L., & Li, L. (2020). The medial agranular cortex mediates attentional enhancement of prepulse inhibition of the startle reflex. *Behavioural Brain Research*, *383*, 112511.
- Meyer, H. C., Lee, F. S., & Gee, D. G. (2018). The role of the endocannabinoid system and genetic variation in adolescent brain development. *Neuropsychopharmacology*, *43*(1), 21-33.

- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, 24(1), 167-202.
- Miller, R. L., Thakur, G. A., Stewart, W. N., Bow, J. P., Bajaj, S., Makriyannis, A., & McLaughlin, P. J. (2013). Effects of a novel CB1 agonist on visual attention in male rats: Role of strategy and expectancy in task accuracy. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 21(5), 416.
- Morrish, A. C., Hill, M. N., Riebe, C. J., & Gorzalka, B. B. (2009). Protracted cannabinoid administration elicits antidepressant behavioral responses in rats: role of gender and noradrenergic transmission. *Physiology & behavior*, 98(1-2), 118-124.
- Muggleton, N. G., Juan, C. H., Cowey, A., Walsh, V., & O'Breathnach, U. (2010). Human frontal eye fields and target switching. *Cortex*, 46(2), 178-184.
- Munro, S., & Thomas, K. L. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61
- Nass, S. R., Long, J. Z., Schlosburg, J. E., Cravatt, B. F., Lichtman, A. H., & Kinsey, S. G. (2015). Endocannabinoid catabolic enzymes play differential roles in thermal homeostasis in response to environmental or immune challenge. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 10(2), 364-370.
- Navarrete, F., Pérez-Ortiz, J. M., & Manzanares, J. (2012). Cannabinoid CB2 receptor-mediated regulation of impulsive-like behaviour in DBA/2 mice. *British journal of pharmacology*, 165(1), 260-273.
- Nomura, D. K., Hudak, C. S., Ward, A. M., Burston, J. J., Issa, R. S., Fisher, K. J., Abood, M. E., Wiley, J. L., Lichtman, A. H. & Casida, J. E. (2008). Monoacylglycerol lipase regulates 2-arachidonoylglycerol action and arachidonic acid levels. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 18(22), 5875-5878.

- Orduña, V., Hong, E., & Bouzas, A. (2007). Interval bisection in spontaneously hypertensive rats. *Behavioural processes*, *74*(1), 107-111.
- Page, M. E., Oropeza, V. C., & Van Bockstaele, E. J. (2008). Local administration of a cannabinoid agonist alters norepinephrine efflux in the rat frontal cortex. *Neuroscience letters*, *431*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.11.009>
- Panililio, L., Mazzola, C., Medalie, J., Hahn, B., Justinova, Z., Drago, F., & Goldberg, S. (2009). Anandamide-induced behavioral disruption through a vanilloid-dependent mechanism in rats. *Psychopharmacology*, *203*(3), 529-538.
- Pattij, T., Janssen, M. C., Schepers, I., González-Cuevas, G., de Vries, T. J., & Schoffelmeer, A. N. (2007). Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant on distinct measures of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology*, *193*(1), 85–96. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0773-4>
- Paus, T. (2000). Functional anatomy of arousal and attention systems in the human brain. *Progress in brain research*, *126*, 65-77.
- Penney, T. B., Gibbon, J., & Meck, W. H. (2000). Differential effects of auditory and visual signals on clock speed and temporal memory. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *26*(6), 1770.
- Pertwee, R. G. (2005). Inverse agonism and neutral antagonism at cannabinoid CB1 receptors. *Life sciences*, *76*(12), 1307-1324.
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual review of neuroscience*, *35*, 73-89.
- Portellano-Pérez, J. A., & García-Alba, J. (2014). *Neuropsicología de la atención, las funciones ejecutivas y la memoria*. España: Editorial Síntesis.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience*, *13*(1), 25-42.

- Price, J. S., McQueeney, T., Shollenbarger, S., Browning, E. L., Wieser, J., & Lisdahl, K. M. (2015). Effects of marijuana use on prefrontal and parietal volumes and cognition in emerging adults. *Psychopharmacology*, 232(16), 2939-2950.
- Prospéro García, O. E., Rueda Orozco, P. E., Amancio Belmont, O., Ruiz Contreras, A. E., & Méndez Díaz, M. (2017). An integrative overview of the cannabinergic system and mental health. *Salud mental*, 40(3), 119-127.
- Prospéro-García, O., Murillo-Rodriguez, E., Martínez-Gonzalez, D., Méndez, M. D., Velazquez, J. M., & Navarro, L. (2001). Vegetal Marijuana, animal marijuana. *Salud Mental*, 24(4), 58.
- Rahn, E. J., Makriyannis, A., & Hohmann, A. G. (2007). Activation of cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses neuropathic nociception evoked by the chemotherapeutic agent vincristine in rats. *British journal of pharmacology*, 152(5), 765-777.
- Rasooli-Nejad, S., Palygin, O., Lalo, U., & Pankratov, Y. (2014). Cannabinoid receptors contribute to astroglial Ca²⁺-signalling and control of synaptic plasticity in the neocortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1654), 20140077.
- Ríos-Lago, M., Pariañez, J. A., & Rodríguez-Sanchez, J.M. (2008). Neuropsicología de la atención. En Tirapu, J., Ríos-Lago, M. & Maestú, F. (Eds.), *Manual de neuropsicología*. Barcelona: Viguera.
- Rivera-Olmos, V. M., & Parra-Bernal, M. C. (2016). Cannabis: efectos en el sistema nervioso central. Consecuencias terapéuticas, sociales y legales. *Revista Medica Del IMSS*, 54(5), 626-634
- Roche, M., & Finn, D. P. (2010). Brain CB2 receptors: implications for neuropsychiatric disorders. *Pharmaceuticals*, 3(8), 2517-2553.

- Ruiz-Contreras, A., & Cansino, S. (2005). Neurofisiología de la interacción entre la atención y la memoria episódica: revisión de estudios en modalidad visual. *Revista de neurología*, 41(12), 733-743. Extraído de internet en Octubre 2017 de: http://lnc.psicol.unam.mx/babel/download/Ruiz_Cansino_2005.pdf
- Sánchez-Blázquez, P., Rodríguez-Muñoz, M., & Garzón, J. (2014). The cannabinoid receptor 1 associates with NMDA receptors to produce glutamatergic hypofunction: implications in psychosis and schizophrenia. *Frontiers in pharmacology*, 4, 169.
- Sánchez-Castillo, H., Chávez, A., Miranda, F., & Velázquez-Martínez, D. (2007). Efecto de la d-anfetamina en un programa de estimación temporal retrospectiva. *Revista Mexicana de Psicología*, 24 (1), 65-75.
- Sánchez-Castillo, H., Taylor, K. M., Ward, R. D., Paz-Trejo, D. B., Arroyo-Araujo, M., Galicia-Castillo, O. & Balsam, P. D. (2015). Subjective and real time: coding under different drug states. *International journal of comparative psychology/ISCP; sponsored by the International Society for Comparative Psychology and the University of Calabria*, 28.
- Sarter, M., Givens, B., & Bruno, J. P. (2001). The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain research reviews*, 35(2), 146-160.
- Sewell, R. A., Schnakenberg, A., Elander, J., Radhakrishnan, R., Williams, A., Skosnik, P. D., Pittman, B., Ranganathan, M. & D'Souza, D. C. (2012). Acute effects of THC on time perception in frequent and infrequent cannabis users. *Psychopharmacology*, 226(2), 401-13.
- Siegel, G. J., Albers, R. W., Brady, S. T. & Price, D. L. (2012). *Basic Neurochemistry Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 8va Edición. EUA: Elsevier Academic Press
- Silveira, M. M., Adams, W. K., Morena, M., Hill, M. N., & Winstanley, C. A. (2017). Δ 9-Tetrahydrocannabinol decreases willingness to exert cognitive effort in male rats. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 42(2), 131.

- Solomon, J. H., & Hartmann, M. J. (2011). Radial distance determination in the rat vibrissal system and the effects of Weber's law. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 366(1581), 3049-3057.
- Solowij, N., Michie, P. T., & Fox, A. M. (1995). Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biological psychiatry*, 37(10), 731-739.
- Squire, R. F., Noudoost, B., Schafer, R. J., & Moore, T. (2013). Prefrontal contributions to visual selective attention. *Annual review of neuroscience*, 36, 451-466.
- Suarez, I., Lopera, F., Pineda, D., & Casini, L. (2013). The cognitive structure of time estimation impairments in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Cognitive neuropsychology*, 30(4), 195-207.
- Sugiura, T., Kondo, S., Sukagawa, A., Nakane, S., Shinoda, A., Itoh, K., Yamashita, A. & Waku, K. (1995). 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochemical and biophysical research communications*, 215(1), 89-97.
- Thiele, A., & Bellgrove, M. A. (2018). Neuromodulation of attention. *Neuron*, 97(4), 769-785.
- Torterolo, P., & Vanini, G. (2010). Nuevos conceptos sobre la generación y el mantenimiento de la vigilia. *Revista de Neurología*, 50(12), 747-58.
- Trezza, V., & Campolongo, P. (2013). The endocannabinoid system as a possible target to treat both the cognitive and emotional features of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7. Extraído de internet en febrero de 2015: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3739026/>
- United Nations Office on Drugs and Crime (2018). World Drug Report 2018. Recuperado el 28 de febrero de 2019 de:
- <https://www.unodc.org/wdr2018/>
 - https://dataunodc.un.org/drugs/prevalence_table

- van der STELT, M., Hansen, H. H., Veldhuis, W. B., Bär, P. R., Nicolay, K., Veldink, G. A., Vliegthart, J. F. G. & Hansen, H. S. (2003). Biosynthesis of endocannabinoids and their modes of action in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicity research*, 5(3), 183-199.
- Van der Stigchel, S., Belopolsky, A. V., Peters, J. C., Wijnen, J. G., Meeter, M., & Theeuwes, J. (2009). The limits of top-down control of visual attention. *Acta psychologica*, 132(3), 201-212.
- Van Schouwenburg, M. R., den Ouden, H. E., & Cools, R. (2010). The human basal ganglia modulate frontal-posterior connectivity during attention shifting. *Journal of Neuroscience*, 30(29), 9910-9918
- Van Sickle, M. D., Duncan, M., Kingsley, P. J., Mouihate, A., Urbani, P., Mackie, K., ... & Marnett, L. J. (2005). Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*, 310(5746), 329-332.
- Velasco, G., Sánchez, C., & Guzmán, M. (2012). Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nature Reviews Cancer*, 12(6), 436.
- Viscomi, M. T., Oddi, S., Latini, L., Pasquariello, N., Florenzano, F., Bernardi, G., ... & Maccarrone, M. (2009). Selective CB2 receptor agonism protects central neurons from remote axotomy-induced apoptosis through the PI3K/Akt pathway. *Journal of Neuroscience*, 29(14), 4564-4570.
- Viveros, M. P., Marco, E.M., Llorente, R. & López-Gallardo, M. (2007). Endocannabinoid system and synaptic plasticity: implications for emotional responses. *Neural Plasticity*, 2007: 52908
- Wallace, A. L., Wade, N. E., Hatcher, K. F., & Lisdahl, K. M. (2019). Effects of cannabis use and subclinical ADHD symptomology on attention based tasks in adolescents and young adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 34(5), 700-705.

- Walsh, V., Ashbridge, E., & Cowey, A. (1998). Cortical plasticity in perceptual learning demonstrated by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*, 36(4), 363-367.
- Wojciulik, E., & Kanwisher, N. (1999). The generality of parietal involvement in visual attention. *Neuron*, 23(4), 747-764.
- Yantis, S., Schwarzbach, J., Serences, J. T., Carlson, R. L., Steinmetz, M. A., Pekar, J. J., & Courtney, S. M. (2002). Transient neural activity in human parietal cortex during spatial attention shifts. *Nature neuroscience*, 5(10), 995-1002.
- Yerkes, R. M., & Dodson, J. D. (1908). The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *Punishment: Issues and experiments*, 27-41.
- Zamarrón-Ferreira, M., Benavides-Aguilar, Ó., & Gabriela Torres-Alarcón, C. (2015). Medición de la onda P300 en niños escolares mexicanos con trastorno por déficit de atención: estudio piloto para la medición de la atención. *Revista de Sanidad Militar*, 69(6), 543-554.
- Zamora-Arévalo, O. & Pérez-Calzada, M. (2015). Reforzamiento y estimación temporal: Mecanismos motivacionales y temporales de la discriminación. Estudios sobre comportamiento y aplicaciones Volúmen IV
- Zatroch, K. K., Knight, C. G., Reimer, J. N., & Pang, D. S. (2016). Refinement of intraperitoneal injection of sodium pentobarbital for euthanasia in laboratory rats (*Rattus norvegicus*). *BMC veterinary research*, 13(1), 60.
- Zhang, H. Y., Gao, M., Liu, Q. R., Bi, G. H., Li, X., Yang, H. J., Gardner, E. L., Wu, J. & Xi, Z. X. (2014). Cannabinoid CB2 receptors modulate midbrain dopamine neuronal activity and dopamine-related behavior in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(46), E5007-E5015.

- Zhang, H. Y., Gao, M., Shen, H., Bi, G. H., Yang, H. J., Liu, Q. R., Wu, J., Gardner, E. L., Bonci, A. & Xi, Z. X. (2017). Expression of functional cannabinoid CB2 receptor in VTA dopamine neurons in rats. *Addiction biology*, 22(3), 752-765.
- Zogopoulos, P., Vasileiou, I., Patsouris, E., & Theocharis, S. E. (2013). The role of endocannabinoids in pain modulation. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 27(1), 64-80. doi:10.1111/fcp.12008
- Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 833.