

Efectos fisiológicos de *Cannabis sativa* en universitarios consumidores

Efectos fisiológicos de *Cannabis sativa* en universitarios consumidores

Carmen Helena Moreno Durán
Ivone Castelblanco
Katherine Peña
Mayra Sandoval
Jairo Zamudio
Ahixa Prieto

Colaboradores
Diego León
Germán Arango
José Morales
Óscar Mosquera
Cristian Murcia
Daniel Botero



COLECCIÓN
**TIERRA
Y VIDA**



UD
Editorial



© Universidad Distrital Francisco José de Caldas
© Centro de Investigaciones y Desarrollo Científico
© Carmen Helena Moreno Durán, Ivone Castelblanco,
Katherine Peña, Mayra Sandoval, Jairo Zamudio, Ahixa Prieto
Primera edición, marzo de 2016
ISBN: 978-958-8972-00-8

Dirección Sección de Publicaciones
Rubén Eliécer Carvajalino C.

Coordinación editorial
Nathalie De la Cuadra N.

Corrección de estilo
Luz Mariela Jaramillo

Diagramación
Margoth de Olivos SAS

Editorial UD
Universidad Distrital Francisco José de Caldas
Carrera 24 No. 34-37
Teléfono: 3239300 ext. 6202
Correo electrónico: publicaciones@udistrital.edu.co

Efectos fisiológicos de *Cannabis sativa* en universitarios
consumidores / Carmen Helena Moreno Durán y otros. --
Bogotá: Universidad Distrital Francisco José de
Caldas, 2016.
316 páginas; 24 cm.
ISBN 978-958-8972-00-8
1. Marihuana - Aspectos sociales 2. Marihuana - Efectos
fisiológicos 3. Jóvenes - Consumo de drogas - Investigaciones
- Colombia I. Moreno Durán, Carmen Helena, autora
362.295 cd 21 ed.
A1523220
CEP-Banco de la República-Biblioteca Luis Ángel Arango

Todos los derechos reservados.

Esta obra no puede ser reproducida sin el permiso previo escrito de la
Sección de Publicaciones de la Universidad Distrital.
Hecho en Colombia

Contenido

Abreviaturas	13
Introducción	17
Contexto	18
Marco legal en Colombia	19
<i>Cannabis sativa</i> propiedades y características	20
Cannabinoides, receptores y ligandos endógenos	20
Marihuana en Colombia	23
Efectos de <i>Cannabis sativa</i> en los seres humanos	24
Aspectos sociales, culturales y familiares en consumidores universitarios	27
Marco referencial	27
Encuesta sociodemográfica	29
Metodología	30
Participantes	30
Criterios de inclusión	30
Instrumentos	31
Factores analizados	31
Resultados	32
Encuesta sociodemográfica (Factor sexo)	32
Edad	33
Estrato	34
Núcleo familiar	35
Padres separados	35
Familiares consumidores	35

Arte	37
Colegio	38
Edad de inicio de consumo	38
Frecuencia de consumo	39
Años de consumo	41
Consumo de otras sustancias psicoactivas	43
Otras sustancias psicoactivas ilegales consumidas	44
Caracterización	46
Rango de edad de consumo de cannabis en universitarios de Bogotá	46
Estrato socioeconómico	47
Núcleo familiar y separación de padres	47
Familiares consumidores de <i>Cannabis sativa</i>	48
Arte	49
Colegio	49
Edad de inicio de consumo	49
Frecuencia del consumo	50
Años de consumo	50
Consumo	51
Sustancias Ilícitas psicoactivas consumidas	52
Preguntas de tipo abierto	53
Conclusiones	53
Recomendaciones	54
Referencias	54
Efectos del consumo de <i>Cannabis sativa</i> en la capacidad cognitiva de consumidores universitarios habituales	57
Marco de referencia	57
Memoria	57
Metodología	64
Población	64
Instrumentos	65
Procedimiento	66
Muestra poblacional caracterización	69
Análisis de datos	71

Resultados	71
Test neuropsicológico Banfe	71
Test neuropsicológico Neuropsi	84
Discusión y análisis de resultados	85
Test cognitivo Banfe	85
Test cognitivo Neuropsi	89
Conclusiones	90
Recomendaciones	91
Referencias	92
 Cambios estructurales del lóbulo temporal en estudiantes consumidores de <i>Cannabis sativa</i>	 97
Marco de referencia	97
Estudios de imagenología	97
Metodología	100
Resultados	104
Discusión y análisis de resultados	113
Conclusión	124
Recomendaciones	125
Bibliografía	126
 Actividad eléctrica cerebral en consumidores universitarios de <i>Cannabis sativa</i>	 153
Marco de referencia	153
Actividad eléctrica del cerebro	153
Metodología	158
Electroencefalografía	158
Resultados	160
Análisis por Factores	162
Discusión y análisis de resultados	167
Frecuencia Theta	168
Frecuencia Delta	168
Frecuencia Alfa	169
Frecuencia Beta	170
Consideraciones finales	171
Conclusión	172

Recomendaciones	172
Bibliografía	173
Actividad eléctrica cardíaca en universitarios consumidores de <i>Cannabis sativa</i>	
<i>Cannabis sativa</i>	203
Marco de referencia	203
Actividad eléctrica del Corazón	203
Metodología	209
Resultados	212
Variabilidad de la frecuencia cardíaca	214
Análisis por factores en Actividad Eléctrica Cardíaca	214
Discusión y análisis de resultados	217
Análisis función cardíaca en el dominio del tiempo	217
Análisis función cardíaca en el dominio de la frecuencia	220
Conclusión	223
Recomendaciones	223
Bibliografía	224
Función pulmonar de universitarios consumidores de <i>Cannabis sativa</i>	227
Marco de referencia	227
Capacidad Pulmonar	227
Metodología	231
Resultados	234
Análisis por factores en la Función Pulmonar	238
Discusión y análisis de resultados	243
Frecuencia respiratoria	243
Volúmenes y capacidades pulmonares	244
Consumo <i>Cannabis</i> y tabaco	246
<i>Cannabis</i> y actividad física	248
Conclusiones	250
Recomendaciones	250
Bibliografía	251
Niveles de epinefrina y norepinefrina en universitarios consumidores de <i>Cannabis sativa</i>	253
Marco de referencia	253

Catecolaminas	253
Dopamina	255
Receptores dopaminérgicos y adicción	256
Mecanismos acción en la adicción a la marihuana	260
Circuito de recompensa	261
Diferenciación sexual	262
Núcleo ventromedial del hipotálamo (NVM).	263
Núcleo supraquiasmático (NSQ)	263
Área preóptica (APO)	263
Amígdala	263
Técnicas de detección de catecolaminas en orina	264
Metodología	266
Identificación de metabolitos de neurotransmisores en orina	266
Resultados	268
Discusión y análisis de resultados	273
Norepinefrina en hombres y mujeres	273
Epinefrina en hombres y mujeres	276
Norepinefrina y epinefrina en mujeres con estrés y sin estrés	278
Conclusiones	280
Recomendaciones	280
Bibliografía	281
Consideraciones finales	309

Abreviaturas

D8- THC	Delta 8 tetrahidrocannabinol
D9- THC	Delta 9 tetrahidrocannabinol
2-AG	2-araquidonilglicerol
5-HT	Receptores de serotonina
AA	Ácido araquidónico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEA	Anandamida
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
ANOVA	Análisis de varianza
AVT	Área ventral tegmental
BANFE	Batería de lóbulos frontales y funciones ejecutivas
BPM	Pulsos por minuto
CB1	Receptor cannabinoide tipo 1
CB2	Receptor cannabinoide tipo 2
CBC	Cannabicromeno
CBD	Cannabidiol
CBG	Cannabigerol
CBN	Cannabinol
C	Consumidor
CC	Con Consumo
CCC	Consumidor con consumo
CSC	Consumidor sin consumo

CS	Consumidor semanal
CD	Consumidor diario
CED	Consumidor entrenamiento diario
CES	Consumidor entrenamiento semanal
CND	Consumidor no deportista/sedentario
CCS	Consumidor <i>Cannabis sativa</i>
CCST	Consumidor <i>Cannabis sativa</i> y tabaco
CICAD	Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas
CIDC	Centro de Investigaciones y Desarrollo Científico
COMT	Catecol-O-metiltransferasa
CRH	Corticotropina
CV	Capacidad vital
CVF	Capacidad vital forzada
DA	Dopamina
DAS	Departamento Administrativo de Seguridad
DNE	Dirección Nacional de Estupefacientes
E	Epinefrina
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Et	Etanolamina
F	Frontal
FAAH	Fatty acid amide hydrolase
FEF	Flujos espiratorios forzados
FFT	Transformada rápida de Fourier
FM	Frecuencia media
FP	Lóbulo prefrontal
GABA	Ácido gamma aminobutírico
GINUD	Grupo de Investigación en Neurociencias Universidad Distrital
GPCR	Receptor acoplado a proteínas G
HF	High frequency

HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
LC	Locus coeruleus
LF	Low frequency
LSD	Dietilamida de ácido lisérgico
MAO	Monoamino oxidasa
MPS	Ministerio de la Protección Social
MR	Receptores metabotrópicos
NC	No consumidor
NCED	No consumidor entrenamiento diario
NCES	No consumidor entrenamiento semanal
NCND	No consumidor no deportista/sedentario
NADA	N-araquidonildopamina
NE	Norepinefrina
NET	Transportador de norepinefrina
NMDA	Receptor ionotrópico de glutamato
NN50	Número de diferencias entre intervalos R-R adyacentes mayores a 50 ms
NO	Óxido nítrico
NT	Neurotransmisor
OEA	Organización de Estados Americanos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNN50	Porcentaje del total de diferencias entre intervalos R-R adyacentes mayores a 50 ms
PSD	Densidad espectral de potencia
RI	Receptores ionotrópicos
RMSSD	Raíz cuadrada del promedio de la suma de las diferencias de los intervalos R-R adyacentes
SC	Sin consumo
SD	Desviación estándar
SDANN	Desviación estándar promedio de intervalos R-R de segmentos de 5 min
SDNN	Desviación estándar de todos intervalos R-R
SEF	Límite de frecuencia espectral

SMRI	Resonancia magnética estructural
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNC	Sistema nervioso central
SPA	Sustancias psicoactivas
SPECT	Tomografía computarizada de emisión monofotónica
T	Temporal
TAC	Tomografía axial computarizada
TC	Tomografía computarizada
Δ^9-THC	Tetrahidrocannabinol
UNODC	Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito
VEF1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
VFC	Variabilidad de la frecuencia cardíaca
VR	Volumen de reserva
VRE	Volumen de reserva espiratorio
VRI	Volumen de reserva inspiratorio
VT	Volumen corriente o volumen tidal
VVM	Ventilación voluntaria máxima

Introducción

El consumo de sustancias psicoactivas es un problema creciente en la población juvenil colombiana; investigaciones realizadas en Colombia señalan que la droga ilegal más consumida es la marihuana. Al indicar las causas, consecuencias y tendencias que a nivel social produce la comercialización y el consumo de esta sustancia, dejan de lado los efectos que ocasiona el uso habitual para la salud de los individuos (Comisión Nacional de Investigación en Drogas, 2001; Ministerio de Educación, 2006; Ministerio de Protección Social, 2003; Pérez, 1999; Unodc, 2006; citado por Salazar, Varela, Cáceres de Rodríguez, y Tovar, 2006). Esto representa, tanto en Colombia como en el mundo, un problema de salud pública que afecta a diversos grupos sociales, en especial, a adolescentes y jóvenes adultos durante la etapa universitaria (Barbieri, Tribelloni, Zani y Palacios, 2012). Por otro lado, a nivel de instituciones educativas, tanto públicas como privadas, el consumo de sustancias psicoactivas se ha constituido en un problema social de salud mental, que se incrementa cada día, lo que incide en el bajo rendimiento educativo, en repitencia, lo que trae como consecuencia un incremento de la deserción estudiantil, y esto afecta la entrada de los jóvenes al sector productivo del país.

Es por esto que, enmarcados en el contexto nacional actual, se planteó la siguiente investigación cuyo propósito fue indagar sobre los efectos que ocasiona el consumo frecuente de esta sustancia en los sistemas nervioso, circulatorio, respiratorio y endocrino, así como a nivel cognitivo, en estudiantes universitarios consumidores habituales. Se hará empleo de las pruebas comúnmente utilizadas para diagnóstico clínico, como la resonancia magnética estructural, el electroencefalograma, el electrocardiograma, la espirometría, además del análisis de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de catecolaminas en muestras de orina y tests neuropsicológicos, complementados con análisis detallados y recurriendo a técnicas y tecnologías innovadoras que permitan identificar con mayor detalle y precisión las implicaciones del consumo en una muestra poblacional.

El presente documento se encuentra estructurado en siete capítulos y un apartado inicial que contextualiza al lector sobre el uso de *Cannabis sativa* en Colombia, su marco legal, propiedades, componentes y los efectos que ocasiona en los seres humanos.

El primer capítulo presenta los resultados de una encuesta sociodemográfica aplicada a 400 estudiantes universitarios residentes en Bogotá, D. C., que indaga aspectos sociales, culturales y familiares, con el propósito de caracterizar y seleccionar una muestra poblacional de 40 consumidores y 40 no consumidores, quienes participaron en cada una de las pruebas planteadas.

En el segundo capítulo se describen los efectos del consumo prolongado de *Cannabis sativa* sobre las funciones cognitivas de estudiantes universitarios. Para esto, se utilizó la batería neuropsicológica breve en español (Neuropsi) y la batería neuropsicológica para la evaluación de las funciones frontales y ejecutivas (BANFE).

El tercer capítulo ilustra los cambios estructurales del lóbulo temporal en estudiantes consumidores de *Cannabis sativa* comparados con no consumidores, a partir de los análisis de imágenes obtenidas de resonancia magnética estructural (sMRI).

El cuarto capítulo contiene los resultados de la evaluación de los efectos del consumo de *Cannabis sativa* en la actividad eléctrica cerebral, determinados con electroencefalogramas analizados en el dominio de la frecuencia. Por su parte, el quinto capítulo expone los efectos del consumo de *Cannabis sativa* sobre la actividad eléctrica cardíaca, a través del análisis en el dominio del tiempo y la frecuencia de electrocardiogramas de estudiantes consumidores y no consumidores.

En el sexto capítulo se ilustra la afectación, debida al consumo de *Cannabis sativa*, sobre la función pulmonar, mediante el análisis de registros espirométricos de estudiantes consumidores y no consumidores. Posteriormente, el séptimo capítulo da cuenta de los cambios en los niveles de norepinefrina y epinefrina en muestras de orina de 24 horas de jóvenes universitarios consumidores de *Cannabis sativa*, antes y durante el consumo, comparados con jóvenes universitarios no consumidores.

Como apartado final, se realiza un capítulo integrador que reúne los resultados de la investigación, ofreciendo una visión sistémica de los efectos del consumo de *Cannabis sativa* sobre los sistemas nervioso, circulatorio, respiratorio y endocrino.

Contexto

Como referente para el análisis de los efectos fisiológicos del consumo de *Cannabis sativa*, se realiza una caracterización del marco legal para cannabis en Colombia, las

propiedades y características de la planta, los cannabinoides, receptores y ligandos endógenos para dar cuenta de los efectos farmacológicos y psicoactivos de la sustancia. A su vez, se realiza una contextualización de *Cannabis sativa* en Colombia, desde el aspecto legal, las variedades cultivadas y las características de consumo a nivel nacional. Finalmente, se concluye con una descripción general de los efectos, por cuenta del consumo de *Cannabis sativa*, en los seres humanos.

Marco legal en Colombia

El reglamento legislativo del consumo de drogas ilegales en Colombia ha avanzado en los últimos veinte años. Se inició con la prohibición, en los primeros años de la década de los noventa, cuando el porte y consumo estaban penalizados. De acuerdo con la Ley 30 de 1986, Estatuto Nacional de Estupefacientes, quien fuese sorprendido portando, conservando o consumiendo una cantidad de droga inferior o equivalente a la dosis personal, debería ser sancionado con arresto y multa. Sin embargo, si se comprobaba, de acuerdo con un dictamen médico legal que el consumidor era adicto, la sanción era la reclusión en un establecimiento psiquiátrico o similar (Art. 51) (Lineamiento para una Política Pública Frente al Consumo de Drogas, 2013).

En 1994, la Corte Constitucional emitió la Sentencia C-221 a través de la cual se estableció el porte de drogas ilícitas para uso personal y consumo, sin sanción alguna ni obligatoriedad de tratamiento, pero sí penalizó su venta. De acuerdo con la Corte, el consumo de drogas prohibidas, incluso su uso y abuso, no es una conducta que afecte a terceros y, en algunos casos, no implica una afectación a la salud personal. Por lo tanto, la persona puede decidir consumir sustancias psicoactivas y el Estado no podría prohibírselo con el argumento de pretender garantizar el derecho a la salud, pues la persona está en ejercicio de su derecho al libre desarrollo de la personalidad, consagrado en el artículo 16 de la Constitución Política. El 9 de diciembre de 2009, el Congreso de la República aprobó una reforma del artículo 49 de la Constitución (que consagra el derecho a la salud), con la cual se prohibió el consumo de sustancias psicoactivas y su porte. Sin embargo, la reforma no implantó la posibilidad de penalizar y, por el contrario, reconoció derechos de los consumidores a la dosis personal (Lineamiento para una Política Pública Frente al Consumo de Drogas, 2013).

En el año 2011 con la Ley de Seguridad Ciudadana (Ley 1453) se eliminó del Código Penal el porte de sustancias psicoactivas, limitándolo a la dosis personal para consumo y no para su venta. (Lineamiento para una Política Pública Frente al Consumo de Drogas, 2013). Por último con la aprobación de la Ley 1566 de 2012, «se

dictan normas para garantizar la atención integral a personas que consumen sustancias psicoactivas». (Lineamiento para una Política Pública Frente al Consumo de Drogas, 2013).

***Cannabis sativa* propiedades y características**

La *Cannabis sativa* es una planta anual dioica, perteneciente a la familia de las cannabáceas. Las principales especies con actividad psicoactiva y narcótica son *Cannabis sativa* y *Cannabis indica*. Los primeros reportes de esta sustancia datan del año 8000 a. C. (Escobar, Berrouet y González, 2009). Está ampliamente distribuida por las regiones templadas y tropicales del planeta. Se han descrito más de cien variedades diferentes. La *Cannabis sativa* ha sido cultivada desde la antigüedad preclásica por la fibra procedente de su tronco, que sirve para la fabricación de cuerdas, velas, sacos, e incluso de papel de fumar. El conocimiento de las propiedades tóxicas de algunas de sus variantes confirmó a la planta, en determinadas culturas, un papel religioso, y ha sido también utilizada por sus efectos medicinales. (Ramos y Fernández, 2000).

En la actualidad se conocen más de 350 nombres para designar la planta y las preparaciones. Estas últimas pueden ser de tres tipos: para fumar, beber o comer. La forma más habitual de consumo consiste en cigarrillos preparados a base de hojas, botones florales y tallos, cuyo contenido de psicoactivos es variable. (Escobar, Berrouet y González, 2009). Existen pocos estudios de la determinación química de los compuestos de *Cannabis sativa*, ya que investigaciones realizadas se han centrado, principalmente, en el estudio de los más de sesenta cannabinoides presentes en *Cannabis sativa*, los cuales parecen ser los responsables de los efectos psicoactivos; no obstante, Moir, *et al.* (2007) caracterizaron el humo del tabaco y el del *Cannabis sativa*, y encontraron que este último posee una serie de químicos sustancialmente más altos que los del tabaco, entre los cuales están el óxido nítrico, óxidos de nitrógeno, hidrógeno, cianuro, aminas e hidrocarburos aromáticos como el benzopireno y el benzantraceno, y una cantidad comparable de la volátil N-nitrosaminas en niveles de tres a cinco veces más altos con respecto al humo del tabaco, mientras que el amoníaco está en niveles veinte veces más altos en *Cannabis sativa*.

Cannabinoides, receptores y ligandos endógenos

Los cannabinoides constituyen un conjunto de compuestos psicoactivos presentes en la planta de *Cannabis sativa*; esta contiene, aproximadamente, 400 compuestos químicos diferentes, de los cuales 60 forman parte del grupo de los cannabinoides (SEIC, 2002).

Los cannabinoides son sustancias que tienen una estructura carboxílica con veintiún carbonos y están formados por tres anillos, ciclohexano, tetrahidropirano y benceno (figura 1). Los principales cannabinoides son el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), el Δ^8 -tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabiniol (CBN) (Rodríguez, Carrillo y Soto, 2005). El principal responsable de las propiedades psicoactivas de la planta es el Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) compuesto aislado en el año 1964. Estudios detallados de relación estructura-actividad sugirieron mecanismos mediados por receptores como los responsables de los efectos ejercidos por los cannabinoides.

Figura 1. Estructura de los principales compuestos químicos de *Cannabis sativa*

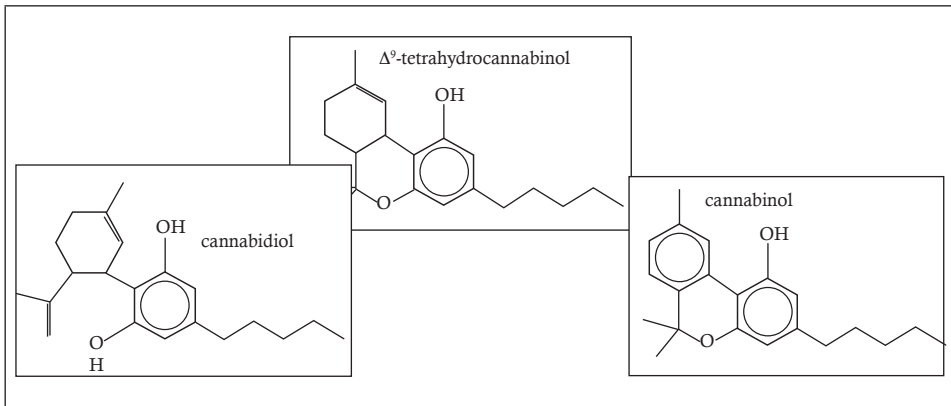


Figura 1. Tomada de Nagy, I.; White, J.; Paule, C.; y, Köfalvi, A., 2008.

Hasta el momento se han descubierto dos receptores para cannabinoides: el receptor CB_1 (densamente expresado en el sistema nervioso central), y el receptor CB_2 (localizado fundamentalmente a nivel del sistema inmune) (SEIC, 2002). La mayoría de los efectos del Δ^9 -THC están mediados por sus acciones como agonista sobre los receptores cannabinoides del cuerpo, tanto en humanos como en animales. La acción agonista significa que los receptores se activan, en contraste con la antagonista que es cuando se produce el bloqueo de los efectos de ellos (figura 2) (Grotenhermen, 2006).

Los receptores, junto con los endocannabinoides, son sustancias sintetizadas por el propio cuerpo y que se acoplan a los receptores tanto CB_1 como CB_2 ; estos constituyen el sistema endocannabinoide que es de gran importancia para la función normal del cuerpo. La etanolamida del ácido araquidónico como otros endocannabinoides, como el 2-araquidonil-glicerol, la palmitoiletanolamida, el éter del 2-araquidonil-glicerol (éter de noladín), el O-araquidoniletanolamina (vi-

rodhamina) y la N-araquidonil-dopamina (NADA) y otros lípidos relacionados son ligandos endógenos de los receptores cannabinoides (Grotenhermen, 2006). Los endocannabinoides se producen, principalmente, en el hipocampo, el tálamo, el cuerpo estriado, la corteza cerebral, el puente, el cerebelo y la médula espinal (figura 2) (Rodríguez, Carrillo y Soto, 2005).

Figura 2. Cannabinoides sintéticos y endógenos

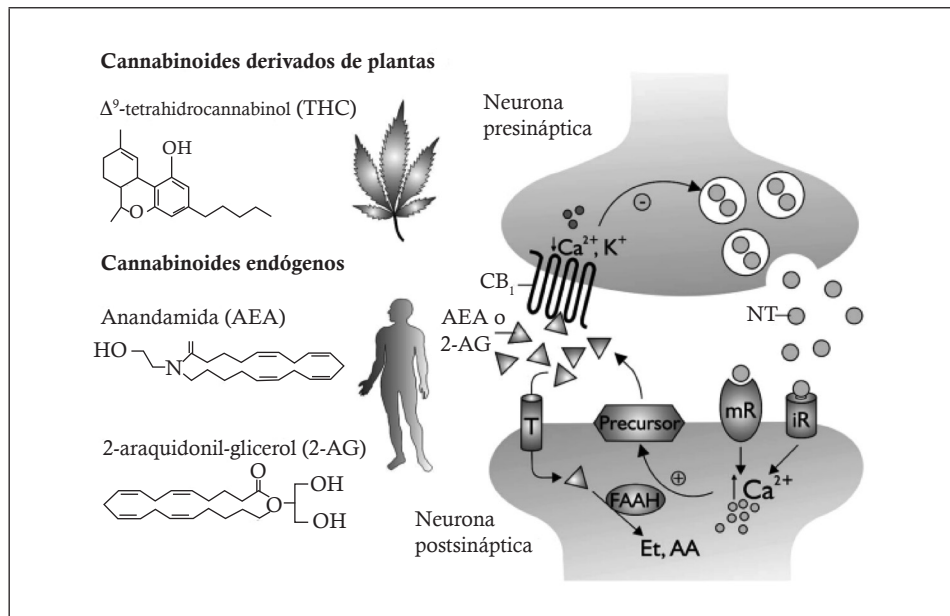


Figura 2. A la izquierda se observa la estructura del principal cannabinoide psicoactivo el Δ^9 -tetrahidrocannabinol y de los principales cannabinoides endógenos: la anandamida y el 2-araquidonil-glicerol. A la derecha, principales acciones de los cannabinoides a nivel neuronal. (Tomado de Rodríguez, Carrillo y Soto, 2005).

Los cannabinoides muestran distinto grado de afinidad por los receptores CB_1 y CB_2 ; el Δ^9 -THC tiene, aproximadamente, igual afinidad tanto para el receptor CB_1 como para el CB_2 , sin embargo, la eficacia del Δ^9 -THC es menor en los receptores CB_2 que en los CB_1 (Grotenhermen, 2006).

Hasta la fecha, se han identificado dos tipos de receptores cannabinoides, los CB_1 y los CB_2 . Estos se diferencian en el modo de transmitir la señal y en su distribución en los diferentes tejidos. La activación de los receptores cannabinoides da lugar a una inhibición de la adenil ciclasa, lo que impide la conversión del ATP a AMP cíclico (AMPC). También se han observado otros, por ejemplo, la interacción

con ciertos canales de iones. Ambos, CB_1 y CB_2 , pertenecen a la extensa familia de receptores acoplados a una proteína G (G-protein coupled receptors, GPCR). Son los más comunes, existiendo de 1000 a 2000 en los vertebrados. Los receptores cannabinoides CB_1 son los GPCR más abundantes y extensamente distribuidos del cerebro. La activación de los receptores CB_1 da lugar a los típicos efectos sobre la circulación y la psique conocidos tras el consumo de cannabis, mientras que la de los CB_2 no los produce. Los CB_1 se encuentran, principalmente, en las neuronas del cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico, aunque también están presentes en ciertos órganos y tejidos periféricos, como glándulas endocrinas, glándulas salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal. Hay muchos receptores CB_1 en las terminaciones nerviosas, tanto centrales como periféricas, e inhiben la liberación de otros neurotransmisores. De esta manera, la activación de los receptores CB_1 protege al sistema nervioso contra la sobreactivación o la sobreinhibición provocada por los neurotransmisores. Los receptores CB_1 se hallan en abundancia en las regiones del cerebro responsables del movimiento (ganglios basales, cerebelo), del procesamiento de la memoria (hipocampo, corteza cerebral) y de la modulación del dolor (ciertas partes de la médula espinal, sustancia gris periacueductal), mientras que su presencia en el tronco cerebral es baja, lo que puede explicar la falta de adversidades agudas relacionadas con el consumo de cannabis. El tronco cerebral, entre otras funciones, controla la respiración y la circulación (Grotenhermen, 2006).

Los receptores CB_2 se encuentran, principalmente, en las células inmunitarias, entre ellas los leucocitos y órganos linfoides como el bazo y amígdalas. Una de las funciones de los receptores CB_2 en el sistema inmunitario es la modulación de la liberación de las citoquinas, responsables de la inflamación y la regulación del sistema inmunológico. Los compuestos que activan selectivamente los receptores CB_2 (los agonistas de los receptores CB_2) no causan efectos psicológicos en comparación con los CB_1 (Grotenhermen, 2006).

Marihuana en Colombia

La marihuana fue traída a Colombia, al igual que al resto del continente americano, por los europeos desde el siglo XVI, en sus dos variedades más conocidas: la *Cannabis sativa* y la *Cannabis indica*. Su cultivo y uso como narcótico en Colombia está identificado desde los años veinte del siglo pasado (Páez, *et al.*, 2012); llegó a su auge en la década de los setenta, y ocupó, principalmente, las regiones de la Sierra Nevada de Santa Marta, la Guajira y los Llanos Orientales. Su producción ilegal con fines de exportación decreció en la década de los ochenta debido a la producción de

cocaína. Sin embargo, en los últimos años, los cultivos de marihuana han aumentado (Suárez, 2009).

Un estudio realizado en el 2009 por la Universidad Nacional de Colombia y el Departamento Administrativo de Seguridad (DAS) determinó el contenido de cannabinoides en muestras vegetales procedentes de cuatro regiones del país: los Llanos Orientales, Cauca, la Sierra Nevada de Santa Marta y el Eje Cafetero. Tras evaluar las muestras, se diferenciaron en dos tipos, de acuerdo con las concentraciones de $\Delta 9$ -THC, e indicaron concentraciones altas de $\Delta 9$ -THC en las regiones de los Llanos (15,74 %) y el Cauca (10,98 %) y, bajas concentraciones para las regiones de la Sierra Nevada (2,81 %) y Caldas (1,87 %). (Florián, Parada y Garzón, 2009). De acuerdo con los investigadores, los altos contenidos de $\Delta 9$ -THC presentes en las muestras vegetales de cannabis de los Llanos Orientales y el Cauca podrían indicar que se están cultivando variedades de *Cannabis sativa* mejoradas, es decir, manipuladas genéticamente para crear semillas híbridas; a nivel mundial no existen variedades certificadas sin manipulación genética con un contenido superior al 7 % de $\Delta 9$ -THC (Montero, D., 2008 citado en Florián, Parada y Garzón, 2009).

Efectos de *Cannabis sativa* en los seres humanos

Los efectos del cannabis, producidos en los seres humanos, dependen de la dosis consumida, de la frecuencia y de la vía de administración. La manera más común de consumir marihuana es en cigarrillos armados con picadura de la planta; en estos la concentración típica de $\Delta 9$ -THC oscila entre 5 y 150 mg por cigarrillo, su biodisponibilidad (fracción de $\Delta 9$ -THC en el cigarrillo que pasa a sangre) está entre el 5 y el 24 por ciento (entre 0,25 mg y 30 mg) y se considera que, para percibir un efecto significativo, en consumidores ocasionales, deben ser utilizados alrededor de 2 a 3 mg (Sadock, Kaplan y Sadock, 2007).

Tras el consumo por vía pulmonar (fumado) el $\Delta 9$ -THC ingresa al plasma en los primeros segundos después de la primera inhalación de un cigarrillo (contenido aproximado de 16 mg de $\Delta 9$ -THC) y alcanza concentraciones pico luego de tres a diez minutos. La biodisponibilidad sistémica varía entre un 10 y un 35 %, aun cuando es mayor en los consumidores habituales. (Escobar, Berrouet y González, 2009). La unión de los endocannabinoides a su receptor CB₁ conlleva la inhibición de adenil ciclasa, la disminución de los niveles de AMPc, la apertura de canales de K⁺, la hiperpolarización celular y el cierre de canales de Ca⁺⁺, impidiendo su entrada a la célula; como consecuencia, el efecto neto de la activación del receptor CB₁ por los endocannabinoides es disminuir la generación de potenciales de acción en la

neurona presináptica, inducida por un mediador liberado por la neurona postsináptica. Asimismo, la menor disposición de Ca^{++} intracelular evitará la liberación de neurotransmisores en la neurona presináptica. De esta manera, la activación del receptor CB_1 por los endocannabinoides causa un efecto presináptico inhibitorio, suprimiendo la liberación de neurotransmisores tanto excitatorios, como inhibitorios (Feliciano, Mendivil y Sierra, 2006).

Sin embargo, en una de las primeras descripciones de las acciones del $\Delta^9\text{-THC}$ en el cerebro, realizada por Gardner y Vorel citado por (Escobar, Berrouet y González, 2009) se muestra una estimulación de la actividad dopaminérgica mesolímbica aumentando la actividad de las neuronas dopaminérgicas y estimulando la liberación de la dopamina, sugiriendo la activación y modulación de catecolaminas bajo el efecto de marihuana, lo cual concuerda con (Charbonney, Sztajzel, Poletti y Rutschmann, 2005) quienes argumentan que el cannabis tiene un efecto directo sobre la liberación de catecolaminas posganglionares. Del mismo modo, expresan que los cannabinoides tienen una acción directa sobre los centros reguladores cardiovasculares y sobre el sistema periférico autónomo, en donde a dosis bajas existirá una activación del sistema nervioso simpático, propiciando taquicardia, broncodilatación e hipertensión, mientras que a dosis altas se activará el sistema nervioso parasimpático, con presencia de bradicardia, broncoconstricción e hipotensión. (Pratap y Korniyenko, 2012).

Harvey, 1999, citado por (González, Sagredo, Gómez y Ramos, 2002) afirma que solo un 3 % del $\Delta^9\text{-THC}$ presente en la sangre está en forma libre, un 9 % está unido a las células sanguíneas, otro 60 % a las lipoproteínas plasmáticas y el resto a la albúmina; esta misma propiedad explica su rápida penetración en los tejidos, sobre todo en aquellos altamente vascularizados; posteriormente, pasa al tejido adiposo que junto con el bazo actúan como sus principales centros de depósito. La droga puede tardar varias semanas en ser totalmente eliminada tras el cese de su administración. Su retención en aquellos reservorios hidrofóbicos amortigua la penetración del $\Delta^9\text{-THC}$ en el cerebro, donde su concentración y la de sus metabolitos es más baja: suele ser un 1 % de la concentración plasmática máxima (Agurell y cols., 1986, citado por González, Sagredo, Gómez y Ramos, 2002).

Finalmente, Huestis, *et al.* (1996) (citado por González, Sagredo, Gómez y Ramos, 2002) argumentan que la eliminación del $\Delta^9\text{-THC}$ se produce, principalmente, mediante sus metabolitos en heces (68 %) o en orina (12 %), aunque, también, a través del pelo, la saliva y el sudor.

Aspectos sociales, culturales y familiares en consumidores universitarios

MAYRA SANDOVAL*

DIEGO LEÓN**

CARMEN HELENA MORENO***

A través de la presente caracterización, se pretende identificar algunos aspectos sociales, culturales y familiares de la población participante en el estudio, conformada por estudiantes universitarios no consumidores y consumidores de *Cannabis sativa* por medio de una encuesta sociodemográfica aplicada a la población estudiantil residente en Bogotá. A continuación, se hace una introducción y un acercamiento respecto a la población que será tomada en cuenta en la totalidad del estudio.

Marco referencial

Los estudios sobre el consumo de cannabis están relacionados con características sociodemográficas tales como edad de inicio, frecuencia de consumo, años de consumo, sexo, aspectos familiares, tipo de colegio, aspectos culturales y artísticos.

En Colombia se han realizado diversos estudios estadísticos a nivel nacional y regional, en los que se evidencia el nivel de consumo de sustancias psicoactivas en varios rangos de edad, y se evalúa la prevalencia en diferentes demarcaciones geográficas y demográficas. El uso de marihuana y cocaína se ha documentado en Colombia

* Licenciada en Biología de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Grupo de Investigación en Neurociencias (Ginud).

** Profesor y líder del área de Neurociencias Básicas y Aplicadas del Departamento de Psicología del Politécnico Granacolombiano.

*** Profesora Asociada de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Grupo de Investigación en Neurociencias (Ginud).

desde los años treinta del siglo pasado (Sáenz, 2010). Uno de los primeros estudios fue realizado por Torres y Murelle en 1988, citado en el Programa Presidencial RUMBOS (2001) en el cual intentaron revelar la magnitud de esta situación en el país. Otros registros estadísticos han sido efectuados en poblaciones estudiantiles de colegios y universidades, teniendo en cuenta: estrato socioeconómico, factores psicosociales de riesgo y protección, alteraciones psicológicas, maltrato, espiritualidad, relación con personas consumidoras y situación familiar (Salazar, Varela, Cáceres de Rodríguez y Tovar, 2006).

En los últimos años se han realizado diversos estudios sociodemográficos para determinar el consumo de drogas psicoactivas en la población universitaria de diferentes ciudades de Colombia. En la Universidad del Tolima se realizó un test sociodemográfico en el que se analizó el patrón de comportamiento de universitarios, asociado al consumo de marihuana. Se encontró que existe una mayor predisposición del sexo masculino al uso de drogas, y que la edad de inicio es similar para los dos sexos; que los universitarios consumidores provenían, en un mayor porcentaje, de instituciones públicas, y que la mayor parte de universitarios consumidores provenían de los estratos 2 y 3 (Quimbayo-Díaz y Olivella-Fernández, 2013). En la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Tunja se realizó otro estudio similar cuyo objetivo fue caracterizar el comportamiento del consumo de sustancias psicoactivas y los factores psicosociales en universitarios mayores de edad; se reportó que el 94,6 % de los estudiantes encuestados han consumido alcohol alguna vez en su vida; el 71,4 % tabaco; 18,7 % marihuana; y, el 34,1 % energizantes (Peñaloza, Pérez, Rincón y Manrique, 2010). En la Universidad Tecnológica de Pereira se realizó una encuesta sobre estilos de vida de los estudiantes, los cuales reportaron que la prevalencia total del consumo de una o más sustancias ilegales fue de 16,5 %; también se comprobó que las sustancias de mayor prevalencia de utilización anual fueron: la marihuana 10,0 %; inhalables 7,8 % y el éxtasis 2,2 % (Mosquera, Artamónova y Mosquera, 2011). En la Facultad de Ciencias de la Salud y de Ciencias Sociales de la Universidad de Santander se realizó un estudio similar llamado *Prevalencia del consumo de sustancias psicoactivas en estudiantes universitarios de la salud y ciencias sociales* (Páez, et al., 2012) en el que se pudo establecer que las sustancias psicoactivas de mayor consumo fueron en su orden: alcohol 83,73 %, tabaco 34,08 %, marihuana 11,87 %, alucinógenos 4,59 % y cocaína 2,33 %. Los hombres presentaron mayor prevalencia respecto al consumo de cigarrillo, marihuana, cocaína y alucinógenos comparados con las mujeres; estos resultados se encuentran relacionados con problemas interpersonales, conflictos personales, económicos, académicos o laborales (Páez, et al., 2012).

En la Universidad Javeriana de Cali (Colombia) se realizó otro estudio con 763 universitarios, sobre el consumo de alcohol y tabaco en jóvenes, factores psicosociales de riesgo y protección; se utilizó el cuestionario de medición de factores de riesgo y de protección para el consumo de drogas; se encontró que el alcohol y el tabaco son las sustancias más consumidas, y que la edad de inicio de consumo está entre los 14 y 15 años; se estableció que las mujeres son las mayores consumidoras de estas sustancias en una proporción de 2:1. Se analizó, específicamente, la relación de riesgo o protección de factores, como comportamientos perturbadores, preconceptos y valoración de las sustancias psicoactivas, alteraciones psicológicas, habilidades de autocontrol, espiritualidad, relaciones con personas consumidoras y relaciones interpersonales. Este estudio mostró que los componentes psicosociales evaluados están relacionados estadísticamente con el consumo de ambas sustancias; los factores psicológicos actúan en niveles protectores para los no consumidores o que han dejado de hacerlo; del 45,4 % de las personas que aparecen con riesgo en los factores psicológicos el 81,9 % consume alcohol actualmente y el 58,6 % consume tabaco, lo que indica que el componente psicológico se puede considerar de riesgo para la población analizada. (Salazar, Varela, Cáceres de Rodríguez y Tovar, 2006).

Los estudios epidemiológicos sobre consumo de sustancias psicoactivas (SPA) o «drogas» constituyen un problema permanente para todos los países, especialmente, para aquellos que se encuentran en vías de desarrollo, a causa de sus elevados costos (Delgado, Pérez y Scoppetta, 2001).

Encuesta sociodemográfica

Las encuestas (denominadas tests sociales o tests sociodemográficos, para esta investigación) buscan interrogar un grupo en particular, para recopilar datos, como conocimientos, ideas y opiniones de grupos, aspectos que se analizan con el propósito de determinar rasgos de las personas, proponer o establecer relaciones entre las características de los sujetos, lugares y situaciones o hechos (García, 2002). Las encuestas se pueden clasificar en: entrevista personal, entrevista por teléfono, cuestionarios autoaplicados y de observación directa; esta última, es uno de los métodos que tienen más ventajas en la recopilación de datos, ya que permiten un elevado índice de respuestas y facilidad de cooperación de las personas consultadas.

La encuesta realizada en esta investigación se basó en el informe de investigación «Drogas. Consumo en Estudiantes de la Enseñanza Media» en Montevideo (Uruguay) de agosto 2002, realizado por la Comisión Interamericana para el Control

del Abuso de Drogas (CICAD/OEA/SIDUC), la Junta Nacional de Drogas (JND) y la Secretaría Nacional de Drogas (SND) y se adaptó para el diseño muestral de estudiantes universitarios consumidores colombianos.

Metodología

Participantes

Esta investigación contó con la participación de 400 estudiantes universitarios con edades entre 18 y 30 años, a los cuales se les aplicó una encuesta sociodemográfica y conductual de manera personal, en la cual se indagó el aspecto socioeconómico, el familiar, el consumo o no de sustancias psicoactivas, el tiempo, la frecuencia y el tipo de consumo de estas sustancias.

De los 400 universitarios encuestados se seleccionó una muestra piloto de 80 estudiantes, 40 individuos no consumidores (hombres y mujeres) y 40 individuos consumidores habituales de *Cannabis sativa* (hombres y mujeres) todos ellos estudiantes universitarios de diferentes instituciones y programas académicos.

Criterios de inclusión

Entre los criterios de inclusión de la muestra poblacional, se tuvo en cuenta que fueran estudiantes universitarios, que estuvieran en un rango de edad entre 18 y 30 años, que no presentaran enfermedades clínicamente significativas en el sistema nervioso, tales como algún trauma craneoencefálico, convulsiones, epilepsia, Parkinson o Alzheimer, o frecuentes dolores de cabeza; que no tuvieran problemas circulatorios como hipotensión e hipertensión, aterosclerosis, infarto del miocardio ni presencia de marcapasos; que tampoco presentaran problemas respiratorios tales como asma, taquipnea, bradipnea o apnea ni problemas endocrinos tales como feocromocitoma, ya que a estos mismos individuos a los que se les realizaron los tests cognitivos, se les evaluaron otras pruebas como electroencefalograma, electrocardiograma, espirometría, resonancia magnética estructural y pruebas para evaluar niveles de adrenalina y noradrenalina.

Para los consumidores de *Cannabis sativa* se tuvo en cuenta que no consumieran más de tres psicoactivos habitualmente. La población control se conformó con personas que no consumieran ningún tipo de sustancias psicoactivas, que manifestaran interés y disposición para cumplir con los requisitos del estudio, y que libremente se pudieran retirar cuando así lo consideraran. A los estudiantes seleccionados se les entregó un documento llamado consentimiento informado, según

el Decreto 2164 de 1992 y la Ley 10 de 1990 en el Artículo 11 de la Resolución 008430 de 1993 en c) Investigaciones con riesgo mayor que el mínimo, en el cual se informa el procedimiento, las características del proyecto que se va a ejecutar y su confidencialidad por consideraciones éticas (ver Anexo 2). Los resultados de esta investigación serán utilizados, únicamente, para fines académicos con el propósito de implementar políticas de prevención en instituciones educativas.

Instrumentos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, cuantitativo y aleatorio a estudiantes universitarios de varias instituciones del Distrito Capital, por medio de la aplicación de una encuesta de veinte preguntas, dieciséis en forma de test y seis de pregunta abierta, en la que se tuvieron en cuenta dos aspectos: *i)* aspectos socio-demográficos en los que se indagó sobre los siguientes factores: edad, sexo, escolaridad, grupo familiar, tipo de colegio en el cual realizó su educación básica (público o privado), afición por el arte y estrato socioeconómico; y, *ii)* aspectos conductuales relacionados con la actividad cotidiana del joven, con especial énfasis en el comportamiento habitual frente a las drogas, por ejemplo, edad de inicio de consumo, años y frecuencia de consumo, consumo de tabaco y alcohol, consumo de marihuana y otras sustancias ilícitas. El objetivo de esta encuesta fue extraer una muestra significativa de estudiantes universitarios consumidores que voluntariamente quisieran participar en el macroproyecto «Efectos del consumo de *Cannabis sativa* en los sistemas nervioso, circulatorio, respiratorio, endocrino e influencia en la capacidad cognitiva, de consumidores universitarios habituales», a fin de consolidar la muestra poblacional para el cumplimiento de los objetivos de la investigación.

Factores analizados

Durante el proceso de sistematización de datos se identificaron variables relevantes para el análisis del efecto tras el consumo de *Cannabis sativa*, tales como: 1. *Duración en años de consumo*, se definieron grupos de la siguiente manera: de 1 a 5 años, de 6 a 10 años y de 11 a 15 años. 2. *Frecuencia de consumo*, se determinó la frecuencia de consumo en: alta frecuencia (Hombres: 2-3 cigarrillos de *C. sativa* diarios, equivalente a 730-1095 por año. Mujeres: 1-2 cigarrillos de *C. sativa* diarios, 365-730 por año); media frecuencia (Hombres: 2-3 cigarrillos de *C. sativa* semanalmente, equivalente a 104-156 por año. Mujeres: 1-2 cigarrillos de *C. sativa* por semana, 52-104 por año) y, baja frecuencia (Hombres y Mujeres: 1-2 cigarrillos de *C. sativa* mensuales, equivalente a 12-24 cigarrillos por año).

3. *Sexo*: hombres y mujeres. 4. *Edad*. 5. *Edad de inicio del consumo*. 6. *Tipo de consumo*, de marihuana únicamente, de marihuana y alcohol, de marihuana y tabaco, de marihuana y otras drogas. 7. *Estrato*. 8. *Núcleo familiar*. 9. *Padres separados*. 10. *Familiares consumidores*. 11. *Afinidades artísticas*.

La tabulación y el análisis de resultados se realizaron con el programa estadístico IBM SPSS Statistics, versión 21. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para establecer la significancia de los resultados en cada uno de los factores indagados. Para calcular la confiabilidad de la encuesta, se realizó el análisis de la consistencia interna de las respuestas, mediante el alfa de Cronbach, con un valor de 0,819 (Anexo 3).

Resultados

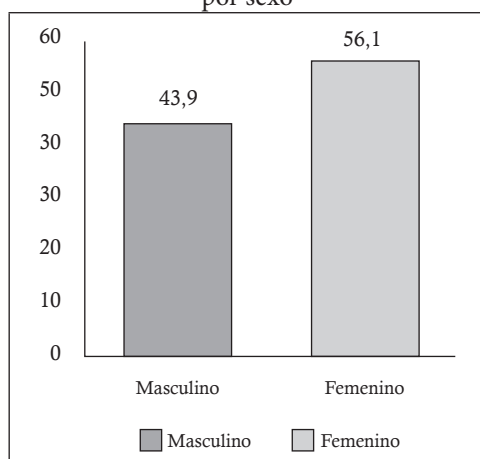
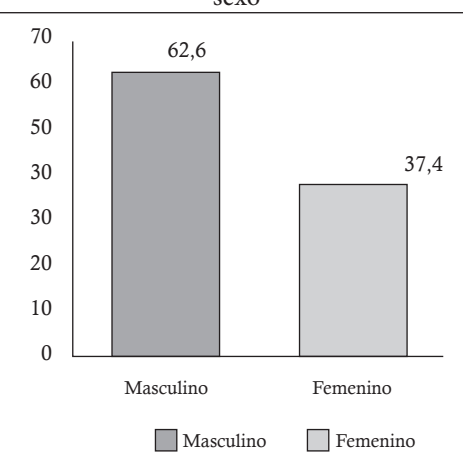
Encuesta sociodemográfica (factor sexo)

De la población universitaria de 400 estudiantes con edades entre 18 a 30 años, se pudo determinar que: 269 son no consumidores (67,3 %), de los cuales 118 son hombres (29,5 %) y 151 son mujeres (37,8 %). En cuanto a la población de consumidores de cannabis, se obtuvo un total de 131 individuos (32,8 %) correspondientes a 82 hombres (20,5 %) y 49 mujeres (12,3 %). Para establecer diferencias en la población de consumidores y no consumidores, se tomaron por separado cada una de ellas con un (*n*) diferente y se llevaron a un porcentaje de 100 % (tabla 1-1), (gráficas 1-1 y 1-2).

Tabla 1-1. Sexo

	(n) por grupo	Total	% por grupo	% total 400
No consumidores				
Masculino	118	269	43,9	29,5
Femenino	151		56,1	37,8
Consumidores				
Masculino	82	131	62,6	20,5
Femenino	49		37,4	12,3
Total	400	400	200	100

Tabla 1-1. Presenta la distribución, por sexo, de la población de no consumidores y consumidores e indica la cantidad de individuos por grupo poblacional, el porcentaje (%) que representa por grupo, y el porcentaje sobre el total de la población analizada.

Gráfica 1-1. Población no consumidora, por sexo**Gráfica 1-1.** Ilustra el porcentaje de la población de no consumidores, por sexo.**Gráfica 1-2.** Población consumidora, por sexo**Gráfica 1-2.** Ilustra porcentaje de la población de consumidores, por sexo.

Edad

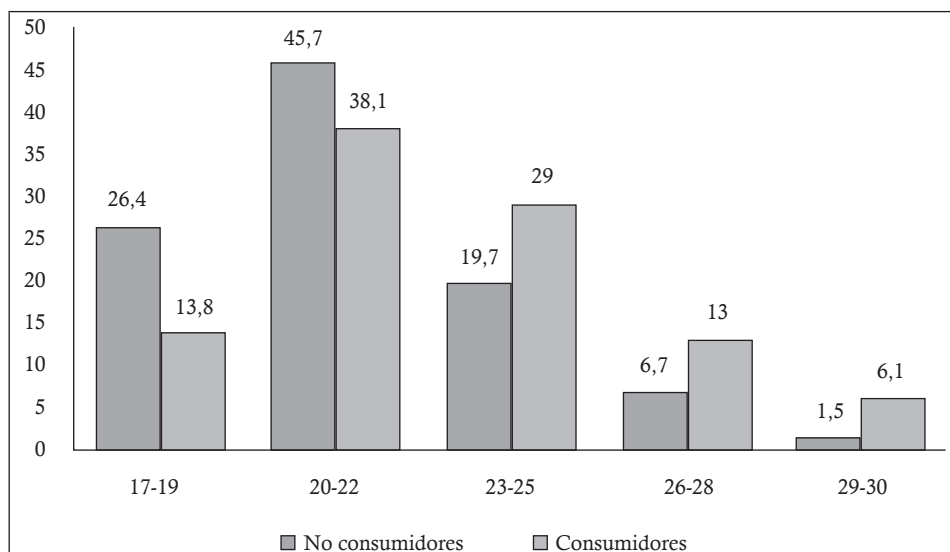
La distribución de las edades de las dos poblaciones oscila entre los 17 y los 30 años, se determina que el mayor porcentaje de universitarios no consumidores se encuentra entre los 21 y los 22 años, mientras que los consumidores oscilan en edades entre los 20 y los 22 años, con una media de 21,40 para los no consumidores y 22,86 para los consumidores sin tener en cuenta el sexo (tabla 1-2) (gráfica 1-3).

Tabla 1-2. Edades

Edad	No consumidores (N=269/100 %)	Consumidores (N=131/100 %)
	Número de estudiantes y %	
17 -19	71 (26,4 %)	18 (13,8 %)
20 -22	123 (45,7 %)	50 (38,1 %)
23 - 25	53 (19,7 %)	38 (29 %)
26 - 28	18 (6,7 %)	17 (13 %)
29 -30	4 (1,5 %)	8 (6,1 %)
Media y desviación estándar	21,40 (·) 2,699	22,86 (-) 3,188

Tabla 1-2. Presenta la distribución de las edades de la población de no consumidores y consumidores e indica la cantidad de individuos por grupo poblacional y el porcentaje (%) que representa. Se indica la media (\bar{X}) y la desviación estándar.

Gráfica 1-3. Edad de la población



Gráfica 1-3. Ilustra el porcentaje de las edades de los consumidores y no consumidores.

Estrato

La población analizada se encuentra, en su mayor parte, ubicada en los estratos dos y tres, tanto en los no consumidores como en los consumidores. Se encontró que la población de no consumidores presentó una media de 2,69 (\cdot) 0,904 y los consumidores una media de 2,64 (\cdot) 0,829 (tabla 1-3).

Tabla 1-3. Estrato

Estrato	No consumidores (N=269/100 %)	Consumidores (N=131/100 %)
	Número de estudiantes y %	
1	14 (5,2 %)	5 (3,8 %)
2	111 (41,3 %)	57 (43,5 %)
3	109 (40,5 %)	51 (38,9 %)
4	29 (10,8 %)	10 (7,6 %)
5	6 (2,2 %)	8 (6,1 %)
Media y Desviación estándar	2,69 (\cdot) 0,904	2,64 (\cdot) 0,829

Tabla 1-3. Presenta la distribución del estrato de la población de no consumidores y de consumidores e indica la cantidad de individuos por grupo poblacional, y el porcentaje (%) que representa. Se indica la media (\bar{X}) y desviación estándar.

Núcleo familiar

Se determinaron los porcentajes de los consumidores y no consumidores que vivieron con padres, y hermanos, o alguno de los padres y hermanos (tabla 1-4).

Tabla 1-4. Núcleo familiar

Viven con	No consumidores (N=269/100 %)	Consumidores (N=131/100 %)
	Número de estudiantes y %	
Padres	17 (6,3 %)	9 (6,9 %)
Padres y hermanos	161 (59,9 %)	81 (61,8 %)
Uno de los padres y hermanos	85 (31,6 %)	38 (29 %)
Otros	6 (2,2 %)	3 (2,3 %)

Tabla 1-4. Presenta la distribución del núcleo familiar de la población de No consumidores y Consumidores e indica la cantidad de individuos por grupo poblacional y el porcentaje (%) que representa.

Padres separados

Los resultados obtenidos para la variable de padres separados muestran porcentajes similares para consumidores y no consumidores (tabla 1-5).

Tabla 1-5. Padres separados

Vivieron con	No consumidores (N=269/100 %)	Consumidores (N=131/100 %)
	Número de estudiantes y %	
Padres separados	87 (32,3 %)	45 (34,4 %)
Sin padres separados	183 (67,7 %)	86 (65,5 %)

Tabla 1-5. Presenta la distribución de la separación de los padres de la población de No consumidores y Consumidores e indica la cantidad de individuos por grupo poblacional y el porcentaje (%) que representa.

Familiares consumidores

De acuerdo con los resultados, se pudo establecer que los estudiantes control tienen familiares, en su mayoría, no consumidores de *Cannabis sativa* en un 88,8 %, mientras que los universitarios consumidores presentaron, en su mayor parte, hermanos consumidores en un 22,9 % y un porcentaje de primos en un 12,2 %, comparado con el 3 % de hermanos y el 5,9 % de primos, familiares de los no consumidores. En la población analizada, los universitarios consumidores tienen un 55,7 % de familiares no consumidores y un 44,3 % de familiares consumidores lo que indica

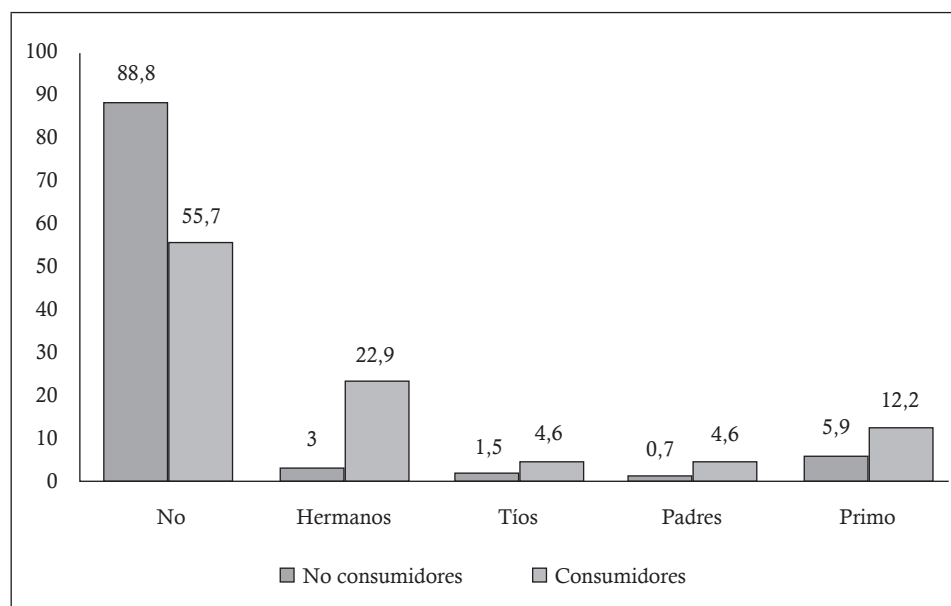
que puede existir una relación entre el consumo y la presencia de familiares consumidores de sustancias psicoactivas como la marihuana (tabla 1-6) (gráfica 1-4).

Tabla 1-6. Consumidores en la familia

Familiares consumidores	No consumidores (N=269/100 %)	Consumidores (N=131/100 %)
	Número de estudiantes y %	
No tiene familiares consumidores	239 (88,8 %)	73 (55,7 %)
Hermanos	8 (3 %)	30 (22,9 %)
Tíos	4 (1,5 %)	6 (4,6 %)
Padres	2 (0,7 %)	6 (4,6 %)
Primos	16 (5,9 %)	16 (12,2 %)

Tabla 1-6. Presenta la distribución de la presencia de consumidores en la familia de la población de No consumidores y de Consumidores e indica la cantidad de individuos por grupo poblacional y el porcentaje (%) que representa.

Gráfica 1-4. Familiares que consumen marihuana



Gráfica 1-4. Ilustra el porcentaje (%) de familiares que consumen marihuana en las dos poblaciones.

Arte

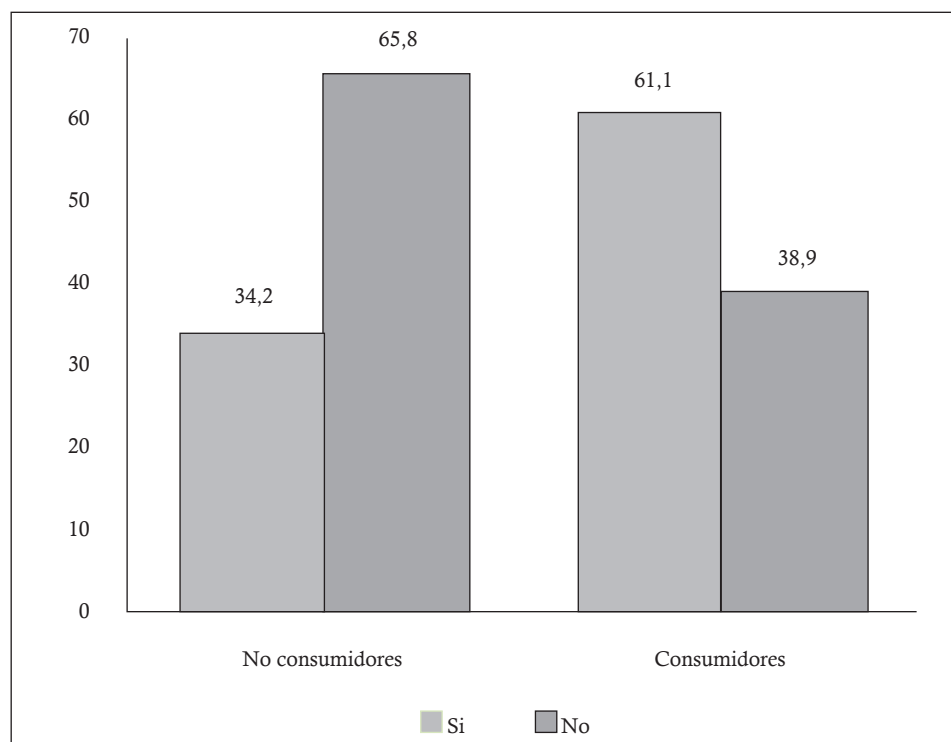
Los resultados mostraron una distribución diferente para las poblaciones de consumidores y de no consumidores, y se encontró que los consumidores de cannabis que tienen afinidad por el arte corresponden al (61,1 %), mientras que los universitarios no consumidores que tienen relación con algún desempeño artístico corresponden al (34,2 %) (tabla 1-7) (gráfica 1-5).

Tabla 1-7. Arte

	No consumidores (N=269/100%)	Consumidores (N=131/100%)
Arte	Número de estudiantes y %	
Sí	92 (34,2%)	80 (61,1%)
No	117 (65,8%)	51 (38,9%)

Tabla 1-7. Presenta la distribución del arte de la población de No consumidores y Consumidores, indicando la cantidad de individuos por grupo poblacional y el porcentaje (%) que representa.

Gráfica 1-5. Población no consumidora y consumidora que realiza o no un arte



Gráfica 1-5. Ilustra el porcentaje (%) de la población No Consumidora y Consumidora de quienes realizan o no un arte.

Colegio

El colegio es uno de los lugares donde los sujetos empiezan su desarrollo. Allí comienza su relación con compañeros, la inclusión en grupos de amigos con afinidades por varias actividades no solo escolares sino de diversión, y, entre las experiencias que pueden aprender y experimentar es el uso de sustancias psicoactivas. La convivencia de estudiantes con sus compañeros, en colegios públicos y privados podría, de algún modo, influir en el consumo de estas sustancias en la población estudiantil. Los resultados mostraron porcentajes similares para los consumidores y los no consumidores de cannabis tanto en colegios públicos como en los privados; se encontró en los colegios públicos el (43,5 %) de no consumidores, comparado con un (48,1 %) de consumidores mientras que, en colegios privados, se encontró el (56,5 %) de estudiantes no consumidores de cannabis, comparado con los consumidores de colegios privados representados por el (51,9 %) (tabla 1-8).

Tabla 1-8. Colegio

Colegio	No consumidores (N=269/100 %)	Consumidores (N=131/100 %)
	Número de estudiantes y %	
Público	117 (43,5 %)	63 (48,1 %)
Privado	152 (56,5 %)	68 (51,9 %)

Tabla 1-8. Presenta la distribución en la institución educativa (pública-privada) de la población de no consumidores y de consumidores e indica la cantidad de individuos por grupo poblacional y el porcentaje (%) que representa.

Edad de inicio de consumo

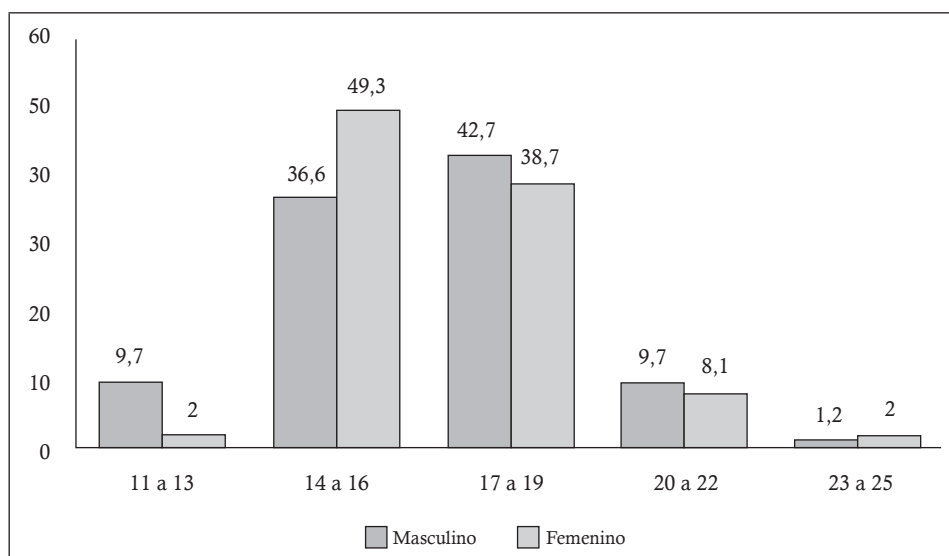
La distribución de la edad de inicio de consumo, mostró que los hombres empiezan el consumo desde los 11 años, donde el mayor porcentaje de edad de consumo en la población se encuentra en un rango entre 17 y 19 años, correspondiente a una media de 16,77 (·) y desviación estándar 2,395 para hombres. En mujeres, la edad de inicio de consumo se encontró a los 12 años, y el mayor porcentaje se encontró en el rango de 14 a 16 años, correspondiente a una media de 16,82 (·) y con una desviación estándar de 2,233. En la población tanto de hombres como de mujeres se vio una disminución en la edad de consumo a partir de los 20 años (tabla 1-9) (gráfica 1-6).

Tabla 1-9. Inicio de consumo

Edad (años)	Hombres (n=82/100 %)	Mujeres (n=49/100 %)
	Número de estudiantes y %	
11-13	8 (9,7 %)	1 (2 %)
14 - 16	30 (36,6 %)	25 (49,3 %)
17 - 19	35 (42,7 %)	19 (38,7 %)
20 - 22	8 (9,7 %)	4 (8,1 %)
23 - 25	1 (1,2 %)	1 (2 %)
Media y desviación estándar	16,77 (·) 2,395	16,82 (·) 2,233

Tabla 1-9. Presenta la distribución del inicio de consumo de la población de Consumidores e indica cantidad de individuos por grupo poblacional y el porcentaje (%) que representa.

Se indica la media (\bar{X}) y la desviación estándar.

Gráfica 1-6. Edad media de inicio de consumo por sexo**Gráfica 1-6.** Ilustra la media de la edad de inicio de consumo, por sexo.

Frecuencia de consumo

El consumo de sustancias psicoactivas está asociado con la frecuencia de uso de *Cannabis sativa*; en esta encuesta se establecieron las categorías alta, media y baja frecuencia, teniendo en cuenta el sexo.

Frecuencia alta. El porcentaje de hombres con frecuencia alta de consumo fue de 46,3 %, mientras que el de las mujeres fue de 49 %.

Frecuencia media. Los hombres presentaron un porcentaje de 32,9 % comparado con el de las mujeres de un 28,6 %.

Frecuencia baja. En mujeres se encontró un porcentaje del 22,4 % mayor que en hombres en los que se observó un 20,7 %.

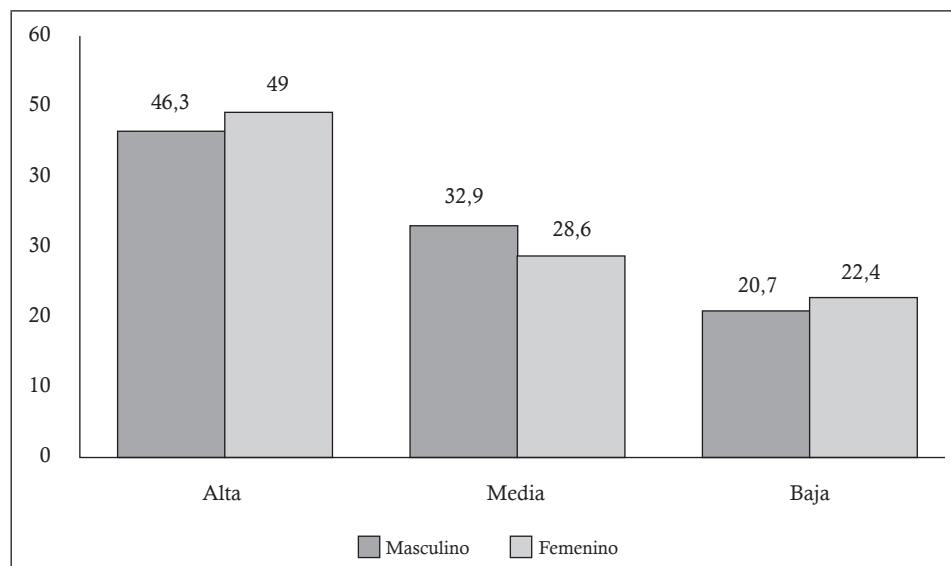
Aunque los porcentajes para hombres y mujeres en las diferentes frecuencias de consumo son muy cercanos, es importante anotar que la mayor parte de las mujeres consumidoras encuestadas presentan una alta frecuencia de consumo, mayor que los hombres (tabla 1-10) (gráfica 1-7).

Tabla 1-10. Frecuencia de consumo

Frecuencia	Hombres (n=82/100 %)	Mujeres (n=49/100 %)
	Número de estudiantes y %	
Alta	38 (46,3 %)	24 (49 %)
Media	27 (32,9 %)	14 (28,6 %)
Baja	17 (20,7 %)	11 (22,4 %)

Tabla 1-10. Presenta la distribución de la frecuencia de consumo de la población de Consumidores, e indica la cantidad de individuos por grupo poblacional y el porcentaje (%) que representa.

Gráfica 1-7. Frecuencia media de consumo de la población



Gráfica 1-7. Ilustra la puntuación media de la frecuencia de consumo de la población.

En el análisis de comparación múltiple entre la edad de inicio de consumo, la frecuencia de consumo y sexo, se encontró que los consumidores que tienen una mayor frecuencia de consumo son aquellos que lo empezaron entre los 14 y los 16 años de edad, tanto para hombres como para mujeres, el inicio del uso de drogas en ambos sexos se comporta en gran medida de manera similar (tabla 1-11).

Tabla 1-11. Distribución según sexo, edad de inicio de consumo de marihuana y la frecuencia

	Edad de inicio de consumo	AF	%	MF	%	BF	%	Total	%
Masculino	11-13 años	6	4,5	2	1,5	0	0	8	6,0
	14-16 años	17	13	10	7,7	3	2,3	30	23
	17-19 años	13	10	11	8,4	11	8,4	35	26,8
	20-22 años	2	1,5	4	3,0	2	1,5	8	6,0
	23-25 años	0	0	0	0	1	0,8	1	0,8
	Subtotal	38	29	27	20,6	17	13	82	62,6
Femenino	11-13 años	0	0	0	0	1	0,8	1	0,8
	14-16 años	13	10	6	4,5	5	3,8	24	18,3
	17-19 años	8	6,0	7	5,4	4	3,0	19	14,4
	20-22 años	2	1,5	1	0,8	1	0,8	4	3,1
	23-25 años	1	0,8	0	0	0	0	1	0,8
	Subtotal	24	18,3	14	10,7	11	8,4	49	37,4
	Total	62	47,3	41	31,3	28	21,4	131	100

Tabla 1-11. Presenta la distribución porcentual, según sexo, de inicio del consumo y la frecuencia de consumo (AF: alta frecuencia, MF: mediana frecuencia y BF: baja frecuencia) de la población de Consumidores e indica la cantidad de individuos por grupo poblacional y el porcentaje (%) que representa.

Años de consumo

En la encuesta se indagó por el tiempo en que los universitarios consumidores de *Cannabis sativa*, tanto hombres como mujeres, han mantenido el hábito de consumo. De acuerdo con lo anterior, se agruparon los consumidores en los siguientes rangos: de 1 a 5 años, 6 a 10 años y de 11 a 15 años. Se pudo establecer que la mayor parte de hombres y mujeres consumidores se encuentran en un rango de consumo entre 1 a 5 años, y ha sido el porcentaje de mujeres (61,2 %) mayor que el de hombres (42,7 %); en el rango de 6 a 10 años, es mayor el de los hombres (39%) que el de mujeres (26,5 %); el menor porcentaje se registró tanto para hombres como para

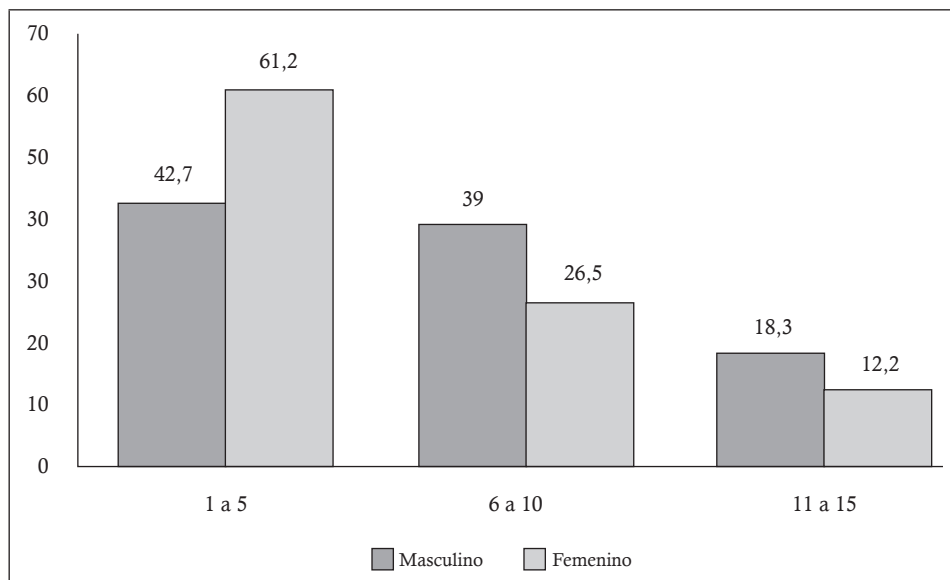
mujeres en el rango de 11 a 15 años (18,3 % y 12,2 %), respectivamente (tabla 1-12) (gráfica 1-8).

Tabla 1-12. Años de consumo

Años	Hombres (n=82/100 %)	Mujeres (n=49/100 %)
	Número de estudiantes y %	
1 a 5	35 (42,7 %)	30 (61,2 %)
6 a 10	32 (39 %)	13 (26,5 %)
11 a 15	15 (18,3 %)	6 (12,2 %)

Tabla 1-12. Presenta la distribución de años de consumo de la población de Consumidores, indicando cantidad de individuos por grupo poblacional y el porcentaje (%) que representa.

Gráfica 1-8. Años de consumo de la población consumidora



Gráfica 1-8. Ilustra el porcentaje de los años de consumo de la población consumidora.

En cuanto a los años de consumo frente a la frecuencia del consumo, no se estableció relación con los años de consumo.

Alta frecuencia de consumo y tiempo de consumo. En hombres con alta frecuencia, se encontró un porcentaje de 10,6 % con 1 a 5 años de consumo, seguido por el 10 % con 11 a 15 años de consumo; se estableció que las mujeres que consumen con mayor frecuencia llevan menos tiempo de consumo: 1 a 5 años de consumo con un porcentaje de 15,2 %.

Media frecuencia y tiempo de consumo. Los hombres con media frecuencia de consumo presentaron un porcentaje de 11,5 % con 6 a 10 años de consumo comparado con las mujeres con media frecuencia de consumo quienes presentaron un porcentaje de 6,9 % con 6 a 10 años de consumo.

Baja frecuencia y tiempo de consumo. Los hombres con frecuencia baja obtuvieron un porcentaje de 7,6 % con 1 a 5 años de consumo con respecto a las mujeres, quienes entre más años de consumo (11 a 15 años) presentan menor frecuencia 3,8 % (tabla 1-13).

Tabla 1-13. Distribución por sexo, años de consumo y frecuencia de consumo de marihuana

	Años de Consumo	AF	%	MF	%	BF	%	Total	%
Masculino	1 a 5 años	14	10,6	11	8,4	10	7,6	35	26,6
	6 a 10 años	11	8,4	15	11,5	6	4,5	32	24,4
	11 a 15 años	13	10	1	0,8	1	0,8	15	11,6
	Subtotal	38	29	27	20,7	17	12,9	82	62,6
Femenino	1 a 5 años	20	15,2	5	3,8	5	3,8	30	22,8
	6 a 10 años	3	2,3	9	6,9	1	0,8	13	10
	11 a 15 años	1	0,8	0	0	5	3,8	6	4,6
	Subtotal	24	18,3	14	10,7	11	8,4	49	37,4
	Total	62	47,3	41	31,3	28	21,3	131	100

Tabla 1-13. Presenta la distribución porcentual según sexo, años de consumo y frecuencia de consumo (AF: alta frecuencia, MF: media frecuencia y BF: baja frecuencia) de la población de consumidores e indica la cantidad de individuos por grupo poblacional y el porcentaje (%) que representa.

Consumo de otras sustancias psicoactivas

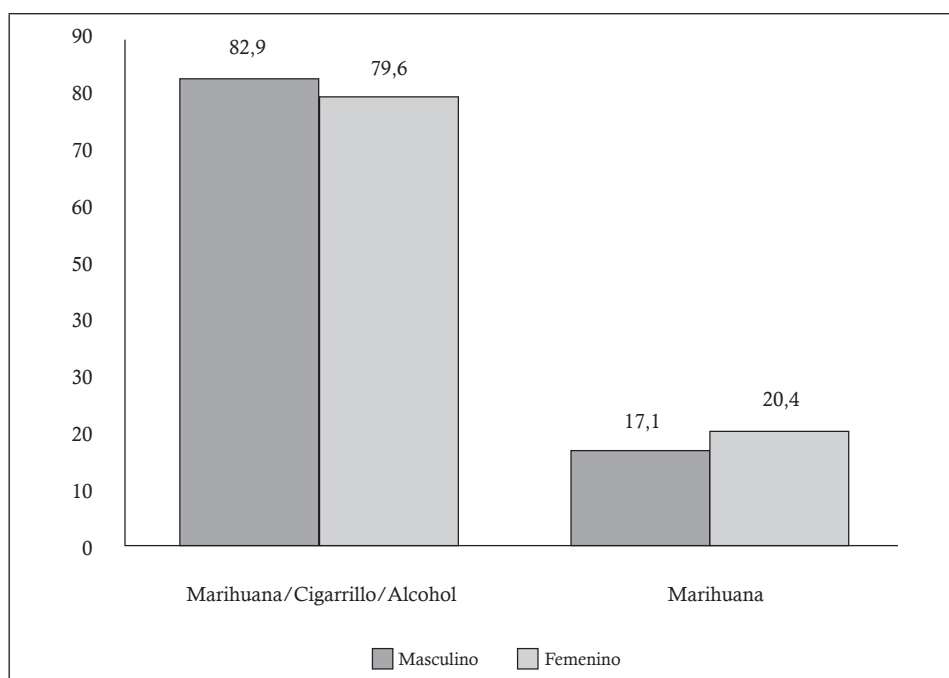
El consumo de cigarrillo o de alcohol es el de sustancias legales que, en su mayor parte, están asociadas al consumo de sustancias ilícitas como la marihuana (*Cannabis sativa*). En esta encuesta se analizó el porcentaje de hombres y mujeres que consumen únicamente cannabis, y el de los hombres y mujeres que consumen cannabis y otras sustancias psicoactivas como alcohol y cigarrillo. Con respecto a los hombres y mujeres, se encontró que el 17,1 % y el 20,4 %, respectivamente, consumen únicamente *Cannabis sativa*, mientras que el 82,9 % de los hombres, además de consumir marihuana, consumen cigarrillo o alcohol y el 79,6 % de las mujeres consumen marihuana y cigarrillo o alcohol (tabla 1-14) (gráfica 1-9).

Tabla 1-14. Consumo

Consumo	Hombres (n=82/100 %)	Mujeres (n=49/100 %)
	Número de estudiantes y %	
Marihuana	14 (17,1 %)	10 (20,4 %)
Marihuana y/o cigarrillo y/o alcohol	68 (82,9 %)	39 (79,6 %)

Tabla 1-14. Presenta la distribución de las sustancias consumidas por la población Consumidora e indica la cantidad de individuos por grupo poblacional y el porcentaje (%) que representa.

Gráfica 1-9. Porcentaje del consumo de la población



Gráfica 1-9. Ilustra el porcentaje del consumo de la población.

Otras sustancias psicoactivas ilegales consumidas

Las sustancias ilegales están relacionadas entre sí con el consumo. En esta encuesta se quiso reconocer si los consumidores universitarios, además de marihuana, consumían otro tipo de droga ilegal. El estudio registró diferencias porcentuales entre hombres y mujeres que solo consumen marihuana 17,1 % y 20,4 %, respectivamente; con relación a la pregunta de si los usuarios consumidores de marihuana

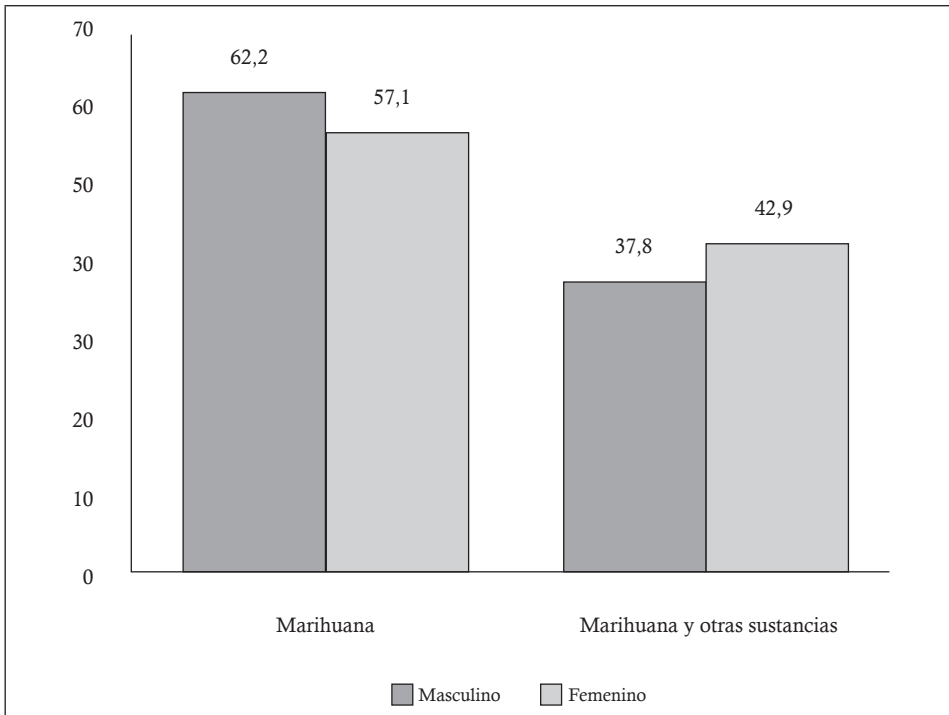
consumen otro tipo de drogas psicoactivas ilegales como LSD e inhalantes, los resultados mostraron que el porcentaje de hombres consumidores de cannabis que consumen otras drogas fue 37,8 %, menor que el porcentaje en mujeres 42,9 % (tabla 1-15) (gráfica 1-10), para completar un 100 % de la población consumidora, se sitúan los consumidores de marihuana y cigarrillo o sustancias legales.

Tabla 1-15. Sustancia

Sustancia	Hombres (n=82/100 %)	Mujeres (n=49/100 %)
	Número de estudiantes y %	
Marihuana	14 (17,1 %)	10 (20,4 %)
Marihuana y cigarrillo (legal)	37 (45,1 %)	18 (36,7 %)
Marihuana y otras (LSD, Inhalantes, ilegal)	31 (37,8 %)	21 (42,9 %)

Tabla 1-15. Presenta la distribución de las sustancias ilegales consumidas por la población de Consumidores e indica la cantidad de individuos, por grupo poblacional, y el porcentaje (%) que representa.

Gráfica 1-10. Media del tipo de sustancia que consume la población



Gráfica 1-10. Ilustra la puntuación media del tipo de sustancia que consume la población.

Caracterización

En este estudio, se analiza el consumo de drogas, en especial, la marihuana (*Cannabis sativa*) en un importante sector de la población, constituido por hombres y mujeres universitarios en edades entre los 18 y los 30 años de Bogotá, D. C. De acuerdo con los resultados de la encuesta, se pudo establecer que los hombres consumen más *Cannabis sativa* que las mujeres (tabla 1-1). Estos resultados concuerdan con el II Estudio Epidemiológico Andino sobre Consumo de Drogas en la Población Universitaria (Comunidad Andina - Proyecto Pradican - Unión Europea, 2013) el cual reporta que Colombia es el país de mayor nivel de consumo de marihuana en esta población; se encontró que las tasas de hombres y de mujeres consumidores es diferente, y han sido los hombres quienes ocupan el primer lugar; para los otros tres países (Perú, Ecuador y Bolivia) el resultado es similar, sin embargo, las mujeres en Colombia consumen más cannabis que los hombres de Bolivia y Perú. El «Estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en Colombia, 2008» muestra, del último año y del último mes, que el sexo masculino, respecto al consumo, tiene mayor prevalencia frente al femenino.

Rango de edad de consumo de cannabis en universitarios de Bogotá

La edad de los estudiantes universitarios participantes en el estudio, como se mencionó, estuvo comprendida entre los 18 y los 30 años, con un promedio de edad para los no consumidores de 21,4 años y para los consumidores de 22,8; se encontró el mayor número de consumidores en el rango de edad de los 20 a los 22 años (tabla 1-2) (gráfica 1-3). Estos resultados son similares a los reportados por Peñaloza, *et al.* (2010) en su estudio Consumo de Sustancias Psicoactivas y Factores Determinantes en Población Universitaria de Tunja 2010, en el que el rango de edad promedio de la población analizada fue de 22,13. Otro estudio realizado por Quimbayo-Díaz, *et al.* (2013) muestra que las edades fluctuantes de estudiantes consumidores de marihuana en la Universidad del Tolima estuvieron en un rango entre 15 y 25 años. Por otra parte, Mosquera *et al.* (2011) en su estudio Consumo de Sustancias Psicoactivas en la Universidad Tecnológica de Pereira (Colombia) reportan que el promedio de edad de la población universitaria analizada fue de 20,6 años para hombres y 20,3 para las mujeres, los resultados de la presente investigación están de acuerdo con el «Estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en Colombia, 2008», en el que se estima que la edad de consumo de sustancias psicoactivas en el último año fue de 18 a 24 años, lo que concuerda con lo descrito

por (Scoppetta, 2010) quien reporta que este rango de edad coincide con la edad de inicio y culminación de la universidad.

Estrato socioeconómico

El «Estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en Colombia (2008)» y el «Estudio de sustancias psicoactivas en Bogotá, D. C. (2009)» muestran resultados relativamente similares a los obtenidos en este estudio entre universitarios consumidores y no consumidores de *Cannabis sativa*. Sin embargo, en este estudio se encontró que la población de universitarios consumidores se encuentra, en su mayor parte, en los estratos 2 y 3, lo que coincide con el estudio realizado por Quimbayo-Díaz, *et al.* (2013) quienes reportan que los estudiantes consumidores se encuentran en los estratos 2 y 3, así: en el estrato 2 el 47 %, en el 3 el 46 % y el resto distribuido en los estratos 4 y 5, lo cual coincide con el estudio de Vega y Aramendi, 2011, citado en Quimbayo-Díaz, *et al.* (2013). Estos datos pueden coincidir en que la mayor parte de la población de universitarios analizada fue de universidades públicas. Se recomienda, para un subsecuente estudio, analizar una población universitaria equivalente —en número poblacional— a universitarios de entidades públicas y privadas, para establecer un análisis más concluyente que el obtenido en esta investigación.

Núcleo familiar y separación de padres

De acuerdo con el «II Estudio epidemiológico andino sobre consumo de drogas en la población universitaria» de Barret, Barman, Boitano y Brooks (2012), el consumo de drogas tiende a estar relacionado con dificultades personales o familiares o con su entorno social. En la presente investigación no se encontraron diferencias porcentuales que muestren la existencia de una relación entre la tendencia al consumo de sustancias ilícitas dependiente de variables como separación de padres, como tampoco se encontró relación entre la dependencia del consumo y la convivencia en su infancia con el grupo familiar. En el estudio «Transiciones en el consumo de drogas en Colombia» (2007) no se reportó una relación entre la tendencia al consumo de sustancias ilícitas dependiente de variables como separación de padres; tampoco se encontró relación entre la dependencia del consumo y la convivencia en su infancia con el grupo familiar, aun cuando podría pensarse que factores como el ser hijo de padres separados influye enormemente sobre el inicio o el consumo de ciertas sustancias (Corporación Nuevos Rumbos, 2007) puesto que la mayor parte de consumidores viven con ambos padres y con hermanos, lo que concuerda con el estudio realizado por Quimbayo-Díaz, *et al.* (2013) en el que se observó que el

mayor número de consumidores vive con ambos padres y le siguen los que viven con la madre. Estos resultados están en contra de lo esperado, ya que se esperaba que la convivencia familiar (padre, madre y hermanos) se constituyera en un factor de refuerzo de valores y protección que evitara el consumo de sustancias psicoactivas. Estos resultados concuerdan con estudios similares realizados en Brasil en los que la mayoría de estudiantes entrevistados residían con la familia y consumían más con relación a otros grupos de estudiantes universitarios que vivían solos (Sousa *et al.*, 2011 citado en Quimbayo-Díaz, *et al.*, 2013). De acuerdo con Camacho (2005) los factores relacionados con la comunidad, centro escolar, factores familiares tales como funcionamiento de la familia, comunicación, disciplina, control, actitudes de los padres hacia el consumo de drogas y consumo por parte de estos e influencia de los medios de comunicación fomentan actitudes y normas que influyen en el consumo de drogas psicoactivas al igual que las amistades que consumen (Stephenson, Henry y Robinson, 1996, citados por Friedman y Glassman, 2000, citados por (Camacho, 2005). Estos resultados indican que si no hay una buena convivencia familiar entre los padres, padres e hijos, y entre hermanos, la familia se puede constituir en el primer epicentro del consumo de drogas para tratar de aislarse de la realidad en la que se vive. Con base en lo anterior, es necesario que se inicie un seguimiento y un acompañamiento desde la escuela a los niños con problemas familiares y se les provea ayuda psicológica tanto a padres como al niño, para evitar que este busque una solución a sus problemas mediante el consumo de drogas psicoactivas.

Familiares consumidores de *Cannabis sativa*

Con relación a la influencia de la familia en el consumo, se pudo establecer en este estudio que los estudiantes universitarios analizados, consumidores de *Cannabis sativa*, presentan en su núcleo familiar personas consumidoras de marihuana tales como tíos, primos y padres, frente a los estudiantes no consumidores. Esto indica que puede existir una relación directa entre el consumo de sustancias psicoactivas y la influencia de personas cercanas consumidoras de cannabis, y el mayor porcentaje de familiares consumidores son los hermanos 22,9 % y los primos 12,2 % y, en menor porcentaje, los padres y tíos con el 4,6 % (tabla 1-6). En cuanto al consumo de sustancias psicoactivas en personas cercanas se observó que el 23,7 % reporta que el padre es consumidor, el 8,4 % afirma que la madre es consumidora, el 12,6 % reporta que sus hermanos son consumidores y el 39,5 % afirma que tiene otros familiares que son consumidores; por esta razón, es un factor de riesgo el estar expuesto a las sustancias a través del ofrecimiento por parte de familiares, amigos o vecinos, lo cual lo convierte en uno de los factores de riesgo más alto (Camacho, 2005). Por otra

parte, el hecho de que en la familia existan varios consumidores puede estimular la adicción, pues el ambiente familiar en el que se desarrolle el individuo consumidor y su predisposición genética pueden contribuir a ello. (Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2004).

Arte

El consumo de cannabis está relacionado con el contexto cultural y social, según el estilo de vida que lleve la persona consumidora. Conforme a los resultados obtenidos, el arte puede ser un agente influyente pues, la mayoría de veces, está presente en el consumo de marihuana cuando esta cambia la percepción, las formas de observar el mundo y el raciocinio. Aunque se obtuvieron dichos resultados, esto no implica que todos los artistas tengan una mayor predisposición al consumo de *Cannabis sativa*. Para realizar una correlación o una conclusión sobre si el arte influye de alguna manera en el consumo de *Cannabis sativa*, se requiere un análisis de una muestra poblacional mayor, específicamente, con universitarios de varias facultades y, en especial, de artes.

Colegio

En cuanto a si el tipo de colegio público o privado tiene una incidencia en el consumo de *C. sativa*, los resultados mostraron que no hay influencia de estos establecimientos educativos en el consumo de drogas. Estos resultados concuerdan con el «Estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en población escolar 2011» en el que tampoco existen diferencias con relación al consumo en escolares de colegio público respecto a colegios privados (Gobierno Nacional de la República de Colombia, Ministerio de Justicia y del Derecho, Ministerio de Educación Nacional y Ministerio de Salud y Protección Social, 2011).

Edad de inicio de consumo

En este estudio se encontró que la edad de inicio del consumo de marihuana para la población universitaria analizada es similar para ambos sexos: en promedio, 16,8 años (tabla 1-9) (Gráfica 1-6) lo que concuerda con el II Estudio Epidemiológico Andino sobre Consumo de Drogas en la Población Universitaria (Comunidad Andina - Proyecto Pradican - Unión Europea, 2012) en el cual se reporta que el inicio del consumo de marihuana tiene una edad promedio en todos los países de 17 años. Igualmente, el «Estudio de sustancias psicoactivas en Bogotá, D. C., 2009» reporta que la edad de inicio de consumo se encuentra alrededor de los 18 años (Secretaría Distrital de Salud, 2009).

Frecuencia del consumo

En la población objeto de esta investigación fue posible establecer un cierto número de tendencias que podrán ser más precisas con estudios basados en metodologías cuantitativas, ya que no todos los consumidores tienen la misma frecuencia de consumo y una misma cantidad en gramos de lo que consume. Sin embargo, la frecuencia para esta investigación la describimos así: *diario*-Frecuencia alta, *Semanal*-Frecuencia media y *Quincenal* o *mensual*-Frecuencia baja. Para la población universitaria encontramos un mayor número de consumidores de frecuencia alta; esto se podría deber a que el cannabis presenta una mayor y fácil disponibilidad de la droga, un menor precio que otras sustancias, una baja percepción de riesgo y una tolerancia social a su consumo (Bravo de Medina y Echeburúa, 2010); le siguen, en orden, media y baja frecuencia. Algunos indicadores que definen esta forma de consumo son: el sujeto aumenta las situaciones en las que recurre a las drogas; estas las usa tanto individualmente como en grupo; sus efectos son perfectamente conocidos y buscados por el consumidor (Comunidad Andina - Proyecto Pradican - Unión Europea, 2013). Fumar marihuana con mayor frecuencia es menor en los hombres que en las mujeres según el Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia, 2008, lo que concuerda con los resultados de esta investigación donde el porcentaje es mayor en mujeres para el consumo frecuente de marihuana. Para el Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Población Escolar Colombia, 2011, del total de la población que participó, el 22 % concuerda con nuestra investigación, en que el consumo ocasional de marihuana conlleva un riesgo leve, o simplemente no lo tiene —respuesta a nuestra pregunta «Con qué frecuencia consume»—; esto podría significar que el consumidor no sabe qué efectos reales produce el uso de esta sustancia psicoactiva.

Al comparar la frecuencia de consumo frente al sexo y al inicio de consumo, se observó que en ambos sexos la población consumidora se comportó de igual manera; se aclara que el consumo siempre va a estar más elevado en el sexo masculino. Esto concuerda con lo descrito por Quimbayo-Díaz, *et al.* (2013) quienes indican que la población consumidora se comporta de modo similar entre hombres y mujeres.

Años de consumo

El hábito de consumo en años se estableció de acuerdo con las respuestas obtenidas de la población consumidora. Según la duración en años de consumo, esta se determinó así: de 1 a 5 años, de 6 a 10 años y de 11 a 15 años. El mayor número de consumidores se encuentra en el rango de 1 a 5 años de consumo, tanto para hom-

bres como para mujeres, seguido de 6 a 10 y por último de 11 a 15 años de consumo. Esto indica que, año tras año, el consumo de esta sustancia ha tomado fuerza en la juventud, y podría ser esta la razón de que la población muestre tener pocos años de consumo o estar en sus inicios.

Esta pregunta se realizó con el fin de conocer la información de años de consumo para formar los grupos y distribuir las personas seleccionadas para las demás fases del macroproyecto con base en los resultados obtenidos de tiempo, edad de inicio y frecuencia de consumo, para así establecer mejor los efectos cognitivos y estructurales en los sistemas nervioso, circulatorio y respiratorio.

Consumo

El cannabis es la sustancia ilícita de mayor uso en todo el mundo (Sadock, Kaplan y Sadock, 2007). Se destaca que el consumo de cannabis suele realizarse de forma conjunta con otras sustancias, alcohol y tabaco, principalmente, y es justo este patrón de policonsumo el que dificulta que pueda establecerse una asociación clara entre el consumo del cannabis y los efectos encontrados. El consumo de cannabis junto con el de alcohol y tabaco forman parte de los hábitos y estilos de vida de una proporción importante de jóvenes. Esto concuerda con los datos obtenidos en esta investigación, según la cual el policonsumo de estas tres drogas psicoactivas (cannabis, alcohol y tabaco) es mayor frente al uso exclusivo de cannabis. Estos consumos mixtos, la baja percepción de riesgo de ellos y la mayor disponibilidad para conseguir estas sustancias fueron los causantes de que el cannabis se convirtiera en una droga de uso recreativo asociada al tiempo de ocio de los jóvenes que banalizan su consumo. (Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2006).

Normalmente, el inicio del consumo de cannabis viene precedido por el de alcohol y tabaco, pero para algunos jóvenes su inicio es prácticamente simultáneo (Calataf, *et al.*, 2000). El consumir cannabis no es independiente de la utilización de otras drogas; el policonsumo de sustancias psicoactivas es una realidad. «Entre los consumidores actuales de cannabis, un 89 % bebe también alcohol, un 85 % fuma tabaco, un 15,3 % consume cocaína, un 5 % alucinógenos, un 4,8 % éxtasis y un 2,1 % heroína» (PNSD 1998:28, España). Cuanto mayor es la implicación en el consumo de cannabis, mayor es la posibilidad de consumir otras drogas, lo que evidencia la fuerte interconexión que existe entre todas las sustancias. Ello tiene una relación con el significado del consumo global de drogas, que ha ido evolucionando y adaptándose a una nueva demanda social. Para

los más jóvenes, el policonsumo es parte del proceso experimental con que inicia el consumo (Calafat, *et al.*, 2000).

Sustancias Ilícitas psicoactivas consumidas

Las sustancias ilícitas que se consumen, aparte del cannabis, son inhalantes y el LSD. Este es un aspecto que se considera de importancia, ya que con el paso del tiempo se incrementan los índices de policonsumo observados entre los consumidores, especialmente, entre las poblaciones más jóvenes (Bobes y Calafat, 2000).

El consumo de cannabis se asocia con la vida recreativa actual y la normalización de los consumos de las llamadas drogas «recreativas» (Calafat, *et al.*, 1999, citados por Vázquez y Becoña, 2000). Estas no son vistas como un problema que pueda causar complicaciones, sino más bien como una ayuda eficaz para aguantar «la marcha». El policonsumo se hace así un elemento más de «la marcha», es decir, junto al tabaco y el alcohol, están el cannabis, las drogas sintéticas y la cocaína. El uso recreativo de esta sustancia se asocia con frecuencia al uso de otras drogas, especialmente, cuando hay que cambiar los horarios habituales y hay que trasnochar muchas horas, sobre todo cuando la diversión dura hasta la mañana del día siguiente (Vázquez y Becoña, 2000).

El consumo de alcohol, tabaco, anfetaminas, éxtasis y LSD es más frecuente en la medida en que el consumo de cannabis se hace más frecuente, así como también el policonsumo (Calataf, *et al.*, 2000). En esta investigación, los resultados arrojaron que la preferencia de los universitarios por el consumo de cannabis comparado con el consumo de drogas sintéticas, fue menor para el uso de drogas sintéticas, puesto que los consumidores «prefieren» una sustancia natural y no drogas sintéticas las cuales «van a afectar aún más su cuerpo». El consumo de diversas sustancias ilícitas es perjudicial para la salud y a nivel social y familiar, donde combatir con una sola de ellas puede ser relativamente más fácil que con más de una sustancia ilícita, lo que puede indicar y ser una probabilidad de que luchar contra el consumo de cannabis puede ser más fácil si los consumidores no consumen otro tipo de sustancia y si se hace a tiempo, que puede llegar a ser en la edad de los 14 a los 16 años. El consumo se debe combatir desde el colegio para que la sociedad, y especialmente, los niños y jóvenes no caigan en este hábito. Por esto, las entidades gubernamentales deben desarrollar estrategias eficientes de prevención en los colegios, desde la enseñanza de la fisiología de los diversos sistemas, integrados con los efectos que, el consumo de estas sustancias, ocasiona en todos los sistemas, para que los niños puedan tomar una decisión sobre el consumo de estas sustancias, de una manera apropiada, con conocimiento de causas y efectos.

Preguntas de tipo abierto

Con estas preguntas se indagó sobre la cantidad en gramos que consumió la persona encuestada. Pero, debido a la respuesta fue difícil sacar un promedio, ya que la población no especificó la cantidad en gramos que consumía; en su lugar, escribieron la cantidad probable que podían consumir, a lo cual y para las poblaciones que realizaron las pruebas en las diferentes fases del macroproyecto, se les preguntó cuánto consumían, y se obtuvo un promedio de 1,5 gramos para hombres y 0,8 gramos para mujeres.

En cuanto a la pregunta «¿Qué siente cuando consume cannabis?», la mayoría de la población responde que siente una gran tranquilidad, que sus sentidos se aumentan y solo pueden estar atentos a una única cosa; también reportan que, como es una sustancia natural, no tiene ningún daño en sus vidas.

En la pregunta «¿Qué tipo de marihuana usa?», los participantes respondieron una cantidad de variedades de cannabis. Sin embargo, el 79,3 % de la población utiliza la marihuana de tipo Corinto, la misma que se les sugirió a los estudiantes consumidores participantes utilizar en las diferentes fases de este estudio.

En cuanto al tiempo para que ellos sintieran el efecto del consumo del cannabis y cuánto duraba este, respondieron en promedio que 6,3 minutos y 118,7 minutos, respectivamente. Esto indica que el efecto iniciado por el $\Delta 9$ -THC tras ser inhalado, se detecta algunos minutos después de la finalización del consumo y su concentración crece lentamente hasta que alcanza una meseta durante un periodo prolongado de tiempo, que puede superar hasta cinco veces los niveles de $\Delta 9$ -THC. El máximo nivel se alcanza entre los 30 minutos y una hora después de haberlo fumado (González, Sagredo, Gómez y Ramos, 2002).

Conclusiones

Las conclusiones son, en estricto sentido, válidas para el grupo que participó en el estudio. Por consiguiente, todas las generalizaciones son meras aproximaciones o fuentes de hipótesis, por lo que se requiere una mayor muestra poblacional para este estudio.

La caracterización sociodemográfica de esta investigación indicó que existe una mayor prevalencia respecto al consumo de marihuana, en hombres que en mujeres. La edad de inicio de consumo en promedio fue de 16,8 % para los dos sexos.

Adicionalmente, se observó que factores como el estrato y el colegio no tienen incidencia sobre el consumo, a diferencia de la presencia de consumidores en el

grupo familiar y la inclinación por el arte, que se manifiestan en mayor proporción en los consumidores respecto a los no consumidores.

La frecuencia y cantidad de consumo cambian cuando se considera el tiempo, ya que los consumidores no solamente utilizan sustancias diferentes, sino que tanto hombres como mujeres combinan la marihuana con sustancias legales como el alcohol y el cigarrillo; en cuanto a las drogas ilícitas como LSD, inhalantes entre otras, también son consumidas pero en menor proporción; este policonsumo puede estar relacionado al consumo de cannabis más frecuente.

Los participantes consideran que la marihuana resulta «beneficiosa»; esto, apoyados en creencias erróneas como que, por ser natural, es inofensiva, no produce adicción ni daño alguno.

Se pudieron establecer diferencias con relación al factor sexo asociado con la frecuencia y el tiempo de consumo. Las mujeres presentan mayor frecuencia de consumo respecto a los hombres, mientras que los hombres presentaron mayor tiempo de consumo que las mujeres.

Los resultados obtenidos son una prueba piloto que coincide con otros estudios realizados en Colombia y en otras partes del mundo.

Recomendaciones

Es importante realizar un estudio con una mayor muestra poblacional de universitarios, tanto hombres como mujeres, con igual número de muestras en universidades privadas y públicas, para que los análisis sean más concluyentes.

En próximas investigaciones, deben tenerse en cuenta la frecuencia y el tiempo de consumo de otras drogas o sustancias psicoactivas, legales o ilegales, además de la marihuana, y que puedan ser utilizadas en estudios a nivel fisiológico y psicológico.

Se deben llevar a cabo investigaciones, con fines de prevención de consumo, no solo de *Cannabis sativa* sino de otras sustancias psicoactivas en los colegios privados y públicos, a través tanto de charlas informativas como con los estudios reales a nivel psicológico y funcional proyectados hacia el futuro de la población estudiantil.

Referencias

- Barret, K.; Barman, S.; Boitano, S. y Brooks, H. (2012). *Ganong Fisiología Médica*. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. de C. V.
- Bobes, J. y Calafat, A. (2000). De la neurobiología a la psicopsicología del uso-abuso del cannabis. *Adicciones*, 12(Supl. 2), 7-17.

- Bravo de Medina, R. y Echeburúa, E. (2010). Características psicopatológicas y dimensiones de personalidad en pacientes adultos jóvenes dependientes del cannabis en tratamiento: un estudio comparativo. *Adicciones*, 22(3), 245-252.
- Calafat, A.; Juan, M.; Becoña, E.; Fernández, C. *et al.* (2000). Estrategias y organización de la cultura pro-cannabis, *Adicciones*, 12(Supl. 2), 231- 272.
- Calafat, A.; Fernández, C.; Becoña, E.; Gil, E. *et al.* (2000). Consumo y consumidores de cannabis en la vida recreativa. *Adicciones*, 12(Supl. nro. 2), 197-230.
- Camacho, I. (2005). Factores psicosociales relacionados con el consumo de sustancias psicoactivas en estudiantes de secundaria. *Cuadernos Hispanoamericanos de Psicología*, 5(1), 41-56.
- Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. (2006). *Informe sobre Cannabis*. España.
- Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas, (CICAD/OEA/SIDUC), la Junta Nacional de Drogas (JND) y la Secretaría Nacional de Drogas (SND). (2002). *Drogas. Consumo en Estudiantes de la Enseñanza Media*. Montevideo (Uruguay).
- Comunidad Andina, Proyecto Pradican, Unión Europea. (2012). II Estudio Epidemiológico Andino sobre Consumo de Drogas en la Población Universitaria. Informe Colombia.
- Comunidad Andina, Proyecto Pradican, Unión Europea. (2012). II Estudio Epidemiológico Andino sobre Consumo de Drogas en la Población Universitaria. Informe Regional.
- Corporación Nuevos Rumbos. (2007). *Transiciones en el consumo de drogas en Colombia*.
- Delgado, D.; Pérez, A. y Scoppetta, O. (2001). Consumo de drogas en Colombia: un análisis sofisticado de datos simples. *Adicciones*, 13(1), 81-88.
- García, F. (2002). *Recomendaciones metodológicas para el diseño de cuestionario*. Limusa, S. A. de C. V.
- Gobierno Nacional de la República de Colombia. Ministerio de Justicia y del Derecho, Ministerio de Educación Nacional, y Ministerio de Salud y Protección Social. (2011). *Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Población Escolar, 2011*. Bogotá.
- González, S.; Sagredo, O.; Gómez, M. y Ramos, J. A. (2002). Química y metabolismo de los cannabinoides. En: *Guía Básica sobre los Cannabinoides* (pp. 13-17). Madrid: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides.

- Mosquera, J.; Artamónova, I. y Mosquera, V. (2011). Consumo de sustancias psicoactivas en la Universidad Tecnológica de Pereira (Colombia). *Investigaciones Andina*, 13(22), 194-209.
- Organización Mundial de la Salud Ginebra. (2004). Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas.
- Páez, A.; Solano, S.; Durán, M.; Mancilla, D. *et al.* (2012). Prevalencia del Consumo de Sustancias Psicoactivas en Estudiantes Universitarios de la Salud y Ciencias Sociales. *Cuidarte*. Revista de Investigación Programa de Enfermería, UDES, 3(1), 334-341.
- Peñaloza, I.; Pérez, B.; Rincón, G. y Manrique, F. (2010). Consumo de Sustancias Psicoactivas y Factores Determinantes en Poblacion Universitaria de Tunja 2010. *Salud Historia y Sanidad*, 5(2), 1-15.
- Quimbayo-Diaz, J. y Olivella-Fernández, M. C. (2013). Consumo de Marihuana en estudiantes de una Universidad Colombiana. *Journal of Public Health*. Revista de Salud Pública, 15(1), 32-43.
- Sadocks, B., Kaplan, H. (2007). Substance-Related Disorders: Introduction and Overview. En B. Sadocks, H. Kaplan, y V. Sadocks, *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*, 381-464. Philadelphia: 10 Illustrated.
- Sáenz, E. (25 de marzo de 2010). 'Prehistoria' de la marihuana en Colombia. En: *Agencia de Noticias UN*. Universidad Nacional de Colombia. Recuperado el 3 de abril de 2012, de <<http://historico.unperiodico.unal.edu.co/ediciones/110/05.html>>.
- Salazar, I., Varela, M., Cáceres de Rodríguez, D. y Tovar, J. (2006). El Consumo de Alcohol y Tabaco en Jóvenes Colombianos: Factores Psicosociales de Riesgo y Protección. *Psicología Conductual*, 14(1), 77-101.
- Scoppetta, O. (2010). *Consumo de drogas en Colombia: características y tendencias*. Ministerio del Interior y Justicia – Dirección Nacional de Estupeficientes – Observatorio de Drogas de Colombia. Bogotá, D. C.: Editora Guadalupe, S. A.
- Secretaría Distrital de Salud. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC). (2009). *Estudio de consumo de sustancias psicoactivas en Bogotá, D. C.* Bogotá: Editorial Scripto Ltda.
- Vázquez, F. y Becoña, E. (2000). Factores de riesgo y escalada cannabinoide. *Adicciones*, 12(Supl. 2), 175-184.

Efectos del consumo de *Cannabis sativa* en la capacidad cognitiva de consumidores universitarios habituales

MAYRA SANDOVAL^{*}

DIEGO LEÓN^{**}

CARMEN HELENA MORENO^{***}

En este capítulo se presentan los resultados del estudio acerca de los efectos del consumo prolongado de *Cannabis sativa* sobre diferentes funciones cognitivas en jóvenes universitarios de Bogotá, D. C. A continuación se exponen las funciones cognitivas que serán tenidas en cuenta en este estudio.

Marco de referencia

Memoria

La memoria humana implica algunas estrategias realizadas por el sistema nervioso, que permiten organizar, clasificar, codificar (engrafía), almacenar y recuperar información (ecforia) que se puede recordar y expresar por medio del lenguaje. Esta información puede estar disponible de manera consciente. Los recuerdos son experiencias emocionales que han sido guardados en la memoria y han sido producto de estímulos fuertes, buenos o malos, que han ocurrido durante la vida el individuo.

^{*} Licenciada en Biología de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Grupo de Investigación en Neurociencias (Ginud).

^{**} Profesor y líder del área de Neurociencias Básicas y Aplicadas del Departamento de Psicología del Politécnico Granacolombiano.

^{***} Profesora Asociada de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Grupo de Investigación en Neurociencias (Ginud).

Carrillo-Mora (2010) reporta que los estudios iniciales sobre la memoria fueron realizados por filósofos y psicólogos, con poca participación de los biólogos. Aunque los estudios sobre la memoria se empezaron a reportar desde el siglo XVIII y XIX, en escritos psicológicos en los que se menciona la memoria de los hábitos o habilidades mecánicas por Squire (2004, citado por Carrillo-Mora, 2010), fue hacia 1960 que surgió la psicología cognitiva o neurociencia cognitiva que trataba de explicar los procesos de memoria basados en la conducta. Posteriormente, se realizaron estudios a nivel celular y molecular responsables de los procesos de memoria y de conducta de los individuos. Hacia 1970 se desarrollaron técnicas para el registro de la actividad eléctrica de las neuronas en animales vivos; luego se desarrollaron otros estudios que correlacionaron la actividad eléctrica y los procesos cognitivos como la percepción, atención y toma de decisiones, los cuales se relacionaron con técnicas como resonancia magnética estructural, resonancia magnética funcional y tomografía por emisión de positrones, con los que se complementaron los procesos cognitivos con estudios anatómicos en pacientes sanos y enfermos.

Los procesos de almacenamiento de memoria y su posterior recuerdo dependen de tres procesos: aprendizaje, memoria y olvido (Sarubbo, 2009). El aprendizaje consiste en adquirir nueva información, lo que implica cambios a nivel molecular durante la sinapsis traducidos en la liberación de neurotransmisores. La memoria consiste en almacenar y recuperar la información, mientras que el olvido es el proceso por el cual no se recuerda la información recibida; sin embargo, el olvido de experiencias que no son significativas para el individuo es importante para adquirir nueva información. (Sarubbo, 2009).

Los psicólogos utilizan varias clasificaciones de la memoria que pueden ser imprecisas y no necesariamente excluyentes, pero de acuerdo con los procesos de memoria pueden hacerse desde diferentes puntos de vista de la siguiente manera: memoria declarativa y no declarativa; memoria consciente e inconsciente; memoria a corto y largo plazo; memoria implícita y explícita; memoria retrospectiva y prospectiva; recuerdo voluntario e involuntario; memoria a corto plazo (memoria de trabajo), y memoria explícita a largo plazo, la que a su vez se divide en semántica, episódica (Carrillo-Mora, 2010).

Teniendo en cuenta el tiempo durante el cual permanece o se recuerda la información, la memoria se clasifica en tres clases: memoria inmediata, memoria de trabajo y memoria a largo plazo. La memoria inmediata define la capacidad habitual para mantener en la mente experiencias por poco tiempo (fracciones de segundo), puede ser visual, verbal, táctil o auditiva; es decir, sensitiva. Esta memoria

implica cambios eléctricos en las membranas neuronales, pero no se liberan neurotransmisores, o sea, se realizan solamente sinapsis eléctricas.

La memoria de trabajo permite mantener en la mente información por segundos o minutos después de que ha pasado el suceso o que se ha recibido la información, para realizar acciones que impliquen secuencias. Algunos autores la incluyen dentro de la memoria a corto plazo, puesto que este tipo de memoria mantiene la información de manera temporal e interviene en importantes procesos cognitivos como la comprensión del lenguaje, la lectura, el razonamiento y otras (Tirapu-Ustárroz y Muñoz-Céspedes, 2005). Este tipo de memoria es fundamental para la función cognitiva y está relacionada con el funcionamiento de la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza prefrontal ventral. Si se alteran estas áreas, puede ocasionar deterioro del procesamiento de la información (Sarubbo, 2010).

Por otro lado, estudios de imagenología en usuarios crónicos de cannabis, realizados durante el desempeño de una prueba en la que se evalúa memoria de trabajo bajo el efecto de esta sustancia, establecieron que los consumidores de cannabis reclutan más regiones cerebrales para lograr la realización de las pruebas en comparación con los sujetos control (no consumidores); este hecho implica que los consumidores crónicos requieren un mayor esfuerzo para compensar el deterioro ocasionado por el consumo de dicha sustancia psicoactiva.

Las sustancias adictivas como la marihuana pueden modificar los mecanismos moleculares y celulares involucrados en la memoria y aprendizaje. Los receptores cannabinoides como el CB1, activados por el consumo de marihuana, estimulan la liberación de dopamina en la corteza prefrontal medial, lo que podría estar relacionado con el deterioro de la memoria de trabajo, puesto que si se estimulan los receptores dopaminérgicos D1 en la corteza prefrontal, se produce alteración de este tipo de memoria, como ocurre con los pacientes con esquizofrenia (Sarubbo, 2010).

La memoria a largo plazo implica retener información durante más tiempo, que pueden ser días, semanas, años o durante toda la vida. En el almacenamiento de la memoria a largo plazo intervienen varias áreas de la corteza cerebral, como el área de Wernicke que integra los significados de las palabras, la corteza temporal encargada del recuerdo de objetos y rostros. Este proceso implica un almacenamiento prolongado y requiere una sinapsis en la que se necesite síntesis de proteínas y se liberen neurotransmisores (Sarubbo, 2010; Purves *et al.*, 2007). Dentro de la memoria a largo plazo existen dos categorías: memoria declarativa o explícita y no declarativa o procedimental.

La memoria declarativa puede ser *episódica* (referente a la memoria encargada de retener eventos que ocurrieron en un lugar y tiempo específico) o *semántica* (genérica o de hechos particulares que no involucra ubicación temporo-espacial, por ejemplo cifras, nombres de objetos y fechas), la cual consiste en almacenar y recuperar información que está disponible para la conciencia y puede ser expresada por el lenguaje. Esta memoria se encarga de asociar múltiple información fragmentada, por ejemplo episodios ocurridos durante el día, las palabras y su significado. Los estudios de neuroimagen funcional han demostrado que la información sobre las características de objetos específicos, necesaria para la generación de conceptos, se almacena en las mismas neuronas que se activan durante la percepción de estos mismos estímulos (Martín *et al.*, 1995, citados en Carrillo-Mora, 2010). Estos mismos estudios de neuroimagen funcional han mostrado que el lóbulo temporal está relacionado con el aprendizaje de nuevas experiencias, integración de los significados de las palabras y el recuerdo de objetos y rostros (Purves *et al.*, 2007).

La información almacenada en la memoria declarativa se obtiene por activación de varias áreas de la corteza cerebral, que sintetizan la información visual y auditiva (área de Wernicke); de allí se envían proyecciones hacia el hipocampo y la región hipocampal, donde se le agregan datos adicionales por medio de asociaciones, y se envía nuevamente a la corteza asociativa donde se almacena como memoria a largo plazo.

La memoria no declarativa o inconsciente incluye las habilidades motoras, las asociaciones (por ejemplo, habilidades para armar rompecabezas) y se va construyendo a través de la repetición de eventos o por entrenamiento de capacidades, ya sea reflejas, motoras o perceptivas (Sarubbo, 2010). La información de la memoria no declarativa se almacena en el cerebelo, ganglios basales, corteza premotora que son áreas relacionadas con el funcionamiento motor del individuo. Un daño en estos órganos interfiere con la capacidad de aprender nuevas habilidades motoras.

Funciones ejecutivas

Durante muchos años se ha postulado que los lóbulos frontales se hallan implicados en la secuenciación de los sucesos motores requeridos para ejecutar eficazmente una acción. Sin embargo, en las dos últimas décadas se ha ido progresando en la búsqueda del trabajo de los lóbulos frontales y cómo su función se extiende hacia el control de los procesos cognitivos. Así que, de modo científico, se demuestra que esta región cerebral, como estructura, se halla implicada en la ejecución de operaciones cognitivas específicas, tales como memorización, metacognición, aprendizaje y razonamiento. De esta relación se infiere que los lóbulos frontales se encargan de una

función ejecutiva o supervisora de la conducta. Sin embargo, esta definición resulta vaga e imprecisa, ya que no logra anclar los procesos mentales en el funcionamiento cerebral, al no precisar cómo las funciones ejecutivas operan sobre contenidos cognitivos (Tirapu-Ustárroz, Muñoz-Céspedes y Pelegrín-Valero, 2002).

En este sentido, las funciones ejecutivas no se pueden considerar bien definidas, pero se refieren a los procesos cognitivos implicados en el control consciente de las conductas y los pensamientos. Algunos elementos integrados en estos procesos son la memoria de trabajo como capacidad para mantener la información en línea, la orientación y adecuación de los recursos atencionales, la inhibición de respuestas inapropiadas en determinadas circunstancias y la monitorización de la conducta en referencia a estados motivacionales y emocionales del organismo. De esta forma, las funciones pueden agruparse en torno a una serie de componentes, como: las capacidades implicadas en la formulación de metas, las facultades empleadas en la planificación de los procesos, las aptitudes para llevar a cabo esas actividades de una forma eficaz, y las estrategias para lograr los objetivos (Tirapu-Ustárroz, Muñoz-Céspedes y Pelegrín-Valero, 2002).

Las funciones ejecutivas son el resultado de un sistema supramodal de procesamiento múltiple, en el cual se reconoce implícitamente la relación recíproca con otras funciones cerebrales en una doble dirección. Así, por un lado, las funciones ejecutivas afectarán a otros procesos cognitivos (procesamiento *top-down*) pero, también, otros procesos cognitivos influirán en un adecuado funcionamiento ejecutivo (procesamiento *bottom-up*) (Tirapu-Ustárroz y Muñoz-Céspedes, 2005).

Para la evaluación de las funciones ejecutivas se han planteado varias pruebas de 'lápiz y papel', como el test de Stroop, el test de clasificación de cartas de Wisconsin (wcst), la torre de Hanoi o el *Trail Making Test*. No obstante, hemos de reconocer que la realización de estos tests se lleva a cabo de una forma un tanto asistemática, producto de la falta de un patrón previo de partida sobre los procesos cognitivos implicados en el funcionamiento ejecutivo. Sin embargo, se han realizado varias pruebas con neuroimagen donde demuestran que estas pruebas están asociadas estrechamente con el funcionamiento de la corteza prefrontal (Tirapu-Ustárroz y Muñoz-Céspedes, 2005).

Efectos del consumo prolongado de marihuana sobre los procesos cognitivos

La marihuana es una de las drogas de mayor consumo en el mundo, y desde hace varias décadas se han venido estudiando los efectos causados sobre el funcionamiento

cognitivo, por el consumo crónico de esta sustancia. Actualmente, se sabe que el consumo prolongado de la droga conlleva a un detrimento en diferentes funciones cognitivas, en especial, se han encontrado alteraciones en memoria de trabajo, memoria verbal, fluidez verbal, toma de decisiones, tiempos de reacción y coordinación motora. Estudios de neuroimagen han reportado que estas alteraciones cognitivas están relacionadas con una reducción en el volumen del hipocampo y una disfunción en el metabolismo de la corteza prefrontal medial y lateral (Messinis, *et al.*, 2006; Verdejo-García, 2011). Sin embargo, estos resultados pueden variar de acuerdo con algunas variables relacionadas con el consumo. Por ejemplo, si el consumo se inicia en la adolescencia el efecto nocivo de la droga se acentúa; al igual, existe un efecto relacionado con la actividad intelectual, nivel educativo, sexo y tiempo de abstinencia en el momento de la valoración neuropsicológica (Meier, *et al.*, 2012)

Efectos del consumo de marihuana sobre la memoria

Respecto a los efectos directos del consumo de marihuana, a través del tiempo, sobre la memoria, los hallazgos apuntan a la confluencia de diferentes factores, más que a una relación directa entre el consumo y el desempeño en las pruebas de memoria. De acuerdo con diferentes estudios, el tipo de memoria que en mayor medida se ve afectada es la de trabajo, con una incidencia menor en la memoria a largo plazo declarativa y no declarativa (Solowij N, *et al.*, 2011).

Schoeler y Bhattacharyya (2013) plantean que estos déficits se incrementan en la medida en que el consumo se inicia en edades tempranas y persisten, incluso, después del tiempo de abstinencia, ya que es muy difícil recuperarse de ellos.

Efectos del consumo de marihuana sobre las funciones ejecutivas

Los estudios sobre los efectos del uso prolongado de marihuana sobre las funciones ejecutivas no han arrojado resultados concluyentes. En un estudio de caso publicado por Crean y colaboradores (2011) se encontró que una persona con un historial de trece años de abuso de drogas tuvo un detrimento en la toma de decisiones, la fluidez verbal y la inhibición conductual y atencional después de cuatro semanas de haber dejado el consumo; este detrimento continuó agudizándose hasta después de un año de abstinencia. Verdejo (2006) reportan que después de tres semanas de consumo son claras las alteraciones en la toma de decisiones, la formación de conceptos, la planeación y la secuenciación. Dada esta falta de claridad es pertinente indagar si existen diferencias en el funcionamiento cognitivo, en especial, en

la memoria y en las funciones ejecutivas entre personas consumidoras crónicas de cannabis y aquellas que no han probado esta sustancia psicoactiva.

La evaluación neuropsicológica

Las baterías neuropsicológicas están compuestas por diferentes pruebas que evalúan las funciones cognitivas con el fin de crear un perfil cognitivo que puede ser útil a la hora de interpretar los efectos de alguna lesión cerebral. El uso de baterías permite economizar tiempo al evaluador y da la posibilidad de comparar los resultados con datos normativos sobre el funcionamiento cognitivo en poblaciones con o sin patologías cerebrales (Beltrán y Solís, 2012).

La evaluación neuropsicológica se basa en la disciplina científica de la neuropsicología clínica, y allí se pueden distinguir dos corrientes en la técnica de evaluación: la cuantitativa y la cualitativa. Los tests y baterías neuropsicológicas que emplean el modelo cuantitativo o psicométrico, se centran en los resultados, utilizando variables claramente especificadas y susceptibles de cuantificación (Romero, 2011). El modelo cualitativo se fundamenta en la valoración de las técnicas que determinan la actividad mental y se basa en la forma en que sujetos con lesión cerebral resuelven tareas (Romero, 2011). Con respecto al estudio de los efectos del uso y abuso de las drogas, de acuerdo con Brofman y Delgado (2011) «la evaluación neuropsicológica está dirigida a examinar el funcionamiento de una serie de procesos cognitivos y emocionales, que pueden verse afectados como consecuencia del consumo prolongado de drogas».

Evaluaciones psicométricas

Las pruebas psicométricas son una serie de tareas que conforman una batería que evalúa daños a nivel de lóbulo frontal. Damasio y Anderson (1993) postulan que los lóbulos frontales participan en tareas en las que se requiere adaptación a nuevas condiciones y conducta dirigida a metas; estos procesos son considerados como un tipo de inteligencia adaptativa. Los pacientes con daño frontal se pueden desempeñar en las pruebas psicométricas de inteligencia de manera adecuada ya que solo se evalúan conocimientos o habilidades ya consolidadas, mientras que el desempeño de los pacientes en tareas específicas son de importancia clínica para la neuropsicología. Las pruebas psicométricas convencionales dejan de lado algunos procesos personales e importantes como la intuición, el juicio, la educación y las reglas sociales que pueden estar involucrados en el papel que tiene la memoria de trabajo en el mantenimiento de la información; estos procesos no son evaluados por las pruebas psicométricas convencionales (Flores, 2006).

Se han desarrollado pruebas para evaluación del daño frontal, tales como la clasificación de cartas Wisconsin que explora la habilidad para conceptualizar categorías abstractas y cambiar series cognitivas de acuerdo con las contingencias cambiantes. Actualmente se ofrece una versión de 64 cartas que han logrado tener una mayor sensibilidad y validez para evaluar pacientes con daño frontal (Love, *et al.*, 2003, citado por Flores, 2006). Pacientes con dificultades en el desempeño de estas pruebas presentan lesiones dorsolaterales izquierdas. Estos análisis se han complementado con estudios de neuroimagen y han mostrado mayor activación de la corteza prefrontal dorso lateral izquierda (Cpfdl) durante el cambio de categorías de clasificación (Flores, 2006; Nagahama *et al.*, 1996).

En la prueba de Wisconsin, la Torre de Hanoi es utilizada para evaluar la capacidad de planeación en un individuo. Esta prueba es muy sensible para evaluar daño frontal ya que una de sus funciones es la selección y secuenciación de acciones para la conducta futura (Fuster, 2002, citado en Flores, 2006). Esta prueba está relacionada con la mayor actividad en la Cpfdl izquierda, y, con análisis de imagen, se ha observado mayor flujo sanguíneo en la corteza prefrontal (CPF) izquierda tanto como en el dorso lateral (DL) y prefrontal superior y ha sido el área prefrontal (PF) rostral la encargada de la selección de frecuencias y de la evaluación de la corteza dorso lateral (CDL) en el mantenimiento de la memoria de trabajo al permitir el manejo de las metas inmediatas en relación con la meta final. Los procesos de planeación requieren una mayor activación de la corteza rostral frontal, y los procesos de atención selectiva requieren de una mayor activación de las porciones anteriores del cíngulo (Baker *et al.*, 1996; Morris *et al.*, 1993, citados por Flores, 2006). La prueba Stroop mide la capacidad de inhibición de respuestas impulsivas o incorrectas, así como la protección contra interferencias tanto internas como externas importantes en la evaluación de daño frontal.

Metodología

Población

Se contó con la participación de 80 estudiantes, 40 consumidores (hombres y mujeres) y 40 no consumidores (hombres y mujeres). Las características de la población se presentan en la tabla 2-1. Los sujetos se dividieron en grupos por sexo, y en el caso del grupo de consumidores se clasificaron según su frecuencia de consumo y años de consumo.

Tabla 2-1. Características de la población Fase I

	No consumidores (N=40)	Consumidores (N=40)		
Sexo				
Hombres N	20	20		
Mujeres N	20	20		
Edad (años)				
Hombres $\bar{X} \pm SD$	22,25 \pm 2,245	25,50 \pm 3,441		
Mujeres $\bar{X} \pm SD$	22,10 \pm 2,573	22,10 \pm 2,573		
Característica: hábitos y consumo				
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Años de consumo				
1-5 años N (%)	-	-	7 (35 %)	11 (55 %)
6-10 años N (%)	-	-	5 (25 %)	7 (35 %)
11-15 años N (%)	-	-	8 (35 %)	2 (10 %)
Frecuencia de consumo				
Alta frecuencia (diario) N (%)	-	-	12(60 %)	8 (40 %)
Media frecuencia (semanal) N (%)	-	-	7 (35 %)	6 (30 %)
Baja frecuencia (mensual) N (%)	-	-	1 (5 %)	6 (30 %)

Tabla 2-1. Muestra las características de la población seleccionada para los tests neuropsicológicos, e indica el número de individuos por grupo poblacional, el porcentaje (%) que representan, diferenciado por sexo. Se indica la media (\bar{X}) y la desviación estándar (SD) de la edad. Adicionalmente, se mencionan el número de personas y el porcentaje, para las características y hábitos de consumo en años y frecuencia separando en hombres y mujeres.

Instrumentos

Para la realización de este proyecto se usaron: la batería neuropsicológica breve en español (Neuropsi) y la batería neuropsicológica para la evaluación de las funciones frontales y ejecutivas (Banfe).

Batería neuropsicológica breve en español Neuropsi

Este conjunto de pruebas evalúan dominios cognitivos como: orientación, atención y concentración, lenguaje, memoria y funciones ejecutivas, además de lectura, escritura y cálculo. De tal forma, que la valoración de la memoria comprende el recuerdo inmediato y demorado de información de tipo verbal y visual no verbal. La evocación se evalúa a través del recuerdo libre y por dos tipos de claves: agrupación semántica y reconocimiento. La evaluación del lenguaje establece la denominación,

repetición, comprensión y fluidez. La evaluación de la atención comprende el estado de alerta, la capacidad de retención, la concentración y la atención selectiva. Las funciones ejecutivas incluyen la solución de problemas y las tareas de programación motora (Ardila y Ostrosky, 2012).

Batería neuropsicológica para la evaluación de funciones frontales y ejecutivas (Banfe)

Este es un instrumento que integra confiabilidad y validez para la evaluación de procesos cognitivos como funciones ejecutivas, que dependen principalmente de la corteza prefrontal (CPF). La batería evalúa cuatro aspectos principales: la división de procesos y sistemas dentro de la CPF, la correlación anátomo-funcional, el enfoque neuropsicológico clínico (validez y confiabilidad clínico-neuropsicológica) y el soporte de estudios experimentales de neuroimagen funcional (Flores, Ostrosky y Lozano, 2012). Las pruebas contenidas en la batería fueron seleccionadas y divididas principalmente con base en el criterio anatómico-funcional, de tal forma, que estas evalúan funciones complejas que dependen de la corteza órbita-frontal (COF), la corteza prefrontal: medial (CPFM), dorsolateral (CPF DL) y de la anterior (CPFA) (Flores, Ostrosky y Lozano, 2012). Esta batería está integrada por quince pruebas que evalúan diversas funciones tales como: planeación, flexibilidad mental, control inhibitorio, memoria de trabajo, procesamiento riesgo-beneficio, abstracción y metacognición (Ardila y Ostrosky, 2012).

Procedimiento

Se aplicaron dos baterías neuropsicológicas: Banfe y Neuropsi, bajo el protocolo establecido en cada una de las pruebas. Estas se desarrollaron dentro y fuera de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas en un lugar tranquilo y silencioso, donde el participante estuviera cómodo.

Aplicación del Banfe

Para la aplicación de la batería neuropsicológica (Banfe) se tomaron dos grupos.

Grupo 1: con 40 consumidores habituales de marihuana (hombres y mujeres) y un periodo de abstinencia de 24 horas. A este mismo grupo se le aplicó idéntico test bajo el efecto del consumo en días diferentes.

Grupo 2: con 40 estudiantes no consumidores (hombres y mujeres) y 40 consumidores (hombres y mujeres) sin consumo de marihuana por 24 horas.

Esta batería cuenta con quince pruebas de las cuales se seleccionaron cuatro para esta investigación que son: juego de cartas, laberintos, Stroop A y señalamiento autodirigido. Estas cuatro pruebas fueron escogidas puesto que el consumo prolongado de marihuana conlleva alteraciones en diferentes procesos de aprendizaje: memoria episódica, flexibilidad cognitiva, en especial, se han encontrado alteraciones en memoria de trabajo, memoria verbal, fluidez verbal, toma de decisiones, tiempos de reacción y coordinación motora (Messinis, *et al.*, 2006; Coullaut-Valera, *et al.*, 2011, Almeida, *et al.*, 2008).

Como características de las pruebas, se muestran a continuación las siguientes:

Prueba de laberinto

Tiene una duración de cuatro minutos; evalúa control motriz, planeación visoespacial y capacidad para seguir instrucciones. Consta de cinco laberintos los cuales van incrementando su dificultad. Entre las instrucciones, se les solicita no levantar la mano, no tocar o atravesar las líneas donde inicia y donde finaliza el laberinto. Para la calificación se tiene en cuenta el número de veces que atraviesa una línea, el número de veces que no encuentra salida y el tiempo en segundos de estos; para el respectivo análisis se tuvo en cuenta el promedio del total de laberintos.

Efecto Stroop forma A

Esta prueba consta de una lámina que contiene catorce columnas con palabras impresas en diferentes colores (rojo, rosa, verde, azul, negro y café); tiene una duración de cinco minutos y evalúa la capacidad para inhibir una respuesta altamente automatizada. El sujeto debe leer en voz alta cada palabra, columna por columna; cuando vea una palabra subrayada tiene que mencionar el color de la palabra; en la calificación se tienen en cuenta dos errores: el primero es de tipo Stroop, cuando la persona dice la palabra subrayada en lugar del color, y, el error no Stroop, cuando la persona lee la palabra no subrayada incorrectamente; se toma el tiempo en segundos y los aciertos son las palabras leídas correctamente. La puntuación máxima posible es de 84 palabras.

Juego de cartas

Tiene como objetivo evaluar la capacidad para determinar relaciones riesgo-beneficio y obtener la mayor ganancia; se acumulan puntos al seleccionar cartas de puntuación baja pero de recompensa inmediata y castigos bajos, o se logran puntajes bajos e incluso negativos, al elegir cartas de riesgo o de puntuación alta con recompensas inmediatas pero con castigos altos. Consta de 54 ensayos, divididos

en 5 bloques, los cuales permiten obtener un puntaje total, así como puntajes intermitentes para analizar el desempeño del participante. Cada bloque cuenta con 18 cartas cuyos valores van de 1 a 5 puntos, respectivamente, y contiene los bloques de castigo que corresponden a cada grupo; los castigos van de acuerdo con la carta de punto, ejemplo, 1, -2; 2, -3; 3, -5; 4, -8; y, 5, -12 que deben ser elegidas por el sujeto libremente. Estos bloques se colocan en fila enfrente del participante y detrás de las cartas de punto o beneficio se colocan las cartas de castigo correspondientes. Los castigos que cada grupo de cartas otorga no son visibles para el participante. La calificación depende del número de cartas y del número de castigos que el participante haya elegido; con esto se saca el porcentaje de riesgo y la puntuación total.

Señalamiento autodirigido

Evalúa la capacidad de memoria de trabajo visoespacial en una tarea autodirigida. Esta prueba contiene una lámina con 25 figuras en blanco y negro de forma simétrica; se le dan las instrucciones al participante, con una duración de 5 minutos para completar la tarea; adicionalmente, se le explica cómo señalar las imágenes, estas se deben señalar de forma salteada, no puede señalar la imagen de forma seguida ni decirla en voz alta; se le solicita, en lo posible, no repetir imágenes ni que haga omisión. La calificación depende del tiempo en segundos y aciertos que tenga, descontando las perseveraciones o repeticiones.

Aplicación del Neuropsi

La batería neuropsicológica breve en español (Neuropsi) cuenta con diferentes dominios y pruebas de las cuales se seleccionaron cuatro para esta investigación: el primero es detección visual y el segundo, proceso de memoria de evocación, que tiene tres pruebas: espontánea, por clave y por reconocimiento.

Para la aplicación del Neuropsi se contó con la participación de 80 individuos, divididos en dos grupos:

Grupo 1: son 20 consumidores habituales, con un periodo de abstinencia de 24 horas y otros 20 sujetos diferentes bajo el consumo de *Cannabis sativa* (hombres y mujeres).

Grupo 2: son 20 estudiantes no consumidores (hombres y mujeres) y 20 consumidores (hombres y mujeres) en abstinencia de consumo de *Cannabis sativa* por 24 horas.

Las características de estas pruebas son las siguientes:

Detección visual

Mide atención y concentración. Consta de una lámina con figuras geométricas similares; con ella, se solicita al sujeto señalar una imagen que se le presenta por treinta segundos; la calificación depende de los aciertos y errores cometidos, con puntuación máxima de 16.

Evocación en memoria verbal

Se divide en tres: *i*) espontánea, *ii*) por clave, y *iii*) por reconocimiento. Cada una depende de tareas anteriores y el sujeto debe recordar las palabras dichas en cada prueba anterior. Esta memoria puede evocarse de dos maneras: en recuerdo libre o a través de claves.

Muestra poblacional caracterización

Esta investigación se realizó en Bogotá, D. C., en el año 2013, con estudiantes de diferentes universidades públicas y privadas de la ciudad. La población tiene edades entre los 18 y los 30 años, con una media para los no consumidores hombres de 22,25 y consumidores de 25,5 y, para las mujeres, una media de edad para el grupo control y el consumidor de 22,1.

El estrato de esta población se encuentra en una media de 2,56 y está repartida con los siguientes porcentajes: estrato 2 (57,5 %), 3 (35 %) y 4 (7,5 %) para los consumidores; y, para los no consumidores, grupo control: 2 (47,5 %), 3 (42,5 %) y 4 (10 %). Los porcentajes no son iguales para los dos grupos, pero poseen características similares. Bogotá, como ciudad capital, a nivel de estratificación se divide en seis niveles que se identifican así: el estrato 1: bajo-bajo; el 2: bajo; el 3: medio-bajo; el 4: medio; el 5: medio-alto; y, el 6: alto. Esta clasificación se debe al lugar, es decir, a su ubicación dentro de la ciudad, y a cómo está construido el predio donde se vive, ordenación determinada, también, por la ubicación social de diversos sectores de la ciudad. La ocupación del espacio físico de la ciudad está marcada por la ubicación del barrio a una localidad. (Uribe-Mallarino, 2008).

Las carreras universitarias a las que pertenecen ambos grupos, consumidores y no consumidores, son: ciencias de la educación, en mayor proporción, matemáticas, comunicación, ciencias de la salud y humanidades. La muestra poblacional fue escogida al azar. Para esta investigación se requirieron individuos que estuvieran cursando la universidad y, como mínimo, con trece años de escolaridad y que cumplieran con los criterios de inclusión.

Criterios de validez

Uno de los rasgos de esta investigación es el que cuenta con dos grupos para realizar la comparación entre dos poblaciones, un grupo control y un grupo de consumidores habituales de marihuana. En cada grupo existe la misma proporción de hombres y de mujeres, edades similares, estratos similares, tipo de escolaridad (escolaridad de mínimo trece años) y sin patologías que pudieran interferir en la interpretación y el análisis de los resultados obtenidos. (Tato, 1998; Salkind, 1999; Rothman, 1987). La muestra poblacional no debía presentar frecuentes dolores de cabeza ni haber manifestado en alguna ocasión un tipo de trauma cráneo-encefálico, tampoco problemas de fluidez verbal ni auditivos ni frecuentes desmayos, convulsiones o epilepsia, entre otros.

Para la realización con constatación de las variables, se determinaron dos grupos: el primero consta del grupo control, 40 individuos hombres y mujeres (20/20) no consumidores, y 40 individuos, consumidores habituales, hombres y mujeres (20/20). Para este caso, se establecieron las variables: sexo y tratamiento (consumidor y no consumidor).

El segundo grupo está compuesto por los individuos consumidores, hombres y mujeres (20/20) para realizar las pruebas sin el efecto del consumo de *Cannabis sativa*, se les pidió abstinencia por 24 horas como mínimo. Para las pruebas bajo el efecto de *Cannabis sativa*, se les sugirió que consumieran un cigarrillo de *Cannabis sativa* tipo Corinto, diez minutos antes de realizar la prueba. Para este caso se determinaron las variables «sexo», «frecuencia de consumo», «años de consumo» y «tratamiento» (con y sin consumo).

La aplicación de las pruebas fue realizada por una estudiante entrenada por un neuropsicólogo. El trato a los individuos siempre fue el mismo y las baterías neuropsicológicas fueron iguales para ambos grupos. Para cada individuo se aplicó el pretest durante el consumo y el posttest con el proceso de abstinencia; luego de realizar diez tests de esta manera y realizar la calificación de cada prueba, se pudo determinar que las respuestas fueron similares. Por recomendación del psicólogo asesor del trabajo, se decidió cambiar el pretest bajo el proceso de abstinencia y el posttest durante el consumo; los resultados no fueron afectados. Dado que era el mismo test, se esperó un tiempo prudencial, de mínimo una semana y máximo dos semanas, por cada individuo; este proceso se mantuvo con los ochenta individuos durante el año 2013. No hubo difusión o propagación de las respuestas de los tests, ya que los grupos nunca se reunieron y ningún individuo sabía quién participaba. Debido al tema de investigación, siempre se mantuvo la extrema confidencialidad.

El proceso de deserción para esta investigación durante el año se presentó en cuatro individuos quienes se retiraron de manera voluntaria y fueron reemplazadas por cuatro personas que tuvieran las mismas características de inclusión.

Análisis de datos

El tratamiento de los datos para los tests neuropsicológicos (Banfe y Neuropsi) se realizó con el programa estadístico Sigmastat 3,5. Mediante el análisis de varianza Anova de los factores: «tratamiento» (estudiantes consumidores sin y con consumo), «sexo», «años de consumo» y «frecuencia de consumo». Además, se realizaron comparaciones múltiples por parejas con el método Holm-Sidak con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Resultados

Test neuropsicológico Banfe

Los resultados se presentan de acuerdo con dos tipos de análisis. Primero, el análisis de varianza entre consumidores con consumo (ccc) y consumidores sin consumo (csc) y, segundo, el análisis de varianza entre no consumidores (nc) y consumidores sin consumo (csc). Las variables analizadas fueron: «tratamiento» (con consumo y sin consumo de marihuana), «sexo» (masculino y femenino), «años de consumo» (1 a 5 años, 5 a 10 años y 11 a 15 años) y «frecuencia de consumo» (alta, media y baja). En este análisis se tuvieron en cuenta las siguientes pruebas: laberinto: tiempo, errores cometidos en la prueba; Stroop tipo A: tiempo, errores de la prueba; juego de cartas Iowa y señalamiento autodirigido.

Laberinto

Consumidores con consumo (ccc) frente a consumidores sin consumo (csc)

Tiempo: respecto al tiempo usado en las pruebas de laberinto, no se encontraron diferencias significativas explicadas por el sexo, por el estar bajo el efecto de la droga ni por los años de consumo. Solo se encontraron diferencias cuando se tuvo en cuenta la variable «frecuencia de consumo» ($p=0,042$) (tablas 2-2 y 2-3). Aquellos sujetos con una frecuencia media y alta de consumo presentaron los peores resultados respecto a aquellos con baja frecuencia en el consumo de marihuana. Se encontraron diferencias significativas en baja frecuencia de consumo, de acuerdo al

sexo: las mujeres presentaron un mayor tiempo en resolver el laberinto frente a los hombres, aun cuando era esporádica la frecuencia de consumo, tanto en la condición de haber consumido ($p=0,021$) como en abstinencia ($p=0,06$).

Error: en la prueba se evalúan errores cometidos por los sujetos. Se encontró mayor número de errores en el grupo que había consumido frente a los que estaban en abstinencia ($p=0,006$). En este caso, hubo una interacción entre el factor «consumo» y «sexo», y hubo una mayor cantidad de errores en los hombres durante el consumo; mientras que, en las mujeres, no se presentó tal diferencia ($p=0,003$). Asimismo, hubo interacción significativa entre las variables «tiempo de consumo» y «consumo» ($p=0,019$) (tablas 2-2 y 2-3) allí, la cantidad de errores se incrementó en función de los «años de consumo», durante el consumo y en abstinencia. Los procedimientos de comparación múltiple por parejas arrojaron diferencias significativas en los individuos con consumo (cc) frente a los sin consumo (sc) ($p=0,050$); en los sin consumo frente al sexo (masculino-femenino) ($p<0,001$); también, entre un solo sexo (masculino) o (femenino) con consumo ($p=0,033$) y sin consumo ($p=0,034$). Con relación a la variable «años de consumo», únicamente, se observaron diferencias significativas en el rango de edad de 11 a 15 años en los consumidores durante el efecto del consumo y sin consumo ($p=0,005$).

Tabla 2-2. Anova. por factores entre consumidores sin consumo y con consumo.
Prueba laberinto

Factores	Laberinto, tiempo	Laberinto, errores
	\pm SD	\pm SD
Sexo		
Masculino	28,502 \pm 1,317	4,396 \pm 0,381
Femenino	27,937 \pm 1,596	4,402 \pm 0,462
Tratamiento		
Con consumo	26,304 \pm 1,463	5,250 \pm 0,423
Sin consumo	29,417 \pm 1,463	3,547 \pm 0,423
Años de consumo		
1 a 5 años	29,417 \pm 1,299	4,290 \pm 0,376
6 a 10 años	28, 254 \pm 1,752	4,313 \pm 0,507
11 a 15 años	26,988 \pm 2,209	4,594 \pm 0,639
Frecuencia de consumo		
Alta frecuencia	28,185 \pm 1,267	4,406 \pm 0,386
Media frecuencia	30,173 \pm 1,545	4,298 \pm 0,471
Baja frecuencia	21,467 \pm 2,999	3,750 \pm 0,914

Factores	Laberinto, tiempo	Laberinto, errores
	\pm SD	\pm SD
Efecto-sexo		
Sin consumo, hombres (SCH)	NA	2,625 \pm 0,539
Sin consumo, mujeres (SCF)		4,420 \pm 0,653
Con consumo, hombres (CCM)		6,167 \pm 0,539
Con consumo, mujeres (CCF)		4.333 \pm 0,653
Efecto-años		
Sin consumo (sc) 1 a 5 años	NA	3,767 \pm 0,531
Sin consumo 6 a 10 años		2,250 \pm 0,716
Sin consumo 11 a 15 años		4,625 \pm 0,904
Con consumo (cc) 1 a 5 años		4,813 \pm 0,531
Con consumo 6 a 10 años		6,375 \pm 0,716
Con consumo 11 a 15 años		4,563 \pm 0,904

Tabla 2-2. Muestra la media y la ds para los factores: «sexo», «tratamiento», «años de consumo», «frecuencia de consumo» y la comparación múltiple por parejas de la prueba laberinto. NA: no se encontraron diferencias significativas por sexo ni años con respecto al tiempo.

Tabla 2-3. Resultados de significancia y Fisher para las pruebas Anova Laberinto

Factores	Laberintos tiempo		Laberintos errores	
	P	F (GL)	P	F (GL)
Sexo				
Masculino	0,786	0,0744 (1)	0,992	0,0000701 (1)
Femenino				
Tratamiento				
Con consumo	0,068	3,429 (1)	0,006*	8,095 (1)
Sin consumo				
Años de consumo				
1 a 5 años	0,619	0,483 (2)	0,916	0,084 (2)
6 a 10 años				
11 a 15 años				

Factores	Laberintos tiempo		Laberintos errores	
	P	F (GL)	P	F (GL)
Frecuencia de consumo				
Alta Frecuencia	0,042*	3,333 (2)	0,804	0,219 (2)
Media Frecuencia				
Baja Frecuencia				
Efecto-sexo				
SCH	NA	NA	0,003*	9,444 (2)
scf				
ccm				
ccf				
Efecto-años				
SC 1 a 5 años	NA	NA	0,019*	4,194 (2)
SC 6 a 10 años				
SC 11 a 15 años				
CC 1 a 5 años				
CC 6 a 10 años				
CC 11 a 15 años				

Tabla 2-3. Muestra Fisher, Gl y significancia P para los factores: «sexo», «tratamiento», «años de consumo», «frecuencia de consumo» y la comparación múltiple por parejas $p < 0,05$ se señala con un * para la prueba laberinto. NA: No se encontraron diferencias significativas por sexo ni años con respecto al tiempo.

Laberintos

No consumidores (NC) frente a consumidores sin consumo (CSC)

Tiempo: para el segundo grupo de estudiantes consumidores y no consumidores, se realizó la prueba Anova de dos factores; tratamiento (Consumidor vs. No consumidor) y sexo. Los resultados obtenidos no muestran diferencias significativas para el desempeño en cuanto el tiempo en laberinto (tablas 2-4 y 2-5).

Errores: se encontró una mayor cantidad de errores entre los consumidores con respecto a los no consumidores ($p=0,038$) y en las mujeres frente a los hombres ($p=0,030$) (tablas 2-4 y 2-5) sin embargo, no se encontró interacción entre variables ($p=0,687$).

Tabla 2-4. Anova por factores entre consumidores y no consumidores. Laberintos

Factores	Laberintos tiempo ± SD	Laberintos errores ± SD
Sexo		
Masculino	26,980 ±6,9123	2,125 ±1,742
Femenino	27,265 ±7,0224	3,350 ±2,232
Tratamiento		
Consumidor	26,535 ±6,8118	3,325 ±1,940
No consumidor	27,710 ±7,0729	2,150 ±1,940

Tabla 2-4. Los resultados presentan media y SD del análisis de varianza Anova para los factores: «sexo» y «tratamiento», laberinto, consumidores sin consumo versus control.

Tabla 2-5. Resultados de significancia y Fisher para las pruebas Anova Laberintos

Factores	Laberintos tiempo		Laberintos errores	
	P	F (GL)	P	F (GL)
Sexo				
Masculino	0,857	0,0328 (1)	0,030*	4,865 (1)
Femenino				
Tratamiento				
Consumidor	0,457	0,558 (1)	0,038*	4,476 (1)
No consumidor				

Tabla 2-5. Los resultados presentan las significancias Anova para los factores: «sexo» y «Tratamiento» $p < 0,05$; se señala con un *, laberintos, consumidores sin consumo versus control.

Stroop tipo A

Consumidores con consumo (ccc) frente a consumidores sin consumo (csc)

Tiempo: se encontró que los estudiantes bajo el efecto de la marihuana tuvieron tiempos más altos en la solución del test que en la condición abstinencia ($p=0,003$) (tablas 2-6 y 2-7). No se encontraron diferencias significativas en «sexo», «años de consumo» y «frecuencia de consumo». Hubo interacción significativa entre las variables «consumo» y «sexo»; tanto las mujeres ($p=0,049$) como los hombres tuvieron tiempos más altos ($p=0,023$) cuando habían consumido *Cannabis sativa*. También se halló una interacción entre las variables consumo y años de consumo, con un incremento significativo en los tiempos de resolución del test con y sin consumo para quienes tienen una historia de más de 11 años ($p=0,016$).

Errores: no se encontraron diferencias en ninguno de los factores «sexo», «años de consumo» y «frecuencia de consumo» (tablas 2-6 y 2-7).

Tabla 2-6. Anova por factores entre consumidores sin consumo y con consumo.
Prueba Stroop A

Factores	Stroop tiempo	Stroop errores
	± SD	± SD
Sexo		
Masculino	76,396±3,689	81,583±0,556
Femenino	76,866±4,469	82,264±0,674
Tratamiento		
Con consumo	85,534±4,097	81,608±0,618
Sin consumo	67,727±4,097	82,239±0,618
Años de consumo		
1 a 5 años	78,071±3,636	81,369±0,548
6 a 10 años	73,446±6,186	81,964±0,739
11 a 15 años	78,375±4,905	82,438±0,933
Frecuencia de consumo		
Alta Frecuencia	74,219±3,447	81,229±0,514
Media Frecuencia	78,696±4,201	82,857±0,626
Baja Frecuencia	76,333±8,156	81,417±1,216

Tabla 2-6. Muestra la media y la ds para los factores: «sexo», «tratamiento», «años de consumo» y «frecuencia de consumo» de la prueba Stroop A.

Tabla 2.7. Resultados de significancia y Fisher para las pruebas Anova Stroop A

Factores	Stroop tiempo		Stroop errores	
	P	F (GL)	P	F (GL)
Sexo				
Masculino	0,936	0,00658 (1)	0,439	0,607 (1)
Femenino				

Factores	Stroop tiempo		Stroop errores	
	P	F (GL)	P	F (GL)
Tratamiento				
Con consumo	0,003*	3,429 (1)	0,475	0,522 (1)
Sin consumo				
Años de consumo				
1 a 5 años	0,722	0,327 (2)	0,577	0,554 (2)
6 a 10 años				
11 a 15 años				
Frecuencia de consumo				
Alta Frecuencia	0,722	0,327 (2)	0,132	2,086 (2)
Media Frecuencia				
Baja Frecuencia				

Tabla 2-7. Muestra Fisher, Gl y significancia P para los factores: «sexo», «tratamiento», «años de consumo» y «frecuencia de consumo» $p < 0,05$ se señala con un * para la prueba Stroop A.

Stroop A

No consumidores (NC) frente a consumidores sin consumo (CSC)

Tiempo: se encontraron diferencias significativas entre los grupos de consumidores de *Cannabis sativa* y no consumidores ($p = < 0,001$) (tablas 2-8 y 2-9) con menores tiempos en la solución de este test en los consumidores sin consumo que en los no consumidores. No se encontraron diferencias significativas para el factor sexo, tanto hombres como mujeres tuvieron tiempos más altos en la solución del test durante el efecto del consumo que en el no consumo.

Tabla 2-8. Anova por factores entre consumidores y no consumidores, Stroop A

Factores	Stroop tiempo	Stroop aciertos
	± SD	± SD
Sexo		
Masculino	77,850 ± 19,918	82,500 ± 2,109
Femenino	74,90 ± 15,751	81,500 ± 1,840
Tratamiento		
Consumidor	68,475 ± 13,657	82,050 ± 1,739
No consumidor	84,275 ± 18,023	81,950 ± 2,115

Tabla 2-8. Los resultados presentan media y SD del análisis de varianza Anova para los factores: «sexo» y «tratamiento», Stroop A, consumidores sin consumo versus control.

Tabla 2-9. Resultados de significancia y Fisher para las pruebas Anova Stroop A

Factores	Stroop tiempo		Stroop aciertos	
	P	F (GL)	P	F (GL)
Sexo				
Masculino	0,405	0,702 (1)	0,284	1,165 (1)
Femenino				
Tratamiento				
Consumidor	<0.001*	20,137 (1)	0,914	0,0116 (1)
No consumidor				

Tabla 2-9. Los resultados presentan las significancias del análisis de varianza Anova para los factores: «sexo» y «Tratamiento» $p < 0,05$ se señala con un *, Stroop A consumidores sin consumo versus control.

Aciertos: en esta variable no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los factores «sexo» y «tratamiento» durante el consumo y sin consumo (tablas 2-8 y 2-9).

Promedio: con relación al promedio para la prueba Stroop A, tiempo y aciertos, no se encontraron diferencias significativas con relación al tiempo y aciertos en relación al sexo (tabla 2-10).

Tabla 2-10. Resultados Promedio consumidores y no consumidores para la prueba Stroop tipo A tiempo y aciertos

Factores	CCC	CSC	NC
Tiempo			
Masculino	84,6	69,05	86,6
Femenino	90,1	67,9	81,9
Aciertos			
Masculino	81	82,1	82,8
Femenino	81,8	81,9	81

Tabla 2-10. Los resultados presentan el promedio frente al «sexo» y «tratamiento» para Stroop A tiempo y aciertos.

Juego de cartas Iowa

Consumidores con consumo (ccc) frente a consumidores sin consumo (csc)

Puntuación: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los factores «tratamiento», «sexo» y «años de consumo», en la variable puntuación de la prueba juego de cartas (tablas 2-11 y 2-12).

Tabla 2-11. Anova por factores entre consumidores sin consumo y con consumo.
Prueba Juego de cartas

Factores	Juego de cartas puntuación	Juego de cartas Porcentaje
	± SD	± SD
Sexo		
Masculino	24,188±3,100	38,711±3,467
Femenino	32,560±3,755	30,339±2,120
Tratamiento		
Con consumo	27,677±3,443	32,020±2,512
Sin consumo	29,070±3,443	32,845±2,512
Años de consumo		
1 a 5 años	29,313±3,056	32,691±2,229
6 a 10 años	25,777±4,122	28,948±3,792
11 a 15 años	30,031±5,199	35,349±3,006
Frecuencia de consumo		
Alta Frecuencia	29,740±2,931	32,042±2,144
Media Frecuencia	23,065±3,572	35,899±2,613
Baja Frecuencia	26,000±6,935	35,633±5,073

Tabla 2-11. Muestra la media y la ds para los factores: «sexo», «tratamiento», «años de consumo» y «frecuencia de consumo» de la prueba Juego de cartas.

Tabla 2-12. Resultados de significancia y Fisher para las pruebas Anova Juego de cartas

Factores	Juego de cartas puntuación		Juego de cartas porcentaje	
	P	F (GL)	P	F (GL)
Sexo				
Masculino	0,090	2,956 (1)	0,043*	4,245 (1)
Femenino				
Tratamiento				
Con consumo	0,776	0,00817 (1)	0,817	0,0539 (1)
Sin consumo				
Años de consumo				
1 a 5 años	0,745	0,296 (2)	0,417	0,886 (2)
6 a 10 años				
11 a 15 años				
Frecuencia de consumo				
Alta Frecuencia	0,354	1,054 (2)	0,488	0,724 (2)
Media Frecuencia				
Baja Frecuencia				

Tabla 2-12. Muestra Fisher, Gl y significancia P para los factores: «sexo», «tratamiento», «años de consumo» y «frecuencia de consumo» $p < 0,05$ se señala con un * para la prueba Juego de cartas

Porcentaje: los resultados obtenidos en el Juego de cartas fueron significativos para el factor sexo ($p=0,043$) (tablas 2-11 y 2-12), ($p=0,0432$) y fueron los hombres consumidores los que presentaron un porcentaje más alto en conductas de riesgo. No se encontraron diferencias significativas en años de consumo y tratamiento

Juego de cartas

No consumidores (NC) frente a consumidores sin consumo (CSC)

Puntuación: se encontraron diferencias significativas con el factor tratamiento ($p<0,046$) (tablas 2-13 y 2-14) con un puntaje mayor en los no consumidores frente a los consumidores independiente del sexo.

Porcentaje: en cuanto a la misma prueba, diferente variable, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los factores analizados sexo y tratamiento consumidor/no consumidor (tablas 2-13 y 2-14).

Tabla 2-13. Anova por factores entre consumidores y no consumidores, Juego de cartas

Factores	Juego de cartas puntuación	Juego de cartas Porcentaje
	± SD	± SD
Sexo		
Masculino	34,125±16,355	30,797±11,969
Femenino	38,125±19,303	27,444±11,731
Tratamiento		
Consumidor	32,125±19,196	30,886±13,356
No consumidor	40,125±15,717	27,354±10,092

Tabla 2-13. Los resultados presentan media y SD del análisis de varianza Anova para los factores: sexo y tratamiento, Juego de cartas, consumidores sin consumo versus control.

Tabla 2-14. Resultados de significancia y Fisher para las pruebas Anova Stroop A

	Juego de cartas puntuación		Juego de cartas porcentaje	
Factores	P	F (GL)	P	F (GL)
Sexo				
Masculino	0,313	1,024 (1)	0,187	1,772 (1)
Femenino				
Tratamiento				
Consumidor	0,046*	4,118 (1)	0,210	1,598 (1)
No consumidor				

Tabla 2-14. Los resultados presentan las significancias del análisis de varianza Anova para los factores: «sexo» y «Tratamiento» $p<0,05$ se señala con un *, Juego de cartas consumidores sin consumo versus control.

Señalamiento autodirigido

Consumidores con consumo (ccc) frente a consumidores sin consumo (csc)

Tiempo: para la variable «Señalamiento autodirigido», tiempo, no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los factores analizados: sexo, tratamiento con consumo y sin consumo ni con relación a los años de consumo (tablas 2-15 y 2-16). En **aciertos** tampoco se encontraron diferencias en ninguno de estos factores (tablas 2-15 y 2-16).

Tabla 2-15. Anova por factores entre consumidores sin consumo y con consumo.
Prueba señalamiento autodirigido

Factores	S A tiempo	S A aciertos
	± SD	± SD
Sexo		
Masculino	66,417±8,313	18,000±0,592
Femenino	78,761±10,071	17,646±0,717
Tratamiento		
Con consumo	83,408±9,234	17,181±0,657
Sin consumo	61,769±9,234	18,465±0,657
Años de consumo		
1 a 5 años	76,159±8,194	18,241±0,583
6 a 10 años	81,045±11,053	18,446±0,787
11 a 15 años	60,563±13,942	16,781±0,992
Frecuencia de consumo		
Alta Frecuencia	75,188±8,503	17,917±0,554
Media Frecuencia	84,232±10,364	18,226±0,675
Baja Frecuencia	73,333±20,121	19,375±1,310

Tabla 2-15. Muestra la media y la sd para los factores: «sexo», «tratamiento», «años de consumo» y «frecuencia de consumo» de la prueba Señalamiento autodirigido.

Tabla 2-16. Resultados de significancia y Fisher para las pruebas Anova señalamiento autodirigido

Factores	S A tiempo		S A aciertos	
	P	F (GL)	P	F (GL)
Sexo				
Masculino	0,348	0,894 (1)	0,705	0,145 (1)
Femenino				
Tratamiento				
Con consumo	0,102	2,746 (1)	0,172	1,907 (1)
Sin consumo				
Años de consumo				
1 a 5 años	0,503	0,695 (2)	0,374	0,998 (2)
6 a 10 años				
11 a 15 años				
Frecuencia de consumo				
Alta Frecuencia	0,771	0,261 (2)	0,590	0,531 (2)
Media Frecuencia				
Baja Frecuencia				

Tabla 2-16. Muestra Fisher, Gl y significancia P para los factores: «sexo», «tratamiento», «años de consumo» y «frecuencia de consumo» $p < 0,05$ se señala con un * para la prueba Señalamiento autodirigido.

Señalamiento autodirigido

No consumidores (NC) frente a consumidores sin consumo (CSC)

Tiempo y Aciertos: no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los factores sexo y tratamiento consumidor versus consumidor (tablas 2-17 y 2-18).

Tabla 2-17. Anova por factores entre consumidores y no consumidores.
Señalamiento autodirigido

Factores	S A tiempo	S A aciertos
	\pm SD	\pm SD
Sexo		
Masculino	75,325 \pm 35,197	19,325 \pm 2,814
Femenino	73,325 \pm 39,648	18,450 \pm 3,357
Tratamiento		
Consumidor	66,125 \pm 3,086	18,675 \pm 3,086
No consumidor	19,10 \pm 34,024	19,10 \pm 3,115

Tabla 2-17. Los resultados presentan media y SD del análisis de varianza Anova para los factores: «sexo» y «tratamiento», Señalamiento autodirigido, consumidores sin consumo versus control.

Tabla 2-18. Resultados de significancia y Fisher para las pruebas Anova. Señalamiento autodirigido

Factores	S A tiempo		S A aciertos	
	P	F (GL)	P	F (GL)
Sexo				
Masculino	0,819	0,0525 (1)	0,229	1,471 (1)
Femenino				
Tratamiento				
Consumidor	0,064	3,529 (1)	0,558	0,347 (1)
No consumidor				

Tabla 2-18. Los resultados presentan las significancias del análisis de varianza Anova para los factores: «sexo» y «Tratamiento» $p < 0,05$ se señala con un *, Señalamiento autodirigido consumidores sin consumo versus control.

Test neuropsicológico Neuropsi

Consumidores con consumo (ccc) frente a consumidores sin consumo (csc)

Detección visual: se encontraron diferencias significativas para *detección visual* dentro del factor sexo ($p=0,015$) y fueron las mujeres quienes tuvieron un puntaje más alto en relación con el sexo masculino, este resultado no se vio influido por estar bajo el efecto del consumo ni por el tiempo de consumo.

Memoria verbal o espontánea, Por clave y Por reconocimiento: no se encontraron diferencias significativas para los factores «sexo», «tratamiento» sin consumo y durante el efecto del consumo ni en «años de consumo» para las pruebas de detección visual, memoria verbal o espontánea, por clave y de reconocimiento (tablas 2-19 y 2-20).

Tabla 2-19. Anova por factores entre consumidores sin consumo y con consumo, Neuropsi

Factores	Detección visual	Espontánea	Por clave	Por reconocimiento
	± SD	± SD	± SD	± SD
Sexo				
Masculino	14,083±0,397	3,794±0,373	4,742±0,420	5,056±0,264
Femenino	15,625±0,440	4,275±0,413	4,217±0,465	5,717±0,292
Tratamiento				
Con consumo	15,025±0,397	3,728±0,373	4,692±0,420	5,322±0,264
Sin consumo	14,683±0,440	4,342±0,413	4,267±0,465	5,450±0,292

Factores	Detección visual	Espontánea	Por clave	Por reconocimiento
	± SD	± SD	± SD	± SD
Años de consumo				
1 a 5 años	15,500±0,374	4,167±0,351	4,083±0,396	4,950±0,249
6 a 10 años	14,187±0,524	3,562±0,492	4,292±0,555	5,750±0,407
11 a 15 años	14,875±0,612	4,167±0,575	5,062±0,648	5,458±0,348

Tabla 2-19. Los resultados presentan la media y la desviación estándar del análisis de varianza Anova para los factores: «sexo» y «tratamiento», para las pruebas detección visual, memoria de evocación verbal o espontánea, por clave y de reconocimiento.

Tabla 2-20. Resultados de significancia y Fisher para las pruebas Anova Neuropsi

Factores	Detección visual		Espontánea		Por clave		Por reconocimiento	
	P	F(GL)	P	F(GL)	P	F(GL)	P	F(GL)
Sexo								
Masculino	0,015*	6,764 (1)	0,395	0,746 (1)	0,410	0,701 (1)	0,104	2,820 (1)
Femenino								
Tratamiento								
Con consumo	0,569	0,333 (1)	0,279	1,218 (1)	0,504	0,959 (1)	0,748	0,105 (1)
Sin consumo								
Años de consumo								
1 a 5 años	0,140	2,113 (2)	0,503	0,705 (2)	0,444	0,833 (2)	0,208	1,662 (2)
6 a 10 años								
11 a 15 años								

Tabla 2-20. Los resultados presentan las significancias del análisis de varianza Anova para los factores: «sexo», «tratamiento» y «años de consumo»; se señala con un * el $p < 0,05$ para Detección visual, Memoria de evocación verbal o espontánea, por clave y de reconocimiento.

Test neuropsicológico Neuropsi

No consumidores (nc) frente a consumidores sin consumo (csc)

Para el segundo grupo poblacional de estudiantes consumidores ($n=20$) y no consumidores ($n=20$) se realizó la prueba Anova de dos factores; «tratamiento» (consumidor y no consumidor) y «sexo».

Detección visual: no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los factores (tablas 2-21 y 2-22).

Memoria verbal espontánea, por clave y por reconocimiento: no presenta diferencias significativas en ninguno de los factores (tablas 2-21 y 2-22).

Tabla 2-21. Anova por factores entre consumidores sin consumo y con consumo, Neuropsi

Factores	Detección visual	Espontánea	Por clave	Por reconocimiento
	± SD	± SD	± SD	± SD
Sexo				
Masculino	15,100±1,483	3,850±1,565	4,750±1,572	5,100±1,165
Femenino	15,600±0,598	3,800±1,673	4,100±1,804	5,600±0,754
Tratamiento				
Con consumo	15,150±0,759	4,150±1,599	4,900±1,373	5,300±1,129
Sin consumo	15,550±1,424	3,500±1,573	4,950±1,873	5,400±0,885

Tabla 2-21. Los resultados presentan la media y desviación estándar del análisis de varianza Anova para los factores: «sexo» y «tratamiento», para las pruebas detección visual, memoria de evocación verbal, por clave y de reconocimiento.

Tabla 2-22. Resultados de significancia y Fisher para las pruebas Anova Neuropsi

Factores	Detección visual		Espontánea		Por clave		Por reconocimiento	
	P	F(GL)	P	F(GL)	P	F(GL)	P	F(GL)
Sexo								
Masculino	0,168	1,982 (1)	0,923	0,00948 (1)	0,222	1,547 (1)	0,121	2,528 (1)
Femenino								
Tratamiento								
Con consumo	0,267	1,269 (1)	0,214	1, 603 (1)	0,077	3,305 (1)	0,752	0,101 (1)
Sin consumo								

Tabla 2-22. Los resultados presentan las significancias, la F de Fisher y grados de libertad GL del análisis de varianza Anova, $p < 0,05$ se señala con un * para las pruebas detección visual, memoria de evocación verbal, por clave, espontánea y de reconocimiento.

Discusión y análisis de resultados

Test cognitivo Banfe

En este estudio se analizó si el consumo de *Cannabis sativa* alteraba procesos cognitivos relacionados con la memoria y las funciones ejecutivas, en consumidores sin consumo y bajo el efecto del consumo. Las pruebas fueron administradas en días diferentes con un periodo mayor de 72 horas; se realizaron en los siguientes grupos: i) Hombres y mujeres sin consumo; ii) Hombres y mujeres bajo el efecto del consumo de *Cannabis sativa* tipo corinto (un cigarro); iii) Hombres y mujeres

control (no consumidores). Para restar el efecto de aprendizaje en la reaplicación de la batería Banfe, la aplicación fue contrabalanceada en las condiciones bajo consumo y en abstinencia. El tiempo de aplicación de las dos baterías (Banfe y Neuropsi) se incrementó en el grupo de estudiantes consumidores, lo cual concuerda con los resultados de otros estudios como el reportado por Hart, *et al.* (2010) e Ilan, *et al.*, (2004, 2005, citado en Hart, *et al.*) quienes establecieron que bajo el consumo de cannabis no se afectó significativamente la memoria de trabajo, pero el tiempo en el desarrollo de los tests fue mayor dependiendo de la concentración de $\Delta 9$ -THC consumida. En esta investigación no se administró directamente THC, sino que los estudiantes inhalaron un cigarrillo de *Cannabis sativa* cuyo metabolito principal y sustancia psicoactiva más importante es el $\Delta 9$ -THC.

Prueba laberinto

La prueba laberinto básicamente evalúa tres tipos de habilidades ejecutivas: ejecución, planeación viso-espacial y respeto por las reglas (Flores, *et al.*, 2006). Respecto al tiempo de resolución de los laberintos, observamos una relación entre el consumo de *Cannabis sativa* con su frecuencia de uso; a mayor frecuencia de consumo, menor eficiencia en la realización de esta prueba. Adicionalmente, se determinó una interacción entre el sexo y la frecuencia de consumo; las mujeres con baja frecuencia de consumo se ven más afectadas que los hombres consumidores, lo que indica que podría haber una mayor vulnerabilidad en las mujeres para que una baja frecuencia de consumo afecte sus procesos de planificación. Esto puede deberse a que los hombres realizan mejor que las mujeres tareas visoespaciales y que en las mujeres se afecta la concentración y la coordinación motora (Sánchez, s. f.; Gil-Verona, *et al.*, 2003). Según Halpern y Tan (2001); Postma, Winkel, Tuiten y VanHonk (1999); Tropp y Markus (2001) citados por Gil-Verona, *et al.*, (2003) los niveles altos de hormonas correspondían a una relativa disminución en la capacidad espacial en las mujeres y puede que el rendimiento de estas pruebas cambie a lo largo del ciclo menstrual (Gil-Verona, *et al.*, 2003). También estas diferencias se atribuyen a la variación en la especialización hemisférica de la función cortical evidenciada a nivel anatómico y sexual (Gur, *et al.*, 1999).

Para el caso de los errores en la realización de los laberintos, se encontraron diferencias con respecto al sexo; las mujeres consumidoras, sin el efecto del consumo y tras una abstinencia mayor de 24 horas, cometieron más errores respecto a los hombres sin consumo de marihuana. Esto podría ser ocasionado porque el proceso visoespacial se reduce más en las mujeres que en los hombres (Quiroga, 2000). Sin embargo, ocurrió lo contrario bajo el consumo de marihuana en hombres, quienes

cometieron más errores que las mujeres. Este efecto puede estar relacionado con una influencia negativa de la ansiedad, debido a la abstinencia en las mujeres, sobre la planificación y ejecución, mientras en los hombres habría un efecto directo de la droga sobre la planificación. Esta hipótesis debe ser corroborada controlando el efecto de la abstinencia en posteriores estudios.

Con relación al desempeño en la prueba de acuerdo con los años de consumo, se evidenció que a mayor tiempo de consumo se cometían mayor cantidad de errores; esto, independiente del sexo y de la frecuencia de consumo. Este incremento en errores puede relacionarse con problemas de inhibición en los consumidores más crónicos. A su vez, se encontró que hay un efecto significativo del consumo de marihuana. Las personas que tienen un historial de consumo muestran mayor cantidad de errores que aquellos que nunca han probado la droga. Este efecto es independiente del sexo de los estudiantes, esto podría relacionarse con el efecto nocivo del consumo sobre la planificación y la inhibición, resultados consistentes con los reportados por Verdejo (2006). Estas alteraciones podrían relacionarse con una disfunción en los procesos dependientes de la corteza prefrontal, en especial, la corteza prefrontal dorsolateral en el caso de la planificación y orbitofrontal para la inhibición conductual y la impulsividad (Stuss y Levine, 2002).

Prueba de Stroop

La prueba de Stroop incluye una demanda de atención selectiva y de inhibición de un contenido semántico que puede generar conflicto con la respuesta esperada (Stuss y Levine, 2002). Los resultados de esta investigación mostraron que los estudiantes consumidores utilizaron más tiempo en la ejecución de la prueba, y ha sido este tiempo mayor en las mujeres bajo el consumo de cannabis. Esto indica que bajo el efecto del consumo de la droga hay un detrimento en los procesos de control atencional, lo cual se ve reflejado, especialmente, en las mujeres. Adicionalmente, cuando se comparó el grupo de consumidores en abstinencia frente a los no consumidores, se encontró que los no consumidores de marihuana presentan mayores tiempos en la resolución de la tarea. Esto podría relacionarse con dos posibles variables. Por un lado, podría haber mayor impulsividad en los consumidores, lo que los lleva a mostrar una reducción en los tiempos de respuesta; por otro lado, podría vincularse con una dilatación subjetiva del tiempo en los consumidores, lo que los haría responder más rápido que los no consumidores. De acuerdo con algunos estudios de neuroimagen, los detrimentos en el control atencional hallados en este estudio, podrían relacionarse con una reducción en el metabolismo de la corteza anterior del cíngulo y las porciones mediales de la corteza prefrontal, neuro-

adaptaciones encontradas en otros estudios con humanos y animales no humanos (Harrison, *et al.*, 2005; Stuss, *et al.*, 2000).

En cuanto a los errores, no se encontraron diferencias significativas. Sin embargo, esto se podría deber a que los consumidores habituales presentan una hiperactividad cerebral a nivel del hipocampo de carácter bilateral, debido a que el hipocampo no se activaría durante la realización del test; la hipótesis sería que los consumidores de cannabis podrían utilizar el hipocampo para compensar las áreas del córtex prefrontal lateral izquierdo y en el cíngulo anterior izquierdo, regiones que son específicas para esta tarea (Farre y Abanades, 2008).

Juego de cartas (IOWA)

La prueba de Juego de cartas (Iowa) modificada por (Flores, Ostrosky y Lozano, 2012) en la Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (Banfe) permite valorar la conducta de riesgo de los sujetos. Dicha conducta está en función de una tendencia a la selección de recompensas rápidas, pobres recursos de inhibición, aumento de la impulsividad y baja ansiedad ante la pérdida. Se halló que los hombres consumidores que se encontraban bajo el efecto de la marihuana eran más arriesgados que cuando se encontraban sin el efecto de la droga. Los resultados de la presente investigación concuerdan con lo reportado en un estudio realizado por Alameda y colaboradores (2012) quienes reportan que los consumidores de cannabis presentan dificultades en la toma de decisiones, evaluada a través del programa «Cartas». Sin embargo, el rendimiento en dicha tarea no se ve influenciado por la edad, sexo, nivel de estudios, cantidad de cigarros consumidos a diario ni por la edad de inicio del consumo (Alameda, Paíno y Mogedas, 2012). De la comparación entre consumidores y no consumidores se puede destacar que el uso de la droga parece estar relacionado con un funcionamiento anormal en la capacidad de valorar las acciones de acuerdo con el riesgo-beneficio (Bolla, Eldreth, Matochik y Cadet, 2005). De acuerdo con este y otros estudios, los consumidores de cannabis están más influenciados por la búsqueda de recompensas inmediatas y presentan una menor aversión a las pérdidas (Fridberg, *et al.*, 2010). Vélez y colaboradores (2010) reportan que el consumo a largo plazo de cannabis puede provocar deficiencias neuropsicológicas que dificultan la toma de decisiones que involucran un balance entre recompensa y castigo. Fagundo y colaboradores (2008) aseguran que el consumo de cannabis se ha relacionado con alteraciones sutiles en la estructura y conectividad funcional entre áreas frontales, el hipocampo, el cerebelo y el estriado ventral, lo que podría explicar la disfunción en la valoración entre riesgos-beneficios y la subsecuente toma de riesgos que podría llevar a los consumidores a

consumir drogas más adictivas, a cometer delitos o a tener relaciones sexuales de riesgo (Fagundo, Martín-Santos, Abanades, Farré y Verdejo, 2008).

Señalamiento autodirigido

Esta prueba evalúa la capacidad del sujeto para desarrollar una estrategia eficaz para resolver una tarea de memoria de trabajo visoespacial que involucra áreas de la corteza prefrontal dorsolateral (Lamar y Resnick, 2004). Los resultados de esta investigación mostraron que para ninguna de las variables (tratamiento con consumo y sin consumo de marihuana, sexo, años de consumo y frecuencia de consumo) existen resultados significativos. Sin embargo, al observar los promedios de la prueba, se evidencia que las mujeres bajo el consumo de marihuana se demoran más tiempo en resolver el test comparado que los demás participantes consumidores y no consumidores; estos últimos mostraron promedios similares, respecto a los aciertos obtenidos. Los consumidores, tanto hombres como mujeres bajo el efecto del cannabis, mostraron un promedio similar con las mujeres control; en cuanto a los consumidores sin consumo, hombres y mujeres, presentaron un promedio un poco más alto que los anteriores, y han sido los hombres controles los que tuvieron un mejor promedio en la prueba, estos resultados son consistentes con los hallazgos realizados por Hart, *et al.*, 2001; Heishman, *et al.*, 1997; Ramaekers, *et al.*, 2009, citados por Hart, *et al.* (2010) en el que establece que la marihuana no afecta la memoria de trabajo, episódica y espacial, pero sí afecta el tiempo de resolución de los tests dependiendo de la cantidad de consumo en los usuarios regulares (Hart, *et al.*, 2010). Es necesario revisar con mayor cuidado los efectos directos de la abstinencia, la edad y los antecedentes educativos para analizar si existe algún efecto del consumo de cannabis sobre la memoria de trabajo visual. Sin embargo, gran parte de los estudios ha encontrado que se afectan más los componentes fonarticularios y verbales, mientras que puede haber un beneficio en ciertas circunstancias en las tareas que requieren imaginaria visual.

Test cognitivo Neuropsi

Prueba de detección visual

La prueba de detección visual mide el proceso de control atencional, en especial, la capacidad de seleccionar objetos de interés y de sostener la atención a pesar de la fatiga. Se encontró que los hombres consumidores durante el consumo presentaron menos aciertos, pero no se hallaron diferencias en el desempeño entre los consumidores en abstinencia y los no consumidores, lo que indicaría que el efecto nocivo de

la marihuana sobre los procesos atencionales se restringiría al momento del consumo propiamente dicho y no se mantendría a largo plazo, lo cual es coincidente con resultados previos de Gouzoulis-Mayfrank y colaboradores (2000).

Memoria verbal espontánea, por clave y por reconocimiento

En cuanto a la memoria verbal (espontánea, por clave y por reconocimiento) no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de consumidores sin consumo y no consumidores ni entre los consumidores sin consumo frente a los consumidores bajo el efecto del cannabis. El pobre efecto del consumo de marihuana agudo y crónico sobre la memoria verbal a largo plazo ya había sido reportado por Dörr y colaboradores (2009) quienes compararon sujetos no consumidores y fumadores de marihuana mediante la prueba de memoria de palabras de REY y no encontraron diferencias significativas en los desempeños. Mena y colaboradores (2013) reportan un análisis de diferentes resultados contradictorios acerca del efecto del consumo sobre la memoria verbal y encontraron que el efecto de la marihuana es mediado por las habilidades de memoria de trabajo de los consumidores; aquellos con bajo volumen en la memoria de trabajo mostraron una mayor susceptibilidad al efecto nocivo de la droga, mientras que los que tenían altos volúmenes en memoria de trabajo presentaban cierta protección sobre el efecto del consumo (Mena, *et al.*, 2013). El abuso crónico de diversas drogas puede ocasionar un impacto directo en los sistemas de memoria a través de efectos neuroadaptativos y neurotóxicos que conducen a alteraciones cognitivas en las que la disfunción de la memoria es prominente (Robbins, Ersche y Everitt, 2008).

Conclusiones

Se encontró un efecto del consumo de la marihuana sobre la planificación. Este efecto se presenta durante el consumo agudo y cuando el consumo crónico lleva más de cinco años. Adicionalmente, en las mujeres hay una mayor susceptibilidad a las alteraciones en la planificación, incluso cuando la frecuencia de consumo es baja.

Se observaron problemas en la inhibición comportamental, en la cual los sujetos que llevaban más de cinco años de consumo mostraron mayor impulsividad.

Se encontró un efecto nocivo del consumo de marihuana sobre el control atencional, efecto que se acentúa en las mujeres, y proceso que se evidencia bajo el efecto de la marihuana.

Los consumidores de *Cannabis sativa*, en comparación con los sujetos que nunca han consumido la droga, son más propensos a la búsqueda de recompensas in-

mediatas y a la realización de conductas de riesgo. Este efecto negativo en la toma de decisiones es agudizado por el tiempo de consumo, a mayor tiempo de consumo mayor cantidad de conductas de riesgo.

No se encontró alguna evidencia que soporte un efecto nocivo del consumo crónico o agudo de cannabis sobre la memoria de trabajo visoespacial.

Los resultados de esta investigación son consistentes con otros hallazgos neurofuncionales en los que se reportan alteraciones en la estructura, conectividad y metabolismo de la corteza prefrontal.

Las posibles áreas afectadas según los resultados obtenidos fueron regiones prefrontales, dorsolaterales y ventromediales, así como la corteza del cíngulo, puesto que son las áreas que se alteran con el consumo de cannabis, de acuerdo con los resultados observados al realizar los tests Neuropsi y Banfe, en algunas tareas como la toma de decisiones, el control motriz, el proceso visoespacial, entre otros.

Por otra parte, algo muy importante que arroja este estudio es que los consumidores de mayores años de consumo y mayor frecuencia de consumo, así como las mujeres consumidoras, se ven más afectados a nivel cognitivo con el consumo habitual de *Cannabis sativa*, lo que implica una alerta para la población estudiantil, puesto que estos resultados tienen implicaciones tanto en su desempeño estudiantil como en el laboral.

Recomendaciones

Es necesario realizar una investigación en la que se pueda establecer si los niveles hormonales en mujeres consumidoras, bajo el efecto de la marihuana y sin el efecto de esta, pueden estar implicados en los resultados de los tests neuropsicológicos evaluados o, los resultados obtenidos son producto de sus diferencias anatómicas cerebrales con respecto a los hombres consumidores.

Al no contar con exámenes de neuroimagen, se hace necesario inferir la literatura internacional acerca del consumo de esta droga psicoactiva con datos clínicos, fisiológicos y anatómicos donde corroboren los datos obtenidos de las pruebas realizadas.

Es importante establecer si estas alteraciones observadas en los individuos consumidores de *Cannabis sativa* son solo producto del consumo de esta o está implicado el consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias, en las que no se realizó un registro riguroso de frecuencia de consumo de estas otras sustancias en los individuos consumidores, lo que sería muy importante evaluar para futuros estudios.

También, en futuros estudios más amplios y con una mayor población, se hace importante evaluar otros aspectos, tales como el estrés que en el momento de la prueba estuvieran manejando los estudiantes en época de parciales o los problemas personales, y, en mujeres, los niveles de estrógenos, progesterona y estradiol durante el estudio.

Referencias

- Alameda, J.; Paíno, S. y Mogedas, A. (2012). Toma de decisiones en consumidores de cannabis. *Adicciones*, 24(2), 161-172.
- Almeida, P.; Novaes, M.; Bressan, R. y Lacerda, A. (2008). Review: executive functioning and cannabis use. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30(1), 69-76.
- Ardila, A. y Ostrosky, F. (2012). *Guía para el diagnóstico neuropsicológico*. Disponible en < http://www.ineuro.cucba.udg.mx/libros/bv_guia_para_el_diagnostico_neuropsicologico.pdf>.
- Ballesteros, S. (1999). Memoria Humana: Investigación y Teoría. *Psicothema*, 11(4), 705-723.
- Beltrán, C. y Solís, G. (2012). Evaluación neuropsicológica en adolescente: Normas para población de Cundinamarca. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 12(2), 77-93.
- Berneasolo, J. (2012). Memoria de trabajo y memoria procedimental en las dificultades específicas del aprendizaje y del lenguaje: algunos hallazgos. *Revista Chilena de Fonoaudiología*, 11, 57-75.
- Bernabeu, E. (2010). Patrones de lateralización hemisférica y disociación en población normal, un estudio sobre diferencias en el procesamiento cognitivo y emocional. *Tesis Doctoral*. Madrid (España): Departamento de Psicobiología.
- Bobes, J. y Calafat, A. (2000). De la neurobiología a la psicología del uso-abuso del cannabis. Monografía Cannabis. *Adicciones*, 12(2), 7-17.
- Bolla, K.; Eldred, D.; Matochik, J. y Cadet, J. (2005). Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *Neuroimagen*, 26(2), 480-492.
- Brofman, J. y Delgado, A. (2011). Evaluación neuropsicológica en un caso de consumo de cannabis. *Ajayu*, 10(1), 53-83.
- Carrillo-Mora, P. (2010). Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales. Primera parte: historia, taxonomía de la memoria, sistemas de memoria de largo plazo: la memoria semántica. *Salud Mental*, 33(1), 85-93.
- Comisión Asesora para la Política de Drogas en Colombia. (2013). Lineamientos para una Política Pública Frente al Consumo de Drogas.

- Comision clínica de la delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. (2006). *Informe sobre cannabis*. España: Ministerio de sanidad y consumo. Centro de publicaciones.
- Coullaut-Valera, R.; Arbaiza-Díaz del Río, I.; Arrúe-Ruiloba, R.; Coullaut-Valera, J. y Bajo-Bretón, R. (2011). Deterioro cognitivo asociado al consumo de diferentes sustancias psicoactivas. *Revista Actas Españolas de Psiquiatría*, 39(3), 168-173.
- Delgado, D.; Pérez, A. y Scoppetta, O. (2001). Consumo de drogas en Colombia: un análisis sofisticado de datos simples. *Adicciones*, 13(1), 81-88.
- Dörr, A. (2009). Efectos del consumo de marihuana en funciones cognitivas involucradas en el aprendizaje escolar: memoria, atención y estrategias de ejecución. *Medwave*, 9(3), 1-5.
- Dörr, A.; Gorostegui, E.; Viani, S. y Dörr, P. (2009). Adolescentes consumidores de marihuana: implicaciones para la familia y la escuela. *Salud Mental*, 32(4), 269-278.
- Etchepareborda, M. y Abad-Mas, L. (2005). Memoria de trabajo en los procesos básicos del aprendizaje. *Revista de Neurología*, 40(1, Supl.), 79-83.
- Fagundo, A.; Martín-Santos, R.; Abanades, S.; Farré, M. y Verdejo-García, A. (2008). Neuroimagen y adicción II: Correlatos neuroanatómicos y funcionales de la administración aguda, el *craving* y el consumo crónico de opiáceos, alcohol y cannabis. *Revista Española de Drogodependencia*, 33(2), 125-149.
- Farre, M. y Abanades, S. (2008). *Aspectos cognitivos del consumo de cannabis*. En: *Aspectos psiquiátricos del consumo de cannabis*. Coord.: Ramos Atance J. Madrid: Editorial Sociedad Española de Investigación en Cannabinoides.
- Fernandez-Ruiz, J. (2012). Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas: ¿qué hay detrás? *Neurología*, 54, 613-628.
- Flores, J. (2006). *Neuropsicología de lóbulos frontales*. Tabasco (Mexico): División Académica de Ciencias de la Salud.
- Flores, J., Ostrosky, F. y Lozano, A. (2012). *Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales*. Manual. México: El Manual Moderno.
- Fridberg, D.; Queller, S.; Ahna, W-Y.; Kim, W. *et al.* (2010). Cognitive mechanisms underlying risky decision-making in chronic cannabis users. *Journal of Mathematical Psychology*, 54(1), 28-38.
- Fried, P.; Watkinson, B.; y Gray, R. (2005). Neurocognitive consequences of marijuana-a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol. Teratol*, 27(2), 231-239.
- Gil-Verona, J.; Macías, J.; Pastor, J.; De Paz, F. *et al.* (2003). Diferencias sexuales en el sistemas nervioso humano. Una revisión desde el punto de vista psiconeu-

- robiológico. *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud*, 3(2), 351-361.
- González, S.; Sagredo, O.; Gómez, M. y Ramos, J. A. (2002). Química y metabolismo de los cannabinoides. En: *Guía Básica sobre los Cannabinoides* (pp. 13-17). Madrid: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides.
- Gouzoulis-Mayfrank, E.; Daumann, J. y Tuchtenhagen, F. (2000). Impaired cognitive performance in drug free users of recreational ecstasy (MDMA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68(6), 719-725.
- Hart, C.; Ilan, A.; Gevins, A.; Gunderson, E.; Role, K. y Colley, J. (2010). Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 96(3), 333-341.
- Lamar, M. y Resnick, S. (2004). Aging and prefrontal functions: dissociating orbitofrontal and dorsolateral abilities. *Neurobiology of Aging*, 25(4), 553-558.
- Martín, A., Haxby, J.V., Lalonde, F.M., Wiggs, C.L. y Ungerleider, L.G. (1995). Discrete cortical regions associated with knowledge of color and knowledge of action. *Science*, 379, 649-652.
- Meier, M.; Caspi, A.; Ambler, A.; Harrington, H. *et al.* (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *PNAS Early Edition*, 109(40), 1-8.
- Makela, P.; Wakeley, J.; Gijsman, H.; Robson, P. *et al.* (2006). Low Doses of D-9 Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) Have Divergent Effects on Short-Term Spatial Memory in Young, Healthy Adults. *Neuropsychopharmacology*, 31(2), 462-470.
- Mena, I.; Dörr, A.; Viani, S.; Neubauer, S. *et al.* (2013). Efectos del Consumo de Marihuana en Escolares sobre Funciones Cerebrales demostrados mediante Pruebas Neuropsicológicas e Imágenes de neuro-SPECT. *Salud Mental*, 36(5), 367-374.
- Messinis, L.; Kyprianidou, A.; Malefaki, S. y Papathansopoulos, P. (2006). Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology*, 66(5), 737-739.
- Organización Mundial de la Salud. (2005). *Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas*. Ginebra (Suiza).
- Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Hall, W. *et al.* (2007). *Neurociencia* (3ra. edición). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Quiroga, M. (2000). Cannabis: efectos nocivos sobre la salud física. *Adicciones*, 12(2), 117-135.
- Robbins, T.; Ersche, K. y Everitt, B. (2008). Drug Addiction and the Memory Systems of the Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141(1), 1-21.

- Romero, E. (2011). Confiabilidad y validez de los instrumentos de evaluación neuropsicológica. *Subjetividad y Procesos cognitivos*, 15(2), 83-92.
- Rothman, K. J. (1987). *Modern Epidemiology*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S. A.
- Sadock, B.; Kaplan, H. y Sadock, V. (2007). Substance-Related Disorders: Introduction and Overview. En B. Sadock; H. Kaplan y V. Sadock, *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry* (pp. 381-464). Philadelphia: 10 Illustrated.
- Salkind, N. J. (1999). *Métodos de investigación*. México: Prentice Hall Hispanoamericana, S. A.
- Sánchez, L. (s. f). *Guía Informativa: Género y Drogas*. Diputación de Alicante. Área de Igualdad y Juventud: Editorial Quinta Impresión, S. L.
- Sarubbo, L. (2009). Alteraciones de la memoria por el uso de la marihuana. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 73(1), 83-98.
- Schoeler, T. y Bhattacharyya, S. (2013). The effect of cannabis use on memory function: an update. *Dovepress Substance Abuse and Rehabilitation*, 11-27.
- Solowij, N. y Pesa, N. (2010). Cognitive abnormalities and cannabis use. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 32(1), 31-40.
- Solowij, N.; Jones, K.; Rozman, M.; Davis, S. *et al.* (2011). Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology*. 216(1), 131-144.
- Squire, L.R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiol of Learning and Memory*, 82, 171-177.
- Stuss, D. y Levine, B. (2002). Adult Clinical Neuropsychology: Lessons from Studies of the Frontal Lobes. *Psychology*, 53, 401-433.
- Tato, F. (1998). *Bases metodológicas del ensayo clínico*. Servicio de publicaciones da Universidade de Santiago de Compostela.
- Tirapu-Ustárrroz, J. y Muñoz-Céspedes, J. (2005). Memoria y funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 41(8), 475-484.
- Tirapu-Ustárrroz, J.; Muñoz-Céspedes, J. y Pelegrín-Valero, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Revista de Neurología*, 41(8), 673-685.
- Uribe-Mallarino, C. (2008). Estratificación social en Bogotá: de la política pública a la dinámica de la segregación social. *Universitas Humanística*, 65, 139-171.
- Varela, M.; Salazar, I.; Tovar, J. y Cáceres, D. (2006). Contrucción y validación de un cuestionario de factores de riesgos y de protección para el consumo de drogas en jóvenes universitarios. *Revista Acta Colombiana de Psicología*, 9(2), 19-30.

- Vélez, A.; Ostrosky-Solís, F. y Borja, K. (2010). Efectos del consumo de marihuana sobre la toma de decisión. *Revista Mexicana de Psicología*, 27(2), 309-315.
- Verdejo, A. (2006). *Funciones ejecutivas y toma de decisiones en drogodependientes: Rendimiento neuropsicológico y funcionamiento cerebral*. Granada (España): Universidad de Granada.

Cambios estructurales del lóbulo temporal en estudiantes consumidores de *Cannabis sativa*

JAIRO ALBERTO ZAMUDIO^{*}
GERMÁN ARANGO BONNET^{**}
JOSÉ HERNANDO MORALES^{***}
CARMEN HELENA MORENO^{****}

En este capítulo se presenta una revisión de las investigaciones desarrolladas en la evaluación de los efectos de *Cannabis sativa* a nivel cerebral y estructural, seguido por un marco referencial como fundamento para la construcción de los métodos y técnicas aplicados en este estudio. Los resultados del estudio acerca de los efectos del consumo prolongado de *Cannabis sativa* sobre diferentes áreas cerebrales en jóvenes universitarios de Bogotá —contrastados con una población control de acuerdo con las variables utilizadas para el análisis de resultados mediante pruebas estadísticas— permitieron identificar los efectos tras el consumo de cannabis respecto a los individuos no consumidores. Estos datos fueron analizados y discutidos para dar cuenta del efecto fisiológico de dicha sustancia en el organismo.

Marco de referencia

Estudios de imagenología

Debido a que el consumo de sustancias psicoactivas (SPA) se ha relacionado con alteraciones neuropsicológicas vinculadas con el funcionamiento de diversas regiones

^{*} Grupo de Investigación en Neurociencias (Ginud). Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Facultad de Ciencias y Educación, Proyecto Curricular de Licenciatura en Biología.

^{**} Clínica Palermo, Departamento de Radiología e Imagenología.

^{***} Teleradiología de Colombia.

^{****} Grupo de Investigación en Neurociencias (Ginud). Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Facultad de Ciencias y Educación, Proyecto Curricular de Licenciatura en Biología.

cerebrales (áreas directamente implicadas con los efectos agudos recompensadores de las drogas al igual que regiones implicadas en procesos cognitivos) y debido al gran avance en las técnicas de neuroimagen (Block R., *et al.*, 2000) (Lundqvist, Jonsson y Warkentin, 2001) (Urban, *et al.*, 2012) (Batalla, *et al.*, 2013) se ha permitido investigar con mayor certeza tanto la naturaleza como la localización y la extensión de la anomalías cerebrales generadas por el consumo de SPA (Verdejo-García, Pérez-García, Sánchez-Barrera, Rodríguez-Fernández y Gómez-Río, 2007). En el futuro, la investigación sobre neuroimagen podría orientarse hacia las tecnologías de imagen funcional que, asociadas a mediciones conductuales —cuestionarios de «craving», inventarios de estado de ánimo, reactividad a estímulos, o bien, paradigmas de auto-administración o de activación (mediante la administración de fármacos—, ayudarían a perfilar los circuitos neuroanatómicos y bioquímicos asociados al refuerzo o al «craving», inducidos por sustancias psicotrópicas (Guardia Serecigni, 2000).

El concepto fundamental de la MRI es la carga rotacional nuclear que produce un campo magnético pequeño llamado «un momento magnético». Este campo puede ser tratado como un diminuto imán con una dirección norte-sur. El núcleo más simple y más útil que se va a considerar es el del átomo de hidrógeno, abundante de forma natural en el cuerpo humano y que comprende un único protón (Liney, MRI in Clinical Practice, 2006). El átomo de hidrógeno está formado por un núcleo que contiene un único protón y un solo electrón en órbita alrededor del núcleo. El protón tiene una carga positiva y el electrón una carga negativa, el átomo de hidrógeno, en su conjunto, es eléctricamente neutro. El protón es de interés aquí. Aparte de su carga positiva, el protón posee espín, una propiedad intrínseca de casi todas las partículas elementales. Esto significa que el protón gira alrededor de su eje como un trompo (Weishaupt, Köchli y Marincek, 2006). En el ambiente normal, la orientación al azar de millones de estos giros no resulta en campo magnético alguno. Sin embargo, la situación cambia cuando estos giros se colocan en un fuerte campo magnético externo, tal como la del escáner (resonador) (Liney, 2006).

La imagen de resonancia magnética (RMI) es una técnica de imagen usada primariamente en centros médicos para producir imágenes de alta resolución del interior del cuerpo humano. Está basada en los principios de la resonancia magnética nuclear, una técnica espectroscópica usada por los científicos para obtener información microscópica química y física sobre las moléculas (Hornak, 1996-2010). Los pasos elementales para el estudio por MRI son los siguientes: *i*) colocar al paciente dentro del imán; *ii*) enviarle una onda de radio; *iii*) interrumpir la onda de radio; *iv*) recibir la señal que el paciente emite; y, *v*) utilizar esta señal para reconstruir la imagen. La construcción de la imagen está dada por el campo magnético externo

que hace que se alineen los protones; esta alineación se rompe con un pulso de radiofrecuencia que, cuando es interrumpido, hace que los protones se realineen. La señal proveniente de los pacientes se detecta durante el realineamiento, y esta se utiliza para reconstruir la imagen. (Acebal, s. f., citado por Mathew, Wilson, Turkington y Coleman, 1998).

Secuencias potenciadas en T1

Las imágenes potenciadas en T1 se obtienen usando tiempo de repetición y tiempo de eco cortos. Al usar tiempos de eco cortos, se obtienen las imágenes por las diferencias de la intensidad de señal obtenidas de los tejidos. Debido a esto, estructuras como la grasa aparecen con alta intensidad de señal respecto a aquellas con tiempos más prolongados como el agua, por lo que estructuras ricas en agua, como el líquido cefalorraquídeo, se ven de muy baja intensidad de señal. Asimismo, la sustancia gris del cerebro, por no estar en su totalidad compuesta por lípidos en relación a la sustancia blanca, se observa con una baja señal por su alto contenido de agua (figura 3-1). Por esto, las imágenes potenciadas en T1 tienen gran utilidad ya que proporcionan un excelente detalle de la anatomía y, si se utiliza un medio de contraste con esta técnica, se podrían evidenciar algunas entidades patológicas (Rivera, Puentes y Caballero, 2011).

Figura 3-1. Secuencia potenciada en T1

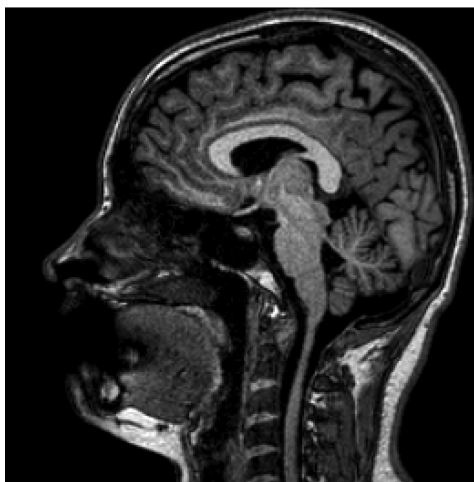


Figura 3-1. Secuencia potenciada en T1. Las estructuras con gran contenido de agua, como el líquido cefalorraquídeo y la sustancia gris, se ven de baja señal, mientras que los tejidos con alto contenido graso, como la sustancia blanca, se ven de alta señal. Imagen tomada de la estación de trabajo Philips Intera, Clínica Palermo.

Secuencias potenciadas en T2

Empleando un tiempo de repetición largo, con tiempos de ecos largos, las diferencias en el tiempo entre los tejidos aparecen como las diferencias en el contraste en las imágenes. Por lo tanto, al usar tiempos de repetición y tiempos de eco largos, se elimina el efecto T1 y se obtienen imágenes potenciadas en T2. Esta secuencia deja ver la grasa como una señal de baja intensidad y, el líquido como una señal de alta intensidad, lo cual es útil en la identificación de lesiones patológicas que suelen caracterizarse por un aumento en el contenido de agua. Se produce, también, una inversión en la intensidad de señal en la sustancia blanca, respecto a la gris (figura 3-2) (Rivera, Puentes y Caballero, 2011).

Figura 3-2. Secuencia potenciada en T2

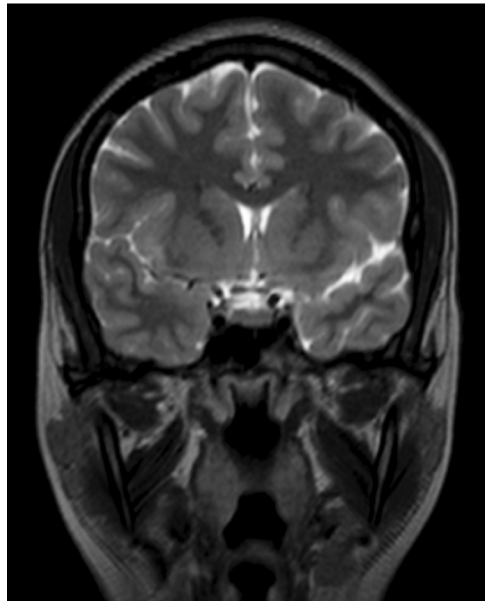


Figura 3-2. Secuencia potenciada en T2. Las estructuras con gran contenido de agua, como el líquido cefalorraquídeo, se ven de alta señal; los tejidos con alto contenido graso, se ven de baja señal y hay inversión de la intensidad de señal de la sustancia blanca, que se ve de menor señal respecto a la sustancia gris. Imagen tomada de la estación de trabajo Philips Intera, Clínica Palermo.

Metodología

Para el análisis de la afección estructural a nivel del encéfalo, se contó con la asesoría de dos especialistas en neurorradiología y la participación de 34 individuos universitarios, 16 sujetos consumidores habituales de *Cannabis sativa* y 18 no consumido-

res. Las características de la población se presentan en la tabla 3-1. Es de aclarar que dentro de los parámetros iniciales se iba a contar con 80 individuos universitarios (40 consumidores y 40 no consumidores) y, dado el limitado presupuesto con que se contó, el número de la población inicial se redujo a menos de la mitad. Adicionalmente, se aplicó un cuestionario para excluir aquellos sujetos que no cumplieran con los parámetros requeridos por el Departamento de Radiología de la Clínica Palermo para la realización de la prueba (Anexo 3-1). Entre los criterios de inclusión de la muestra poblacional, se tuvo en cuenta que fueran estudiantes universitarios, que estuvieran en un rango de edad entre 18 y 30 años, que no presentaran enfermedades clínicamente significativas (tumores cerebrales, esquizofrenia, accidente cerebrovascular, cuadros convulsivos frecuentes, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, cefalea frecuente, golpes a nivel craneal, implantes cocleares o implantes metálicos —brackets—, presencia de marcapasos y presión arterial alta) que pudieran interferir en el análisis de los exámenes por resonancia magnética, ni algún tipo de artefacto que imposibilitara la lectura de las imágenes (anexo 3-2). De igual forma, las personas seleccionadas no debían consumir más de tres psicoactivos durante el estudio (cannabis, tabaco, alcohol).

Tabla 3-1. Características de la población SMRI

	No consumidores (N=18)	Consumidores (N=16)		
Sexo				
Hombres N (%)	9 (50 %)	8 (50 %)		
Mujeres N (%)	9 (50 %)	8 (50 %)		
Edad (años)				
Hombres (\bar{x}) \pm SD	25,3 \pm	26,8 \pm 3,1		
Mujeres (\bar{x}) \pm SD	26,2 \pm 4,0	24,1 \pm 2,7		
Característica hábitos y consumo				
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Años de consumo				
Bajo (1-5 años) N (%)	NA	NA	2 (25 %)	4 (50 %)
Medio (6-10 años) N (%)	NA	NA	2 (25 %)	4 (50 %)
Alto (11-15 años) N (%)	NA	NA	4 (50 %)	-
Frecuencia de consumo				
Diario N (%)	NA	NA	6 (75 %)	3 (37,5 %)
Semanal N (%)	NA	NA	2 (25 %)	2 (25 %)
Mensual N (%)	NA	NA	-	3 (37,5 %)

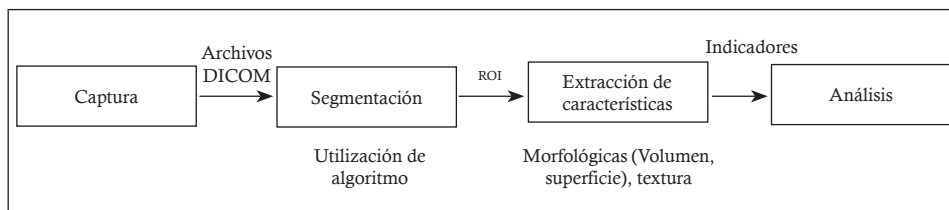
	No consumidores (N=18)		Consumidores (N=16)	
Edad de inicio de consumo				
>18 años de edad (%)	NA	NA	2 (25 %)	4 (50 %)
≤18 años de edad (%)	NA	NA	6 (75 %)	4 (50 %)

Tabla 3-1. Presenta las características de la población seleccionada para la toma de imágenes por MRI, e indica número de individuos por grupo poblacional, el porcentaje (%) que representan, y se diferencia por sexo. Se indica la media (\bar{X}) y la desviación estándar (SD) de la edad. Adicionalmente, se menciona el número de personas y el porcentaje para las características y hábitos de consumo en años (bajo, medio, alto) y en frecuencia (diario, semanal, mensual) separado por sexo. NA: No Aplica.

Los estudiantes firmaron una carta en la cual se informaba el propósito del estudio, su confidencialidad y los fines que se proponía. Adicionalmente, se les explicó en qué consistía el examen y el protocolo de la RMI (Anexo 3-2). La resonancia magnética estructural cerebral se realizó en la Clínica Palermo de Bogotá.

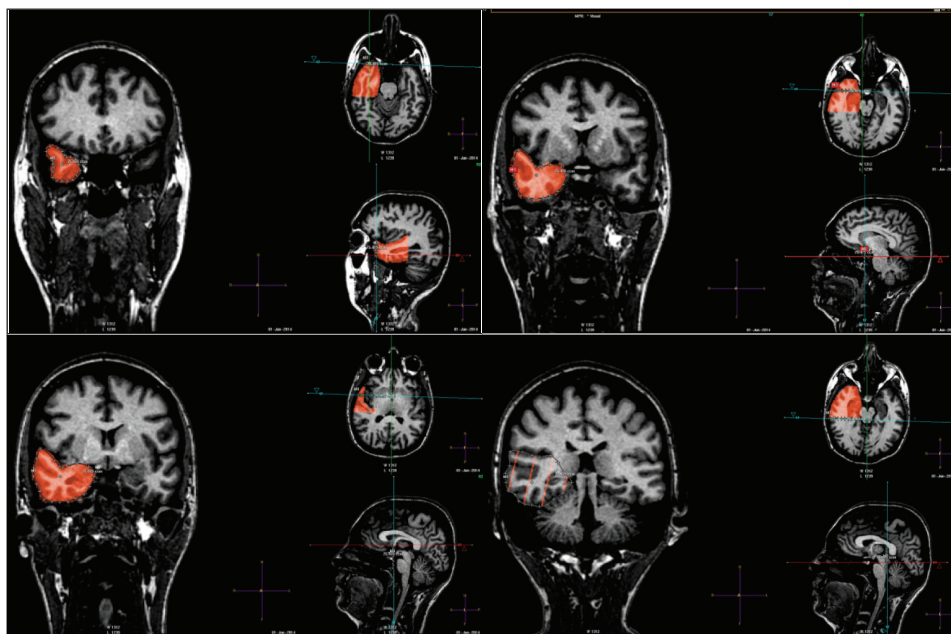
Se tomaron datos de imágenes volumétricas en lóbulo temporal e hipocampo. La toma de datos, con un resonador 1.5-T (Intera; Philips Medical Systems, Netherlands, B.V.) con antena neurovascular de ocho canales. La toma de las imágenes no requirió la preparación previa del paciente, y su posición dentro del equipo fue decúbito supino, con la cabeza centrada en la línea media, minimizando el movimiento para ayudar a la toma de exámenes. Se utilizaron técnicas de T1 'Weighted' 3D con un espesor de 1 mm, debido a que provee un mayor contraste morfológico entre sustancia blanca y gris (Li X., 2010) y, de T2 'Weighted' con un espesor de 1 mm, para obtener imágenes con medidas volumétricas que sirvieron para la correlación de los resultados entre los diferentes sujetos.

Estas imágenes fueron tomadas durante un tiempo de veinte minutos, con un gradiente de secuencia eco (GRE) el cual provee una reconstrucción multiplanar del cerebro, realizadas con una aproximada reconstrucción isotrópica y un bajo nivel de vóxeles. Además, se utilizarán las secuencias con un pequeño tiempo de repetición el cual es capaz de generar datos de alta resolución espacial., doble ciego para determinar cambios en la estructura del lóbulo temporal y detectar posibles daños a nivel cerebral en lóbulo temporal (Figura 3-3).

Figura 3-3. Etapas del procesamiento de señales de MRI

El análisis del lóbulo temporal se llevó a cabo en la estación de trabajo Philips Intera con el programa Philips Extended MR Workspace 2.6.3.5., obteniendo datos 3D (cm³), teniendo como imagen de referencia el plano coronal, la medidas se realizaron a nivel de punta del lóbulo, uncus del hipocampo, comisura anterior y acueducto de Silvio (Figura 3-4), así mismo, el análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó con el programa STATGRAPHICS Centurión XVI versión 16.1.18, aplicando una prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov con la corrección de la significación de Lilliefors y Shapiro-Wilk indicando que los datos eran normales con una $p > 0.05$, permitiendo el análisis como estadística paramétrica. Se compararon las puntuaciones medias de los estudiantes consumidores y no consumidores, mediante una prueba de t-Student para muestras independientes. Adicionalmente se realizó ANOVA de un factor para años y frecuencia de consumo; si los datos del modelo ANOVA eran significativos, se realizaban comparaciones múltiples post hoc con el test de Bonferroni para análisis inter grupos. Se aceptó como grado de significancia estadística un valor de $p < 0,05$, teniendo como tratamientos los años de inicio de consumo, la frecuencia de consumo y la edad de inicio de consumo, de igual forma se tomó el sexo (Masculino y Femenino) como una variable debido al dimorfismo a nivel cerebral encontrado (McCarthy, Arnold, Ball, Blaustein, & De Vries, 2012) (Ingahalikara, et al., 2014) (McCarthy M., 2015) y a que corresponde a una variable básica dentro de los estudios ya que las diferencias sexuales dentro de la fisiología y patofisiología poseen tres categorías; 1, Condiciones y/o enfermedades únicas para un sexo, 2 Condiciones y/o enfermedades que tienen una prevalencia mayor en un sexo comparado con el otro, y 3, Condiciones que difieren en la edad de inicio, sintomatología, o respuesta a un tratamiento en un sexo comparado al otro (Miller, 2014).

Figura 3-4. Mediciones volumétricas de lóbulo temporal.



Fuente: estación de trabajo Philips Intera.

En la imagen se pueden observar las áreas seleccionadas para realizar las mediciones de los volúmenes de los lóbulos temporales; a. Punta del lóbulo, b. Uncus del hipocampo, c. Comisura anterior y d. Acueducto de Silvio. I

Resultados

1. Volumetría Lóbulo Temporal derecho e izquierdo en hombres y mujeres tanto estudio como control.

Al correlacionar las variables arrojadas con los dos grupos poblacionales No Consumidores (NC) frente a Consumidores (C) para la población de hombres y mujeres (Tabla 3-2), mediante la prueba de t-Student para muestras independientes, se encontraron diferencias significativas con un $p < 0,05$ para la comparación de las variables de las volumetrías de lóbulo temporal bilateral en hombres y mujeres consumidores (Figura 3-1)(Figura 3-2), mostrando una reducción significativa en el volumen de la población de hombres y mujeres C frente a los NC.

2. Volumetría del lóbulo temporal por factor años de consumo versus no consumidores

En cuanto al análisis de ANOVA por factores se observan diferencias significativas en las relaciones intergrupos con un $p < 0,05$, posteriormente al analizarlos por comparaciones múltiples con el test de Bonferroni, se presentó significancia, para la población de mujeres, entre los grupos de C de 6-10 años de consumo con respecto a las NC (Lóbulo Temporal Derecho $p=0,043^*$ y Lóbulo Temporal Izquierdo $p=0,002^*$), y para el grupo de hombres, entre los C de 11-15 años de consumo frente a los NC (Lóbulo Temporal Derecho $p=0,006^*$ y Lóbulo Temporal Izquierdo $p=0,002^*$) y el grupo de C de 1-5 años frente a los C de 11-15 años en lóbulo temporal izquierdo, teniendo los C de 11-15 años un volumen menor frente a los C de 1-5 años ($p=0,032^*$), las comparaciones entre los otros tratamientos aplicados y los controles, no fueron significativos en ninguna de las dos poblaciones, a pesar de lo anterior en los diferentes tratamientos tanto en los significativos como no significativos se observaron diferencias volumétricas entre ambas poblaciones teniendo los C menor volumen a nivel de lóbulo temporal bilateral que los NC (Tabla 3-3). Se puede apreciar la comparación de las medias de las medidas volumétricas del grupo control frente a los consumidores de acuerdo con los años de consumo (Grafico 3-3) y (Grafico 3-4).

3. Volumetría del lóbulo temporal por factor de frecuencia de consumo versus no consumidores.

Con respecto al análisis de ANOVA para el factor Frecuencia de Consumo se observan diferencias significativas en las relaciones intergrupos con un $p < 0,05$, posteriormente al analizarlos por comparaciones múltiples con el test de Bonferroni, se presentó significancia, para la población de mujeres a nivel de Lóbulo Temporal Derecho entre los grupos de C con una frecuencia alta con respecto a las NC ($p=0,021^*$), y para el grupo de hombres, entre el grupo C con una frecuencia alta frente a los NC (Lóbulo Temporal Derecho $p=0,021^*$ y Lóbulo Temporal Izquierdo $p=0,040^*$), las comparaciones entre los otros tratamientos aplicados y los controles, no fueron significativos en ninguna de las dos poblaciones, a pesar de lo anterior en los diferentes tratamientos tanto en los significativos como no significativos se observaron diferencias volumétricas entre ambas poblaciones teniendo los C menor volumen a nivel de lóbulo temporal bilateral que los NC (Tabla 3-3). Se puede apreciar la comparación de las medias de las medidas volumétricas del grupo control frente a los consumidores de acuerdo con los años de consumo (Grafico 3-5) y (Grafico 3-6).

4. Volumetría del lóbulo temporal por factor de edad de inicio de consumo versus no consumidores.

En cuanto al análisis de ANOVA para edad de inicio de consumo se observan diferencias significativas en las relaciones intergrupos con un $p < 0,05$, posteriormente al analizarlos por comparaciones múltiples con el test de Bonferroni, se presentó significancia, para la población de mujeres, entre los grupos de NC que iniciaron el consumo a los ≤ 18 años de edad con respecto a las NC (Lóbulo Temporal Derecho $p=0,043^*$ y Lóbulo Temporal Izquierdo $p=0,002^*$), y para el grupo de hombres, entre el grupo que inicio el consumo a los ≤ 18 años de edad frente a los NC (Lóbulo Temporal Derecho $p=0,002^*$ y Lóbulo Temporal Izquierdo $p=0,002^*$) y el grupo C que iniciaron su consumo a los ≤ 18 años de edad frente a los C que iniciaron su consumo a los en lóbulo temporal izquierdo, teniendo una reducción mayor los C que iniciaron el consumo a los ≤ 18 años de edad frente a los que iniciaron su consumo después de los 18 años de edad ($p=0,039^*$), las comparaciones entre los otros tratamientos aplicados y los controles, no fueron significativos en ninguna de las dos poblaciones, a pesar de lo anterior en los diferentes tratamientos tanto en los significativos como no significativos se observaron diferencias volumétricas entre ambas poblaciones teniendo los C menor volumen a nivel de lóbulo temporal bilateral que los NC (Tabla 3-3). Se puede apreciar la comparación de las medias de las medidas volumétricas del grupo control frente a los consumidores de acuerdo con los años de consumo (Grafico 3-7) y (Grafico 3-8).

Tabla 3-2. Medidas Volumétricas de Lóbulo Temporal de Controles y Consumidores

	Controles (N= 4)	Consumidores (N=16)	Valor - p
Lób. Temp. Der. (cm³)			
Hombres X \pm SD	77,88 \pm 4,6	68,05 \pm 6,9	0,003*
Mujeres X \pm SD	67,56 \pm 4,5	60,94 \pm 2,9	0,003*
Lób. Temp. Izq. (cm³)			
Hombres X \pm SD	74,97 \pm 2,8	67,39 \pm 7,1	0,009*
Mujeres X \pm SD	67,35 \pm 3,3	60,71 \pm 3,9	0,001*

Los resultados presentan la media y desviación estándar de las poblaciones contrastadas (no consumidores y consumidores) mediante la t-Student para muestras independientes de cada hemisferio de lóbulo temporal. Los valores de significancia $p < 0.05$ se señalan con un *.

Tabla 3-3. ANOVA - Análisis post hoc (Bonferroni) para Lóbulos Temporales

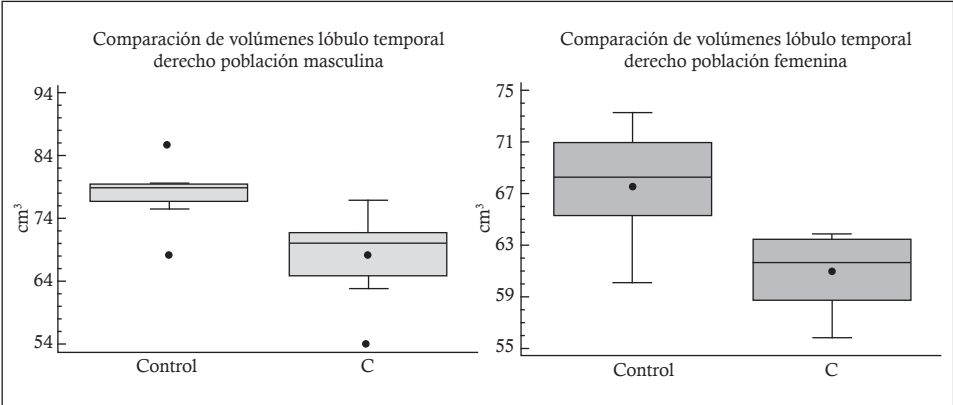
ANOVA de un factor - Intergrupos	Lóbulo Temporal Derecho (p<0,05)		Lóbulo Temporal Izquierdo (p<0,05)	
Años de Consumo				
Hombres	0,006*		0,002*	
Mujeres	0,015*		0,002*	
Frecuencia de Consumo				
Hombres	0,016*		0,036*	
Mujeres	0,014*		0,023*	
Edad de Inicio de Consumo				
Hombres	0,003*		0,002*	
Mujeres	0,015*		0,002*	
Análisis post hoc por Bonferroni				
	Hombres (p<0,05)		Mujeres (p<0,05)	
	Lób.Temp.Der	Lób.Temp.Izq.	Lób.Temp.Der	Lób.Temp.Izq.
Años de Consumo				
11-15 Años				
06-10 Años	1,000	0,851	-	-
1-5 Años	0,257	0,032*	-	-
Control	0,006*	0,002*	-	-
06-10 Años				
11-15 Años	1,000	0,851	-	-
1-5 Años	1,000	0,886	1,000	0,243
Control	0.322	0,418	0,043*	0,002*
1-5 Años				
11-15 Años	0,257	0,032*	-	-
06-10 Años	1,000	0,886	1,000	0,243
Control	1,000	1,000	0,052	0,123
Control				
11-15 Años	0,006*	0,002*	-	-
06-10 Años	0,322	0,418	0,052	0,123
1-5 Años	1,000	1,000	0,043*	0,002*
Frecuencia de Consumo				
Alta (Diaria)				
Media (Semanal)	1,000	1,000	1,000	1,000
Baja (Mensual)	-	-	0,763	1,000
Control	0,021*	0,040*	0,021*	0,085

ANOVA de un factor - Intergrupos	Lóbulo Temporal Derecho (p<0,05)		Lóbulo Temporal Izquierdo (p<0,05)	
Media (Semanal)				
Alta (Diaria)	1,000	1,000	1,000	1,000
Baja (Mensual)	-	-	1,000	1,000
Control	0,223	0,518	0,197	0,166
Baja (Mensual)				
Alta (Diaria)	-	-	0,763	1,000
Baja (Mensual)	-	-	1,000	1,000
Control	-	-	0,848	0,249
Control				
Alta (Diaria)	0,021*	0,040*	0,021*	0,085
Media (Semanal)	0,223	0,518	0,197	0,166
Baja (Mensual)	-	-	0,848	0,249
Edad de Inicio de Consumo				
≤ 18 Años				
> 18 Años	0,193	0,039*	1,000	0,243
Control	0,002*	0,002*	0,043*	0,002*
> 18 Años				
≤ 18 Años	0,193	0,039*	1,000	0,243
Control	1,000	1,000	0,052	0,123
Control				
≤ 18 Años	0,002*	0,002*	0,043*	0,002*
> 18 Años	1,000	1,000	0,052	0,123

Los resultados presentan la significancia en las poblaciones contrastadas (Controles y Consumidores) mediante el análisis ANOVA por factores para Años de Consumo, Frecuencia de Consumo y Edad de Inicio de Consumo de lóbulo temporal, diferenciando hemisferios, distinguiendo grupos de hombres y mujeres. Los valores de significancia $p<0.05$ se señalan con un *.

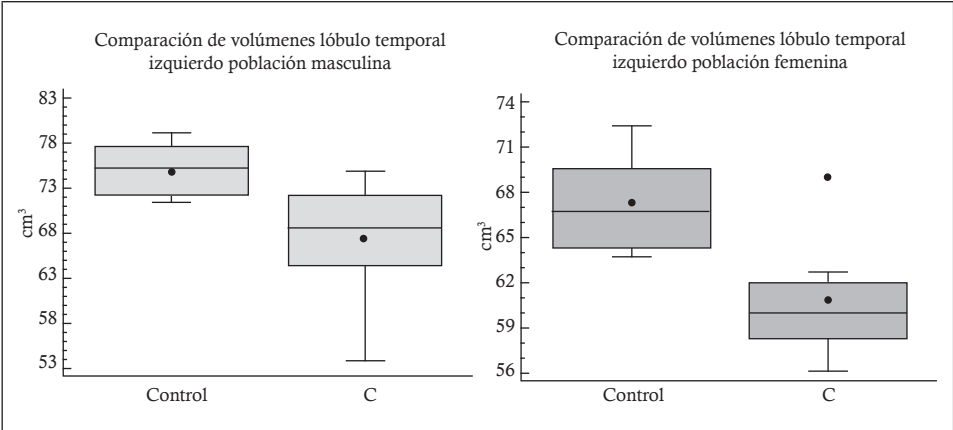
Los resultados mencionados anteriormente se presentan gráficamente a continuación, para cada una de las variables observadas; diferenciando entre hombres y mujeres

Gráfico 3-1. Comparación de la volumetría en Lóbulo Temporal Derecho.



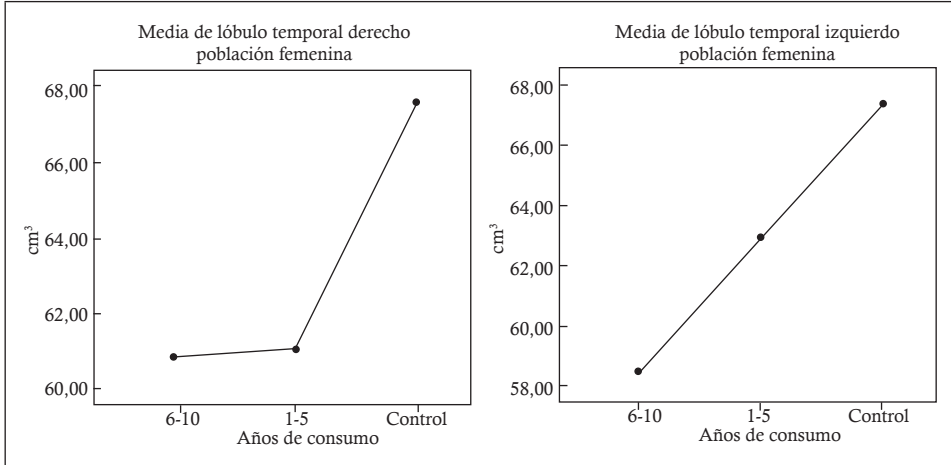
El gráfico ilustra la media, mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, entre cada uno de los grupos: control, consumidores, diferenciando entre hombres (izquierda) y mujeres (derecha). C: Consumidor

Gráfico 3-2. Comparación de la volumetría en Lóbulo Temporal Izquierdo.



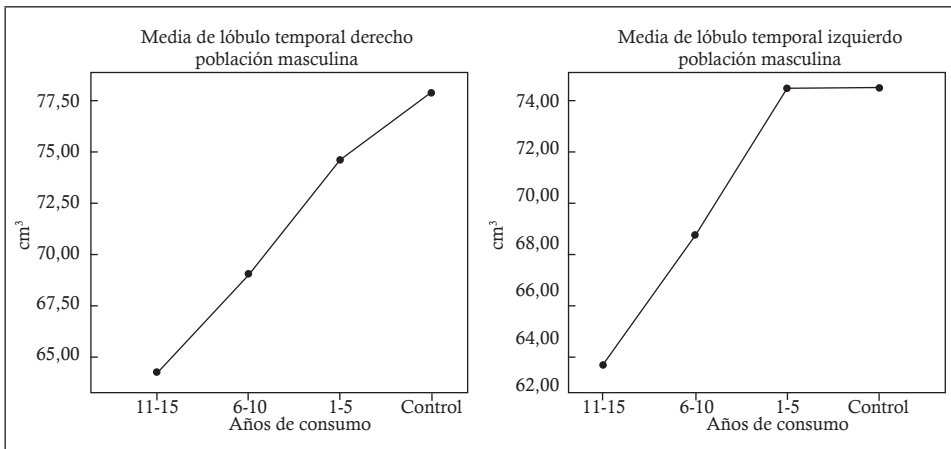
El gráfico ilustra la media, mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, entre cada uno de los grupos: control, consumidores, diferenciando entre hombres (izquierda) y mujeres (derecha). C: Consumidor

Gráfico 3-3. Comparación de las medias volumétricas de acuerdo con los años de consumo.



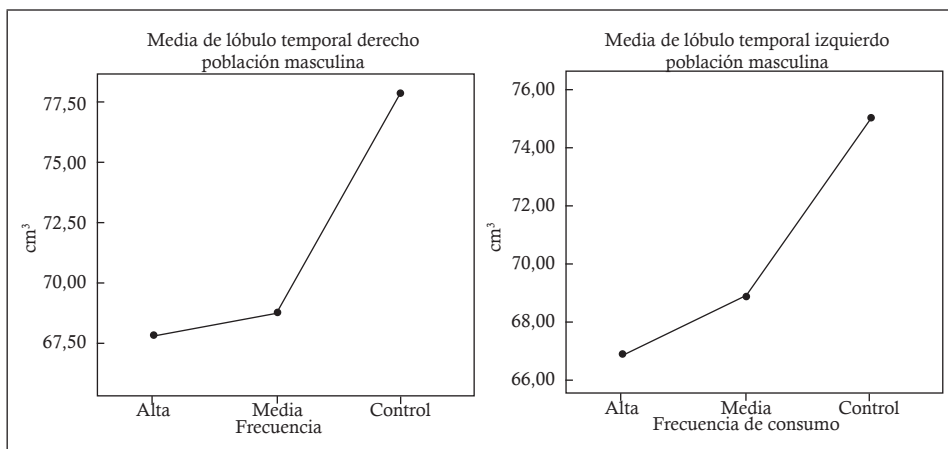
El gráfico ilustra la media de las medidas volumétricas en población femenina, entre grupos control y consumidores, en LT. A la Izquierda las medidas para el factor años de consumo con respecto a LT Derecho y a la Derecha las medidas por factor de años de consumo con respecto a LT Izquierdo. LT: Lóbulo Temporal.

Gráfico 3-4. Comparación de las medias volumétricas de acuerdo con los años de consumo.



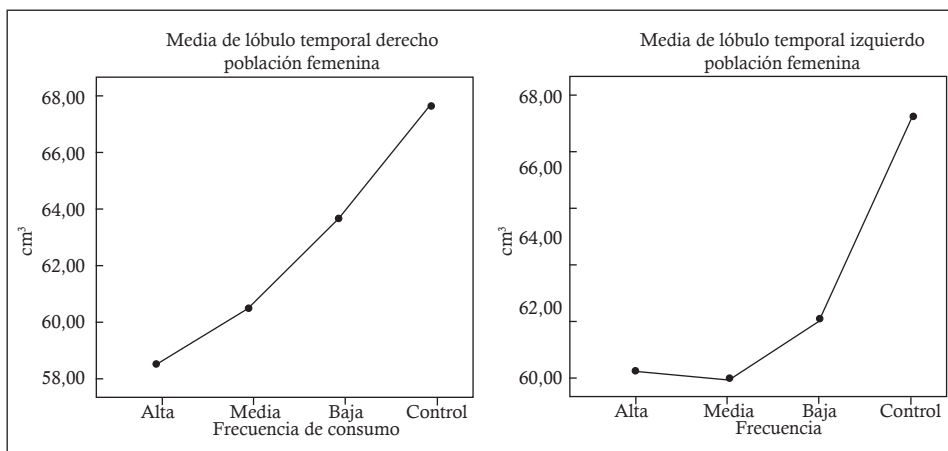
El gráfico ilustra la media de las medidas volumétricas en población masculina, entre grupos control y consumidores, en LT. A la Izquierda las medidas para el factor años de consumo con respecto a LT Derecho y a la Derecha las medidas por factor de años de consumo con respecto a LT Izquierdo. LT: Lóbulo Temporal.

Gráfico 3-5. Comparación de las medias volumétricas de acuerdo con la frecuencia de consumo.



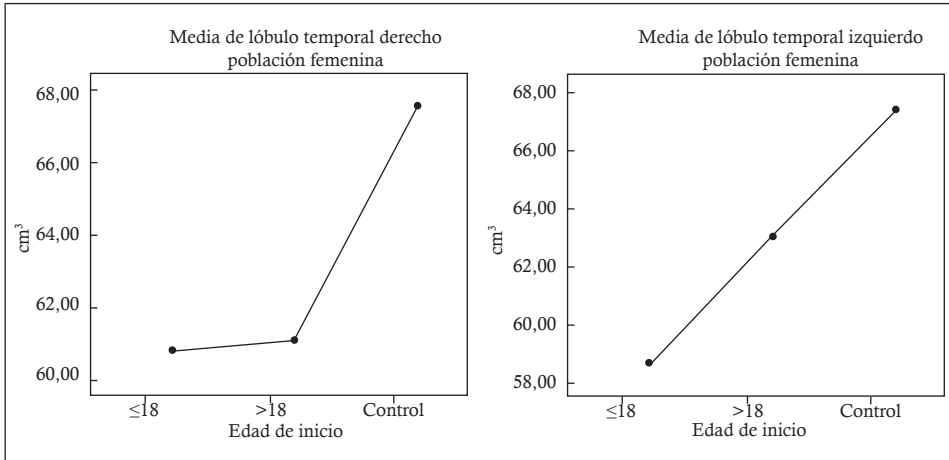
El gráfico ilustra la media de las medidas volumétricas en población masculina, entre grupos control y consumidores, en LT. A la Izquierda las medidas para el factor frecuencia de consumo con respecto a LT Derecho y a la Derecha las medidas por factor de frecuencia de consumo con respecto a LT Izquierdo. LT: Lóbulo Temporal.

Gráfico 3-6. Comparación de las medias volumétricas de acuerdo con la frecuencia de consumo.



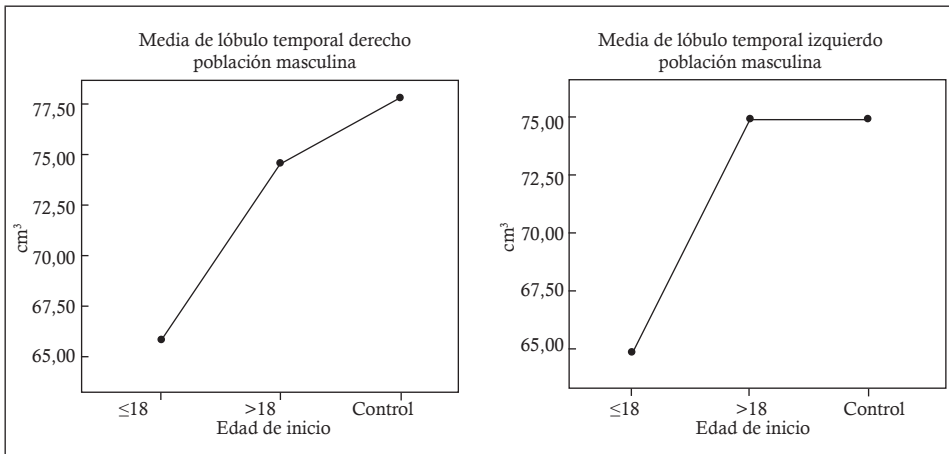
El gráfico ilustra la media de las medidas volumétricas en población femenina, entre grupos control y consumidores, en LT. A la Izquierda las medidas para el factor frecuencia de consumo con respecto a LT Derecho y a la Derecha las medidas por factor de frecuencia de consumo con respecto a LT Izquierdo. LT: Lóbulo Temporal.

Gráfico 3-6. Comparación de las medias volumétricas de acuerdo a la Edad de Inicio de Consumo.



El gráfico ilustra la media de las medidas volumétricas en población Femenina, entre grupos control y consumidores, en LT. A la Izquierda las medidas para el factor edad de inicio de consumo con respecto a LT Derecho y a la Derecha las medidas por factor de edad de inicio de consumo con respecto a LT Izquierdo. LT: Lóbulo Temporal.

Gráfico 3-7. Comparación de las medias volumétricas de acuerdo con la edad de inicio de consumo.



El gráfico ilustra la media de las medidas volumétricas en población Masculina, entre grupos control y consumidores, en LT. A la Izquierda las medidas para el factor edad de inicio de consumo con respecto a LT Derecho y a la Derecha las medidas por factor de edad de inicio de consumo con respecto a LT Izquierdo. LT: Lóbulo Temporal.

Discusión y análisis de resultados

El consumo de *Cannabis sativa* está asociado a una reducción significativa tanto de la superficie cerebral como de su volumetría tal y como se ha reportado en la literatura utilizando modelos animales y humanos, que en su mayoría suministran distintas cantidades de THC por vía intravenosa u otros tipos de cannabinoides sintéticos a los individuos y después se realizan pruebas tanto neuropsicológicas, bioquímicas como histológicas (en animales) e imagenológicas para determinar el grado de afectación de dichas sustancias vinculado a las áreas que se están alterando y a las funciones cognitivas desempeñadas por estas. Estos estudios aunque desligados de las prácticas habituales de consumo de *Cannabis sativa* (el cual contiene no solamente el THC sino también Cannabidiol (CBN), Cannabinol (CBD), (Δ 8-THC), cannabigerol, cannabicromo, entre otros) nos pueden mostrar los posibles efectos tóxicos de uno de los componentes principales que contiene la planta; El delta-9-tetrahidrocanabinol(THC), así mismo los modelos animales pueden mostrar grados de afectación mayores a los que se presentan en humanos por lo cual no se aplicarían del mismo modo a los modelos humanos, aunque evidenciaría a nivel histológico lo que puede ocasionar esta sustancia, no se evidenciaría su efecto en el cerebro humano. Por lo anterior la presente investigación evaluó los efectos ocasionados por el consumo habitual del *Cannabis sativa* en la citoarquitectura del cerebro humano, estableciendo así una relación entre la neuroanatomía y los efectos tanto neuropsicológicos como fisiológicos, teniendo variables tales como: sexo, frecuencia de consumo, tiempo de consumo y edad de inicio de la misma.

El presente estudio utilizó una Resonancia Magnética Estructural (sMRI) para examinar las diferencias volumétricas en cerebro de sujetos consumidores con respecto a sujetos control. A nivel de lóbulo temporal, en general, los sujetos consumidores de *Cannabis sativa* mostraron diferencias significativas en lóbulo temporal bilateralmente en hombres y mujeres (Tabla 3-2), lo anterior concuerda con los estudios reportados por Yücel, et al., (2008), en el que por medio de una resonancia magnética estructural aplicada a una población de 15 individuos consumidores habituales de *Cannabis sativa* y 16 control, con un tiempo de consumo mayor a 10 años, se demostró que el consumo prolongado y crónico del *C. sativa* produce una reducción a nivel de encéfalo, en porciones del lóbulo temporal, especialmente a nivel de amígdala e hipocampo, lo cual puede estar correlacionado a su consumo durante un amplio tiempo, lo que sugiere que el consumo de cannabis en un largo plazo está asociado con reducciones significativas y localizadas del volumen del hipocampo que se relaciona con el aumento de la exposición acumulativa de cannabis (Lubman,

Cheetham, & Yücel, 2015). Además, los presentes resultados son consistentes con la idea de que el consumo de cannabis aumenta el riesgo de síntomas psicóticos (Degenhardt & Wayne, 2002) (Bhattacharyya, et al., 2015) y da un panorama más amplio en torno a los posibles efectos nocivos a largo plazo de cannabis debido a que logra mostrar las áreas en donde se encuentran disminuciones asociadas a este consumo (Solowij N. , et al., 2013). La reducción en volumen del lóbulo temporal bilateral, tanto en hombres como en mujeres, es un hallazgo novedoso, pero no inesperado dada la concentración de receptores cannabinoides en esta región (Elphick & Egertová, 2001).



Figura 3-5. Se observa disminución volumétrica bilateral a nivel de LT en la comparación de grupos por variable de sexo: Femenino. Der: Sujeto control. Izq: Sujeto estudio. Significancia LT Derecho: ($p=0,019^*$), LT Izquierdo: ($p=0,040^*$). LT: Lóbulo Temporal. Toma de imágenes y análisis volumétrico realizado en estación de trabajo Phillips Intera 1.5T con secuencia T1.

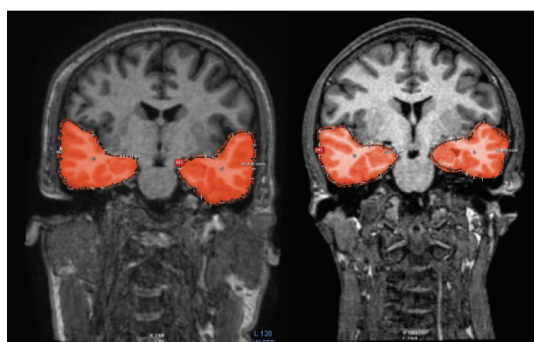


Figura 3-6. Se observa disminución volumétrica en el hemisferio derecho de LT en la comparación de grupos por variable de sexo: Masculino. Izq: Sujeto control. Der: Sujeto estudio. Significancia LT Derecho: ($p=0,049^*$), LT Izquierdo: ($p=0,4860$). LT: Lóbulo Temporal. Toma de imágenes y análisis volumétrico realizado en estación de trabajo Phillips Intera 1.5T secuencia T1.

Al realizar el análisis por la variable de sexo, se encontraron reducciones significativas con un $p < 0.05$ en lóbulo temporal bilateral tanto en los sujetos femeninos como en los masculinos, encontrándose una significancia mayor en las mujeres (Figura 3-5) (Figura 3-6), a pesar de que existen pocos estudios sobre los efectos sexo-dependientes del abuso de cannabis en los seres humanos, McQueen, et al., (2011), demostraron un mayor efecto sobre el cerebro femenino que el masculino a nivel de lóbulo temporal medio, mostrando una mayor predisposición del grupo femenino al efecto del Cannabis con relación al género masculino. En general, el consumo de cannabis es más frecuente entre los hombres, que muestran una edad más temprana de inicio del consumo en comparación con las mujeres, así como un tiempo más prolongado en el uso de esta sustancia (Kandel & Chen, 2000), como consecuencia de ello, los hombres parecen ser más propensos que las mujeres a ser dependientes del cannabis (Farmer, et al., 2015), sin embargo, las mujeres tienden a tener intervalos más cortos entre el inicio del consumo y el uso regular y/o el desarrollo de la dependencia (Ridenour, Lanza & Donny, 2006) (Schepis, et al., 2011). En consecuencia, las mujeres entran en tratamiento para los trastornos por consumo de cannabis después de menos años y menos uso acumulativo en comparación con los hombres (Hernández-Ávila, Rounsaville & Kranzler, 2004).

La existencia de un efecto sexo-dependiente ya se ha documentado en otras drogas de abuso, así como el hecho de que los consumidores femeninos parecen experimentar consecuencias negativas del consumo de drogas tiempo antes en comparación con sus pares masculinos, y parecen ser más propensos a sufrir de algún trastorno, tales como trastornos depresivos y de ansiedad, Por el contrario, los hombres tienen más conductas de externalización, como la agresividad y la impulsividad (Kloos, Weller, Chan & Weller, 2009). McQueen, et al., (2011), reportaron que las mujeres consumidoras de cannabis desarrollaron mayores síntomas de internalización, mostraron volúmenes de la amígdala derecha más grandes en relación a los hombres y mujeres controles, curiosamente los volúmenes amígdalinos más grandes se asociaron a un aumento de la depresión y la sintomatología de la ansiedad, así mismo Lai & Sitharthan (2012) reportaron una asociación significativa entre el trastorno por consumo de cannabis y trastornos de salud mental, y de nuevo, se observaron mayores tasas de comorbilidad para las mujeres. Los trastornos mentales más comunes fueron la depresión mayor, trastorno de la personalidad, esquizofrenia y trastorno de estrés severo. De igual forma diferencias a nivel estructural se han reportado correlacionando el consumo de cannabis y el funcionamiento neurocognitivo (Crane, Schuster & Gonzalez, 2013). En ésta investigación no se evaluó los volúmenes amígdalinos en los sujetos estudio, pero sería

importante evaluar los volúmenes de esta estructura y relacionarla con estudios a nivel cognitivo.

Estudios recientes se han centrado en las interacciones bidireccionales del sistema endocannabinoide con hormonas gonadales. Los cannabinoides afectan el sistema endocrino, específicamente el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HPG) e hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) (que interactúan en su funcionamiento), mientras que las hormonas gonadales también modulan la actividad y función endocannabinoide (Lopez, 2010). Más específicamente, la evidencia de los estudios en animales sugiere que los cannabinoides exógenos, como el THC, tienen la capacidad para alterar significativamente la función pituitaria (Murphy, Newton, Dhali, & Chavez, 1991) (Murphy, Rodriguez de Fonseca, & Steger, 1991) (Wenger, Fernandez-Ruiz, & Ramos, 1999), y puede inhibir el eje HPG (Murphy, Steger, Smith, & Bartke, 1990) (Murphy, Gher, Steger, & Bartke, 1994) (Murphy, Adrian, & Kohli, 1999) (Crane N. A., Schuster, Fusar-Poli, & Gonzalez, 2012), por lo tanto desregulan los sistemas motivacionales que son clave en la búsqueda de drogas. Además, el sistema endocannabinoide desempeña un papel importante en la regulación neuroendocrina y la respuesta de comportamiento al estrés. Investigaciones muestra una asociación entre perturbaciones de la señalización endocannabinoide y una baja en la respuesta frente al estrés (Gorzalka, Hill, & Hillard, 2008). Sin embargo, las hormonas influyen significativamente en el impacto de los cannabinoides en el eje HPG, debido a que el estrógeno reduce el efecto inhibitorio de los cannabinoides en la función HPG (Scorticati, et al., 2003) (Scorticati, et al., 2004). Además, las hormonas juegan un papel clave en los cambios estructurales y funcionales en el sistema endocannabinoide, evidenciado por las fluctuaciones de densidad de los receptores cannabinoides endógenos (especialmente CB1) a través del ciclo estral (Rodríguez de Fonseca, Cebeira, Ramos, Martín, & Fernández-Ruiz, 1994) (Bradshaw, Rimmerman, Krey, & Walker, 2006), por otra parte, los estudios en humanos han demostrado que, durante la fase folicular del ciclo menstrual (cuando el estradiol es alto y la progesterona baja) las mujeres son más sensibles a los efectos de los estimulantes, como la cocaína (Sofuoglu, Dudish-Poulsen, Nelson, Pentel, & Hatsukami, 1999) y la nicotina (Newman & Mello, 2009).

Por otro lado, el consumo de cannabis se asocia de manera más consistente a las diferencias a nivel celular/molecular, la farmacocinética parece jugar un papel importante en ello. En estudios recientes se encontró que ratas hembras adolescentes exhiben un metabolismo pronunciado de THC al compuesto (metabolito) que sigue activo una vez ingresa al organismo el 11-OH-THC en comparación con sus pares masculinos, en particular después de repetidas administraciones de THC

(Wiley & Burston, 2014). Así mismo los roedores hembras se auto-administran agonistas cannabinoides, al igual que mostraron una mayor búsqueda de drogas a diferencia de machos o las ratas hembras ovariectomizadas (Fattore, et al., 2007) (Fattore, Spano, Altea, Fadda, & Fratta, 2010), así, la exposición de THC posiblemente podría ser potenciada por su metabolito activo en las ratas adolescentes. Este hecho, junto con la observación de que las ratas hembras adolescentes poseen receptores CB1 más eficientes (Bossong & Niesink, 2010) (Casadio, Fernandes, Murray & Di Forti, 2010) (Rubino & Parolaro, 2011), sugiere que las hembras pueden ser más vulnerables a los efectos del THC. En consecuencia, la exposición crónica de THC en la adolescencia induce una mayor desensibilización de los receptores CB1 en las mujeres, con más áreas del cerebro implicadas, a pesar de la similar baja regulación en ambos sexos (Rubino, et al., 2008) (Burston, Wiley, Craig, Selley, & Sim-Selley, 2010). Si se confirma también en los seres humanos, esto explicaría, al menos en parte, por qué las mujeres tienden a tener intervalos más cortos entre el inicio del consumo y el desarrollo o la dependencia del mismo, el llamado “efecto telescópico”, así como ser el principio de las investigaciones a futuro en cuanto a los efectos a nivel neuroestructural (Hernandez-Avila, Rounsaville & Kranzler, 2004) (Ridenour, Lanza, Donny & Clark, 2006) (Khan et al., 2013).

De igual modo otras investigaciones en animales (Lee, Hill, Hillard, & Gorzalka, 2013) mostraron que la activación de los receptores CB1 durante la adolescencia reduce la neurogénesis del hipocampo adulto en ambos sexos, sin embargo, en algunos casos, los machos parecían estar más afectados en comparación con las hembras. Por otro lado una disminución significativa en los marcadores pre y post-sinápticos estuvo presente en el hipocampo de las ratas macho, mientras que las mismas proteínas estaban presentes en la corteza prefrontal de las hembras mostrando en ellas una disminución de esta área (Rubino T., et al., 2009a) (Rubino et al., 2009b).

Así mismo se observaron cambios en cuanto al análisis de ANOVA de los lóbulos temporales para factor de años de consumo se encontraron diferencias significativas al analizarlos con el test de Bonferroni, en los cuales se presentaron significancias, para la población de mujeres, entre los grupos control con respecto a las consumidoras de 6-10 años (Lóbulo Temporal Derecho $p=0,043^*$ y Lóbulo Temporal Izquierdo $p=0,002^*$), y para el grupo de hombres, entre el grupo control frente a los consumidores de 11-15 años (Lóbulo Temporal Derecho $p=0,006^*$ y Lóbulo Temporal Izquierdo $p=0,002^*$) y el grupo de consumidores de 1-5 años frente a los consumidores de 11-15 años en lóbulo temporal izquierdo ($p=0,032$), (Tabla 3), estos resultados se correlacionan con lo reportado en la literatura en la cual, al investigar las consecuencias estructurales del uso prolongado de cannabis

se concluye que a pesar que la mayoría de áreas permanecen intactas o no directamente relacionadas con el consumo (Weiland, Thayer, Depue, Sabbineni, & Bryan, 2015), hay una gran evidencia que el *C. sativa* está asociado a alteraciones estructurales en el lóbulo temporal, más precisamente en las regiones temporales medias (Matochik, Eldreth, Cadet, & Bolla, 2005) (Yücel M. , et al., 2008) (Ashtari, et al., 2011) (Demirakca, y otros, 2011), y en periodos de tiempo más largos (Lorenzetti, Solowij, Fornito, Lubman, & Yücel, 2014).

Diversas investigaciones indican que el uso regular de cannabis se asocia con alteraciones en las regiones cerebrales temporales, frontales y cerebelo medial, y que a dosis más altas durante periodos más largos había mayores alteraciones morfológicas cerebrales (Lorenzetti, Solowij, Fornito, Lubman, & Yücel, 2014), esto se evidencia en lo encontrado en el presente estudio al analizar los datos por el factor Frecuencia de Consumo se observan diferencias significativas por comparaciones múltiples con el test de Bonferroni para la población de mujeres a nivel de Lóbulo Temporal Derecho entre los grupos control con respecto a las consumidoras con una frecuencia alta ($p=0,021^*$) , y para el grupo de hombres, entre el grupo control frente a los consumidores con una frecuencia alta (Lóbulo Temporal Derecho $p=0,021^*$ y Lóbulo Temporal Izquierdo $p=0,040^*$), (Tabla 3). Así mismo estos resultados corroboran los estudios en modelos animales (Lawston, Borella, Robinson, & Whitaker-Azmitia, 2000) (Burns, et al., 2007) (Downer, Boland, Fogarty, & Campbell, 2001), en los que se observan cambios durante la exposición prolongada al cannabis, de igual forma estos cambios están asociados con reducciones volumétricas localizadas en regiones ricas en receptores CB1, correlacionadas con la cantidad de cannabis consumido (Battistella, et al., 2014) de igual forma evidenciado la existencia de subgrupos (diferencia en edad o frecuencia de consumo) que se encuentran mayormente afectados por el consumo de cannabis (van Winkel & Kuepper, 2014).

Es de destacar que en humanos consumidores crónicos de cannabis los cambios significativos en el hipocampo de los hombres (Solowij N. , et al., 2013) y en la corteza prefrontal y la amígdala de las mujeres (Medina, et al., 2009) (McQueeny, et al., 2011) se han observado. Estas regiones cerebrales están involucradas de manera diferente en la modulación de la cognición (hipocampo y la corteza prefrontal) (Nuñez L. , 2000), y la emoción (amígdala y la corteza prefrontal), y esto puede explicar el mayor efecto emocional sobre los sujetos femeninos así como los cambios estructurales en estas áreas.

Por otro lado, el efecto del consumo de *C. sativa* a nivel cerebral no solo obedece al factor del tiempo y la frecuencia con que los sujetos consumen, si no también se ve reflejado en la edad de inicio de consumo tal y como se puede observar en la literatura. Ashtari, et al., (2009), utilizando un estudio de imagenología lograron determinar en pacientes que habían iniciado el consumo de cannabis en edades tempranas una tendencia a la afectación en la trayectoria de maduración normal del cerebro, Ashtari & Cyckowski, (2012) realizaron un estudio por Resonancia magnética de Difusión sugiriendo que los cannabinoides tienen gran influencia en los procesos que involucran a la migración neuronal, la elongación axonal y la formación de mielina, por lo que el consumo de cannabis en edades de adolescencia puede influir en la disminución de la actividad de los receptores CB1 y por consiguiente la supresión de la función oligodendrítica asociada a los mismos, Grigorenko, et al., (2002), mostraron un decrecimiento de la expresión de los genes asociados a la mielinización. Mata, et al., (2010), analizaron el efecto del consumo de cannabis sobre la girificación cortical, entendiendo la girificación como un proceso de desarrollo y formación de circunvoluciones y surcos en el encéfalo, también se ha reportado una disminución en la formación de sinapsis entre neuronas (Bossong & Niesink, 2010), así como la disminución de la longitud y número de espinas dendríticas, de igual forma se evidencia un impacto sobre el desarrollo de la sustancia blanca (Solowij, et al., 2011), similar a lo que se observa en edades más tardías, probablemente por la interrupción del neurodesarrollo normal del cerebro debido al inicio del consumo en edades tempranas (Rubino T. , y otros, 2009b) (Wilson, y otros, 2000), lo anterior se ve reflejado en el presente estudio ya que la población que inicio el consumo de cannabis antes de los 18 años de edad presentaban volúmenes más bajos con respecto a la población que inicio el consumo después de los 18 años tanto en lóbulo temporal como en hipocampo bilateralmente, además la primera población presentó diferencias significativas con respecto a la población control, en ambas poblaciones tanto de hombres y mujeres.

De igual forma en estudios en modelos animales tales como los llevados a cabo por Scallet, et al., (1987), en el cual se les suministró THC a ratas en estado maduro durante un periodo de 7 meses produjo una disminución en el volumen neuronal y de los núcleos de las neuronas reduciendo así en un 44% el número de sinapsis. Al igual que lo reportado por Landfield, et al., (1988) en el que se encontraron cambios en la densidad neuronal en el cerebro de ratas después de haberles suministrado por un periodo de 8 meses, 5 veces por semana THC, mostrando los efectos tóxicos que posee como tal el componente principal del *Cannabis sativa*, el THC y a los reportado por Scallet, (1991) encontrando efectos tales como dismi-

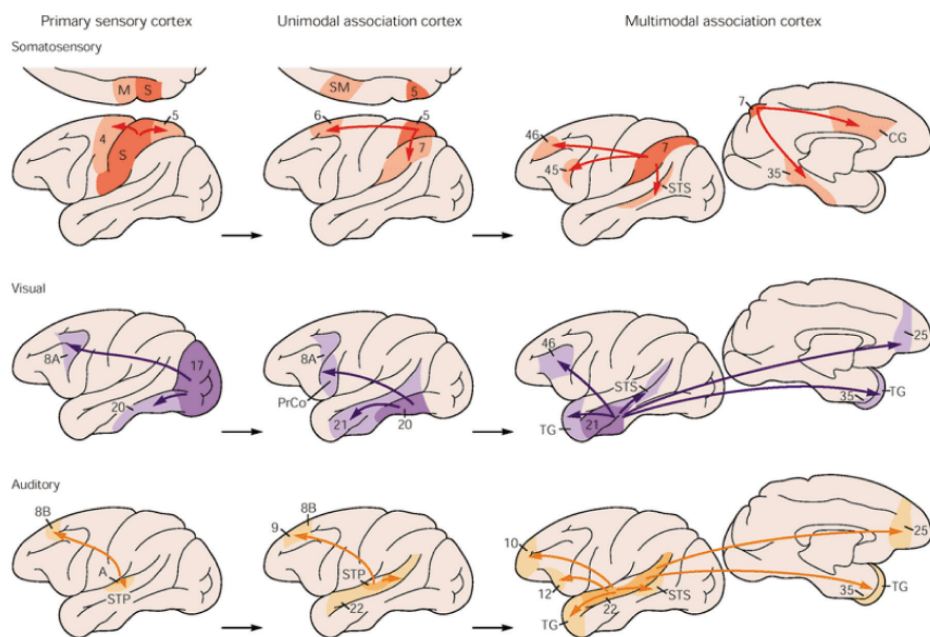
nución de los núcleos y los cuerpos de células neuronales, así como reducción en la densidad piramidal y longitud dendrítica, por el contrario Sarne & Mechoulam, (2005) y Sarne, Asaf, Fishbein, Gafni & Keren, (2011) demostraron que algunos cannabinoides pueden mostrar efectos neurogénicos y neuroprotectores, pero encontrándose en altas concentraciones (10 mg/kg), ya que si se encuentran en dosis pequeñas genera leves pero progresivos daños al cerebro, por otro lado Downer, Boland, Fogarty, & Campbell (2001) y Campbell (2001) mostraron que tanto altas como bajas dosis de THC aplicado directamente a cultivos de neuronas corticales puede causar cambios celulares característicos de la apoptosis, por otro lado es importante observar la dosis utilizada, la edad de exposición y la duración de la exposición, ya que son factores claves a la hora de relacionar los resultados que se obtengan (Scallet A. , 1991), de manera que sin importar la dosis del consumo este podría afectar el neurodesarrollo y la neuromaduración del cerebro tal y como se observa en los sujetos que iniciaron su consumo durante la adolescencia.

Estos resultados se relacionan con los hallazgos encontrados en este estudio y su efecto en la capacidad cognitiva de los individuos de esta investigación. Generalmente los lóbulos temporales poseen distintas regiones que llevan a cabo funciones auditivas, visuales y de memoria. Estudios fisiológicos en monos a nivel celular y neuroanatómico han ayudado a establecer que las áreas de asociación en el lóbulo temporal medial, incluido la formación del hipocampo, recibe información de virtualmente todas áreas de asociación (Áreas somatosensoriales, visuales y auditivas). El área asociativa posterior en la margen de los lóbulos parietal, temporal y occipital, la cual une la información de varias modalidades sensoriales para la percepción y el lenguaje, el área asociativa límbica a lo largo del borde medial del hemisferio cerebral, tiene que ver con la emoción y la memoria de almacenamiento, el área asociativa anterior; Corteza prefrontal, rostral al giro pos central, tiene que ver con la planificación de movimiento). Estas conexiones permiten a la formación hipocampal (Figura 3-7) tomar toda la información de la actividad cognitiva en curso y por lo tanto permite relacionar los diferentes aspectos de un solo evento de manera que se pueden recuperar como una experiencia coherente (Kandel, Schwartz, & Jessel, 2000).

La vía hacia los lóbulos temporales es uno de los principales conductos de información desde y hacia centros visuales más altos conocidos por ser importantes por muchos aspectos en la percepción visual. Los registros realizados de las neuronas individuales en las diferentes etapas de la vía que conecta la corteza visual primaria al lóbulo temporal muestra que sus características cromáticas son generalmente como las de las neuronas en la corteza primaria, por lo tanto, la información sobre los atributos cromáticos de los objetos se limita principalmente a las vías que

transmiten información de corteza estriada, a través de áreas V2 y V4, en el lóbulo temporal. Los estudios experimentales de animales con lesiones de estas vías, y los estudios de las personas que han sufrido daño cerebral localizado, por lo general como consecuencia de derrame cerebral, a veces muestran alteraciones de la visión del color, a menudo en asociación con otros trastornos de la visión de objetos (Kandel, Schwartz, & Jessel, 2000). Lo anterior se pudo ver reflejado en los estudios neuropsicológicos (Hooker & Jones, 1987) (Battisti et al., 2010) (Cousijn, y otros, 2013), los cuales muestran la respuesta de los individuos consumidores en test como el Stroop, test atencional encargado de evaluar la habilidad para resistir la interferencia de tipo verbal por lo que es una buena medida de la atención selectiva. En términos básicos, este test evalúa la capacidad para clasificar información del entorno y reaccionar selectivamente a esa información, así como también la interferencia del color.

Figura 3-7. Las vías de las áreas asociativas somato sensoriales, visuales y auditivas.



Las conexiones entre las áreas corticales representan los pasos de procesamiento de información. En cada paso progresivamente más información abstracta es extraída de un estímulo sensorial. La información sensorial fluye de las áreas sensoriales primarias (Naranja: Corteza somatosensorial primaria; Púrpura: Corteza visual primaria; Amarillo: Corteza auditiva primaria) a una corteza adyacente de asociación unimodal. Tomado de (Kandel, Schwartz & Jessel, 2000)

Al verse afectado el volumen del lóbulo temporal resultado de nuestro estudio, se podría ver afectada la vía auditiva ascendente la cual termina en el córtex prefrontal. La proyección más prominente, desde el núcleo principal al núcleo geniculado medial, extendiéndose a la corteza auditiva primaria (área A1, o 41 y 42 de Brodmann) en el giro transversal de Heschl. Esta región contiene una representación tonotópica de las características de frecuencia (Graves/Agudos), posee neuronas sintonizadas a frecuencias bajas presentes en el final rostral del área, mientras que la región caudal incluye células que responden a altas frecuencias. En su uso del procesamiento paralelo y el mapeo conformacional, la corteza auditiva de este modo se asemeja a la somatosensorial y a la corteza visual (Kandel, Schwartz, & Jessel, 2000). Resultados que no se han evidenciado ya que no se ha realizado un test auditivo para evaluar esta capacidad, pero si se han evaluado la actividad cerebral por medio de Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica (SPECT)- tridimensional, en la cual se encontró una disminución de la actividad cerebral en áreas de la corteza del lóbulo temporal relacionadas con la audición, el habla y la integración de información somatosensorial (Quickfall & Crockford, 2006).

Por el contrario, el daño al hipocampo, el núcleo del sistema del lóbulo temporal medial encargado de la memoria consciente, interfiere en recordar las características cognitivas, como lo es la opción de la acción, sistemas de evaluación inconsciente, lo cual limitaría las opciones a unas pocas opciones adaptativas importantes (Mishkin, 1978). Mishkin & Squire, (1990), produjeron lesiones focales a nivel de lóbulo temporal en monos en donde se encontraron defectos en la memoria explícita para los lugares y objetos atribuido al hipocampo, por otro lado, el daño en la amígdala no tuvo ningún efecto sobre la memoria explícita (Clarka & Squire, 2010) (Bachevalier & Mishkin, 1994). Aunque la amígdala almacena componentes de la memoria en cuestiones de emoción, no almacena información sobre los hechos. En contraste, el daño selectivo al hipocampo o las áreas de asociación polimodales en la corteza temporal con la que se conecta el hipocampo (deterioro claro de la corteza perirrinal y de la corteza parahipocampal) produce daño en la memoria explícita (Kandel, Schwartz, & Jessel, 2000) (Squire, Stark, & Clark, 2004). Por otro parte otro tipo de memoria (en primer lugar la memoria de trabajo y en segundo la memoria visual) está siendo afectada con la posible exposición crónica al *C. sativa*, estudios recientes con monos y humanos indicaron que la memoria de trabajo es modular y que las diferentes regiones del área asociativa prefrontal son importantes para diversos aspectos de la memoria visual. El análisis cerebral de una escena visual es llevado a cabo en por lo menos dos grandes vías paralelas: una vía ventral a través de la cual el lóbulo temporal inferior que procesa la información acerca del color y for-

ma de los objetos (información que está relacionada con lo que es la imagen visual) y la vía dorsal a través del córtex parietal posterior que procesa la información sobre la localización de los objetos (información que está relacionada con lo que la imagen visual es espacialmente localizada). El lóbulo temporal medial, particularmente el hipocampo, es vital para la formación de recuerdos (Moreno-Granados, Ferrín, Salcedo-Marín, & Ruiz-Veguilla, 2014) (Schoeler & Bhattacharyya, 2013).

Distintas investigaciones sugieren que la adolescencia representa un período de mayor vulnerabilidad a las consecuencias neuroconductuales del uso de la marihuana (Jacobus, Bava, Cohen-Zion, Mahmood, & Tapert, Functional Consequences of Marijuana Use in Adolescents, 2009). Estos hallazgos sugieren que el cerebro en desarrollo puede estar particularmente sensible a los efectos tóxicos del THC y podría afectar el proceso de desarrollo normal del cerebro (Lorenzetti V., Lubman, Whittle, Solowij, & Yücel, 2010), y áreas presentes en el lóbulo temporal pueden ser un sitio particularmente sensible a la exposición a la marihuana (Yücel et al., 2008) (Fattore, Spano, Altea, Fadda, & Fratta, 2010) debido a la distribución de los receptores CB1 presentes en el lóbulo temporal en zonas como la formación hipocampal, en la capa molecular del giro dentado, en los estratos piramidales de las zonas C1, C2 y C3 del cuerno de Ammón, el complejo subicular, la corteza entorrinal (áreas 28 y 34 de Brodmann), el complejo amigdalino, el giro occipitotemporal de la corteza temporal de asociación (área 37 de Brodmann), el giro de Heschl (área 41 de Brodmann), las circunvoluciones temporales inferior, media y superior (áreas 20, 21 y 22 de Brodmann correspondientemente), así como también el platum temporale, posterior al giro de Heschl formando una de las mayores y más importantes áreas para la formación del lenguaje, el área de Wernicke en el hemisferio dominante (áreas 22, 39 y 40 de Brodmann) (Glass, Dragunow, & Faull, 1997). Estas áreas al poseer estos receptores se unen a los componentes principales del Cannabis entre ellos el THC, el cual ingresa al cuerpo tras el consumo por vía oral, después de fumar un cigarrillo que contiene 16-34 mg de Δ^9 -THC, absorbiéndose rápidamente por los pulmones y de allí a los alveolos, ingresando más tarde al plasma, mostrando grandes cantidades en la sangre. Aproximadamente el 90% de THC en la sangre se hace circular en el plasma y el resto en los eritrocitos (Vandevenne, Vandenbussche, & Verstraete, 2000), siendo bombeado a diferentes órganos debido a su propiedad altamente lipófila, distribuyéndose así a través del tejido adiposo, el hígado, el pulmón y el bazo. La biodisponibilidad de Δ^9 -THC varía de acuerdo con la profundidad de la inhalación, la duración y el tiempo de retención. Teniendo en cuenta que aproximadamente el 30% de THC se descompone por pirolisis, la biodisponibilidad sistémica de THC es de 23 a 27% para los consumidores crónicos

y 10 a 14% para los consumidores ocasionales. Después de la asimilación a través de la sangre, el $\Delta 9$ -THC penetra rápidamente en los tejidos grasos y tejidos altamente vascularizados incluyendo el cerebro y el músculo lo que resulta en disminución rápida en la concentración plasmática. Los niveles de THC se mantienen en el cuerpo durante un largo tiempo después del uso. La vida media de la misma para un consumidor poco frecuente es de 1,3 días y para los consumidores frecuentes de 5-13 días (Sharma, Murthy, & Srinivas-Bharath, 2012). A nivel de lóbulo temporal la actividad se ve incrementada después del consumo de Cannabis con un porcentaje de THC de 2.2% en esta zona mediante estudios con ^{133}Xe -SPECT, examinando a su vez el flujo sanguíneo cerebral el cual se ve incrementado en zonas como el córtex frontal, temporal bilateral, parietal y occipital, este incremento también se ve relacionado a los incrementos de THC en plasma (Block et al., 2000) (Martín-Santos, et al., 2010).

Los resultados del presente estudio muestran las implicaciones relevantes del consumo de *C. sativa* para el desarrollo del adolescente, así los consumidores de marihuana que iniciaron el uso y abuso de esta planta psicotrópica en la adolescencia pueden estar en riesgo de problemas de orden neurocognitivo, tal y como se aprecia en los primeros capítulos. Los estudios acerca de la disminución de la materia blanca y la reducción significativa en cuanto al volumen sugieren que el temprano y excesivo consumo de puede afectar negativamente el desarrollo oligodendroglial, dando lugar a reducciones en la estructuración de la mielina y el mantenimiento de la misma (Jacobus, Bava, Cohen-Zion, Mahmood, & Tapert, 2009). Dadas las consistentemente altas tasas de consumo de marihuana entre los jóvenes-adultos y adolescentes, sus consecuencias volumétricas y a nivel neuronal son importantes para caracterizar, ya que pueden tener efectos a largo plazo sobre la citoarquitectura así como en la neurocognición, conductas de riesgo y modificar el estado de ánimo de los jóvenes consumidores.

Conclusión

En el análisis volumétrico se observó que la *Cannabis sativa* en general produce una reducción del volumen del lóbulo temporal afectando así funciones cognitivas como de orden visuoespacial, de memoria y auditivo, esto contrastado con las otras investigaciones desarrolladas en los distintos capítulos. Por otro lado se observó una mayor afección en las variables de edad de inicio de consumo, frecuencia de consumo y años de consumo, por lo tanto, los efectos negativos de la marihuana durante la adolescencia pueden afectar a los sujetos tanto femeninos como masculinos adolescentes especialmente vulnerables a los cambios en el volumen del cerebro debido

a que se encuentran en un estado de neurodesarrollo, teniendo un efecto sexo-dependiente, esto puede ser debido a que el sistema cannabinoide endógeno tiene un papel regulador distinto en los sujetos adolescentes tanto hombres como mujeres, pudiendo estos, depender de las diferencias farmacocinética descritos para THC entre hombres y mujeres.

A pesar de los hallazgos obtenidos en este estudio aun no son claros los efectos que produce a nivel celular ya sea en cuerpos neuronales o gliares, o un cambio en el tamaño celular o una reducción de la densidad sináptica. Pero aun si estos resultados son consistentes con otros estudios es difícil extrapolar directamente estos resultados con respecto a otros estudios en modelos ya sean humanos o animales debido ya sea a la cantidad de población utilizada, el campo magnético utilizado, la resolución espacial, las áreas del cerebro en el que se realizan las mediciones volumétricas. Es recomendable en próximos trabajos analizar funciones de audición, visión, miedo y angustia que no se realizaron en esta investigación, además de una investigación más exhaustiva en el sexo femenino con muestras más grandes para el sexo, necesarios para confirmar estos hallazgos, puesto que según nuestros resultados se vieron más afectados que los hombres. Por otro lado es necesario evaluar otras áreas encefálicas las cuales presentan grandes concentraciones de receptores CB1 como lo son el córtex prefrontal y cerebelo, así como también áreas relacionadas con los procesos adictivos como el Área Ventral Tegmental (VTA) y el Núcleo Accumbens.

Recomendaciones

La presente investigación se estableció como una prueba piloto para analizar los efectos a nivel estructural de cerebro por el consumo de *Cannabis sativa*, por lo cual se recomienda contar con una mayor muestra poblacional, para robustecer las comparaciones entre los años de consumo y la frecuencia de exposición a la sustancia, teniendo en cuenta que esta fue una de las limitaciones de este estudio, así mismo se recomienda tener presente la actividad física, el consumo de tabaco y el consumo de alcohol para evitar interpretaciones erróneas, de igual modo es importante la variable de edad de inicio de consumo debido a lo encontrado en los consumidores que iniciaron su consumo en edades de neuromaduración, se sugiere así mismo, separar los grupos de acuerdo con los tipos de *C. sativa* que consumen y al lugar de procedencia de la planta para obtener resultados más precisos.

Es recomendable en próximos trabajos analizar funciones de audición, olfato, visión, miedo y angustia que no se realizaron en esta investigación, además de una

investigación más exhaustiva en el género femenino con muestras más grandes para el sexo, necesarios para confirmar estos hallazgos.

Bibliografía

- Abásolo, D.; Hornero, R.; Espino, P.; y, Alonso, A. (2006). Análisis no lineal de la señal de electroencefalograma (EEG) para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. *Revista e Salud*, 2(6).
- Abril Díaz, N. J., Bárcena Ruiz, A., Fernández Reyes, E., Galván Cejudo, A. et al. (2008). Espectrofometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas. *Departamento de bioquímica y biología molecular*.
- Acebal, C. (n.d.). *Protocolo de Enfermería en Resonancia Magnética*. Retrieved from Complejo Hospitalario Universitario de Albacete: http://www.chospab.es/pv_obj_cache/pv_obj_id_D448A2E9BF696E5E23D177B39EB8963B59DA0000/filename/resonancia.pdf
- Alcaldía de Bogotá - Secretaría Distrital de Salud y la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito UNODC. (2010). *Estudio de consumo de sustancias psicoactivas en Bogotá D.C. 2009. Informe Final*. Bogotá D.C.: Scripto Ltda.
- Aldington, S., Williams, M., Nowitz, M., Weatherall, M. (2007). Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax*(62), 1058-1063.
- ANALIZAR laboratorio clínico. (2011). *ANALIZAR Laboratorio clínico*. Retrieved from Catálogo de pruebas: http://www.analizarlab.com/pa_catalogo_pruebas_resultado.php?&idioma=&id=102
- Ardila, A., & Ostrosky, F. (2012). Guía para el diagnóstico neuropsicológico.
- Arias, F.; Barreiro, C.; Berdullas, J.; Iraurgi, I.; Llorente, J. M. et al. (2010). Neurobiología de las adicciones. In E. Becoña, & M. Cortés, *Manual de adicciones para psicólogos especialistas en psicología clínica en formación* (pp. 33-42). Valencia: Socidrogalcohol.
- Arnsten, A. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat. Rev. Neurosc*, 410-422.
- Arnsten, A., Wang, M., & Paspalas, C. (2012). Neuromodulation of thought: flexibilities and vulnerabilities in prefrontal cortical network synapses. *Neuron*, 223-239.
- Aryana, A., & Williams, M. A. (2007). Marijuana as a trigger of cardiovascular events: Speculation or scientific certainty? *International Journal of Cardiology*, 118(2), 141-144.

- Ashtari, Cervellione, Cottone, Ardekani, & Kumra. (2009). Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research*, 189-204.
- Ashtari, M., & Cyckowski, L. (2012). Vulnerability of Adolescent Brain Growth to Cannabis. In V. R. Preedy, *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease* (pp. 1723-1735). New York: Springer .
- Ashtari, M., & Cyckowski, L. (2012). Vulnerability of Adolescent Brain Growth to Cannabis. In V. Preedy, *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease* (pp. 1723-1735). London: Springer Science+Business Media.
- Ashtari, M., Avants, B., Cyckowski, L., Cervellione, K. L., Roofeh, D., Cook, P., . . . Kumra, S. (2011). Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *J Psychiatr Res.*, 1055-1066.
- Ashtari, M., Cervellione, K., Cottone, J., Ardekani, B., & Kumra, S. (2009). Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research* , 189-204.
- Bachevalier, J., & Mishkin, M. (1994). Effects of Selective Neonatal Temporal Lobe Lesions on Visual Recognition Memory in Rhesus Monkeys . *The Journal of Neuroscience*, 2128-2139 .
- Bahena Trujillo, R., Gonzalo Flores, J., & Arias Montaña, A. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Review Biomedical*, 11: 34-60.
- Bahena, T., Florez, G., & Arias, M. (2000). Catecolaminas. *Fisiología Medica*, 3.8.
- Bailly, C., Merceron, O., Hammoudi, N., Dorent, R., & Michel, P.-L. (2010). Cannabis induced acute coronary syndrome in a young female. *International Journal of Cardiology*, 143, e4-e6.
- Barbieri, I., Tribelloni, M., Zani, B., & Palacios, X. (2012). Consumo de sustancias psicoactivas en los contextos recreativos entre estudiantes universitarios en Colombia. *Ciencias & Salud* , 69-86.
- Barbieri, I., Tribelloni, M., Zani, B., & Palacios, X. (2012). Consumo de sustancias psicoactivas en los contextos recreativos entre estudiantes universitarios en Colombia. *Ciencias & Salud*, 69-86.
- Bardo, M. (1998). Neuropharmacological mechanisms of drug reward: Beyond dopamine in the nucleus accumbens . *Critical reviews in Neurobiology*, 37-67.
- Barret, K., Barman, S., Boitano, S., & Brooks, H. (2012). *Ganong Fisiología Medica*. México: McGRAW-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.

- Barret, K., Barman, S., Boitano, S., & Brooks, H. (2012). *Ganong Fisiología Medica*. Mexico: McGRAW-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Basnet, S., Mander, G., & Nicolas, R. (2009). Coronary Vasospasm in an Adolescent Resulting from Marijuana Use. *Pediatr Cardiol*, 30, 543-545.
- Batalla, A., Bhattacharyya, S., Yu, M., Fusar-Poli, P., Alexandre-Crippa, J., Nogue, S., . . . Martin-Santos, R. (2013). Structural and Functional Imaging Studies in Chronic Cannabis Users: A Systematic Review of Adolescent and Adult Findings. *PLoS ONE*, e55821.
- Battistella, G., Fornari, E., Annoni, J.-M., Chtioui, H., Dao, K., Fabritius, M., . . . Giroud, C. (2014). Long-Term Effects of Cannabis on Brain Structure. *Neuropsychopharmacology*, 2041-2048.
- Battisti, R., Roodenrys, S., Johnstone, S., Pesa, N., Hermens, D., & Solowij, N. (2010). Chronic cannabis users show altered neurophysiological functioning on Stroop task conflict resolution. *Psychopharmacology (Berl)*, 13-24.
- Bava, S., & Tapert, S. (2010). Adolescent Brain Development and the Risk for Alcohol and Other Drug Problems. *Neuropsychology*, 398-413.
- Bazanov, O., & Vernon, D. (2013). Interpreting EEG Alpha Activity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1-17.
- Becoña Iglesias, E., & Cortés Tomás, M. (2011). *Manual de adicciones para psicólogos especialistas en psicología clínica en formación*. Valencia: Socidrogalcohol.
- Bein, B. (2006). Entropy. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 20(1), 101-109.
- Belin, D., Mar, A., Dalley, J., Robbin, T., & Everit, B. (2008). High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science*, 1352-1355.
- Beltrán, C., & Solís, G. (2012). Evaluación neuropsicológica en adolescente: Normas par poblacion de cundinamarca. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 77-93.
- Benavides, S., & Fornaguera, J. (2007). Un método simple para la recolección, extracción y medición de catecolaminas en orina de adultos mayores. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 541-552.
- Bhattacharyya, S., Atakana, Z., Martin-Santos, R., Crippa, J., et al. (2015). Impairment of inhibitory control processing related to acute psychotomimetic effects of cannabis. *European Neuropsychopharmacology*, 26-37.
- Birnbaum, S., Gobecke, K., Auerbach, J., Taylor, J., & Arnsten, A. (1999). A role for norepinephrine in stress-induced cognitive deficits: alpha-1- adrenoceptor mediation in the prefrontal cortex. *Biol. Psychiatry*, 1266-1274.

- Block, R., O'Leary, D. S., Hichwa, R. D., Augustinack, J. C. et al. (2000). Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *Neuroreport*, 749-753.
- Block, R., O'Leary, D., Ehrhardt, J., Augustinack, J., Ghoneim, M., Arndt, S., & Hall, J. (2000). Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport*, 491-6.
- Borgwardt, S., Allen, P., Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., et al. (2008). Neural Basis Of THC and Cannabidiol: Effects During Response Inhibition. *Biol Psychiatry*, 966-973.
- Bossong, M., & Niesink, R. (2010). Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog Neurobiol.* , 370-385.
- Bradshaw, H. B., Rimmerman, N., Krey, J. F., & Walker, J. M. (2006). Sex and hormonal cycle differences in rat brain levels of pain related cannabimimetic lipid mediators. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, R349-R358.
- Brandan, N. C., Llanos, I. C., Ruiz Díaz, D. A., & Rodriguez, A. N. (2010). Hormonas Catecolaminicas Adrenales. *Universidad Nacional de Nordeste*.
- Brandan, N., Llanos, I., Rodriguez, A., & Ruiz, D. (2010). *Hormonas Tiroideas*. Retrieved from Universidad Nacional del Nordeste: <http://www.med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/tiroideas.pdf>
- Brofman, J., & Armando, D. (2011). Evaluación Neurosicológica en un caso de consumo de Cannabis. *Ajayu*, 53-83.
- Brusasco, R., Crapo, & Viegi. (2005). Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal* , 319-338.
- Buckley, T., & Schazberg, A. (2005). On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: Normal HPA axis activity and circadian rhythm. Exemplary sleep disorders . *Clin endocrinol metab*, 106-114.
- Burns, H., Van Laere, K., Sanabria-Bohórquez, S., Hamill, T., Bormans, G., Eng, W., . . . Hargreaves, R. (2007). [18F]MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 9800-9805.
- Burston, J., Wiley, J., Craig, A., Selley, D., & Sim-Selley, L. (2010). Regional enhancement of cannabinoid CB₁ receptor desensitization in female adolescent rats following repeated Delta 9 tetrahydrocannabinol exposure. *Br J Pharmacol*, 103-12.

- Cáceres, D., Salazar, I., Varela, M., & Tovar, J. (2006). Consumo De Drogas En Jóvenes Universitarios Y Su Relación De Riesgo Y Protección Con Los Factores Psicosociales. *Revista de psicología*, 521-534.
- Cáceres, D., Salazar, I., Varela, M., & Tovar, J. (2006). Consumo De Drogas En Jóvenes Universitarios Y Su Relación De Riesgo Y Protección Con Los Factores Psicosociales. *Revista de psicología*, 521-534.
- Campbell, A., Evans, M., Thompson, J., & Williams, M. (1972). Cerebral Atrophy in Young Cannabis Smokers. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 369-371.
- Campbell, V. (2001). Tetrahydrocannabinol-induced apoptosis of cultured cortical neurones is associated with cytochrome c release and caspase-3 activation. *Neuropharmacology*, 702-709.
- Carter, J., Banister, E., & Blaber, A. (2003). Effect of Endurance Exercise on Autonomic Control of Heart Rate. *Sports Med*, 33-46.
- Casadio, P., Fernandes, C., Murray, R., & Di Forti, M. (2010). Cannabis use in young people: the risk for schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, 1779-1787.
- Castellano, C., Perez de Juan, M., & Attie, F. (2004). *Electrocardiografía Clínica*. Madrid: Elsevier.
- Ceballos, N., Bauer, L., & Houston, R. (2009). Recent EEG and ERP Findings in Substance Abusers. *Clin EEG Neurosci*, 122-128.
- Charbonney, E., Sztajzel, J., Poletti, P., & Rutschmann, O. (2005). Paroxysmal atrial fibrillation after recreational marijuana smoking: another "holiday heart"? *SWISS MED WKLY*, 412-414.
- Charbonney, E., Sztajzel, E., Poletti, A., & Rutschmann, O. (2005). Paroxysmal atrial fibrillation after recreational marijuana smoking: another "holiday heart"? *Swiss Med Wkly*, 412-414.
- Cheng, Y., Macera, C., Addy, C., Wieland, D., & Blair, S. (2003). Effects of physical activity on exercise tests and respiratory function. *Br J Sports Med*, 37, 521-528.
- Chicharro, J., & Fernandez, A. (2006). *Fisiología del ejercicio*. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana.
- Cingolani, H., & Houssay, A. (2000). *Fisiología Humana de Houssay* (7 ed.). El ateneo.
- Clark, R. E., & Squire, L. R. (2010). An animal model of recognition memory and medial temporal lobe amnesia: History and current issues. *Neuropsychologia*, 2234-2244.
- Clarkson, P., & Thompson, H. (2000). Antioxidants: what role do they play in physical activity and health. *Am J Clin Nutr*, 637-646.

- Co, B., Goodwin, D., Gado, M., Mikhael, M., & Hill, S. (1977). Absence of cerebral atrophy in chronic cannabis users: evaluation by computerized transaxial tomography. *JAMAA*, 1229-1230.
- Comunidad Andina, Proyecto Pradican, Unión Europea. (2013). *II Estudio Epidemiológico Andino sobre Consumo de Drogas en la Población Universitaria. Informe Regional*.
- Constant, I., & Sabourdin, N. (2012). The EEG signal: a window on the cortical brain activity. *Pediatric Anesthesia*, 22, 539-552.
- Constant, I., & Sabourdin, N. (2012). The EEG signal: a window on the cortical brain activity. Review Article. *Pediatric Anesthesia*, 22, 539-552.
- Cordero, M., Venero, C., Kruyt, N., & Sandi, C. (2003). Prior exposure to a single stress session facilitates subsequent contextual fear conditioning in rats. Evidence for a role of corticosterone. *Horm. Behav*, 338-345.
- Cousijn, J., Watson, P., Koenders, L., Vingerhoets, W., Goudriaan, A., & Wiers, R. (2013). Cannabis dependence, cognitive control and attentional bias for cannabis words. *Addict Behav.* , 2825-2832.
- Crane, N. A., Schuster, R. M., Fusar-Poli, P., & Gonzalez, R. (2012). Effects of Cannabis on Neurocognitive Functioning: Recent Advances, Neurodevelopmental Influences, and Sex Differences. *Neuropsychol Rev*.
- Crane, N., Schuster, R., & Gonzalez, R. (2013). Preliminary evidence for a sex-specific relationship between amount of cannabis use and neurocognitive performance in young adult cannabis users. *J Int Neuropsychol Soc*, 1009-1015.
- Crapo, R., Morris, A., & Gardner, R. (1981). Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations . *Am Rev Respir Dis*, 659-64.
- Cristancho, W. (2008). *Fisiología Respiratoria: lo esencial en la práctica clínica* (2 ed.). Bogotá: Manual Moderno.
- Daccarett, M., Freih, M., & Machado, C. (2007). Acute cannabis intoxication mimicking brugada-like ST segment abnormalities. *International Journal of Cardiology*, 119, 235-236.
- Dalley, J., Fryer, T., Brichard, L., Robinson, E., Theobald, D., Lääne, K., & Robbins, T. (2007). nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* , 1267-1270.
- Daniel, H., & Crepel, F. (2001). Control of Ca²⁺ influx by cannabinoid and metabotropic glutamate receptors in rat cerebellar cortex requires K⁺ channels. *Journal of Physiology*, 793-800.

- Daselaar, S., Rice, H., Greenberg, D., Cabeza, R., LaBar, K., & Rubin, D. (2008). The spatiotemporal dynamics of autobiographical memory: neural correlates of recall, emotional intensity, and reliving. *Cereb Cortex*, 217-29.
- de la Serna, F. (2007). El sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático catecolaminas barorreceptores. 22-43.
- Degenhardt, L., & Wayne, H. (2002). Cannabis and Psychosis. *Current Psychiatry Reports* , 191-196 .
- Demirakca, T., Sartorius, A., Ende, G., Meyer, N., Welzel, H. et al. (2011). Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: possible protective effects of cannabidiol. *Drug Alcohol Depend.* , 242-245.
- Díaz, I. (2009). Sistema cannabinoide endógeno: aspectos bioquímicos e implicación fisiológica . In S. e. cannabinoides, *Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides* (pp. 9-27). Madrid: Universidad Complutense de Madrid .
- Dieguez, S. (2012). Colorimetría: análisis espectrofotométrico de la riboflavina.
- Dieguez, S. (2012). Colorimetría: análisis espectrofotométrico de la riboflavina. *Química Analítica*, 3-9.
- DNE. (2009). Estudio Epidemiológico Andino Sobre Consumo de Drogas Sintéticas en la Población Universitaria. Bogotá: Dirección Nacional de Estupefacientes.
- Downer, E., Boland, B., Fogarty, M., & Campbell, V. (2001). Delta 9-tetrahydrocannabinol induces the apoptotic pathway in cultured cortical neurones via activation of the CB1 receptor. *Neuroreport.* , 3973-3978.
- Dwivedi, S., Kumar, V., & Aggarwal, A. (2007). Cannabis smoking and acute coronary syndrome: Two illustrative cases. *International Journal of Cardiology*, 54-57.
- Dwivedi, S., Kumar, V., & Aggarwal, A. (2008). Cannabis smoking and acute coronary syndrome: Two illustrative cases. *International Journal of Cardiology*, 128, e54-e57.
- Egerton, A., Allison, C., Brett, R. R., & Pratt, J. A. (2006). Cannabinoids and pre-frontal cortical function: Insights from preclinical studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 680-695.
- Ehlers, C. L., Phillips, E., Gizer, I. R., Gilder, D. A., & Wilhelmsen, K. C. (2010). EEG spectral phenotypes: Heritability and association with marijuana and alcohol dependence in an American Indian community study. *Drug and Alcohol Dependence*, 106, 101-110.
- Elphick, M., & Egertová, M. (2001). The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 381-408.

- Escobar, I. E. (2009). Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana. *Revista Colombiana de Psiquiatria* , 126-142.
- Escobar, I. E., Berrouet, M. C., & González, D. M. (2009). Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana. *Rev. Colomb. Psiquiat.*, 126-142.
- Escobar, I., Berrouet, M., & Gonzales, D. (2009). Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana. *Revista Colombiana Psiquiatrica*, 126-142.
- Escobar, I., Berrouet, M., & González, D. (2009). Mecanismos moleculares de la adicción a la Marihuana. *Revista Colombia de Psiquiatria*, 126-142.
- Everitt, B., & Robbins, T. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: From actions to habits to compulsion . *Nature neuroscience* , 1481-1489.
- Fachner, J. (2002). Topographic EEG Changes Accompanying Cannabis-Induced Alteration of Music Perception— Cannabis as a Hearing Aid? *Journal of Cannabis Therapeutics*, 3-36.
- Fanjul, M. L. (1997). El cerebro y sus drogas endógenas. *Ciencias* , 12-15.
- Farmer, R., Kosty, D., Seeley, J., Duncan, S., et al. (2015). Natural course of cannabis use disorders. *Psychol Med*, 63-72.
- Fattore, L., Spano, M., Altea, S., Angius, F., Fadda, P., & Fratta, W. (2007). Cannabinoid self-administration in rats: sex differences and the influence of ovarian function. *Br J Pharmacol.*, 795-804.
- Fattore, L., Spano, M., Altea, S., Fadda, P., & Fratta, W. (2010). Drug- and cue-induced reinstatement of cannabinoid-seeking behaviour in male and female rats: influence of ovarian hormones. *Br J Pharmacol.* , 724-735.
- Fattore, L., Spano, M., Altea, S., Fadda, P., & Fratta, W. (2010). Drug- and cue-induced reinstatement of cannabinoid-seeking behaviour in male and female rats: influence of ovarian hormones. *Br J Pharmacol*, 724-735.
- Feliciano, J. E., Mendivil Anaya, C. O., & Sierra, I. D. (2006). Sistema Endocannabinóide: Modificando Los Factores De Riesgo Cardiovascular. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*, 269-282.
- Feliciano, Mendivil, & Sierra. (2006). Sistema endocannabinóide modificando los factores de riesgo cardiovascular . *Revista facultad de Medicina Universidad Nacional* .
- French-Mullen, J. (1995). Cortisol inhibition of calcium currents in guinea pig hippocampal CA1 neurons via G-protein-coupled activation of protein kinase . *Journal Neuroscience*, 903-911.

- Fisher, Ghuran, Vadamalai, & Antonios. (2005). Cardiovascular complications induced by cannabis smoking: a case report and review of the literature. *Emerg Med*, 679-680.
- Flores, C. (2006). *Neuropsicología de lóbulos frontales*. Tabasco: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
- Flores, J., Ostrosky, F., & Lozano, A. (2012). BANFE: Bateria Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales. México: El Manual Moderno.
- Florian, N., Parada, F., & Garzón, W. (2009, Mayo). Estudio del Contenido de Cannabinoides en Muestras de Marihuana (*Cannabis sativa* L.) Cultivadas en Varias Regiones de Colombia. *Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*, 16(2), 237-244.
- Franco, G. (2007). *Manual de Electrocardiografía y Electroencefalografía*. México: Manual Moderno.
- Gallo, J., & Álvarez, D. (1999). Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *IATREIA*, 61-171.
- García, F. (2002). Recomendaciones metodológicas para el diseño de cuestionario. Limusa. sa de cv.
- Garcia-Aymerich, J., Lange, P., Benet, M., Schnohr, P., & Antó, J. M. (2007). Regular Physical Activity Modifies Smoking-related Lung Function Decline and Reduces Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Population-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 175, 458-463.
- Gardner, E. L., & Vorel, R. (1998). Cannabinoid Transmission and Reward-Related Events. *Neurobiology of Disease*, 502-533.
- Gates, P. (2011). Respiratory Effects of Marijuana. *the UW Alcohol & Drug Abuse Institute*.
- Gil-Nagel, A., Parra, J., Iriarte, J., & Kanner, A. (2002). *Manual de electroencefalografía*. Nueva York: McGraw Hill- Interamericana.
- Giraldo, C. A. (2002, Octubre-Diciembre). La dosis personal. *Ces Medicina*, 16(3), 19-29.
- Glass, M., Dragunow, M., & Faull, R. (1997). Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience*, 299-318.
- Gómez, E. A. (2013, julio 19). *Neurociencias*. Retrieved from Telencefalo: <http://www.veoapuntos.com/MEDICINA/2/NEUROCIENCIA/Neurociencia.%20Telencefalo.pdf>

- Gómez, J. (2013). rol de la noradrenalina en la adicción. *Adicciones*, 3-15.
- González, O., Sagredo, M., & Gómez, j. y. (2002). Química y metabolismo de los cannabinoides. In A. Arevalo, M. Baño, F. Berrendero, & A. Cabranes, *Guía básica sobre los cannabinoides* (pp. 13-22). Madrid: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides.
- Gorelick, A., & Heishman, S. (2006). Methods for clinical research involving cannabis administration. *Methods Mol Med.*, 123, 235-253.
- Gorzalka, B. B., Hill, M. N., & Hillard, C. J. (2008). Regulation of endocannabinoid signaling by stress: implications for stress-related affective disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1152-1160.
- Grigorenko, E., Kittler, J., Clayton, C., Wallace, D., Zhuang, S., Bridges, D., . . . Deadwyler, S. (2002). Assessment of cannabinoid induced gene changes: tolerance and neuroprotection. *Chem Phys Lipids.*, 257-266.
- Grigorenko, Kittler, Clayton, Wallace, Zhuang, Bridges, . . . Deadwyler. (2002). Assessment od cannabinoid induced gene changes: tolerance and neuroprotection. *Chem Phys Lipids*, 257-266.
- Grotenhermen, F. (2006). Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*, 10-14.
- Grotenhermen, F. (2006). *Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide*. 10-14: Cannabinoids.
- Guardia Serecigni, J. (2000). Neuroimagen y drogodependencias. *ADICCIONES*, 313/317.
- Guardiola-Fernandez, A., Salgado, C., Contreras, M., Condes, T. et al. (1991). Multiunit Activity and Polygraphic Recordings of the Pharmacological Effects of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. *The Pharmacology of Marihuana*, 335-344.
- Guyton, A., & Hall, J. (2006). *Tratado de Fisiología Médica* (11 ed.). Elsevier.
- Hajos, N., Katona, I., Naiem, S., MacKi, K., Ledent, C., Mody, I., & Freund, T. (2000). Cannetnnabinoids inhibit hippocampal GABA-ergic transmission and network oscillations. *Eur J Neurosci*, 3239-3249.
- Hancox, R., Poulton, R., Ely, M., Welch, D., Taylor, D., McLachlan, C., . . . Sears, M. (2010). Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *Europena Respiratory Jorunal*(35), 42-47.
- Hankinson, J, Odencrantz, J., & Fedan, K. (1999). Spirometric reference values from a sample of the general U.S.population. *Am J Respir Crit Care Med*, 179-87.

- Hankinson, J., Odencrantz, J., & Fedan, K. (1999). Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*, 179-87.
- Hart, C., Ilan, A., Gevins, A., Gunderson, E., Role, K., Colley, J., & Foltin, R. (2010). Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1-9.
- Hernandez-Avila, C., Rounsaville, B., & Kranzler, H. (2004). Opioid-, cannabis- and alcohol-dependent women show more rapid progression to substance abuse treatment. *Drug Alcohol Depend*, 265-272.
- Hernandez-Avila, C., Rounsaville, B., & Kranzler, H. (2004). Opioid-, cannabis- and alcohol-dependent women show more rapid progression to substance abuse treatment. *Drug Alcohol Depend*, 265-272.
- Herning, R. I., Better, W., & Cadet, J. L. (2008). EEG of chronic marijuana users during abstinence: Relationship to years of marijuana use, cerebral blood flow and thyroid function. *Clinical Neurophysiology*(119), 321-331.
- Herradon, E. (2009). *Efectos Vasodilatadores de la Anandamina Diferencias entre Lechos de Resistencia y Conductancia*. Madrid: Universidad Rey Juan Carlos Facultad de Ciencias de la Salud.
- Herrera, H., Vergara, M., Rosado, A., & Rosales, A. (2005). Diferenciación sexual en el sistema nervioso central. *vet. mex.*, 341.360.
- Hojati, Z., Kumar, R., & Soltani, H. (2013). The Effect Of Interval Aerobic Exercise On Forced Vital Capacity In Non-Active Female Students. *Advances in Environmental Biology*, 7(2), 278-282.
- Hooker, W., & Jones, R. (1987). Increased susceptibility to memory intrusions and the Stroop interference effect during acute marijuana intoxication. *Psychopharmacology (Berl)*, 20-24.
- Hornak, J. P. (1996-2010). *The Basics of MRI*. Retrieved from The Basics of MRI: <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm>
- Ilan, A., Smith, M., & Gevins, A. (2004). Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology*, 214-222.
- Ingahlalikara, M., Smitha, A., Parkera, D., Satterthwaiteb, T. D., Elliottc, M. A., Ruparelb, K., . . . Verma, R. (2014). Sex differences in the structural connectome of the human brain. *PNAS*, 823-828.
- Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126, 1252-1270.
- Jacobus, J., Bava, S., Cohen-Zion, M., Mahmood, O., & Tapert, S. (2009). Functional Consequences of Marijuana Use in Adolescents. *Pharmacol Biochem Behav*, 559-565.

- Jacobus, J., Bava, S., Cohen-Zion, M., Mahmood, O., & Tapert, S. F. (2009). Functional Consequences of Marijuana Use in Adolescents. *Pharmacol Biochem Behav*, 559–565.
- Kandel, D., & Chen, K. (2000). Types of marijuana users by longitudinal course. *J Stud Alcohol*, 367–378.
- Kandel, E., Schwartz, J., & Jessel, T. (2000). *Principles of Neural Science* (4 ed.). New York: McGraw-Hill Medical.
- Kelley, A. (2004). Memory and addiction: Shared neural circuitry and molecular mechanism. *Neuron*, 161–179.
- Khan, S., Secades-Villa, R., Okuda, M., Wang, S. et al. (2013). Gender differences in cannabis use disorders: results from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend*, 101–108.
- Kijoon, L. (2012, Marzo 20). *Fast Approximate Entropy: MatLab Central*. Retrieved Junio 2013, from The MathWorks, Inc.: <http://www.mathworks.com>
- Kloos, A., Weller, R., Chan, R., & Weller, E. (2009). Gender differences in adolescent substance abuse. *Psychiatry Rep*, 120–126.
- Knudson, R., Slatin, R., Lebowitz, M., & Burrows, B. (1976). The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis*, 587–600.
- Kuehnle, J., Mendelson, J., & Davis, K. (1977). Computed tomographic examination of heavy marijuana users. *JAMA*, 1231–1242.
- Lai, H., & Sitharthan, T. (2012). Exploration of the comorbidity of cannabis use disorders and mental health disorders among inpatients presenting to all hospitals in New South Wales, Australia. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 567–574.
- Landfield, Cadwallader, & Vinsant. (1988). Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid system. *Brain Research*, 47–62.
- Landfield, P., Cadwallader, L., & Vinsant, S. (1988). Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid systems. *Brain Res.*, 47–62.
- Lange, P. (2007). Cannabis and the lung. *Thorax*, 1036–1037.
- Lastres-Becker, I., Cebeira, M., de Ceballos, M., Zeng, B., Jenner, P., & Ramos, J. (2001). Increase cannabinoid CB₁ receptor binding and activation of GTP-binding proteins in the basal ganglia of patients with Parkinson's syndrome and of MPTP-treated marmosets. *Journal Neuroscience*, 1827–1832.

- Lawston, J., Borella, A., Robinson, J., & Whitaker-Azmitia, P. (2000). Changes in hippocampal morphology following chronic treatment with the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2. *Brain Res.*, 407-410.
- Lee, M., & Hancox, R. (2011). Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev. Respir. Med.*, 5(4), 537-547.
- Lee, M., & Hancox, R. (2011). Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev. Respir. Med.*, 5(4), 537-547.
- Lee, T., Hill, M., Hillard, C., & Gorzalka, B. (2013). Temporal changes in N-acylethanolamine content and metabolism throughout the peri-adolescent period. *Synapse*, 4-10.
- Leza, J., & Lorenzo, P. (2000). Efectos farmacológicos de los Cannabinoides. *Universidad Complutense de Madrid*, 109-116.
- Li, X. &. (2010). Brain Segmentation Performance using T1-weighted images versus T1 Maps. *SPIE*.
- Li, X., Cui, S., & Voss, L. (2008, Septiembre). Using Permutation Entropy to Measure the Electroencephalographic Effects of Sevoflurane. *Anesthesiology*, 109(3), 48-56.
- Lindsay, A., Foale, R., Warren, O., & Henry, J. (2005). Cannabis as a precipitant of cardiovascular emergencies. *International Journal of Cardiology*, 230-232.
- (2013). *Lineamiento para una Política Pública Frente al Consumo de Drogas*. Bogotá D.C: Comisión Asesora para la Política de Drogas en Colombia.
- Liney, G. (2006). *MRI in Clinical Practice*. London: Springer-Verlag.
- Liney, G. (2010). *MRI from A to Z: : A Definitive Guide for Medical Professionals*. London: Springer-Verlag.
- Lopez, H. H. (2010). Cannabinoid-hormone interactions in the regulation of motivational processes. *Hormones and Behavior*, 100-110.
- López-Jaramillo, P., Pradilla, L., Bracho, Y., & Silva, F. (2005). El sistema endocanabinoide y su relación con la obesidad abdominal y el síndrome metabólico: implicaciones terapéuticas. *Revista Colombiana de Cardiología*, 113-121.
- Lorenzetti, Lubman, Whittle, Solowij, & Yücel. (2010). Structural MRI Findings in Long-Term Cannabis Users: What do we know? *Substance Use and Misuse*, 1787-1808.
- Lorenzetti, V., Lubman, D., Whittle, S., Solowij, N., & Yücel, M. (2010). Structural MRI findings in long-term cannabis users: what do we know? *Subst Use Misuse*, 1787-1808.

- Lorenzetti, V., Solowij, N., Fornito, A., Lubman, D., & Yücel, M. (2014). The association between regular cannabis exposure and alterations of human brain morphology: an updated review of the literature. *Curr Pharm Des.* , 2138-2167.
- Lubman, D., Cheetham, A., & Yücel, M. (2015). Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacol Ther*, 1-16.
- Lundqvist, T.; Jonsson, S.; y, Warkentin, S. (2001). Frontal lobe dysfunction in long term cannabis users. *Neurotoxicol Teratol*, 437-443.
- Mackie, K., & Hille, B. (1992). Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc. Nadl. Acad. Sci. USA*, 3825-3829.
- Markianos, M., & Vakis, A. (1984). Effects of acute cannabis use on orinary neurotransmitter metabolites and cyclic nucleotides in man . *Drug and Alcohol Dependence, Elsevier Scientific Publishers Ireland Ltd.* , 175 -178.
- Márquez, A. (2011). Fisiología de la Noradrenalina . *Fisiología*, 54-67.
- Márquez, L. M. (2011). *Psiconeuro-inmuno-endocrinología*. Retrieved from Curso de capacitación a distancia.
- Martín-Santos, R., Fagundo, A., Crippa, J., Atakan, Z., et al. (2010). Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med.*, 383-398.
- Mata, I., Perez-Iglesias, R., Roiz-Santiañez, R., Tordesillas-Gutierrez, D., Pazos, A., Gutierrez, A., . . . Crespo-Facorro, B. (2010). Gyrification brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use. *Brain Research*, 297-304.
- Mathew, R., Wilson, W., Turkington, T., & Coleman, E. (1998). Cerebellar activity and disturbed time sense after THC. *Brain Research*, 183-189.
- Matochik, J., Eldreth, D., Cadet, J.-L., & Bolla, K. (2005). Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. . *Drug Alcohol Depend.*, 23-30.
- Matsuda, L. A., Bonner, T. I., & Lolait, S. J. (1993). Localization of Cannabinoid Receptor mRNA in rat brain. *The journal of comparative neurology*, 535-550.
- McCarthy, M. (2015). Brain Sex Differences. *Brain Mapping*, 27-35.
- McCarthy, M. M., Arnold, A. P., Ball, G. F., Blaustein, J. D., & De Vries, G. J. (2012). Sex Differences in the Brain: The Not So Inconvenient Truth. *J Neurosci*, 2241-2247.
- McEben, B. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiology reviews*, 873-904.
- McMillan, D., Dewey, W., & Harris, L. (1971). Characteristics of tetrahydrocannabinol tolerance. In D. McMillan, W. Dewey, & L. Harris, *Marijuana: Chemistry*,

- Pharmacology, and Patterns of Social Use* (pp. 83 -99). New York : The New York Academy of Sciences.
- McQueeney, T., Padula, C., Price, J., Medina, K., Logan, P., & Tapert, S. (2011). Gender effects on amygdala morphometry in adolescent marijuana users. *Behav Brain Res*, 128-134.
- Meana, J. J., & Garcia, S. J. (2010). Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. In J. J. Meana, & S. J. Garcia, *Farmacología humana*. Cantabria : Elsevier Masson.
- Meana, J., & García, J. (2010). Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. *Farmacología básica*, 235-260.
- Medina, K., McQueeney, T., Nagel, B., Hanson, K., Yang, T., & Tapert, S. (2009). Prefrontal cortex morphometry in abstinent adolescent marijuana users: subtle gender effects. *Addiction Biology*, 457-468.
- Merck. (2010). Cromatografía Líquida de Alta Resolución. *Solid Converse*.
- Mikkelsen, J., Söderman, A., Kiss, A., & Mirza, N. (2005). Effects of benzodiazepines receptor agonists on the hypothalamic- pituitary-adrenocortical axis. *Journal Pharmacology*, 223-230.
- Miller, V. M. (2014). Why are sex and gender important to basic physiology and translational and individualized medicine? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* , H781-H788.
- Ministerio de la Protección Social (MPS), Dirección Nacional de Estupefacientes (DNE), Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD), Organización de los Estados Americano (OEA). (2008). *Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia*. Bogotá: Guadalupe S.A.
- Mirochnick, M., Meyer, J., Frank, D., Cabral, H., Tronick, E., & Zuckerman, B. (1997). Elevated plasma norepinephrine after in utero exposure to cocaine and marijuana . *Pediatrics*, 555-559.
- Mishkin, M. (1978). Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature* , 297-298.
- Mitra, G., Poddar, M., & Ghosh, J. (1976). Delta-9-tetrahydrocannabinol: Effect on adrenal catecholamines. *Toxicology Applied Pharmacology*, 517-524.
- Mittleman, M. A., Lewis, R. A., Maclure, M., Sherwood, J. B., & Muller, J. E. (2001). Triggering Myocardial Infarction by Marijuana. *Circulation*, 103, 2805-2809.
- Moal, M. L., & Hervé, S. (1991). Mesocorticolimbic dopaminergic network functional and regulatory roles. *Physiological reviews* , 155-234.

- Moir, D., Rickert, W., Levasseur, G., Larose, Y., Maertens, R., White, P., & Desjardins, S. (2007). A Comparison of Mainstream and Sidestream Marijuana and Tobacco Cigarette Smoke Produced under Two Machine Smoking Conditions. *Chem. Res. Toxicol.*, A- I.
- Moore, B., Augustson, E., Moser, R., & Budney, A. (2004). Respiratory Effects of Marijuana and Tobacco Use in a U.S. Sample. *J Gen Intern Med*, 33-37.
- Moreno-Granados, J., Ferrín, M., Salcedo-Marín, D., & Ruiz-Veguilla, M. (2014). Neuropsychological assessment of memory in child and adolescent first episode psychosis: cannabis and «the paradox effect». *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 13-24.
- Muntoni, A., Pillolla, G., Melis, M., Perra, S., Gessa, G., & Pistis, M. (2006). Cannabinoids modulate spontaneous neuronal activity and evoked inhibition of locus coeruleus noradrenergic neurons. *The European journal of neuroscience*.
- Murphy, L. L., Adrian, B. A., & Kohli, M. (1999). Inhibition of luteinizing hormone secretion by delta9-tetrahydrocannabinol in the ovariectomized rat: effect of pretreatment with neurotransmitter or neuropeptide receptor antagonists. *Steroids*, 664-671.
- Murphy, L. L., Gher, J., Steger, R. W., & Bartke, A. (1994). Effects of delta 9-tetrahydrocannabinol on copulatory behavior and neuroendocrine responses of male rats to female conspecifics. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1011-1017.
- Murphy, L. L., Newton, S. C., Dhali, J., & Chavez, D. (1991). Evidence for a direct anterior pituitary site of delta-9-tetrahydrocannabinol action. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 603-607.
- Murphy, L. L., Rodriguez de Fonseca, F., & Steger, R. W. (1991). delta 9-Tetrahydrocannabinol antagonism of the anterior pituitary response to estradiol in immature female rats. *Steroids*, 97-102.
- Murphy, L. L., Steger, R. W., Smith, M. S., & Bartke, A. (1990). Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabinol and cannabidiol, alone and in combinations, on luteinizing hormone and prolactin release and on hypothalamic neurotransmitters in the male rat. *Neuroendocrinology*, 316-321.
- Myland, D. (2008). Neurotransmisores y abuso de sustancias . In D. Myland, *Neurología clasica para psiquiatras* (pp. 513-526). Barcelona: Elsevier Doyma, S.L.
- Nagy, I., White, J., Paule, C., & Köfalvi. (2008). Cannabinoids and the Brain. In I. Nagy, J. White, C. Paule, & Köfalvi, *An Historical Introduction to the Endocannabinoid and Endovanilloid Systems* (pp. 3-13). Coimbra Portugal: Springer Science + Business Media.

- Nahas, G. (1973). Clinical pharmacology of Cannabis sativa with special reference to Δ -9-THC. *Bulletin on Narcotics*.
- Narváez, R., & Jaramillo, A. (2004). Diferenciación entre electrocardiogramas normales y arrítmicos usando análisis en frecuencia. *Revista de Ciencias de la Salud*, 139-155.
- Nelson, P. L. (1993). A critical review of the research literature concerning some biological and psychological effects of cannabis. *Cannabis and the law in Queensland: A discussion paper*, 113-152.
- Nestler, E. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? . *Nature neuroscience*, 1445-1449.
- Netzahualcoyotzi, C., Muñoz, G., Martínez, I., Florán, B., & Ilhuicamina, D. (2009). La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica . *Rev Biomed*, 128-153.
- Newman, J. L., & Mello, N. K. (2009). Neuroactive gonadal steroid hormones and drug addiction in women. In K. Brady, S. Back, & S. Greenfield, *Women and Addiction: A Comprehensive Textbook* (pp. 35-64). New York: Guildford Press.
- Niederho, N., Hansen, H., Fernandez, J., & Szabo, B. (2001). Effects of cannabinoids on adrenaline release from adrenal medullary cells. *British Journal of Pharmacology*, 1319-1327.
- Núñez, L. (2000). Deterioro cognitivo tras consumo de Cannabis. *Congreso Virtual de Psiquiatría*. Conferencia 3-CI-C.
- Núñez, L. (2000). Deterioro Cognitivo Tras el Consumo de Cannabis. *Deterioro Cognitivo Tras el Consumo de Cannabis*, (p. http://www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa3/conferencias/13_ci_c.htm). Pamplona.
- Ostrosky, F., Ardila, A., & Rosselli, M. (2000). Neuropsi: Evaluación neuropsicológica breve en Español. Mexico D.F, Mexico D.F: Publingenio, S.A.de C.V.
- Otero, F., Pino, C., Sánchez, C., & Fontenla, A. (2006). Afectación orgánica por consumo de cannabis. *Adicciones*, 197-216.
- Otero, F., Pino, C., Sánchez, C., & Fontenla, A. (2006). Afectación orgánica por consumo de cannabis. *Adicciones*, 197-216.
- Oviedo, A., Glowa, J., & Herkenhem, M. (1993). Chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain: a quantitative autodiagraphic study . *Brain* , 293-302.
- Paez, C. (2012). *Cuatro décadas de Guerra contra las drogas ilícitas: un balance costo-beneficio*. Centro de Pensamiento Estratégico- Ministerio de Relaciones Exteriores.

- Patel, V., Borysenko, M., & Kumar, M. (1985). Effect of delta-9-THC on brain and plasma catecholamine levels as measured by HPLC. *Brain Res Bull*, 85-90.
- Patel, V., Borysenko, M., Kumar, M., & Millard, W. (1985). Effects of acute and sub-chronic delta-9-tetrahydrocannabinol administration on the plasma catecholamines, beta-endorphin, and corticosterone levels and splenic natural killer cell activity in rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* , 400-404.
- Peaston, C., & Weinkove, G. (2004). Measure of catecholamines in urine. *Physiology*, 2-8.
- Peaston, R. T., & Weinkove, C. (2004). Measurement of catecholamines and their metabolites. *Ann Clin Bioche*, 41: 17-38.
- Pérez, J., Regalado, J., & Vázquez. (2001). Reproducibility of spirometry in Mexican workers and international reference values. *Salud Pública Mex.*, 113-21.
- Pletcher, M., Vittinghoff, E., Kalhan, R., Richman, J. et al. (2012). Association Between Marijuana Exposure and Pulmonary Function Over 20 Years. *American Medical Association*, 173-181.
- Pratap, B., & Korniyenko, A. (2012). Toxic Effects of Marijuana on the Cardiovascular System. *Cardiovasc Toxicol*, 143-148.
- Pratap, B., & Korniyenko, A. (2012). Toxic Effects of Marijuana on the Cardiovascular System. *Cardiovasc Toxicol*, 12, 143-148.
- Purves, R. (2006). Catecolaminas. *Fisiología general*, 23- 30.
- Quickfall, J., & Crockford, D. (2006). Brain Neuroimaging in Cannabis Use: A Review. *Journal of Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 318-332.
- Quiroga, M. (2000). Cannabis: Efectos Nocivos. *Monografía Cannabos*, 97-108.
- Ramos, A., & Fernandez, J. (2000). Cannabinoides: propiedades químicas y aspectos metabólicos. *Monografía Cannabis sativa*, 41-58.
- Ramos, A., & Fernández, J. (2000). Cannabinoides: propiedades químicas y aspectos metabólicos. *Monografía Cannabis sativa*, 41-58.
- Ramos-Argüelles, F., Morales, G., Egozcue, S., Pabón, R., & Alonso, M. (2009). Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas. *An. Sist. Sanit. Navar*, 32, 69-82.
- Rancz, E. A., & Häusser, M. (2006). Dendritic Calcium Spikes Are Tunable Triggers of Cannabinoid Release and Short-Term Synaptic Plasticity in Cerebellar Purkinje Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 5428-5437.

- Ranganath, C., Johnson, M., & D'Esposito, M. (2003). Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. *Neuropsychologia*, 378-89.
- Rennie, K., Hemingway, H., Kumari, M., Brunner, E., Malik, M., & Marmot, M. (2003). Effects of Moderate and Vigorous Physical Activity on Heart Rate Variability in a British Study of Civil Servants. *American Journal of Epidemiology*, 135-143.
- Rezkalla, S., Sharma, P., & Kloner, P. (2003). Coronary No-Flow and Ventricular Tachycardia Associated With Habitual Marijuana Use. *Toxicology/Case Report*, 365-369.
- Ridenour, T., Lanza, S., Donny, E., & Clark, D. (2006). Different lengths of times for progressions in adolescent substance involvement. *Addict Behav*, 962-983.
- Ridenour, T., Lanza, S., Donny, E., & Clark, D. (2006). Different lengths of times for progressions in adolescent substance involvement. . *Addict Behav* , 962-83.
- Rivera, D., Puentes, S., & Caballero, L. (2011). Resonancia magnética cerebral: secuencias básicas e interpretación. *Univ.Méd.Bogotá*, 292-306.
- Robert Segarra, A., Torres Giménez, A., Tejero Pociello, A., Campo López, C., & Pérez de los cobos, J. (2006). Efectos esperados y adversos del consumo de cannabis en sujetos dependientes de los tetrahidrocannabinoides. *Trastornos adictivos*, 148-154.
- Rodas, G., Pedret, C., Ramos, J., & Capdevila, L. (2008). Variabilidad De La Frecuencia Cardíaca: Concepto, Medidas Y Relación Con Aspectos Clínicos (I). *Archivos de Medicina del Deporte*, 41-47.
- Rodolfo P. Rothlin, J. T. (2004). Farmacología de los sistemas adrenergicos. *Farmacología I*, 20 - 24.
- Rodríguez de Fonseca, F., Cebeira, M., Ramos, J., Martín, M., & Fernández-Ruiz, J. (1994). Cannabinoid receptors in rat brain areas: sexual differences, fluctuations during estrous cycle and changes after gonadectomy and sex steroid replacement. *Life Sci.* , 159-170.
- Rodríguez de Fonseca, F., Fernandez, J, M. L., Eldridge, J., Stege, R., & Bartke, A. (1991). Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol Exposure on Adrenal Medullary Function: Evidence of an Acute Effect and Development of Tolerance in Chronic Treatment. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* , 593-598.
- Rodríguez, M., Rojas, M., Guevara, D., Dennis, R., & Maldonado, D. (2002). Generación de valores de referencia para la evaluación de la espirometría. *Acta Médica Colombia*, 389-397.

- Rodríguez, U., Carrillo, E., & Soto, E. (2005). Cannabinoides: Neurobiología y sus usos medicos. *Elementos*, 3-9.
- Rojas, M., & Dennis, R. (2010). Valores de referencia para parámetros de espirometría en la población adulta residente en Bogotá, D. C., Colombia. *Biomédica*, 82-94.
- Romero, E. (2011). confiabilidad y validez de los instrumrntos de evaluacion neuropsicologica. *Subjetividad y Procesos cognitivos*, 83-92.
- Romero, J., Berrendero, F., Pérez, A., Manzanares, J. et al. (2000). Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of nigrostriatal dopaminergic neurons increased CB1 receptors mRNA levels in the caudate-putamen . *Life sciences* , 485-494.
- Romero-Puche, A. J., Trigueros-Ruiz, N., Cerdán-Sánchez, M. C., Pérez-Lorente, F., Roldán, D., & Vicente-Vera, T. (2012). Brugada Electrocardiogram Pattern Induced by Cannabis. *Rev Esp Cardiol*.
- Roncancio, M. (2010). Efecto del ejercicio en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Revista Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación*, 24 - 32.
- Rosano, T., Swift, T., & and Hayes, L. (1991). Advances in Catecholamine and Metabolite Measurements for Diagnosis of Pheochromocytoma. *CLIN. CHEM.* , 1854-1867.
- Rossy, L., & Thayer, J. (1998). Fitness and Gender-Related Differences in Heart Period Variability. *Psychosomatic Medicine*, 773-781.
- Roth, M., Arora, A., Barsky, S., Kleerup, E., Simmons, M., & Tashkin, D. (1998). Visual and pathologic evidence of injury to the airways of young marijuana smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 157, 928-937.
- Rothlin, R. P. (2004). Niveles de catecolaminas. *Fisiología*, 2-7.
- Rubino, T., & Parolaro, D. (2011). Sexually dimorphic effects of cannabinoid compounds on emotion and cognition. . *Front Behav Neurosci*, 64.
- Rubino, T., Realini, N. et al. (2009a). The depressive phenotype induced in adult female rats by adolescent exposure to THC is associated with cognitive impairment and altered neuroplasticity in the prefrontal cortex. *Neurotox Res*, 291-302.
- Rubino, T., Realini, N., Braidà, D., Guidi, S., et al. (2009). Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. *Hippocampus*, 763-772.
- Rubino, T., Realini, N., Braidà, D., Guidi, S. et al. (2009b). Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. *Hippocampus*, 63-772.

- Rubino, T., Vigano', D., Realin, i. N., Guidali, C. et al. (2008). Chronic delta 9-tetrahydrocannabinol during adolescence provokes sex-dependent changes in the emotional profile in adult rats: behavioral and biochemical correlates. *Neuropsychopharmacology*, 2760-2771.
- Sadock, B., Kaplan, H., & Sadock, V. (2007). Substance-Related Disorders: Introduction and Overview. In B. Sadock, H. Kaplan, & V. Sadock, *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry* (pp. 381-464). Philadelphia: 10 Illustrated.
- Sagredo, O. (2011). Efectos farmacológicos y fisiológicos del consumo de cannabis. *Trastornos Adictivos*, 13(3), 94-96.
- Samuel, T., Olasore, H., Nanaghan, E., Turner, I., A, O., & Magbagbeola, O. (2012). Neuroendocrinological, Metabolic and Toxicological Effects of Chronic Cannabis Use among Male in Lagos. *Asian Journal of Biochemistry*, 226-231.
- Sánchez, I., Almenar, L., Sancho-Tello, M., & Martínez-Dolz, L. (2009). Ventricular Tachycardia Due to Marijuana Use in a Heart Transplant Patient. *Rev Esp Cardiol*, 62(4), 451-463.
- Sanei, S., & Chambers, J. (2007). *EEG signal processing*. Inglaterra: John Wiley & Sons, Ltd.
- Sarlabous, L., Torres, A., Fiz, J., Gea, J. et al. (2011). *Entropía aproximada móvil con valores de tolerancia fijos como medida de las variaciones de amplitud en señales biomédicas*. From Portal de Recursos Educativos Abiertos (REA): <http://www.temoa.info/es/node/132243>
- Sarne, Y., & Mechoulam, R. (2005). Cannabinoids: between neuroprotection and neurotoxicity. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* , 677-684.
- Sarne, Y., Asaf, F., Fishbein, M., Gafni, M., & Keren, O. (2011). The dual neuroprotective-neurotoxic profile of cannabinoid drugs. *Br J Pharmacol.* , 1391-1401.
- Sattout, A., & Nicol, M. (2009). Cardiac arrest following cannabis use: a case report. Case Report. *Cases Journal*, 2, 208-211.
- Scallet, A. (1991). Neurotoxicology of cannabis and THC: a review of chronic exposure studies in animals. *Pharmacol Biochem Behav.*, 671-676.
- Scallet, A., Uemura, E., Andrews, A., Ali, S. et al. (1987). Morphometric studies of the rat hippocampus following chronic delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Brain Res.* , 193-198.
- Scallet, Uemura, Andrews, Ali, McMillan, Paule, . . . Slikker. (1987). Morphometrics studies of the rat hippocampus following chronic delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Brain research*, 193-198.

- Schepis, T., Desai, R., Cavallo, D., Smith, A. et al. (2011). Gender differences in adolescent marijuana use and associated psychosocial characteristics. *J Addict Med*, 65-73.
- Schlicker, E., & Kathmann, M. (2001). Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 565-572.
- Schoeler, T., & Bhattacharyya, S. (2013). The effect of cannabis use on memory function: an update. *Subst Abuse Rehabil*, 11-27.
- Scorticati, C., Fernandez-Solari, J., De Laurentiis, A., Mohn, C. et al. (2004). The inhibitory effect of anandamide on luteinizing hormone-releasing hormone secretion is reversed by estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 11891-11896.
- Scorticati, C., Mohn, C., De Laurentiis, A., Vissio, P., Fernández, S. J., Seilicovich, A., . . . Rettori, V. (2003). The effect of anandamide on prolactin secretion is modulated by estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2134-2139.
- Segarra, R., Torrez, A., Tejero, A., Lopez, C., & Perez de los Cobos, J. (2006). Efectos esperados y adversos del consumo de cannabis en sujetos dependientes de los tetrahidrocannabinoides. *Trastornos Adictivos*, 148- 154.
- SEIC, S. E. (2002). *Guía Básica sobre los Cannabinoides*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
- Shansky, R. M., & Lipps, J. (2013). Stress-induced cognitive dysfunction: hormone-neurotransmitter interactions in the prefrontal cortex. *Frontiers in human neuroscience*, 1-6.
- Shansky, R., Glavis-Bloom, C. et al. (2004). Estrogen mediates sex differences in stress-induced prefrontal cortex dysfunction. *Mol. Psychiatry*, 531-538.
- Sharma, P., Murthy, P., & Srinivas-Bharath, M. (2012). Chemistry, Metabolism, and Toxicology of Cannabis: Clinical Implications. *Iran J Psychiatry* , 149-156.
- Sidney, S. (2002). Cardiovascular consequences of marijuana use. *Clin Pharmacol*, 64-70.
- Silverthorn, A. (2008). *Fisiología Humana un enfoque integrado*. Buenos Aires Argentina : Editorial Medica Panamericana S.A.
- Sinhá, R., Garcia, M., Paliwal, P., & Kreek, M. R. (2006). Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. *General psychiatry* , 324-331.

- Skosnik, P., Krishnan, G., Aydt, E., Kuhlensmidt, H., & Donnell, D. (2006). Psychophysiological Evidence of Altered Neural Synchronization in Cannabis Use: Relationship to Schizotypy. *Am J Psychiatry*, 1798–1805.
- Skosnik, P., Souza, D., Steinmetz, A., Edwards, C. et al. (2012). The Effect of Chronic Cannabinoids on Broadband EEG Neural Oscillations in Humans. *Neuropsychopharmacology*, 2184–2193.
- Sofuoglu, M., Dudish-Poulsen, S., Nelson, D., Pentel, P. R., & Hatsukami, D. (1999). Sex and menstrual cycle differences in the subjective effects from smoked cocaine in humans. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 274–283.
- Solowij, N., Walterfang, M., Lubman, D. I., Whittle, S. et al. (2013). Alteration to hippocampal shape in cannabis users with and without schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 179-184.
- Solowij, N., Walterfang, M., Lubman, D., Whittle, S. et al. (2013). Alteration to hippocampal shape in cannabis users with and without schizophrenia. *Schizophrenia Res*, 179-184.
- Solowij, N., Yücel, M., Respondek, C., Whittle, S. et al. (2011). Cerebellar white-matter changes in cannabis users with and without schizophrenia. *Psychol Med.*, 2349-2359.
- Sörnmo, L., & Laguna, P. (2006). Electrocardiogram (ECG) Signal Processing . *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*, 1-16.
- Spiers, H., & Maguire, E. (2006). Spontaneous mentalizing during an interactive real world task: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 1674-82.
- Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu. Rev. Neurosci.* , 279–306.
- Struve, F., Manno, Kemp, P., Manno, J., & Patrick, G. (1996). Change in quantitative EEG “alpha hyperfrontality” during and following inhalation of THC. In: Harris LS (ed). Problems of Drug Dependence. *NIDA Research Monograph No. 162*, 205.
- Struve, F., Patrick, G., Straumanis, J., Fitz-Gerald, M., & Manno, J. (1998). Possible EEG Sequelae of Very Long Duration Marihuana Use: Pilot Findings from Topographic Quantitative EEG Analyses of Subjects with 15 to 24 Years of Cumulative Daily Exposure to THC. *Clinical Electroencephalography* , 31-36.
- Struve, F., Straumanis, J., & Patrick, G. (1993). Altered quantitative EEG topography as sequelae of chronic THC exposure: a replication using screened normals. *Harris L (ed). Problems of Drug Dependence 1992, NIDA Research Monograph No. 132. Washington DC: US Government Printing Office*, 132.

- Struve, F., Straumanis, J., & Patrick, G. (1994). Persistent topographic quantitative EEG sequelae of chronic marihuana use: a replication study and initial discriminant function analysis. *Clin Electroencephalogram*, 63-75.
- Struve, F., Straumanis, J., Patrick, G., & Price, L. (1989). Topographic mapping of quantitative EEG variables in heavy marihuana users: empirical findings with psychiatric patients. *Clin Electroencephalogram*, 6-23.
- Suárez, C. (2009, Mayo 09). Un estudio entre la Universidad Nacional de Colombia y el Departamento Administrativo de Seguridad, DAS, logró determinar los perfiles y diferencias entre la marihuana procedente de diferentes regiones de Colombia. *UN Periódico*(122).
- Takashima, A., Nieuwenhuis, I., Rijpkema, M., Petersson, K. et al. (2007). Memory trace stabilization leads to large-scale changes in the retrieval network: a functional MRI study on associative memory. *Learn Mem*, 472-9.
- Tan, W., Lo, C., Jong, A., Li, X., Fitz, M., Vollmer, W., & Buist, S. (2009). Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ*, 814-820.
- Tashkin, D. (1990). Pulmonary Complications of Smoked Substance Abuse. *Addiction Medicine*, 525-530.
- Tashkin, D. (2005). Smoked Marijuana as a Cause of Lung Injury. *Monaldi Arch Chest Dis*, 63(2), 93-100.
- Tashkin, D. (2005). Smoked Marijuana as a Cause of Lung Injury. *Monaldi Arch Chest Dis*, 63(2), 93-100.
- Tashkin, D., Levisman, J., Abbasi, A., Shapiro, B., & Ellis, N. (1977). Short-Term Effects of Smoked Marihuana on Left Ventricular Function in Man. *Chest*, 20-26.
- Tashkin, D., Simmons, M., Sherrill, D., & Coulson, A. (1997). Heavy Habitual Marijuana Smoking Does Not Cause an Accelerated Decline in FEV₁ With Age. *Respir Care Med*, 141-148.
- Tatli, E., Yilmaztepe, M., Altun, G., & Altun, A. (2007). Cannabis-induced coronary artery thrombosis and acute anterior myocardial infarction in a young man. *International Journal of Cardiology*, 420-422.
- Taylor, D., & Hall, W. (2003). Respiratory health effects of cannabis: Position Statement of The Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Internal Medicine Journal*, 33, 310-313.
- Taylor, R., Poulton, R., Moffitt, R. P., & Sears, M. (2000). The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction*, 95(11), 1669-1677.

- Tetrault, J., & Mehra, R. (2007). Effects of Marijuana Smoking on Pulmonary Function and Respiratory Complications. *American Medical Association*, 221-228.
- Thayer, J., Yamamoto, S., & Brosschot, J. (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology*, 122-131.
- Tirapu, J., Landa, N., & Lorea, I. (2004). *Cerebro y adicción: una guía comprensiva*. Pamplona: Gobierna de navarra. Departamento de salud.
- Tirapu-Ustárrroz, J., & Luna-Lario, P. (n.d.). Neuropsicología de las funciones ejecutivas.
- Tirapu-Ustárrroz, J., Muñoz-Céspedes, J., & Pelegrín-Valero, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Neurol*, 673-685.
- Tonner, P., & Bein, B. (2006). Classic electroencephalographic parameters: Median frequency, spectral edge frequency etc. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 20(1), 147-159.
- Torres, M., Paz, K., & Salazar, F. (s,f). *Métodos de recolección de datos para una investigación*. Boletín electrónico Universidad Rafael Landívar.
- Treviño, M., & Gutiérrez, R. (2007). Las bases celulares de las oscilaciones neuronales. *Salud Mental*, 30(2), 11-18.
- Twitchell, W., Brown, S., & Mackie, K. (1997). Cannabinoids Inhibit N- and P/Q-Type Calcium Channels in Cultured. *Journal of Neurophysiology*, 43-50.
- UNODC. (2012). *World Drug Report 2012*. United Nations publication.
- Urban, N., Slifstein, M., Thompson, J., Xu, X., Girgis, R., Raheja, S., . . . Abi-Dargham, A. (2012). Dopamine release in chronic cannabis users: a [¹¹C]raclopride positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*, 677-683.
- van Winkel, R., & Kuepper, R. (2014). Epidemiological, neurobiological, and genetic clues to the mechanisms linking cannabis use to risk for nonaffective psychosis. *Annu Rev Clin Psychol*, 767-791.
- Vandevenne, M., Vandenbussche, H., & Verstraete, A. (2000). Detection time of drugs of abuse in urine. *Acta Clin Belg*, 323-333.
- Varela, S. B., & Fornaguera Trías, J. (2007). Un método simple para la recolección, extracción y medición de catecolaminas en orina de adultos mayores. *Bioquímica Clínica*, 1 - 12.
- Verdejo-García, M., Pérez-García, M., Sánchez-Barrera, A., Rodríguez-Fernández, M., & Gómez-Río. (2007). Neuroimagen y drogodependencias: correlatos neuroanatómicos del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis y éxtasis. *REV NEUROL*, 432-439.

- Vidal, C., & Gatica, V. (2010). Diseño e implementación de un sistema electrocardiográfico digital . *Revista de Ingenieria de la Universidad de Antioquia* , 99-107.
- Volkow, N., Fowler, J., & Wang, G. (2004). The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatments strategies . *Neuropharmacology* , 3-13.
- Weiland, B. J., Thayer, R. E., Depue, B. E., Sabbineni, A., & Bryan, A. D. (2015). Daily Marijuana Use Is Not Associated with Brain Morphometric Measures in Adolescents or Adults. *The Journal of Neuroscience*, 1505–1512.
- Weishaupt, D., Köchli, V., & Marincek, B. (2006). *How Does MRI Work ? An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging*. Berlin: Springer-Verlag.
- Wenger, T., Fernandez-Ruiz, J. J., & Ramos, J. A. (1999). Immunocytochemical demonstration of CB1 cannabinoid receptors in the anterior lobe of the pituitary gland. *Journal of Neuroendocrinology*, 873–878.
- West, J. (2005). *Fisiología Respiratoria* (7 ed.). Panamericana.
- Wetzel, S. G., Johnson, G., Tan, A. G., Cha, S. et al. (2002). Three-Dimensional, T1-Weighted Gradient-Echo Imaging of the Brain with a Volumetric Interpolated Examination. *AJNR Am J Neuroradiol*, 995–1002.
- Wheelock, B. (2002). Physiological And Psychological Effects Of Cannabis : Review Of The Research Findings. *Office of Senator Eileen Rossiter*.
- Wiley, J., & Burston, J. (2014). Sex differences in $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol metabolism and in vivo pharmacology following acute and repeated dosing in adolescent rats. *Neurosci Lett*, 51-55.
- Wilson, W., Mathew, R., Turkington, T., Hawk, T. et al. (2000). Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis.*, 1-22.
- Yamasaki, M., Hashimoto, K., & Kano, K. (2006). Miniature synaptic events elicited by presynaptic Ca^{2+} rise are selectively suppressed by cannabinoid receptor activation in cerebellar purkinje cells. *The Journal of Neuroscience*, 86-95.
- Yücel, M., Solowij, N., Respondek, C., Whittle, S., Fornito, A., Pantelis, C., & Lubman, D. I. (2008). Regional Brain Abnormalities Associated With Long-term Heavy Cannabis Use. *Arch Gen Psychiatry*, 694-701.
- Yücel, Solowij, Whittle, Fornito, Pantelis, & Lubman. (2008). Regional Brain Abnormalities Associated with Long-term Heavy Cannabis Use. *Arch Gen Psychiatry*, 694-701.

Zavaleta, C., Véliz, J., Zavaleta, W., Calderón, C., & Belzusarri, I. (2005). Respuesta cardiorrespiratoria en futbolistas profesionales del Club Deportivo Universidad de San Martín de Porres, al ser sometidos a ejercicio físico: estudio comparativo. *Acta Médica Sanmatiniana*, 1(1), 91-95.

Actividad eléctrica cerebral en consumidores universitarios de *Cannabis sativa*

IVONE CASTELBLANCO^{*}

KATHERINE PEÑA^{**}

OSCAR MOSQUERA^{***}

CARMEN HELENA MORENO^{****}

Este capítulo contiene una revisión de las investigaciones desarrolladas en la evaluación de los efectos de *Cannabis sativa* a nivel cerebral, seguido por un marco referencial como fundamento para la construcción de los métodos y técnicas aplicados en este estudio. Posteriormente, se presentan los resultados de cada uno de los grupos evaluados (NC, CSC, CCC) mediante pruebas estadísticas, que permitieron identificar los efectos en ausencia y bajo el consumo de *Cannabis* con respecto a no consumidores, datos que fueron analizados y discutidos para dar cuenta del efecto fisiológico de dicha sustancia en el organismo.

Marco de referencia

Actividad eléctrica del cerebro

Desde la década de los años 70 se han desarrollado estudios empleando técnicas de radioimagen, para identificar el deterioro de las funciones cognitivas asociado al

^{*} Licenciada en Biología Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Grupo Neurociencias GINUD.

^{**} Licenciada en Biología Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Grupo Neurociencias GINUD.

^{***} Ingeniero Electrónico, Especialista en Bioingeniería, Estudiante del Doctorado en Biociencias de la Universidad de la Sabana. Docente de la Universidad de la Sabana.

^{****} Profesora Asociada Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Grupo Investigación neurociencias.

consumo de cannabis. Una de estas técnicas es la electroencefalografía, una exploración funcional del Sistema Nervioso Central (SNC) mediante la cual se obtiene el registro de la actividad eléctrica cerebral en tiempo real. El electroencefalograma (EEG) estándar es una exploración indolora, no invasiva, que puede ser de gran utilidad en la práctica clínica. Actualmente se emplea indicando cuadros paroxísmicos, alteraciones de nivel de conciencia, deterioro de funciones superiores y en la evaluación de la maduración cerebral en recién nacidos y prematuros. La clave es, aportar al clínico una orientación funcional, que unida a la información estructural que aporta la neuroimagen, le sirvan como complemento en el diagnóstico de patologías (Ramos-Argüelles, Morales, Egozcue, Pabón, & Alonso, 2009).

La Federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica ha recomendado un posicionamiento convencional de electrodos, también llamado 10-20, conformado por 21 electrodos activos y 2 de referencia conectados en los lóbulos de las orejas. El sistema 10-20 evita la colocación en el globo ocular y considera algunas distancias constantes, mediante referencias anatómicas específicas de las cuales se realiza la medición, luego utiliza 10 o 20% de la distancia especificada como el intervalo del electrodo. Los electrodos son impares a la izquierda y pares a la derecha. (Sanei & Chambers, 2007). (Fig. 4-1.)

Cada derivación o canal de registro, mide la diferencia de voltaje entre dos electrodos. Los distintos pares de electrodos se combinan constituyendo *montajes* (uno activo y otro el de referencia). Hay dos tipos básicos de montajes: bipolar (transversal y longitudinal) y monopolar (o referencial). El bipolar registra la diferencia de voltaje entre dos electrodos colocados en áreas de actividad cerebral, mientras que el monopolar registra la diferencia de potencial entre un electrodo ubicado en una zona cerebral activa y otro colocado sobre un área sin actividad o neutra; o bien, la diferencia de voltaje entre un electrodo colocado en una zona activa y el promedio de todos o algunos de los electrodos activos. (Ramos-Argüelles, Morales, Egozcue, Pabón, & Alonso, 2009)

La señal del EEG mide las corrientes que fluyen durante excitaciones sinápticas de las dendritas de muchas neuronas piramidales de la corteza cerebral. Cuando se activan las células del cerebro (neuronas), las corrientes sinápticas que se producen dentro de las dendritas, generan un campo eléctrico secundario sobre el cuero cabelludo medible por los sistemas de EEG. Las diferencias de potenciales eléctricos son causadas por la suma de los potenciales postsinápticos graduales de células piramidales que crean dipolos eléctricos entre el soma (cuerpo de una neurona) y las dendritas apicales, que se ramifican a partir de las neuronas. La corriente en el cerebro se genera principalmente mediante el bombeo de iones positivos de sodio Na^+ ,

potasio K^+ , calcio Ca^{++} , y de iones negativos de cloro Cl^- , a través de las membranas de las neuronas en la dirección gobernada por el potencial de membrana (Obermaier, B., Muller, G. R. & Pfurtscheller, G., 2003 en (Sanei & Chambers, 2007).

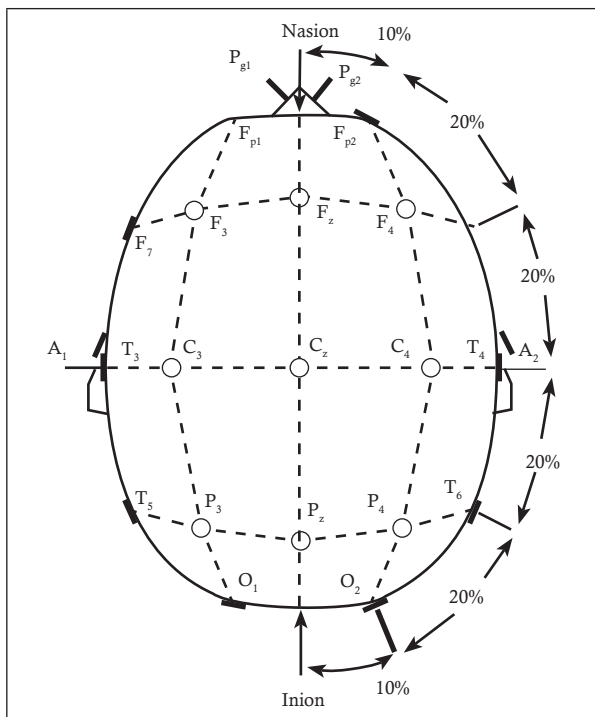


Figura 4-1. Representación esquemática de la ubicación de 21 electrodos del sistema 10-20, indicando las medidas tridimensionales Tomado de (Sanei & Chambers, 2007)

Por lo tanto, sólo las grandes poblaciones de neuronas activas pueden generar suficiente potencial para ser registradas mediante los electrodos ubicados sobre el cuero cabelludo (Sanei & Chambers, 2007), cuando se sincroniza la actividad eléctrica de un grupo importante de neuronas, se provoca una descarga que representa la suma de la fuerza de cada una de las neuronas integrantes de cada grupo. Esta sincronización ha dado lugar a que se reconozcan algunos patrones que, por su identidad en frecuencia y forma han dado origen a los distintos ritmos. (Franco, 2007) En un ser humano adulto y sano, las amplitudes y frecuencias de tales señales cambian de un estado a otro, tal como la vigilia y el sueño. Las características de las ondas también cambian con la edad. Existen cinco ondas cerebrales que se distinguen por diferentes rangos de frecuencia. Estas ondas de bajas a altas frecuencias, se denominan, delta (δ), theta (θ), alfa (α), beta (β), y gamma (γ) (Figura 4-2.). Las ondas delta se

encuentran dentro de 0,5-4 Hz, se asocian principalmente con el sueño profundo y pueden estar presentes en el estado de vigilia. Las ondas theta se encuentran de 4 a 8 Hz (Constant & Sabourdin, 2012), aparecen como descenso de conciencia hacia la somnolencia, se han asociado con el acceso a estados de inconciencia, inspiración creativa y la meditación profunda, (Sanei & Chambers, 2007) su origen parece ser talámico, con topografía parietal y temporal media, con propagación por delante hasta las zonas posteriores del lóbulo frontal y por detrás, hasta el vértex. (Franco, 2007)

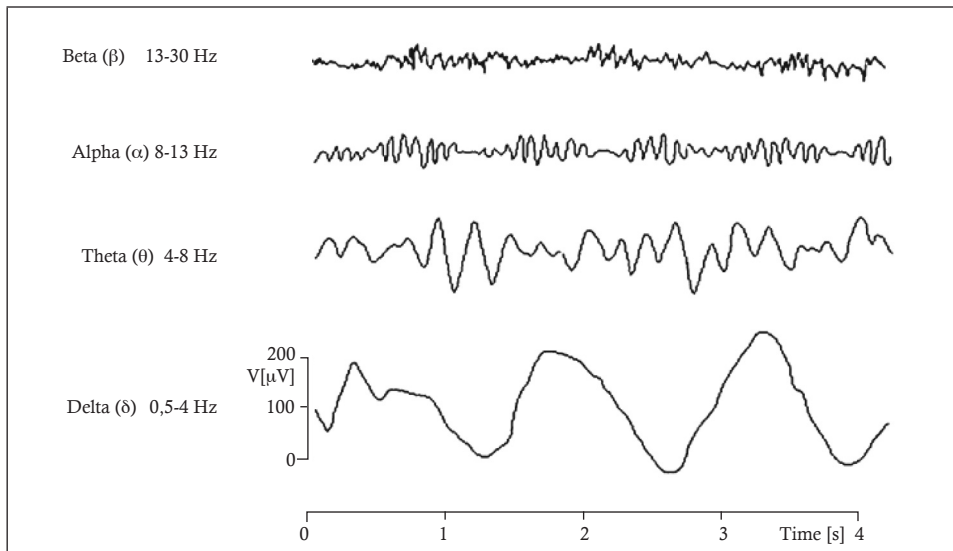


Figura 4-2. Cuatro ritmos típicos predominantes del cerebro, de altas a bajas frecuencias. Tomado de (Constant & Sabourdin, 2012)

Las ondas alfa se presentan en la mitad posterior de la cabeza y por lo general se encuentran en la región occipital del cerebro, pueden ser detectadas en todas las partes de los lóbulos posteriores del cerebro. La frecuencia para las ondas alfa van de 8-13 Hz, se asocian a una conciencia relajada y sin ninguna atención o concentración. Una onda beta está dentro del rango de 14 a 26 Hz, es el ritmo habitual del estado de vigilia del cerebro, asociadas con el pensamiento y la atención activa, o para resolver problemas concretos, encontrándose en adultos normales. La actividad beta rítmica se asocia principalmente a las regiones frontal y central. Las frecuencias por encima de 30 Hz (principalmente hasta 45 Hz) corresponden a la onda gamma (a veces llamada onda beta rápida). Aunque las amplitudes de estos ritmos son muy bajas y su presencia es rara, la detección de estos ritmos puede ser utilizado para la confirmación de ciertas enfermedades cerebrales. Las regiones de altas frecuencias del EEG y los más altos niveles de flujo sanguíneo cerebral (así

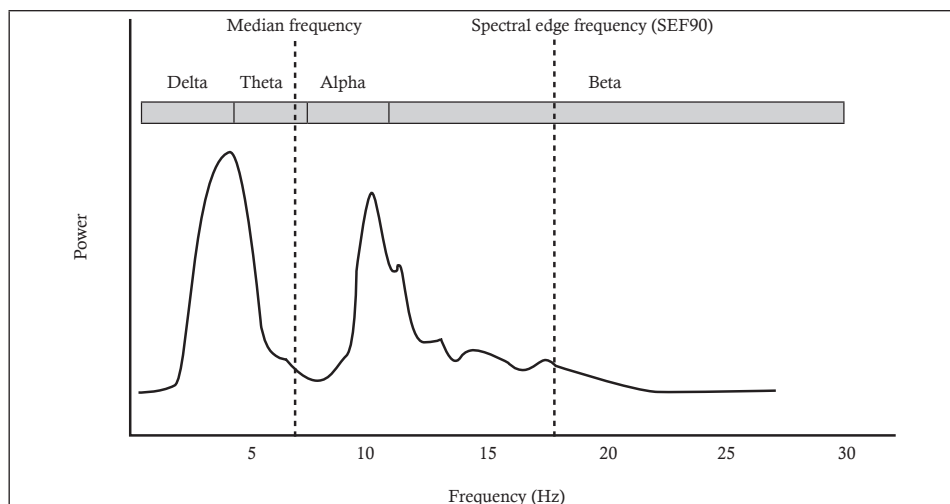
como la captación de oxígeno y glucosa) se encuentran en el área frontocentral. (Sanei & Chambers, 2007) Estas señales provenientes de los ritmos después se amplifican enormemente con fines de visualización. (Sanei & Chambers, 2007).

Actualmente la señal analógica está en completo desuso, por las grandes ventajas que el EEG digital aporta, entre las que destacan: facilitar la adquisición, análisis y almacenamiento de la señal y la posibilidad de modificar, tanto durante la grabación, como a posteriori, parámetros como filtros, sensibilidad, tiempo de registro y montajes (Ramos-Argüelles, Morales, Egozcue, Pabón, & Alonso, 2009). Debido a la compleja naturaleza de las señales de origen fisiológico, la bioingeniería ha ofrecido nuevas herramientas para el análisis de señales biológicas. Las señales se presentan normalmente en el dominio del tiempo, pero muchos dispositivos nuevos de adquisición de EEG, son capaces de aplicar herramientas de procesamiento de señales simples, a través de la aplicación de algoritmos, como la transformada de Fourier para llevar a cabo el análisis de frecuencia y equipado con algunas herramientas de imágenes para visualizar las topografías del EEG (mapas de las actividades del cerebro en el dominio espacial) (Ramos-Argüelles, Morales, Egozcue, Pabón, & Alonso, 2009).

Para la extracción de características de las señales electroencefalográficas, se debe realizar un acondicionamiento previo de la señal, mediante la implementación de filtros analógicos para la eliminación de artefactos o ruido, proveniente de otras señales biológicas diferentes al EEG, tales como el oculograma, el miograma, el electrocardiograma o el ruido de línea, que ocultan la actividad cerebral, que solo puede ser revelada a través del procesamiento de señales. Las señales de EEG contienen información neuronal por debajo de 100 Hz, cualquier componente de frecuencia por encima de esta se puede retirar mediante el uso de filtros pasa bajo. (Sanei & Chambers, 2007)

La información contenida en el EEG puede ser analizada básicamente de dos maneras: en un dominio de tiempo o en un dominio de la frecuencia. Después de la obtención de la señal de EEG analógica, la señal digitalizada se analiza mediante un programa informático a través de un convertidor analógico-digital. El análisis del espectro de frecuencia se hace mediante la Transformada Rápida de Fourier (FFT), expresión matemática que transforma el EEG del dominio del tiempo al dominio de la frecuencia, desde donde se pueden derivar distintos parámetros. Los que se usan habitualmente son la frecuencia media (FM), el límite espectral (SEF), la relación de bandas de frecuencia de la potencia y la potencia total del espectro (Fig. 4-3.) (Tonner & Bein, 2006). La determinación de estas medidas, dan cuenta del estado de conciencia, y a su vez diferencia la actividad en las regiones cerebrales específicas, permitiendo caracterizar el estado funcional de un individuo.

Figura 4-3. Representación esquemática de un espectro de potencia.



Tradicionalmente han sido definidas cuatro bandas de frecuencia para el EEG (alfa, beta, theta y delta). La mediana de la frecuencia es la frecuencia que divide el área bajo la curva en el medio. El límite espectral tiene varias definiciones: aquí se muestra la SEF90, que divide la potencia en 90% y 10%. Tomada de (Tonner & Bein, 2006)

Metodología

Electroencefalografía

El registro de la actividad eléctrica de la corteza cerebral se realizó a 19 individuos, 16 de ellos estudiantes consumidores de *Cannabis sativa* y 3 estudiantes controles no consumidores, muestra extraída de la población estudio de 80 estudiantes que participaron en las demás pruebas y procedimientos de la investigación; la reducción de los participantes se debe a los costos de la técnica de registro. Las características de la población se presentan en la tabla 4-1. Al momento del registro los consumidores debían informar el estado en que se encontraban para la realización de la prueba (sin consumo mayor a 24 horas o posterior al consumo), adicionalmente se preguntó a cada sujeto por antecedentes médicos, tanto consumidores como controles, y se descartaron aquellos que a lo largo de su vida, y por criterio médico reportaran padecer migraña, tumores, desmayos continuos, encefalopatías, traumatismos craneoencefálicos, enfermedades cerebrovasculares, tumores cerebrales, demencia, enfermedades degenerativas del SNC (Gil-Nagel, Parra, Iriarte, & Kanner, 2002), trastornos psiquiátricos o aquellos que tenían marcapasos, o plati-

nas de metal en su cuerpo. A los usuarios de *Cannabis* se les solicitó que durante el período de participación en el estudio no emplearan más de tres psicoactivos (cannabis, tabaco y alcohol). Se sugería para el registro con el efecto, que los hombres presentaran consumo de 1,0 a 1,5 gramos y mujeres de 0,5 a 1,0 gramo de *Cannabis sativa* tipo corinto, y realizaran el registro 10 min después de finalizado el consumo.

Tabla4- 2. Características de la población EEG

	No Consumidores (N=3)	Consumidores (N=16)		
Género				
Hombres N (%)	1 (33%)	8 (50%)		
Mujeres N (%)	2 (67%)	8 (50%)		
Edad (años)				
Hombres $\bar{X} \pm SD$	22	26,12 \pm 1,80		
Mujeres $\bar{X} \pm SD$	19	23,10 \pm 2,77		
Característica hábitos y consumo				
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Años de Consumo				
1-5 Años N (%)	-	-	2 (25%)	4 (50%)
6-10 Años N (%)	-	-	2 (25%)	3 (37,5%)
11-15 Años N (%)	-	-	4 (50%)	1 (12,5 %)
Frecuencia de Consumo				
Diario N (%)	-	-	5 (62,5%)	3 (37,5%)
Semanal N (%)	-	-	3 (37,5%)	4 (50%)
Mensual N (%)	-	-	-	1 (12,5 %)

La tabla presenta las características de la población seleccionada para el registro y análisis de EEG, indicando número de individuos por grupo poblacional, el porcentaje (%) que representan. Se indica la media (\bar{X}) y desviación estándar (SD) de la edad. Adicionalmente, se mencionan el número de personas y porcentaje, para las características y hábitos de consumo en años (1-5; 6-10; 11-15) y en frecuencia (diario, semanal, mensual).

Se realizaron electroencefalogramas de monitorización pasiva, en la unidad de neurofisiología de la Clínica Palermo de Bogotá D.C., con un video electroencefalógrafo digital de 32 canales modelo EEG32 marca XLTEK (Versión 6.01) bajo el sistema internacional 10-20 modificado con el software Natus NeuroWorks, con el electrodo de referencia situado en la frente. Se registraron 15 minutos de EEG a cada sujeto, en posición decúbito supina, con ojos cerrados, en una habitación oscura, a una frecuencia de muestreo de 512 Hz. Se descartaron 16 segundos de calibración y se exportaron a formato de texto (txt) para su posterior procesamiento.

El pre-procesamiento consistió en la implementación de filtros digitales, un filtro pasa bajo a 60 Hz para la eliminación de ruido de línea, un segundo filtro pasa bajo de 100 Hz, para eliminación de frecuencias diferentes a la señal de EEG. Posteriormente se realizó la resta de los registros monopolares, para un total de 7 derivaciones (FP1-FP2, F7-F3, F3-FZ, FZ-F4, F4-F8, T3-C3, C4-T4), correspondientes a lóbulo Pre-Frontal, Frontal y Temporal. Se aplicó la transformada de Fourier, para la conversión de las señales al orden de frecuencia, y se implementaron filtros pasa banda para la extracción de la información de amplitud de las bandas de frecuencia, con un filtro butterworth de orden 4 inicial de 0,4 a 30 Hz; para la extracción de los 4 ritmos de ondas, se empleó el mismo filtro, de igual orden, el ritmo beta se filtró de 13 a 30 Hz, el ritmo alfa 8 a 13 Hz, el ritmo theta de 4 a 8 Hz, y el ritmo delta de 0,4 a 4 Hz. Posteriormente, se extrajo la amplitud de la serie de Fourier total para la señal (de todos los ritmos de delta a beta), y se calculó la frecuencia media (FM) y el límite espectral al 95% (SEF 95). Para la obtención de los resultados se contó con la asesoría del Doctor en Ingeniería Biomédica Daniel Alfonso Botero Rosas de la Especialización en Bioingeniería de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas y Oscar Leonardo Mosquera Dussan, candidato a Doctorado en Biociencias de la Universidad de la Sabana.

Los datos se procesaron con el programa informático Statgraphics centurión XVI versión 16.1.18. Se aplicó la prueba de normalidad Kolmogórov-Smirnov encontrando que los datos eran normales con $p > 0.05$, permitiendo el análisis como estadística paramétrica. Se compararon las puntuaciones medias de dos grupos poblacionales: *1. estudiantes consumidores contrastado con consumidores sin consumo*, *2. estudiantes consumidores durante el efecto de Cannabis sativa y sin consumo mayor a 24 horas*; empleando la prueba t-Student para muestras independientes y pareadas respectivamente. Adicionalmente se realizó ANOVA de un factor para años y frecuencia de consumo; si el modelo ANOVA era significativo, se realizaban comparaciones múltiples post hoc con el test de Bonferroni. Se aceptó como grado de significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Al contrastar el primer grupo poblacional mediante la prueba t-student para muestras independientes, correspondiente a estudiantes NC con respecto a CSC, no se encontraron diferencias significativas para las variables de frecuencia delta, alfa y beta, en los lóbulos evaluados. La frecuencia theta presentó diferencias significativas para lóbulo temporal (Tablas 4-2, 4-3). En el análisis de ANOVA por factores (Gráficos 4-1, 4-10), no se encontraron diferencias significativas, para años y frecuencia de consumo entre grupos.

Tabla 4-3. Resultados de las puntuaciones medias de NC, CSC y CCC

Variables	NC (3) (\bar{x}) \pm SD			CSC (16) (\bar{x}) \pm SD			CCC (16) (\bar{x}) \pm SD		
	PF	F	T	PF	F	T	PF	F	T
F. Delta (%)	0,861 \pm 0,053	0,733 \pm 0,196	0,521 \pm 0,009	0,898 \pm 0,072	0,826 \pm 0,082	0,648 \pm 0,153	0,891 \pm 0,086	0,784 \pm 0,096	0,575 \pm 0,178
F. Theta (%)	0,068 \pm 0,029	0,079 \pm 0,035	0,178 \pm 0,073	0,050 \pm 0,048	0,072 \pm 0,033	0,114 \pm 0,038	0,037 \pm 0,021	0,070 \pm 0,027	0,096 \pm 0,042
F. Alfa (%)	0,024 \pm 0,006	0,052 \pm 0,010	0,159 \pm 0,092	0,019 \pm 0,014	0,045 \pm 0,027	0,109 \pm 0,067	0,023 \pm 0,019	0,068 \pm 0,048	0,167 \pm 0,130
F. Beta (%)	0,047 \pm 0,040	0,114 \pm 0,130	0,141 \pm 0,037	0,033 \pm 0,028	0,057 \pm 0,040	0,129 \pm 0,116	0,050 \pm 0,055	0,078 \pm 0,052	0,162 \pm 0,129

Se presenta la media (\bar{x}) y desviación estándar (SD) de cada una de las variables evaluadas (frecuencias delta, theta, alfa y beta) de las poblaciones estudiadas: No consumidores (NC), consumidores sin consumo (CSC) y con consumo (CCC) para cada uno de los lóbulos evaluados, Pre Frontal (PF), Frontal (F) y Temporal (T).

Tabla 4- 4. Resultados significancia prueba t-student

	NC Vs CSC			CSC Vs CCC		
	PF	F	T	PF	F	T
F. Delta	0,412	0,501	0,180	0,754	0,075	0,040*
F. Theta	0,099	0,751	0,033*	0,259	0,687	0,138
F. Alfa	0,542	0,670	0,267	0,323	0,033*	0,024*
F. Beta	0,450	0,527	0,860	0,151	0,030*	0,025*

Se presentan los datos de significancia de las comparaciones realizadas en la prueba *t-student*, entre no consumidores (NC) y consumidores sin consumo (CSC), y entre CSC y consumidores con consumo (CCC) para cada uno de los lóbulos evaluados, Pre Frontal (PF), Frontal (F) y Temporal (T). Los valores que presentan significancia estadística con un $p<0,05$ se señalan con un *.

En cuanto al segundo grupo poblacional de estudiantes CCC y CSC, al realizar la prueba t-student para muestras emparejadas, se encontraron diferencias significativas con un $p < 0,05$ para todas las variables; en las frecuencias delta para lóbulo temporal; en frecuencias alfa para lóbulo frontal y temporal; en frecuencia beta para lóbulo frontal y temporal. No se encontraron diferencias significativas en frecuencias theta para ningún lóbulo (Tablas 4-2 y 4-3). En el análisis de ANOVA por factores, no se encontraron diferencias significativas, para años y frecuencia de consumo entre grupos (Gráfico 4-1, 4-10).

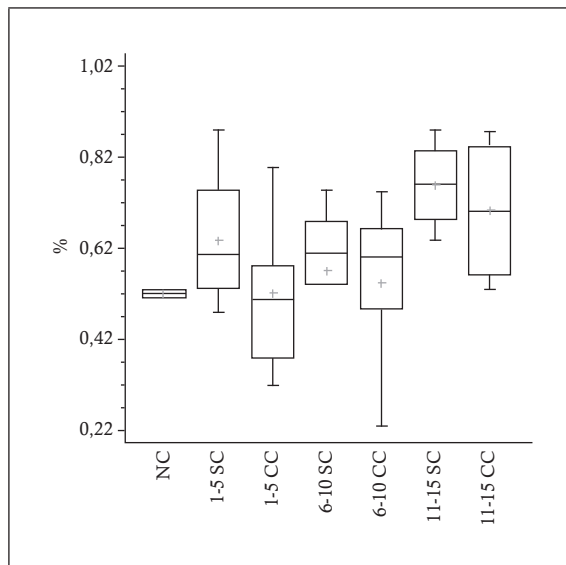
Análisis por Factores

A continuación se presentan gráficamente los resultados anteriormente mencionados del análisis por los factores: años y frecuencia de consumo.

Factor Años de Consumo

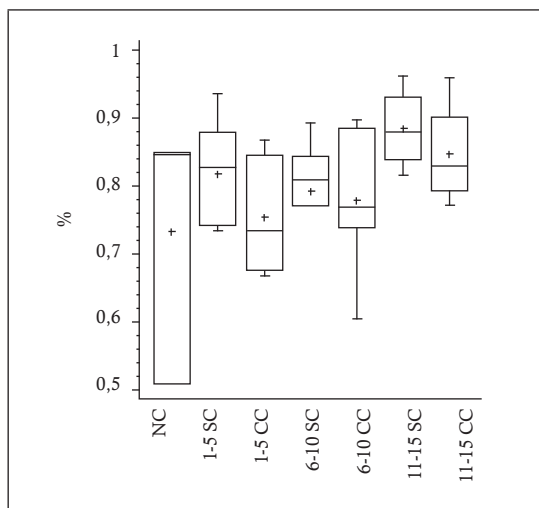
Bandas de frecuencia Delta

Gráfico 4-1. Comparación de la frecuencia delta en lóbulo temporal para el factor años de consumo.



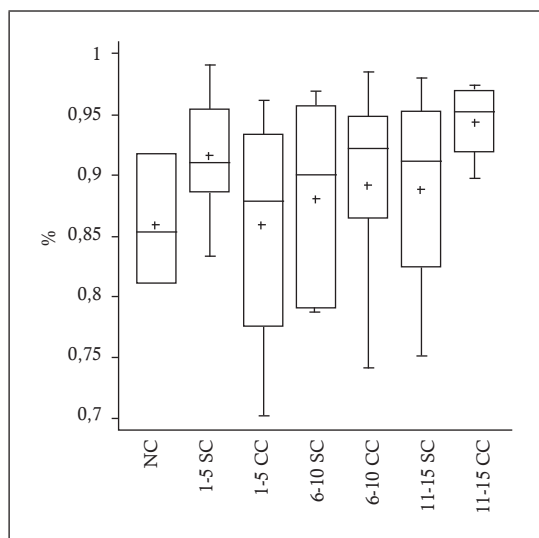
El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos y mínimos, entre cada uno de los grupos: No consumidores (NC), consumidores de 1-5 años, 6-10 años y 11-15 años de consumo, sin consumo (SC) y durante el consumo (CC).

Gráfico 4-2. Comparación de la frecuencia delta en lóbulo frontal para el factor años de consumo.



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos y mínimos, entre cada uno de los grupos: No consumidores (NC), consumidores de 1-5 años, 6-10 años y 11-15 años de consumo, sin consumo (SC) y durante el consumo (CC).

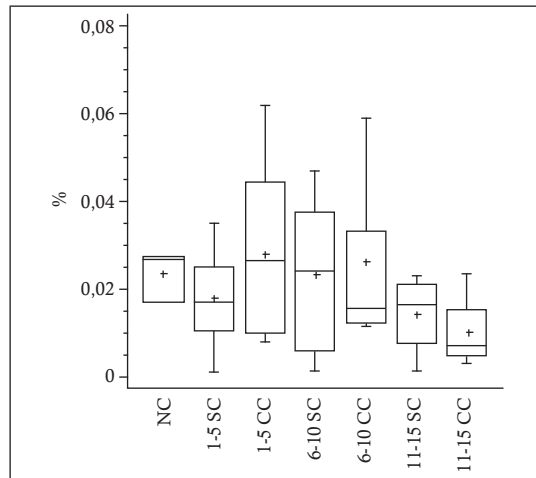
Gráfico 4-3. Comparación de la frecuencia delta en lóbulo pre-frontal para el factor años de consumo.



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos y mínimos, entre cada uno de los grupos: No consumidores (NC), consumidores de 1-5 años, 6-10 años y 11-15 años de consumo, sin consumo (SC) y durante el consumo (CC).

Bandas de frecuencia Alfa

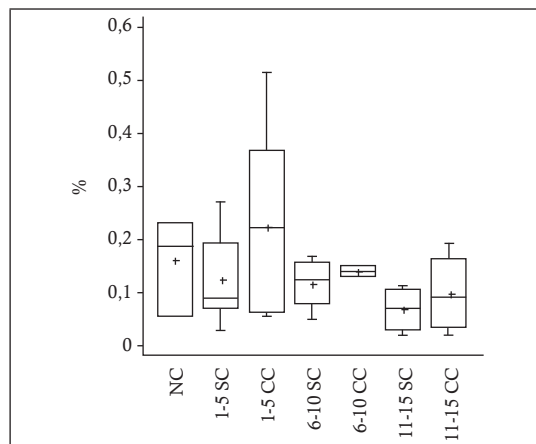
Gráfico 4-4. Comparación de la frecuencia alfa en lóbulo pre-frontal para el factor años de consumo.



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos y mínimos, entre cada uno de los grupos: No consumidores (NC), consumidores de 1-5 años, 6-10 años y 11-15 años de consumo, sin consumo (SC) y durante el consumo (CC).

Bandas de Frecuencia Alfa

Gráfico 4-5. Comparación de la frecuencia alfa en lóbulo temporal para el factor años de consumo.

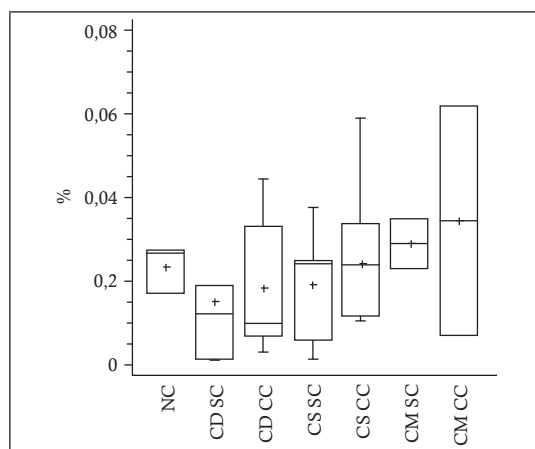


El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos y mínimos, entre cada uno de los grupos: No consumidores (NC), consumidores de 1-5 años, 6-10 años y 11-15 años de consumo, sin consumo (SC) y durante el consumo (CC).

Factor Frecuencia de Consumo

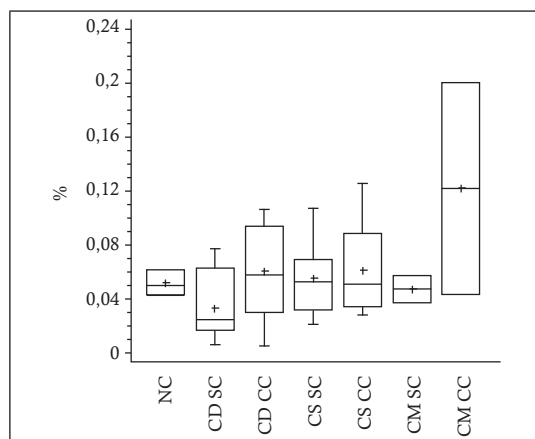
Bandas de Frecuencia Alfa

Gráfico 4-6. Comparación de la frecuencia alfa en lóbulo pre-frontal para el factor frecuencia de consumo.



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos y mínimos, entre cada uno de los grupos: No consumidor (NC) Consumidor Diario (CD), Semanal (CS), Quincenal- Mensual (CM), sin consumo (SC) y Con consumo (CC).

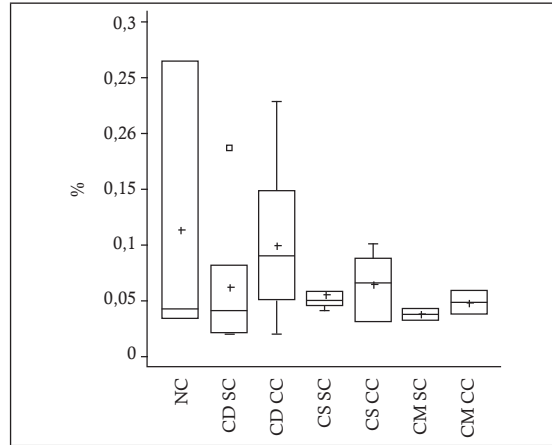
Gráfico 4-7. Comparación de la frecuencia alfa en lóbulo frontal para el factor frecuencia de consumo.



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos y mínimos, entre cada uno de los grupos: No consumidor (NC) Consumidor Diario (CD), Semanal (CS), Quincenal- Mensual (CM), sin consumo (SC) y Con consumo (CC).

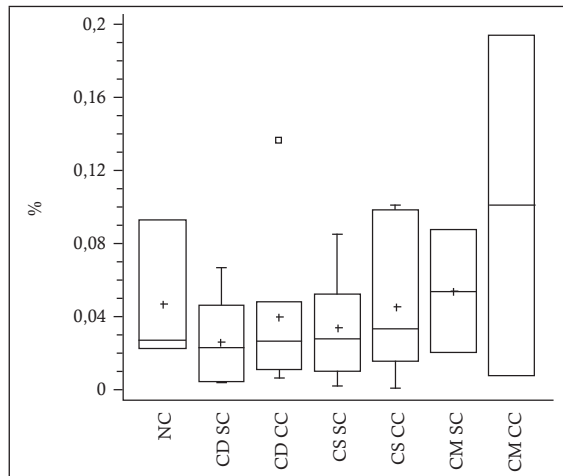
Bandas de Frecuencia Beta

Gráfico 4-8. Comparación de la frecuencia beta en lóbulo frontal para el factor frecuencia de consumo.



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos y mínimos, entre cada uno de los grupos: No consumidor (NC) Consumidor Diario (CD), Semanal (CS), Quincenal- Mensual (CM), sin consumo (SC) y Con consumo (CC).

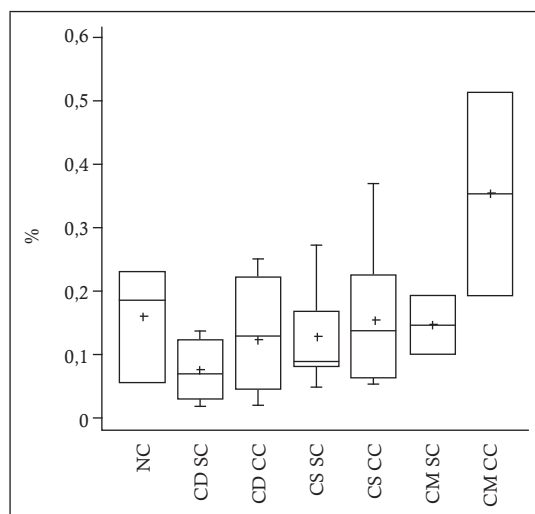
Gráfico 4-9. Comparación de la frecuencia beta en lóbulo pre-frontal para el factor frecuencia de consumo.



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos y mínimos, entre cada uno de los grupos: No consumidor (NC) Consumidor Diario (CD), Semanal (CS), Quincenal- Mensual (CM), sin consumo (SC) y Con consumo (CC).

Bandas de Frecuencia Alfa

Gráfico 4-10. Comparación de la frecuencia alfa en lóbulo temporal para el factor frecuencia de consumo.



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos y mínimos, entre cada uno de los grupos: No consumidor (NC) Consumidor Diario (CD), Semanal (CS), Quincenal- Mensual (CM), sin consumo (SC) y Con consumo (CC).

Discusión y análisis de resultados

Los cambios generados tras el consumo de *Cannabis sativa* en seres humanos a nivel cerebral, han sido reportados en numerosos estudios por medio de la evaluación de la actividad eléctrica del cerebro registrada en el EEG, vinculado con la implementación de test neuropsicológicos que permiten reconocer los efectos de esta sustancia en los desempeños cognitivos. Investigaciones enfocadas en identificar el funcionamiento en la respuesta cerebral y la sincronización neuronal con potenciales evocados, para definir el procesamiento sensorial tras el consumo de cannabis, han sido poco desarrolladas y no emplean métodos precisos en la diferenciación de los estados de actividad cerebral en ausencia y durante el consumo. Del mismo modo, existen resultados contradictorios en la relación entre la afectación en la función cerebral con el tiempo y frecuencia de exposición a la sustancia, debido a muestras poblacionales con rangos de edades no homogéneas. Es por esto que la presente investigación, estudió la afectación en la función cerebral por medio del análisis espectral y no lineal de la señal del EEG, en registros de consumidores

en ausencia y durante el consumo, contrastado con una población control, contemplando la duración en años de consumo y la frecuencia de exposición a la sustancia.

Frecuencia Theta

En el presente estudio se observaron diferencias significativas en la comparación entre no consumidores con respecto a consumidores sin el efecto de *Cannabis sativa* (Tabla 4-2,4-3) en la frecuencia Theta para lóbulo temporal, siendo mayor en consumidores sin consumo, lo cual concuerda con lo reportado por Herning, Better, & Cadet (2008), quienes indican que en los consumidores de cannabis se aumenta la actividad de la frecuencia theta tras el consumo, complementado con la investigación desarrollada por Struve, Patrick, Straumanis, Fitz-Gerald, & Manno (1998), en una población de larga y moderada duración de consumo contrastado con población no consumidora, empleando un EEG cuantitativo topográfico que evidenció una elevada actividad theta para todos los lóbulos de consumidores de larga duración con respecto a moderados y controles. En contradicción, Ilan, Smith, & Gevins (2004), expresan que fumar cannabis disminuye la frecuencia theta, relacionado con un aumento de la activación autonómica, y a su vez Hart, et al. (2010), añaden que existe una reducción de los efectos de la frecuencia theta 15 min después del consumo de cannabis. El incremento de las ondas theta en consumidores (tanto en ausencia como durante los efectos del consumo) con respecto a los no consumidores sugiere que el consumo de *Cannabis sativa* lleva a los individuos consumidores a estados de somnolencia y adormecimiento.

Frecuencia Delta

En cuanto a la comparación de estudiantes consumidores durante y en ausencia de consumo (Tabla 4-2,4-3), nuestros hallazgos evidenciaron diferencias significativas en las frecuencias delta para lóbulo temporal, siendo mayor en ausencia de consumo, a su vez, en el análisis por factores a pesar de no presentar significancia estadística, durante el consumo se pudo observar una relación lineal con respecto a los años de consumo (Gráfico 4-1 a 4-3), incrementándose la frecuencia delta en los lóbulos prefrontal, frontal y temporal en los consumidores de mayor tiempo de exposición a la sustancia. Lo anterior se relaciona con los resultados encontrados por Herning, Better, & Cadet (2008), que indicaron un aumento en la actividad delta en el EEG de consumidores de *Cannabis sativa* acompañado por déficits más grandes en la perfusión cerebral. Así mismo en una investigación realizada por Struve et al. (1999 citado por Herning, Better, & Cadet, 2008) se reportó que la frecuencia delta fue elevada en la mayoría de áreas registradas del cerebro de los abusadores de

Cannabis sativa con respecto a no consumidores, lo cual se complementa con lo expresado por Ehlers, Phillips, Gizer, Gilder, & Wilhelmsen (2010), quienes indican un aumento de la actividad delta frontal en los individuos con dependencia a *Cannabis sativa* y abstinencia mayor a 30 días asociado a un leve deterioro cognitivo y de la memoria.

Por otro lado, en un estudio realizado por Herning, Better, & Cadet (2008), en 75 usuarios de *Cannabis sativa* con abstinencia de 30 días y 33 controles, durante 72 horas de registro electroencefalográfico, se presentaron aumentos en la frecuencia delta, indicando que los usuarios de *Cannabis sativa* podrían estar más somnolientos que los sujetos control ya que éstos reportaban problemas para dormir durante la abstinencia temprana. Los cambios observados en la frecuencia delta indican que los consumidores de *Cannabis sativa* presentan un incremento de ésta en ausencia de consumo, lo cual se relaciona con lo planteado por Knyazev (2012), quien expresa que las ondas delta aumentan en estados de ansiedad producto de la abstinencia y disminuye tras la recompensa generada con el consumo, sugiriendo además que la liberación de dopamina durante el efecto de la sustancia conducen a la disminución de las ondas delta.

Frecuencia Alfa

Con respecto a la frecuencia alfa (Tabla 4-2, 4-3), evaluada en el presente estudio se observaron diferencias significativas con un incremento durante el consumo de *Cannabis sativa* en lóbulo frontal y temporal; es de resaltar que aunque el análisis por factores no presentó significancia estadística, se evidenció una disminución en las frecuencias alfa de los consumidores de 11 a 15 años para los 3 lóbulos evaluados (Gráfico 4-4,4-5). La frecuencia de consumo presentó una relación lineal para las frecuencias alfa, siendo menor en los lóbulos prefrontal, frontal y temporal en aquellas personas que consumían diariamente (Gráfico 4-6,4-7). Lo cual concuerda con lo planteado por Jones, 1980; Cohen, 1986; Klonoff, Low & Marcus, 1973 citado por Nelson (1993), que indican aumento de la actividad alfa de consumidores de *Cannabis* durante el efecto, asociado con estados de somnolencia, relajación, depresión subconsciente o ansiedad (Struve, Patrick, Straumanis, Fitz-Gerald, & Manno, 1998) (Guardiola-Fernandez, et al., 1991). Así mismo, Struve, Straumanis, Patrick, & Price (1989) y Struve, Straumanis, & Patrick (1994), observaron un aumento significativo en el poder absoluto, el poder relativo y la coherencia interhemisférica de actividad alfa sobre la corteza frontocentral bilateral en consumidores diarios de *Cannabis sativa*, en contraste con los no consumidores, y a su vez, aumentos significativos transitorios relacionados con la dosis en el poder alfa y la desaceleración

de esta frecuencia después de la exposición aguda de *Cannabis sativa*, la cual decae a los niveles basales en 4 horas (Struve, Manno, Kemp, Manno, & Patrick, 1996). Esto indica que durante el efecto de *Cannabis sativa*, las ondas alfa se incrementan, siendo característico de estados de relajación, poca atención y concentración, así mismo Bazanova & Vernon (2013), informan que el aumento de la potencia alfa se relaciona con la disminución de la sangre oxigenada, indicando inactividad cortical.

Por otro lado, Ceballos, Bauer, & Houston (2009) y Herning, Better, & Cadet (2008), informaron una asociación entre la duración del tiempo de consumo y la reducción de la frecuencia alfa, en los abusadores de cannabis que la usaron durante ocho años o más (Herning, Better, & Cadet, 2008). Lo cual se complementa con lo planteado por Struve, Straumanis, & Patrick (1993), quienes identificaron una disminución significativa de la frecuencia alfa relacionada con la exposición crónica a *Cannabis sativa*. Lo anterior podría sugerir que con el uso prolongado de *Cannabis sativa* los consumidores generan una tolerancia a la sustancia, producido por cambios en su absorción, distribución, biotransformación y excreción; adicionalmente, se ha propuesto una activación del complejo del citocromo P450 que facilitaría la degradación de los cannabinoides. No obstante, los principales estudios han demostrado que la tolerancia tiene preferentemente una base farmacodinámica, consecuencia de la disminución de la densidad, afinidad y/o eficacia de los receptores CB1, presentes en las regiones cerebrales implicadas en los efectos farmacológicos de los cannabinoides. Algunos estudios a nivel molecular sugieren que el inicio de la tolerancia farmacodinámica ocurre por desensibilización de los receptores CB1 como consecuencia de su fosforilación y posterior secuestro por arrestinas en el interior celular, si esta situación persiste, el fenómeno deriva en degradación de los receptores internalizados, siendo necesaria la síntesis de nuevos receptores, aunque si la situación se revierte a corto plazo, los receptores internalizados podrían volver a la membrana (Sagredo, 2011), situación que sería más evidente en los consumidores de mayor tiempo y exposición a la sustancia.

Frecuencia Beta

La frecuencia beta (Tabla 4-2,4-3) analizada en la presente investigación, presentó diferencias estadísticamente significativas, con un incremento durante el consumo en lóbulo frontal y temporal. Aunque el análisis por factores no tuvo significancia estadística, para los años de consumo se denotó una disminución de la frecuencia beta para los lóbulos prefrontal y temporal en los consumidores de 11 a 15 años. Con respecto a la frecuencia de exposición a la sustancia, se evidenció en lóbulo prefrontal un aumento en la frecuencia beta en los consumidores diarios, contrario a

lo registrado en lóbulo frontal donde se incrementó en los consumidores crónicos (Gráfico 4-8 a 4-10). Lo cual concuerda con Ilan, Smith, & Gevins (2004), Herning, Better, & Cadet (2008) y Ceballos, Bauer, & Houston (2009) quienes reportan que los consumidores de mayor tiempo de consumo presentaron una disminución de la frecuencia beta, con respecto a los consumidores de menor tiempo de consumo y los controles, complementado por Hart, et al. (2010), quienes expresan que el aumento de la frecuencia beta se reduce 15 minutos después de fumar *Cannabis sativa*, incrementándose cuando se disipan los efectos de la sustancia. Esta frecuencia es habitual del estado de vigilia y se asocia con el pensamiento y la atención activa, o en la resolución de problemas concretos, por lo cual, el aumento de ésta durante el consumo podría sugerir actividad cerebral. Sin embargo, durante el consumo prolongado la presencia de dicha onda decrece, indicando menor actividad cerebral, lo cual concuerda con el aumento en la frecuencia delta y theta en ausencia de consumo, anteriormente mencionados.

Consideraciones finales

Los cambios observados en las ondas electroencefalográficas en la presente investigación indican que tras el consumo de *Cannabis sativa* por vía pulmonar (fumado), el $\Delta 9$ -THC ingresa al plasma en los primeros segundos después de la primera inhalación de un cigarrillo (contenido aproximado 16 mg de $\Delta 9$ -THC) y alcanza concentraciones pico luego de tres a diez minutos. La biodisponibilidad sistémica varía entre un 10% y un 35%, aun cuando es mayor en los consumidores habituales (Escobar, Berrouet, & Gonzales, 2009). La mayoría de las interneuronas corticales que presentan altos niveles del receptor de CB1 son células GABAérgicas, además expresan la colecistoquinina (Marsicano y Lutz, 1999) (Iversen, 2003). La unión de los endocannabinoides a su receptor CB1 genera la inhibición de adenil ciclasa producto de una fosforilación disminuida de canales de K^+ por la quinasa A (Deadwyler et al. 1995 citado por Iversen, 2003), a su vez, disminuye los niveles de AMPc y abre los canales de K^+ , generando una hiperpolarización celular y cierre de canales de Ca^{++} , impidiendo su entrada a la célula; como consecuencia el efecto neto de la activación del receptor CB1 por los endocannabinoides es disminuir la generación de potenciales de acción en la neurona presináptica, inducida por un mediador liberado por la neurona postsináptica. Así mismo, la menor disposición de Ca^{++} intracelular evitará la liberación de neurotransmisores en la neurona presináptica. De esta manera, la activación del receptor CB1 por los endocannabinoides causa un efecto presináptico inhibitorio, suprimiendo la liberación de neurotransmisores tanto excitatorios,

como inhibitorios (Feliciano, Mendevil, & Sierra, 2006), tales como L-glutamato, GABA, noradrenalina, dopamina, 5-HT y acetilcolina. (Iversen, 2003)

La mayoría de los estudios sobre los efectos de *Cannabis sativa* en el hombre han observado cambios consistentes con un estado de somnolencia, con aumentos en la potencia relativa y absoluta particularmente en las regiones frontales de la corteza (Iversen, 2003). Sin embargo, otros autores como Pertwee (1992 citado por Nuñez L. , 2000), sugiere que el sistema endocannabinoide interactúa con los sistemas cerebrales y sus neurotransmisores: dopamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina, GABA y péptidos opioides, provocando alteraciones en las concentraciones sinápticas a través de efectos en la síntesis, recaptación o metabolismo. Algunos de los resultados de dichas interacciones son el aumento de dopamina y de opioides endógenos tras consumo de *Cannabis sativa*, justificando la euforia y la relajación.

Conclusión

Entre los efectos de *Cannabis sativa* en la actividad eléctrica cerebral durante el consumo están: la presencia de una mayor actividad alfa, indicando estados de relajación y poca concentración; un incremento en la actividad beta, vinculada a la captación de diversos estímulos; disminución de la actividad delta, asociada con estados de ansiedad. A consecuencia de la abstinencia en ausencia de consumo, se resalta el aumento de las ondas delta con respecto a los no consumidores, la cual disminuye tras la recompensa generada con el consumo. Adicionalmente, se evidenció que el consumo prolongado y frecuente de esta sustancia genera una tolerancia, al no variar la actividad cerebral durante y en ausencia del efecto de *Cannabis sativa*, del mismo modo, la presencia en mayor proporción de ondas theta en ausencia de consumo frente a no consumidores, propone que tras el uso prologado de la sustancia los consumidores tienden a manifestar estados de somnolencia y adormecimiento.

Recomendaciones

Producto del desarrollo de la presente fase del estudio, surgen algunas consideraciones que pueden ser tenidas en cuenta por futuros investigadores, entre las cuales están, contar con una mayor muestra poblacional para robustecer las comparaciones entre los años de consumo y la frecuencia de exposición a la sustancia, teniendo en cuenta que esta fue una de las limitaciones de la presente investigación, ya que en las comparaciones estadísticas es necesario contar con la misma cantidad de sujetos estudio y control, que es este caso se vieron condicionadas por la limitación de presupuesto asignado para esta fase.

Adicionalmente se sugiere emplear los métodos de análisis no lineal en el estudio de EEG, antes, durante y en abstinencia del consumo realizando monitorizaciones prolongadas para obtener resultados más precisos, que permitan establecer la actividad cerebral en cada una de estas situaciones, que dan cuenta del efecto sobre la actividad eléctrica cerebral y sus asociaciones con los estados funcionales del SNC.

Entre los aportes de este estudio está la identificación de las bandas de frecuencia de los cuatro ritmos de ondas característicos del EEG de manera precisa, y su asociación con los lóbulos y regiones cerebrales, al emplear técnicas de procesamiento de señales detallados, en consecuencia a los avances en los análisis de señales biológicas digitales, que pueden ser punto de partida para estudios similares, y analizar variables adicionales a la frecuencia de consumo y tiempo de exposición a la sustancia, para dar cuenta de los efectos a largo, mediano y corto plazo en jóvenes consumidores y usuarios de esta sustancia.

Bibliografía

- Bazanova, O., & Vernon, D. (2013). Interpreting EEG Alpha Activity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1-17.
- Ceballos, N., Bauer, L., & Houston, R. (2009). Recent EEG and ERP Findings in Substance Abusers. *Clin EEG Neurosci*, 122-128.
- Egerton, A., Allison, C., Brett, R. R., & Pratt, J. A. (2006). Cannabinoids and pre-frontal cortical function: Insights from preclinical studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 680-695.
- Ehlers, C. L., Phillips, E., Gizer, I. R., Gilder, D. A., & Wilhelmsen, K. C. (2010). EEG spectral phenotypes: Heritability and association with marijuana and alcohol dependence in an American Indian community study. *Drug and Alcohol Dependence*, 106, 101-110.
- Escobar, I., Berrouet, M., & Gonzales, D. (2009). Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana. *Revista Colombiana Psiquiátrica*, 126-142.
- Feliciano, Mendevil, & Sierra. (2006). Sistema endocanabinoide modificando los factores de riesgo cardiovascular. *Revista facultad de Medicina Universidad Nacional*.
- Abásolo, D., Hornero, R., Espino, P., & Alonso, A. (2006). Análisis no lineal de la señal de electroencefalograma (EEG) para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. *Revista e Salud*, 2(6).
- Abril Díaz, N. J., Bárcena Ruiz, A., Fernández Reyes, E., Galván Cejudo, A. et al. (2008). Espectrofometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas. *Departamento de bioquímica y biología molecular*.

- Abril Díaz, N. J., Bárcena Ruiz, A., Fernández Reyes, E., Galván Cejudo, A. et al. (2008). Espectrofotetría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas. *Departamento de bioquímica y biología molecular*, 4-12.
- Acebal, C. (s.f.). *Protocolo de Enfermería en Resonancia Magnética*. Obtenido de Complejo Hospitalario Universitario de Albacete: [http://www.chospab.es/pv_obj_cache/pv_obj_id_D448A2E9BF696E5E23D177B39EB8963B59DA0000/](http://www.chospab.es/pv_obj_cache/pv_obj_id_D448A2E9BF696E5E23D177B39EB8963B59DA0000/filename/resonancia.pdf)filename/resonancia.pdf
- Alcaldía de Bogotá - Secretaría Distrital de Salud y la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito UNODC. (2010). *Estudio de consumo de sustancias psicoactivas en Bogotá D.C. 2009. Informe Final*. Bogotá D.C.: Scripto Ltda.
- Aldington, S., Williams, M., Nowitz, M., Weatherall, M., Pritchard, A., McNaughton, A., . . . Beasley, R. (2007). Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax*(62), 1058-1063.
- ANALIZAR laboratorio clínico. (2011). *ANALIZAR Laboratorio clínico*. Obtenido de Catalogo de pruebas: http://www.analizarlab.com/pa_catalogo_pruebas_resultado.php?&idioma=&id=102
- Ardila, A., & Ostrosky, F. (2012). Guía para el diagnóstico neuropsicológico.
- Arias, F., Barreiro, C., Berdullas, J., Iraurgi, I. et al. (2010). Neurobiología de las adicciones. En E. Becoña, & M. Cortés, *Manual de adicciones para psicólogos especialistas en psicología clínica en formación* (págs. 33-42). Valencia : Soci-drogalcohol.
- Arnsten, A. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat. Rev. Neurosc*, 410-422.
- Arnsten, A., Wang, M., & Paspalas, C. (2012). Neuromodulation of thought: flexibilities and vulnerabilities in prefrontal cortical network synapses. *Neuron*, 223-239.
- Aryana, A., & Williams, M. A. (2007). Marijuana as a trigger of cardiovascular events: Speculation or scientific certainty? *International Journal of Cardiology*, 118(2), 141-144.
- Ashtari, Cervellione, Cottone, Ardekani, & Kumra. (2009). Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research*, 189-204.
- Ashtari, M., & Cyckowski, L. (2012). Vulnerability of Adolescent Brain Growth to Cannabis. En V. R. Preedy, *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease* (págs. 1723-1735). New York: Springer .

- Ashtari, M., & Cyckowski, L. (2012). Vulnerability of Adolescent Brain Growth to Cannabis. En V. Preedy, *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease* (págs. 1723-1735). London: Springer Science+Business Media.
- Ashtari, M., Avants, B., Cyckowski, L. et al. (2011). Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *J Psychiatr Res.*, 1055-1066.
- Ashtari, M., Cervellione, K., Cottone, J., Ardekani, B., & Kumra, S. (2009). Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research* , 189-204.
- Bachevalier, J., & Mishkin, M. (1994). Effects of Selective Neonatal Temporal Lobe Lesions on Visual Recognition Memory in Rhesus Monkeys . *The Journal of Neuroscience*, 2128-2139 .
- Bahena Trujillo, R., Gonzalo Flores, J., & Arias Montaña, A. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Review Biomedical*, 11: 34-60.
- Bahena, T., Florez, G., & Arias, M. (2000). Catecolaminas. *Fisiología Medica*, 3.8.
- Bailly, C., Merceron, O., Hammoudi, N., Dorent, R., & Michel, P.-L. (2010). Cannabis induced acute coronary syndrome in a young female. *International Journal of Cardiology*, 143, e4-e6.
- Barbieri, I., Tribelloni, M., Zani, B., & Palacios, X. (2012). Consumo de sustancias psicoactivas en los contextos recreativos entre estudiantes universitarios en Colombia. *Ciencias & Salud* , 69-86.
- Barbieri, I., Tribelloni, M., Zani, B., & Palacios, X. (2012). Consumo de sustancias psicoactivas en los contextos recreativos entre estudiantes universitarios en Colombia. *Ciencias & Salud*, 69-86.
- Bardo, M. (1998). Neuropharmacological mechanisms of drug reward: Beyond dopamine in the nucleus accumbens . *Critical reviews in Neurobiology*, 37-67.
- Barret, K., Barman, S., Boitano, S., & Brooks, H. (2012). *Ganong Fisiología Medica*. México: McGRAW-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Barret, K., Barman, S., Boitano, S., & Brooks, H. (2012). *Ganong Fisiología Medica*. Mexico: McGRAW-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Basnet, S., Mander, G., & Nicolas, R. (2009). Coronary Vasospasm in an Adolescent Resulting from Marijuana Use. *Pediatr Cardiol*, 30, 543-545.
- Batalla, A., Bhattacharyya, S., Yu, M., Fusar-Poli, P. et al. (2013). Structural and Functional Imaging Studies in Chronic Cannabis Users: A Systematic Review of Adolescent and Adult Findings. *PLoS ONE*, e55821.

- Battistella, G., Fornari, E., Annoni, J.-M., Chtioui, H. et al. (2014). Long-Term Effects of Cannabis on Brain Structure. *Neuropsychopharmacology*, 2041–2048.
- Battisti, R., Roodenrys, S., Johnstone, S., Pesa, N., Hermens, D., & Solowij, N. (2010). Chronic cannabis users show altered neurophysiological functioning on Stroop task conflict resolution. *Psychopharmacology (Berl)*, 13-24.
- Bava, S., & Tapert, S. (2010). Adolescent Brain Development and the Risk for Alcohol and Other Drug Problems. *Neuropsychology*, 398-413.
- Bazanova, O., & Vernon, D. (2013). Interpreting EEG Alpha Activity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1-17.
- Becona Iglesias, E., & Cortés Tomás, M. (2011). *Manual de adicciones para psicólogos especialistas en psicología clínica en formación*. Valencia: Socidrogalcohol.
- Bein, B. (2006). Entropy. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 20(1), 101-109.
- Belin, D., Mar, A., Dalley, J., Robbin, T., & Everit, B. (2008). High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science*, 1352-1355.
- Beltrán, C., & Solís, G. (2012). Evaluación neuropsicológica en adolescente: Normas par poblacion de cundinamarca. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 77-93.
- Benavides, S., & Fornaguera, J. (2007). Un método simple para la recolección, extracción y medición de catecolaminas en orina de adultos mayores. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 541-552.
- Bhattacharyya, S., Atakana, Z., Martin-Santos, R., Crippa, J. et al. (2015). Impairment of inhibitory control processing related to acute psychotomimetic effects of cannabis. *European Neuropsychopharmacology*, 26-37.
- Birnbaum, S., Gobeck, K., Auerbach, J., Taylor, J., & Arnsten, A. (1999). A role for norepinephrine in stress-induced cognitive deficits: alpha-1- adrenoceptor mediation in the prefrontal cortex. *Biol. Psychiatry*, 1266–1274.
- Block, R., O’Leary, D. S., Hichwa, R. D., Augustinack, J. C. et al. (2000). Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *Neuroreport*, 749-753.
- Block, R., O’Leary, D., Ehrhardt, J., Augustinack, J. et al. (2000). Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport*, 491-6.
- Borgwardt, S., Allen, P., Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P. et al. (2008). Neural Basis Of THC and Cannabidiol: Effects During Response Inhibition. *Biol Psychiatry*, 966-973.

- Bossong, M., & Niesink, R. (2010). Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog Neurobiol.* , 370-385.
- Bradshaw, H. B., Rimmerman, N., Krey, J. F., & Walker, J. M. (2006). Sex and hormonal cycle differences in rat brain levels of pain related cannabimimetic lipid mediators. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, R349-R358.
- Brandan, N. C., Llanos, I. C., Ruiz Díaz, D. A., & Rodriguez, A. N. (2010). Hormonas Catecolaminicas Adrenales. *Universidad Nacional de Nordeste*.
- Brandan, N., Llanos, I., Rodriguez, A., & Ruiz, D. (2010). *Hormonas Tiroideas*. Obtenido de Universidad Nacional del Nordeste: <http://www.med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/tiroideas.pdf>
- Brofman, J., & Armando, D. (2011). Evaluación Neurosicológica en un caso de consumo de Cannabis. *Ajayu*, 53-83.
- Brusasco, R., Crapo, & Viegi. (2005). Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal* , 319-338.
- Buckley, T., & Schazberg, A. (2005). On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: Normal HPA axis activity and circadian rhythm. Exemplary sleep disorders . *Clin endocrinol metab*, 106-114.
- Burns, H., Van Laere, K., Sanabria-Bohórquez, S., Hamill, T. et al. (2007). [18F]MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 9800-9805.
- Burston, J., Wiley, J., Craig, A., Selley, D., & Sim-Selley, L. (2010). Regional enhancement of cannabinoid CB₁ receptor desensitization in female adolescent rats following repeated Delta 9 tetrahydrocannabinol exposure. *Br J Pharmacol*, 103-12.
- Cáceres, D., Salazar, I., Varela, M., & Tovar, J. (2006). Consumo De Drogas En Jóvenes Universitarios Y Su Relación De Riesgo Y Protección Con Los Factores Psicosociales. *Revista de psicología*, 521-534.
- Cáceres, D., Salazar, I., Varela, M., & Tovar, J. (2006). Consumo De Drogas En Jóvenes Universitarios Y Su Relación De Riesgo Y Protección Con Los Factores Psicosociales. *Revista de psicología*, 521-534.
- Campbell, A., Evans, M., Thompson, J., & Williams, M. (1972). Cerebral Atrophy in Young Cannabis Smokers. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 369-371.

- Campbell, V. (2001). Tetrahydrocannabinol-induced apoptosis of cultured cortical neurones is associated with cytochrome c release and caspase-3 activation. *Neuropharmacology*, 702-709.
- Carter, J., Banister, E., & Blaber, A. (2003). Effect of Endurance Exercise on Autonomic Control of Heart Rate. *Sports Med*, 33-46.
- Casadio, P., Fernandes, C., Murray, R., & Di Forti, M. (2010). Cannabis use in young people: the risk for schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.*, 1779-1787.
- Castellano, C., Perez de Juan, M., & Attie, F. (2004). *Electrocardiografía Clínica*. Madrid: Elsevier.
- Ceballos, N., Bauer, L., & Houston, R. (2009). Recent EEG and ERP Findings in Substance Abusers. *Clin EEG Neurosci*, 122-128.
- Charbonney, E., Sztajzel, J., Poletti, P., & Rutschmann, O. (2005). Paroxysmal atrial fibrillation after recreational marijuana smoking: another "holiday heart"? *SWISS MED WKLY*, 412-414.
- Charbonney, E., Sztajzel, E., Poletti, A., & Rutschmann, O. (2005). Paroxysmal atrial fibrillation after recreational marijuana smoking: another "holiday heart"? *Swiss Med Wkly*, 412-414.
- Cheng, Y., Macera, C., Addy, C., Wieland, D., & Blair, S. (2003). Effects of physical activity on exercise tests and respiratory function. *Br J Sports Med*, 37, 521-528.
- Chicharro, J., & Fernandez, A. (2006). *Fisiología del ejercicio*. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana.
- Cingolani, H., & Houssay, A. (2000). *Fisiología Humana de Houssay* (7 ed.). El ateneo.
- Clarka, R. E., & Squire, L. R. (2010). An animal model of recognition memory and medial temporal lobe amnesia: History and current issues. *Neuropsychologia*, 2234-2244.
- Clarkson, P., & Thompson, H. (2000). Antioxidants: what role do they play in physical activity and health. *Am J Clin Nutr*, 637-646.
- Co, B., Goodwin, D., Gado, M., Mikhael, M., & Hill, S. (1977). Absence of cerebral atrophy in chronic cannabis users: evaluation by computerized transaxial tomography. *JAMAA*, 1229-1230.
- Comunidad Andina, Proyecto Pradican, Unión Europea. (2013). *II Estudio Epidemiológico Andino sobre Consumo de Drogas en la Población Universitaria. Informe Regional*.
- Constant, I., & Sabourdin, N. (2012). The EEG signal: a window on the cortical brain activity. *Pediatric Anesthesia*, 22, 539-552.

- Constant, I., & Sabourdin, N. (2012). The EEG signal: a window on the cortical brain activity. Review Article. *Pediatric Anesthesia*, 22, 539-552.
- Cordero, M., Venero, C., Kruyt, N., & Sandi, C. (2003). Priorexposure to a single stress session facilitates subsequent contextual fear conditioning in rats. Evidence for a role of corticosterone. *Horm. Behav*, 338-345.
- Cousijn, J., Watson, P., Koenders, L., Vingerhoets, W., Goudriaan, A., & Wiers, R. (2013). Cannabis dependence, cognitive control and attentional bias for cannabis words. *Addict Behav.* , 2825-2832.
- Crane, N. A., Schuster, R. M., Fusar-Poli, P., & Gonzalez, R. (2012). Effects of Cannabis on Neurocognitive Functioning:Recent Advances, Neurodevelopmental Influences, and Sex Differences. *Neuropsychol Rev*.
- Crane, N., Schuster, R., & Gonzalez, R. (2013). Preliminary evidence for a sex-specific relationship between amount of cannabis use and neurocognitive performance in young adult cannabis users. *J Int Neuropsychol Soc*, 1009-1015.
- Crapo, R., Morris, A., & Gardner, R. (1981). Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations . *Am Rev Respir Dis*, 659-64.
- Cristancho, W. (2008). *Fisiología Respiratoria: lo esencial en la práctica clínica* (2 ed.). Bogotá: Manual Moderno.
- Daccarett, M., Freih, M., & Machado, C. (2007). Acute cannabis intoxication mimicking brugada-like ST segment abnormalities. *International Journal of Cardiology*, 119, 235-236.
- Dalley, J., Fryer, T., Brichard, L., Robinson, E., Theobald, D., Lääne, K., & Robbins, T. (2007). nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* , 1267-1270.
- Daniel, H., & Crepel, F. (2001). Control of Ca²⁺ influx by cannabinoid and metabotropic glutamate receptors in rat cerebellar cortex requires K⁺ channels. *Journal of Physiology*, 793-800.
- Daselaar, S., Rice, H., Greenberg, D., Cabeza, R. et al. (2008). The spatiotemporal dynamics of autobiographical memory: neural correlates of recall, emotional intensity, and reliving. *Cereb Cortex*, 217-29.
- de la Serna, F. (2007). El sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático catecolaminas barorreceptores. 22-43.
- Degenhardt, L., & Wayne, H. (2002). Cannabis and Psychosis. *Current Psychiatry Reports* , 191-196 .

- Demirakca, T., Sartorius, A., Ende, G., Meyer, N. et al. (2011). Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: possible protective effects of cannabidiol. *Drug Alcohol Depend.* , 242-245.
- Díaz, I. (2009). Sistema cannabinoide endógeno: aspectos bioquímicos e implicación fisiológica . En S. e. cannabinoides, *Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides* (págs. 9-27). Madrid: Universidad Complutense de Madrid .
- Dieguez, S. (2012). Colorimetría: análisis espectrofotométrico de la riboflavina. *Química Analítica*, 3-9.
- DNE. (2009). Estudio Epidemiológico Andino Sobre Consumo de Drogas Sintéticas en la Población Universitaria. Bogotá: Dirección Nacional de Estupefacientes.
- Downer, E., Boland, B., Fogarty, M., & Campbell, V. (2001). Delta 9-tetrahydrocannabinol induces the apoptotic pathway in cultured cortical neurones via activation of the CB₁ receptor. *Neuroreport.* , 3973-3978.
- Dwivedi, S., Kumar, V., & Aggarwal, A. (2007). Cannabis smoking and acute coronary syndrome: Two illustrative cases. *International Journal of Cardiology*, 54-57.
- Dwivedi, S., Kumar, V., & Aggarwal, A. (2008). Cannabis smoking and acute coronary syndrome: Two illustrative cases. *International Journal of Cardiology*, 128, e54-e57.
- Egerton, A., Allison, C., Brett, R. R., & Pratt, J. A. (2006). Cannabinoids and pre-frontal cortical function: Insights from preclinical studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 680-695.
- Ehlers, C. L., Phillips, E., Gizer, I. R., Gilder, D. A., & Wilhelmsen, K. C. (2010). EEG spectral phenotypes: Heritability and association with marijuana and alcohol dependence in an American Indian community study. *Drug and Alcohol Dependence*, 106, 101-110.
- Elphick, M., & Egertová, M. (2001). The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 381-408.
- Escobar, I. E. (2009). Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana. *Revista Colombiana de Psiquiatría* , 126-142.
- Escobar, I. E., Berrouet, M. C., & González, D. M. (2009). Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana. *Rev. Colomb. Psiquiat.*, 126-142.
- Escobar, I., Berrouet, M., & Gonzales, D. (2009). Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana. *Revista Colombiana Psiquiatrica*, 126-142.
- Escobar, I., Berrouet, M., & González, D. (2009). Mecanismos moleculares de la adicción a la Marihuana. *Revista Colombia de Psiquiatría*, 126-142.

- Everitt, B., & Robbins, T. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: From actions to habits to compulsion . *Nature neuroscience* , 1481-1489.
- Fachner, J. (2002). Topographic EEG Changes Accompanying Cannabis-Induced Alteration of Music Perception— Cannabis as a Hearing Aid? *Journal of Cannabis Therapeutics*, 3-36.
- Fanjul, M. L. (1997). El cerebro y sus drogas endógenas. *Ciencias* , 12-15.
- Farmer, R., Kosty, D., Seeley, J., Duncan, S. et al. (2015). Natural course of cannabis use disorders. *Psychol Med*, 63-72.
- Fattore, L., Spano, M., Altea, S., Angius, F., Fadda, P., & Fratta, W. (2007). Cannabinoid self-administration in rats: sex differences and the influence of ovarian function. *Br J Pharmacol.*, 795-804.
- Fattore, L., Spano, M., Altea, S., Fadda, P., & Fratta, W. (2010). Drug- and cue-induced reinstatement of cannabinoid-seeking behaviour in male and female rats: influence of ovarian hormones. *Br J Pharmacol.* , 724-735.
- Fattore, L., Spano, M., Altea, S., Fadda, P., & Fratta, W. (2010). Drug- and cue-induced reinstatement of cannabinoid-seeking behaviour in male and female rats: influence of ovarian hormones. *Br J Pharmacol*, 724-735.
- Feliciano, J. E., Mendivil Anaya, C. O., & Sierra, I. D. (2006). Sistema Endocanabinoide: Modificando Los Factores De Riesgo Cardiovascular. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*, 269-282.
- Feliciano, Mendevil, & Sierra. (2006). Sistema endocanabinoide modificando los factores de riesgo cardiovascular . *Revista facultad de Medicina Universidad Nacional* .
- French-Mullen, J. (1995). Cortisol inhibition of calcium currents in guinea pig hippocampal CA1 neurons via G-protein-coupled activation of protein kinase . *Journal Neuroscience*, 903-911.
- Fisher, Ghuran, Vadamalai, & Antonios. (2005). Cardiovascular complications induced by cannabis smoking: a case report and review of the literature. *Emerg Med*, 679-680.
- Flores, C. (2006). *Neuropsicología de lóbulos frontales*. Tabasco: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
- Flores, J., Ostrosky, F., & Lozano, A. (2012). BANFE: Bateria Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales. México: El Manual Moderno.
- Florian, N., Parada, F., & Garzón, W. (Mayo de 2009). Estudio del Contenido de Cannabinoides en Muestras de Marihuana (*Cannabis sativa* L.) Cultivadas en

- Varias Regiones de Colombia. *Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*, 16(2), 237-244.
- Franco, G. (2007). *Manual de Electrocardiografía y Electroencefalografía*. México: Manual Moderno.
- Gallo, J., & Álvarez, D. (1999). Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *IATREIA*, 61-171.
- García, F. (2002). Recomendaciones metodológicas para el diseño de cuestionario. Limusa. sa de cv.
- Garcia-Aymerich, J., Lange, P., Benet, M., Schnohr, P., & Antó, J. M. (2007). Regular Physical Activity Modifies Smoking-related Lung Function Decline and Reduces Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Population-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 175, 458-463.
- Gardner, E. L., & Vorel, R. (1998). Cannabinoid Transmission and Reward-Related Events. *Neurobiology of Disease*, 502-533.
- Gates, P. (2011). Respiratory Effects of Marijuana. *the UW Alcohol & Drug Abuse Institute*.
- Gil-Nagel, A., Parra, J., Iriarte, J., & Kanner, A. (2002). *Manual de electroencefalografía*. Nueva York: McGraw Hill- Interamericana.
- Giraldo, C. A. (Octubre-Diciembre de 2002). La dosis personal. *Ces Medicina*, 16(3), 19-29.
- Glass, M., Dragunow, M., & Faull, R. (1997). Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience*, 299-318.
- Gomez, E. A. (19 de julio de 2013). *Neurociencias*. Obtenido de Telencefalo: <http://www.veoapuntos.com/MEDICINA/2/NEUROCIENCIA/Neurociencia.%20Telencefalo.pdf>
- Gomez, J. (2013). rol de la noradrenalina en la adicción. *Adicciones*, 3-15.
- González, O., Sagredo, M., & Gómez, j. y. (2002). Química y metabolismo de los cannabinoides. En A. Arevalo, M. Baño, F. Berrendero, & A. Cabranes, *Guía básica sobre los cannabinoides* (págs. 13-22). Madrid: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides.
- Gorelick, A., & Heishman, S. (2006). Methods for clinical research involving cannabis administration. *Methods Mol Med.*, 123, 235-253.

- Gorzalka, B. B., Hill, M. N., & Hillard, C. J. (2008). Regulation of endocannabinoid signaling by stress: implications for stress-related affective disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1152–1160.
- Grigorenko, E., Kittler, J., Clayton, C., Wallace, D. et al. (2002). Assessment of cannabinoid induced gene changes: tolerance and neuroprotection. *Chem Phys Lipids.*, 257-266.
- Grotenhermen, F. (2006). Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*, 10-14.
- Grotenhermen, F. (2006). *Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide*. 10-14: Cannabinoids.
- Guardia Serecigni, J. (2000). Neuroimagen y drogodependencias. *Adicciones*, 313/317.
- Guardiola-Fernandez, A., Salgado, C., Contreras, M., Condes, T., Gonzales-Estrado, H., Solis, J., . . . Ayala, F. (1991). Multiunit Activity and Polygraphic Recordings of the Pharmacological Effects of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. *The Pharmacology of Marijuana*, 335-344.
- Guyton, A., & Hall, J. (2006). *Tratado de Fisiología Médica* (11 ed.). Elsevier.
- Hajos, N., Katona, I., Naiem, S., MacKi, K., Ledent, C., Mody, I., & Freund, T. (2000). Cannabinoids inhibit hippocampal GABA-ergic transmission and network oscillations. *Eur J Neurosci*, 3239-3249.
- Hancox, R., Poulton, R., Ely, M., Welch, D. et al. (2010). Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *European Respiratory Journal*(35), 42-47.
- Hankinson, J, Odencrantz, J., & Fedan, K. (1999). Spirometric reference values from a sample of the general U.S.population. *Am J Respir Crit Care Med*, 179-87.
- Hankinson, J., Odencrantz, J., & Fedan, K. (1999). Spirometric reference values from a sample of the general U.S.population. *Am J Respir Crit Care Med*, 179-87.
- Hart, C., Ilan, A., Gevins, A., Gunderson, E. et al. (2010). Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1-9.
- Hernandez-Avila, C., Rounsaville, B., & Kranzler, H. (2004). Opioid-, cannabis- and alcohol-dependent women show more rapid progression to substance abuse treatment. *Drug Alcohol Depend*, 265-272.
- Hernandez-Avila, C., Rounsaville, B., & Kranzler, H. (2004). Opioid-, cannabis- and alcohol-dependent women show more rapid progression to substance abuse treatment. *Drug Alcohol Depend*, 265-272.

- Herning, R. I., Better, W., & Cadet, J. L. (2008). EEG of chronic marijuana users during abstinence: Relationship to years of marijuana use, cerebral blood flow and thyroid function. *Clinical Neurophysiology*(119), 321-331.
- Herradon, E. (2009). *Efectos Vasodilatadores de la Anandamina Diferencias entre Lechos de Resistencia y Conductancia*. Madrid: Universidad Rey Juan Carlos Facultad de Ciencias de la Salud.
- Herrera, H., Vergara, M., Rosado, A., & Rosales, A. (2005). Diferenciación sexual en el sistema nervioso central. *vet. mex.*, 341,360.
- Hojati, Z., Kumar, R., & Soltani, H. (2013). The Effect Of Interval Aerobic Exercise On Forced Vital Capacity In Non-Active Female Students. *Advances in Environmental Biology*, 7(2), 278-282.
- Hooker, W., & Jones, R. (1987). Increased susceptibility to memory intrusions and the Stroop interference effect during acute marijuana intoxication. *Psychopharmacology (Berl)*, 20-24.
- Hornak, J. P. (1996-2010). *The Basics of MRI*. Obtenido de The Basics of MRI: <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm>
- Ilan, A., Smith, M., & Gevins, A. (2004). Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology*, 214-222.
- Ingahlalikara, M., Smitha, A., Parkera, D., Satterthwaiteb, T. D. et al. (2014). Sex differences in the structural connectome of the human brain. *PNAS*, 823-828.
- Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126, 1252-1270.
- Jacobus, J., Bava, S., Cohen-Zion, M., Mahmood, O., & Tapert, S. (2009). Functional Consequences of Marijuana Use in Adolescents. *Pharmacol Biochem Behav*, 559-565.
- Jacobus, J., Bava, S., Cohen-Zion, M., Mahmood, O., & Tapert, S. F. (2009). Functional Consequences of Marijuana Use in Adolescents. *Pharmacol Biochem Behav*, 559-565.
- Kandel, D., & Chen, K. (2000). Types of marijuana users by longitudinal course. *J Stud Alcohol*, 367-378.
- Kandel, E., Schwartz, J., & Jessel, T. (2000). *Principles of Neural Science* (4 ed.). New York: McGraw-Hill Medical.
- Kelley, A. (2004). Memory and addiction: Shared neural circuitry and molecular mechanism. *Neuron*, 161-179.

- Khan, S., Secades-Villa, R., Okuda, M., Wang, S. et al. (2013). Gender differences in cannabis use disorders: results from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend*, 101-108.
- Kijoon, L. (20 de Marzo de 2012). *Fast Approximate Entropy: MatLab Central*. Recuperado el Junio de 2013, de The MathWorks, Inc.: <http://www.mathworks.com>
- Kloos, A., Weller, R., Chan, R., & Weller, E. (2009). Gender differences in adolescent substance abuse. *Psychiatry Rep*, 120-126.
- Knudson, R., Slatin, R., Lebowitz, M., & Burrows, B. (1976). The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis*, 587-600.
- Kuehnle, J., Mendelson, J., & Davis, K. (1977). Computed tomographic examination of heavy marijuana users. *JAMA*, 1231-1242.
- Lai, H., & Sitharthan, T. (2012). Exploration of the comorbidity of cannabis use disorders and mental health disorders among inpatients presenting to all hospitals in New South Wales, Australia. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 567-574.
- Landfield, Cadwallader, & Vinsant. (1988). Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid system. *Brain Research*, 47-62.
- Landfield, P., Cadwallader, L., & Vinsant, S. (1988). Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid systems. *Brain Res.*, 47-62.
- Lang, P. (2007). Cannabis and the lung. *Thorax*, 1036-1037.
- Lastres-Becker, I., Cebeira, M., de Ceballos, M., Zeng, B. et al. (2001). Increase cannabinoid CB1 receptor binding and activation of GTP-binding proteins in the basal ganglia of patients with Parkinson's syndrome and of MPTP-treated marmosets. *Journal Neuroscience*, 1827-1832.
- Lawston, J., Borella, A., Robinson, J., & Whitaker-Azmitia, P. (2000). Changes in hippocampal morphology following chronic treatment with the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2. *Brain Res.*, 407-410.
- Lee, M., & Hancox, R. (2011). Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev. Respir. Med.*, 5(4), 537-547.
- Lee, M., & Hancox, R. (2011). Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev. Respir. Med.*, 5(4), 537-547.
- Lee, T., Hill, M., Hillard, C., & Gorzalka, B. (2013). Temporal changes in N-acyl ethanolamine content and metabolism throughout the peri-adolescent period. . *Synapse*, 4-10.

- Leza, J., & Lorenzo, P. (2000). Efectos farmacológicos de los Cannabinoides. *Universidad Complutense de Madrid*, 109-116.
- Li, X. &. (2010). Brain Segmentation Performance using T1-weightened images versus T1 Maps. *SPIE*.
- Li, X., Cui, S., & Voss, L. (Septiembre de 2008). Using Permutation Entropy to Measure the Electroencephalographic Effects of Sevoflurane. *Anesthesiology*, 109(3), 48-56.
- Lindsay, A., Foale, R., Warren, O., & Henry, J. (2005). Cannabis as a precipitant of cardiovascular emergencies. *International Journal of Cardiology*, 230– 232.
- (2013). *Lineamiento para una Política Pública Frente al Consumo de Drogas*. Bogotá D.C: Comisión Asesora para la Política de Drogas en Colombia.
- Liney, G. (2006). *MRI in Clinical Practice*. London: Springer-Verlag.
- Liney, G. (2010). *MRI from A to Z: : A Definitive Guide for Medical Professionals*. London: Springer-Verlag.
- Lopez, H. H. (2010). Cannabinoid-hormone interactions in the regulation of motivational processes. *Hormones and Behavior*, 100–110.
- López-Jaramillo, P., Pradilla, L., Bracho, Y., & Silva, F. (2005). El sistema endocanabinoide y su relación con la obesidad abdominal y el síndrome metabólico: implicaciones terapéuticas. *Revista Colombiana de Cardiología*, 113-121.
- Lorenzetti, Lubman, Whittle, Solowij, & Yücel. (2010). Structural MRI Findings in Long-Term Cannabis Users: What do we know? *Substance Use and Misuse*, 1787-1808.
- Lorenzetti, V., Lubman, D., Whittle, S., Solowij, N., & Yücel, M. (2010). Structural MRI findings in long-term cannabis users: what do we know? *Subst Use Misuse*, 1787-1808.
- Lorenzetti, V., Solowij, N., Fornito, A., Lubman, D., & Yücel, M. (2014). The association between regular cannabis exposure and alterations of human brain morphology: an updated review of the literature. *Curr Pharm Des.* , 2138-2167.
- Lubman, D., Cheetham, A., & Yücel, M. (2015). Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacol Ther*, 1-16.
- Lundqvist, T., Jonsson, S., & Warkentin, S. (2001). Frontal lobe dysfunction in long term cannabis users. *Neurotoxicol Teratol*. *Neurotoxicol Teratol*, 437-443.
- Mackie, K., & Hille, B. (1992). Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc. Nadl. Acad. Sci. USA*, 3825-3829.

- Markianos, M., & Vakis, A. (1984). Effects of acute cannabis use on orinary neurotransmitter metabolites and cyclic nucleotides in man . *Drug and Alcohol Dependence, Elsevier Scientific Publishers Ireland Ltd.* , 175 -178.
- Márquez, A. (2011). Fisiología de la Noradrenalina . *Fisiología*, 54-67.
- Márquez, L. M. (2011). *Psiconeuro-inmuno-endocrinología*. Obtenido de Curso de capacitación a distancia.
- Martín-Santos, R., Fagundo, A., Crippa, J., Atakan, Z., Bhattacharyya, S., Allen, P., . . . McGuire, P. (2010). Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med.*, 383-398.
- Mata, I., Perez-Iglesias, R., Roiz-Santiañez, R., Tordesillas-Gutierrez, D. et al. (2010). Gyrfication brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use. *Brain Research*, 297-304.
- Mathew, R., Wilson, W., Turkington, T., & Coleman, E. (1998). Cerebellar activity and disturbed time sense after THC. *Brain Research*, 183-189.
- Matochik, J., Eldreth, D., Cadet, J.-L., & Bolla, K. (2005). Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. . *Drug Alcohol Depend.*, 23-30.
- Matsuda, L. A., Bonner, T. I., & Lolait, S. J. (1993). Localization of Cannabinoid Receptor mRNA in rat brain. *The journal of comparative neurology*, 535-550.
- McCarthy, M. (2015). Brain Sex Differences. *Brain Mapping*, 27-35.
- McCarthy, M. M., Arnold, A. P., Ball, G. F., Blaustein, J. D., & De Vries, G. J. (2012). Sex Differences in the Brain: The Not So Inconvenient Truth. *J Neurosci*, 2241-2247.
- McEben, B. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiology reviews*, 873-904.
- McMillan, D., Dewey, W., & Harris, L. (1971). Characteristics of tetrahydrocannabinol tolerance. En D. McMillan, W. Dewey, & L. Harris, *Marijuana: Chemistry, Pharmacology, and Patterns of Social Use* (págs. 83 -99). New york : The New York Academy of Sciences.
- McQueeny, T., Padula, C., Price, J., Medina, K., Logan, P., & Tapert, S. (2011). Gender effects on amygdala morphometry in adolescent marijuana users. *Behav Brain Res*, 128-134.
- Meana, J. J., & Garcia, S. J. (2010). Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. En J. J. Meana, & S. J. Garcia, *Farmacología humana*. Cantabria : Elsevier Masson.

- Meana, J., & García, J. (2010). Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. *Farmacología básica*, 235-260.
- Medina, K., McQueeney, T., Nagel, B., Hanson, K., Yang, T., & Tapert, S. (2009). Prefrontal cortex morphometry in abstinent adolescent marijuana users: subtle gender effects. *Addiction Biology*, 457-468.
- Merck. (2010). Cromatografía Líquida de Alta Resolución. *Solid Converse*.
- Mikkelsen, J., Söderman, A., Kiss, A., & Mirza, N. (2005). Effects of benzodiazepines receptor agonists on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Journal Pharmacology*, 223-230.
- Miller, V. M. (2014). Why are sex and gender important to basic physiology and translational and individualized medicine? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, H781-H788.
- Ministerio de la Protección Social (MPS), Dirección Nacional de Estupefacientes (DNE), Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD), Organización de los Estados Americanos (OEA). (2008). *Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia*. Bogotá: Guadalupe S.A.
- Mirochnick, M., Meyer, J., Frank, D., Cabral, H., Tronick, E., & Zuckerman, B. (1997). Elevated plasma norepinephrine after in utero exposure to cocaine and marijuana. *Pediatrics*, 555-559.
- Mishkin, M. (1978). Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature*, 297-298.
- Mitra, G., Poddar, M., & Ghosh, J. (1976). Delta-9-tetrahydrocannabinol: Effect on adrenal catecholamines. *Toxicology Applied Pharmacology*, 517-524.
- Mittleman, M. A., Lewis, R. A., Maclure, M., Sherwood, J. B., & Muller, J. E. (2001). Triggering Myocardial Infarction by Marijuana. *Circulation*, 103, 2805-2809.
- Moal, M. L., & Hervé, S. (1991). Mesocorticolimbic dopaminergic network functional and regulatory roles. *Physiological reviews*, 155-234.
- Moir, D., Rickert, W., Levasseur, G., Larose, Y. et al. (2007). A Comparison of Mainstream and Sidestream Marijuana and Tobacco Cigarette Smoke Produced under Two Machine Smoking Conditions. *Chem. Res. Toxicol*, A- I.
- Moore, B., Augustson, E., Moser, R., & Budney, A. (2004). Respiratory Effects of Marijuana and Tobacco Use in a U.S. Sample. *J Gen Intern Med*, 33-37.
- Moreno-Granados, J., Ferrín, M., Salcedo-Marín, D., & Ruiz-Veguilla, M. (2014). Neuropsychological assessment of memory in child and adolescent first epi-

- sode psychosis: cannabis and «the paradox effect». *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 13-24.
- Muntoni, A., Pillolla, G., Melis, M., Perra, S., Gessa, G., & Pistis, M. (2006). Cannabinoids modulate spontaneous neuronal activity and evoked inhibition of locus coeruleus noradrenergic neurons. *The European journal of neuroscience*.
- Murphy, L. L., Adrian, B. A., & Kohli, M. (1999). Inhibition of luteinizing hormone secretion by delta9-tetrahydrocannabinol in the ovariectomized rat: effect of pretreatment with neurotransmitter or neuropeptide receptor antagonists. *Steroids*, 664-671.
- Murphy, L. L., Gher, J., Steger, R. W., & Bartke, A. (1994). Effects of delta 9-tetrahydrocannabinol on copulatory behavior and neuroendocrine responses of male rats to female conspecifics. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1011-1017.
- Murphy, L. L., Newton, S. C., Dhali, J., & Chavez, D. (1991). Evidence for a direct anterior pituitary site of delta-9-tetrahydrocannabinol action. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 603-607.
- Murphy, L. L., Rodriguez de Fonseca, F., & Steger, R. W. (1991). delta 9-Tetrahydrocannabinol antagonism of the anterior pituitary response to estradiol in immature female rats. *Steroids*, 97-102.
- Murphy, L. L., Steger, R. W., Smith, M. S., & Bartke, A. (1990). Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabinol and cannabidiol, alone and in combinations, on luteinizing hormone and prolactin release and on hypothalamic neurotransmitters in the male rat. *Neuroendocrinology*, 316-321.
- Myland, D. (2008). Neurotransmisores y abuso de sustancias . En D. Myland, *Neurología clásica para psiquiatras* (págs. 513-526). Barcelona: Elsevier Doyma, S.L.
- Nagy, I., White, J., Paule, C., & Köfalvi. (2008). Cannabinoids and the Brain. En I. Nagy, J. White, C. Paule, & Köfalvi, *An Historical Introduction to the Endocannabinoid and Endovanilloid Systems* (págs. 3-13). Coimbra Portugal: Springer Science + Business Media.
- Nahas, G. (1973). Clinical pharmacology of Cannabis sativa with special reference to Δ -9-THC. *Bulletin on Narcotics*.
- Narváez, R., & Jaramillo, A. (2004). Diferenciación entre electrocardiogramas normales y arrítmicos usando análisis en frecuencia. *Revista de Ciencias de la Salud*, 139-155.

- Nelson, P. L. (1993). A critical review of the research literature concerning some biological and psychological effects of cannabis. *Cannabis and the law in Queensland: A discussion paper*, 113-152.
- Nestler, E. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? . *Nature neuroscience*, 1445-1449.
- Netzahualcoyotzi, C., Muñoz, G., Martínez, I., Florán, B., & Ilhuicamina, D. (2009). La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica . *Rev Biomed*, 128-153.
- Newman, J. L., & Mello, N. K. (2009). Neuroactive gonadal steroid hormones and drug addiction in women. En K. Brady, S. Back, & S. Greenfield, *Women and Addiction: A Comprehensive Textbook* (págs. 35-64). New York: Guildford Press.
- Niederho, N., Hansen, H., Fernandez, J., & Szabo, B. (2001). Effects of cannabinoids on adrenaline release from adrenal medullary cells. *British Journal of Pharmacology*, 1319-1327.
- Núñez, L. (2000). Deterioro cognitivo tras consumo de Cannabis. *Congreso Virtual de Psiquiatría*. Conferencia 3-CI-C.
- Núñez, L. (2000). Deterioro Cognitivo Tras el Consumo de Cannabis. *Deterioro Cognitivo Tras el Consumo de Cannabis*, (pág. http://www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa3/conferencias/13_ci_c.htm). Pamplona.
- Ostrosky, F., Ardila, A., & Rosselli, M. (2000). Neuropsi: Evaluación neuropsicológica breve en Español. Mexico D.F, Mexico D.F: Publingenio, S.A.de C.V.
- Otero, F., Pino, C., Sánchez, C., & Fontenla, A. (2006). Afectación orgánica por consumo de cannabis. *Adicciones*, 197-216.
- Otero, F., Pino, C., Sánchez, C., & Fontenla, A. (2006). Afectación orgánica por consumo de cannabis. *Adicciones*, 197-216.
- Oviedo, A., Glowa, J., & Herkenhem, M. (1993). Chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain: a quantitative autodiagraphic study . *Brain* , 293-302.
- Paez, C. (2012). *Cuatro décadas de Guerra contra las drogas ilícitas: un balance costo-beneficio*. Centro de Pensamiento Estratégico- Ministerio de Relaciones Exteriores.
- Patel, V., Borysenko, M., & Kumar, M. (1985). Effect of delta-9-THC on brain and plasma catecholamine levels as measured by HPLC. *Brain Res Bull*, 85-90.
- Patel, V., Borysenko, M., Kumar, M., & Millard, W. (1985). Effects of acute and sub-chronic delta-9-tetrahydrocannabinol administration on the plasma catechola-

- mines, beta-endorphin, and corticosterone levels and splenic natural killer cell activity in rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* , 400-404.
- Peaston, C., & Weinkove, G. (2004). Measure of catecholamines in urine. *Physiology*, 2-8.
- Peaston, R. T., & Weinkove, C. (2004). Measurement of catecholamines and their metabolites. *Ann Clin Bioche*, 41: 17-38.
- Pérez, J., Regalado, J., & Vázquez. (2001). Reproducibility of spirometry in Mexican workers and international reference values. *Salud Pública Mex.*, 113-21.
- Pletcher, M., Vittinghoff, E., Kalhan, R., Richman, J., Safford, M., Sidney, S., . . . Kertesz, S. (2012). Association Between Marijuana Exposure and Pulmonary Function Over 20 Years. *American Medical Association*, 173-181.
- Pratap, B., & Korniyenko, A. (2012). Toxic Effects of Marijuana on the Cardiovascular System. *Cardiovasc Toxicol*, 143-148.
- Pratap, B., & Korniyenko, A. (2012). Toxic Effects of Marijuana on the Cardiovascular System. *Cardiovasc Toxicol*, 12, 143-148.
- Purves, R. (2006). Catecolaminas. *Fisiología general*, 23- 30.
- Quickfall, J., & Crockford, D. (2006). Brain Neuroimaging in Cannabis Use: A Review. *Journal of Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 318-332.
- Quiroga, M. (2000). Cannabis: Efectos Nocivos . *Monografía Cannabos*, 97-108.
- Ramos, A., & Fernandez, J. (2000). Cannabinoides: propiedades químicas y aspectos metabólicos. *Monografía Cannabis sativa*, 41-58.
- Ramos, A., & Fernández, J. (2000). Cannabinoides: propiedades químicas y aspectos metabólicos. *Monografía Cannabis sativa*, 41-58.
- Ramos-Argüelles, F., Morales, G., Egozcue, S., Pabón, R., & Alonso, M. (2009). Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas. *An. Sist. Sanit. Navar*, 32, 69-82.
- Rancz, E. A., & Häusser, M. (2006). Dendritic Calcium Spikes Are Tunable Triggers of Cannabinoid Release and Short-Term Synaptic Plasticity in Cerebellar Purkinje Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 5428-5437.
- Ranganath, C., Johnson, M., & D'Esposito, M. (2003). Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. *Neuropsychologia*, 378-89.
- Rennie, K., Hemingway, H., Kumari, M., Brunner, E., Malik, M., & Marmot, M. (2003). Effects of Moderate and Vigorous Physical Activity on Heart Rate Va-

- riability in a British Study of Civil Servants. *American Journal of Epidemiology*, 135-143.
- Rezkalla, S., Sharma, P., & Kloner, P. (2003). Coronary No-Flow and Ventricular Tachycardia Associated With Habitual Marijuana Use. *Toxicology/Case Report*, 365-369.
- Ridenour, T., Lanza, S., Donny, E., & Clark, D. (2006). Different lengths of times for progressions in adolescent substance involvement. *Addict Behav*, 962-983.
- Ridenour, T., Lanza, S., Donny, E., & Clark, D. (2006). Different lengths of times for progressions in adolescent substance involvement. . *Addict Behav* , 962-83.
- Rivera, D., Puentes, S., & Caballero, L. (2011). Resonancia magnética cerebral: secuencias básicas e interpretación. *Univ.Méd.Bogotá*, 292-306.
- Robert Segarra, A., Torres Giménez, A., Tejero Pociello, A., Campo López, C., & Pérez de los cobos, J. (2006). Efectos esperados y adversos del consumo de cannabis en sujetos dependientes de los tetrahidrocannabinoides. *Trastornos adictivos*, 148-154.
- Rodas, G., Pedret, C., Ramos, J., & Capdevila, L. (2008). Variabilidad De La Frecuencia Cardíaca: Concepto, Medidas Y Relación Con Aspectos Clínicos (I). *Archivos de Medicina del Deporte*, 41-47.
- Rodolfo P. Rothlin, J. T. (2004). Farmacología de los sistemas adrenergicos. *Farmacología I*, 20 - 24.
- Rodríguez de Fonseca, F., Cebeira, M., Ramos, J., Martín, M., & Fernández-Ruiz, J. (1994). Cannabinoid receptors in rat brain areas: sexual differences, fluctuations during estrous cycle and changes after gonadectomy and sex steroid replacement. *Life Sci.* , 159-170.
- Rodriguez de Fonseca, F., Fernandez, J, M. L., Eldridge, J., Stege, R., & Bartke, A. (1991). Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol Exposure on Adrenal Medullary Function: Evidence of an Acute Effect and Development of Tolerance in Chronic Treatment. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* , 593-598.
- Rodríguez, M., Rojas, M., Guevara, D., Dennis, R., & Maldonado, D. (2002). Generación de valores de referencia para la evaluación de la espirometría. *Acta Médica Colombia*, 389-397.
- Rodriguez, U., Carrillo, E., & Soto, E. (2005). Cannabinoides: Neurobiología y sus usos medicos. *Elementos*, 3-9.
- Rojas, M., & Dennis, R. (2010). Valores de referencia para parámetros de espirometría en la población adulta residente en Bogotá, D. C., Colombia. *Biomédica*, 82-94.

- Romero, E. (2011). confiabilidad y validez de los instrumentos de evaluación neuropsicológica. *Subjetividad y Procesos cognitivos*, 83-92.
- Romero, J., Berrendero, F., Pérez, A., Manzanares, J., Rojo, A., Fernández, J. Y., & Ramos, J. (2000). Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of nigrostriatal dopaminergic neurons increased CB1 receptors mRNA levels in the caudate-putamen. *Life sciences*, 485-494.
- Romero-Puche, A. J., Trigueros-Ruiz, N., Cerdán-Sánchez, M. C., Pérez-Lorente, F., Roldán, D., & Vicente-Vera, T. (2012). Brugada Electrocardiogram Pattern Induced by Cannabis. *Rev Esp Cardiol*.
- Roncancio, M. (2010). Efecto del ejercicio en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Revista Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación*, 24 - 32.
- Rosano, T., Swift, T., & and Hayes, L. (1991). Advances in Catecholamine and Metabolite Measurements for Diagnosis of Pheochromocytoma. *CLIN. CHEM.*, 1854-1867.
- Rossy, L., & Thayer, J. (1998). Fitness and Gender-Related Differences in Heart Period Variability. *Psychosomatic Medicine*, 773-781.
- Roth, M., Arora, A., Barsky, S., Kleerup, E., Simmons, M., & Tashkin, D. (1998). Visual and pathologic evidence of injury to the airways of young marijuana smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 157, 928-937.
- Rothlin, R. P. (2004). Niveles de catecolaminas. *Fisiología*, 2-7.
- Rubino, T., & Parolaro, D. (2011). Sexually dimorphic effects of cannabinoid compounds on emotion and cognition. *Front Behav Neurosci*, 64.
- Rubino, T., Realini, N., Braidà, D., Alberio, T. et al. (2009a). The depressive phenotype induced in adult female rats by adolescent exposure to THC is associated with cognitive impairment and altered neuroplasticity in the prefrontal cortex. *Neurotox Res*, 291-302.
- Rubino, T., Realini, N., Braidà, D., Guidi, S. et al. (2009). Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. *Hippocampus*, 763-772.
- Rubino, T., Realini, N., Braidà, D., Guidi, S. et al. (2009b). Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. *Hippocampus*, 63-772.
- Rubino, T., Vigano', D., Realini, N., Guidali, C. et al. (2008). Chronic delta 9-tetrahydrocannabinol during adolescence provokes sex-dependent changes in the emotional profile in adult rats: behavioral and biochemical correlates. *Neuropsychopharmacology*, 2760-2771.

- Sadock, B., Kaplan, H., & Sadock, V. (2007). Substance-Related Disorders: Introduction and Overview. En B. Sadock, H. Kaplan, & V. Sadock, *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry* (págs. 381-464). Philadelphia: 10 Illustrated.
- Sagredo, O. (2011). Efectos farmacológicos y fisiológicos del consumo de cannabis. *Trastornos Adictivos*, 13(3), 94-96.
- Samuel, T., Olasore, H., Nanaghan, E., Turner, I., A, O., & Magbagbeola, O. (2012). Neuroendocrinological, Metabolic and Toxicological Effects of Chronic Cannabis Use among Male in Lagos. *Asian Journal of Biochemistry*, 226-231.
- Sánchez, I., Almenar, L., Sancho-Tello, M., & Martínez-Dolz, L. (2009). Ventricular Tachycardia Due to Marijuana Use in a Heart Transplant Patient. *Rev Esp Cardiol*, 62(4), 451-463.
- Sanei, S., & Chambers, J. (2007). *EEG signal processing*. Inglaterra: John Wiley & Sons, Ltd.
- Sarlabous, L., Torres, A., Fiz, J., Gea, J., Martínez-Llorens, J. M., Morera, J., & Jané, R. (2011). *Entropía aproximada móvil con valores de tolerancia fijos como medida de las variaciones de amplitud en señales biomédicas*. From Portal de Recursos Educativos Abiertos (REA): <http://www.temoa.info/es/node/132243>
- Sarne, Y., & Mechoulam, R. (2005). Cannabinoids: between neuroprotection and neurotoxicity. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* , 677-684.
- Sarne, Y., Asaf, F., Fishbein, M., Gafni, M., & Keren, O. (2011). The dual neuroprotective-neurotoxic profile of cannabinoid drugs. *Br J Pharmacol.* , 1391-1401.
- Sattout, A., & Nicol, M. (2009). Cardiac arrest following cannabis use: a case report. Case Report. *Cases Journal*, 2, 208-211.
- Scallet, A. (1991). Neurotoxicology of cannabis and THC: a review of chronic exposure studies in animals. *Pharmacol Biochem Behav.*, 671-676.
- Scallet, A., Uemura, E., Andrews, A., Ali, S., McMillan, D., Paule, M., . . . Slikker, W. J. (1987). Morphometric studies of the rat hippocampus following chronic delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Brain Res.* , 193-198.
- Scallet, Uemura, Andrews, Ali, McMillan, Paule, . . . Slikker. (1987). Morphometrics studies of the rat hippocampus following chronic delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Brain research*, 193-198.
- Schepis, T., Desai, R., Cavallo, D., Smith, A. et al. (2011). Gender differences in adolescent marijuana use and associated psychosocial characteristics. *J Addict Med*, 65-73.

- Schlicker, E., & Kathmann, M. (2001). Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 565-572.
- Schoeler, T., & Bhattacharyya, S. (2013). The effect of cannabis use on memory function: an update. *Subst Abuse Rehabil*, 11-27.
- Scorticati, C., Fernandez-Solari, J., De Laurentiis, A., Mohn, C., et al. (2004). The inhibitory effect of anandamide on luteinizing hormone-releasing hormone secretion is reversed by estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 11891-11896.
- Scorticati, C., Mohn, C., De Laurentiis, A., Vissio, P. et al. (2003). The effect of anandamide on prolactin secretion is modulated by estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2134-2139.
- Segarra, R., Torrez, A., Tejero, A., Lopez, C., & Perez de los Cobos, J. (2006). Efectos esperados y adversos del consumo de cannabis en sujetos dependientes de los tetrahidrocannabinoides. *Trastornos Adictivos*, 148- 154.
- SEIC, S. E. (2002). *Guía Básica sobre los Cannabinoides*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
- Shansky, R. M., & Lipps, J. (2013). Stress-induced cognitive dysfunction: hormone-neurotransmitter interactions in the prefrontal cortex. *Frontiers in human neuroscience*, 1-6.
- Shansky, R., Glavis-Bloom, C., Lerman, D., McRae, P., Benson, C., & Miller, K. (2004). Estrogen mediates sex differences in stress-induced prefrontal cortex dysfunction. *Mol. Psychiatry*, 531-538.
- Sharma, P., Murthy, P., & Srinivas-Bharath, M. (2012). Chemistry, Metabolism, and Toxicology of Cannabis: Clinical Implications. *Iran J Psychiatry*, 149-156.
- Sidney, S. (2002). Cardiovascular consequences of marijuana use. *Clin Pharmacol*, 64-70.
- Silverthorn, A. (2008). *Fisiología Humana un enfoque integrado*. Buenos Aires Argentina : Editorial Medica Panamericana S.A.
- Sinhá, R., Garcia, M., Paliwal, P., & Kreek, M. R. (2006). Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. *General psychiatry*, 324-331.
- Skosnik, P., Krishnan, G., Aydt, E., Kuhlensmidt, H., & Donnell, D. (2006). Psychophysiological Evidence of Altered Neural Synchronization in Cannabis Use: Relationship to Schizotypy. *Am J Psychiatry*, 1798-1805.

- Skosnik, P., Souza, D., Steinmetz, A., Edwards, C., Vollmer, J., Hetrick, W., & Donnel, B. (2012). The Effect of Chronic Cannabinoids on Broadband EEG Neural Oscillations in Humans. *Neuropsychopharmacology*, 2184–2193.
- Sofuoglu, M., Dudish-Poulsen, S., Nelson, D., Pentel, P. R., & Hatsukami, D. (1999). Sex and menstrual cycle differences in the subjective effects from smoked cocaine in humans. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 274–283.
- Solowij, N., Walterfang, M., Lubman, D. I., Whittle, S. et al. (2013). Alteration to hippocampal shape in cannabis users with and without schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 179-184.
- Solowij, N., Walterfang, M., Lubman, D. I., Whittle, S. et al. (2013). Alteration to hippocampal shape in cannabis users with and without schizophrenia. *Schizophr Res*, 179-184.
- Solowij, N., Yücel, M., Respondek, C., Whittle, S., et al. (2011). Cerebellar white-matter changes in cannabis users with and without schizophrenia. *Psychol Med.*, 2349-2359.
- Sörnmo, L., & Laguna, P. (2006). Electrocardiogram (ECG) Signal Processing . *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*, 1-16.
- Spiers, H., & Maguire, E. (2006). Spontaneous mentalizing during an interactive real world task: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 1674-82.
- Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu. Rev. Neurosci.* , 279–306.
- Struve, F., Manno, Kemp, P., Manno, J., & Patrick, G. (1996). Change in quantitative EEG “alpha hyperfrontality” during and following inhalation of THC. In: Harris LS (ed). *Problems of Drug Dependence. NIDA Research Monograph No. 162.*, 205.
- Struve, F., Patrick, G., Straumanis, J., Fitz-Gerald, M., & Manno, J. (1998). Possible EEG Sequelae of Very Long Duration Marihuana Use: Pilot Findings from Topographic Quantitative EEG Analyses of Subjects with 15 to 24 Years of Cumulative Daily Exposure to THC. *Clinical Electroencephalography* , 31-36.
- Struve, F., Straumanis, J., & Patrick, G. (1993). Altered quantitative EEG topography as sequelae of chronic THC exposure: a replication using screened normals. *Harris L (ed). Problems of Drug Dependence 1992, NIDA Research Monograph No. 132. Washington DC: US Government Printing Office*, 132.
- Struve, F., Straumanis, J., & Patrick, G. (1994). Persistent topographic quantitative EEG sequelae of chronic marihuana use: a replication study and initial discriminant function analysis . *Clin Electroencephalogram* , 63-75.

- Struve, F., Straumanis, J., Patrick, G., & Price, L. (1989). Topographic mapping of quantitative EEG variables in heavy marihuana users: empirical findings with psychiatric patients. *Clin Electroencephalogram*, 6-23.
- Suárez, C. (09 de Mayo de 2009). Un estudio entre la Universidad Nacional de Colombia y el Departamento Administrativo de Seguridad, DAS, logró determinar los perfiles y diferencias entre la marihuana procedente de diferentes regiones de Colombia. *UN Periódico*(122).
- Takashima, A., Nieuwenhuis, I., Rijpkema, M., Petersson, K. et al. (2007). Memory trace stabilization leads to large-scale changes in the retrieval network: a functional MRI study on associative memory. *Learn Mem*, 472-9.
- Tan, W., Lo, C., Jong, A., Li, X., Fitz, M., Vollmer, W., & Buist, S. (2009). Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ*, 814-820.
- Tashkin, D. (1990). Pulmonary Complications of Smoked Substance Abuse. *Addiction Medicine*, 525-530.
- Tashkin, D. (2005). Smoked Marijuana as a Cause of Lung Injury. *Monaldi Arch Chest Dis*, 63(2), 93-100.
- Tashkin, D. (2005). Smoked Marijuana as a Cause of Lung Injury. *Monaldi Arch Chest Dis*, 63(2), 93-100.
- Tashkin, D., Levisman, J., Abbasi, A., Shapiro, B., & Ellis, N. (1977). Short-Term Effects of Smoked Marihuana on Left Ventricular Function in Man. *Chest*, 20-26.
- Tashkin, D., Simmons, M., Sherrill, D., & Coulson, A. (1997). Heavy Habitual Marijuana Smoking Does Not Cause an Accelerated Decline in FEV₁, With Age. *Respir Ceil Care Med*, 141-148.
- Tatli, E., Yilmaztepe, M., Altun, G., & Altun, A. (2007). Cannabis-induced coronary artery thrombosis and acute anterior myocardial infarction in a young man. *International Journal of Cardiology*, 420-422.
- Taylor, D., & Hall, W. (2003). Respiratory health effects of cannabis: Position Statement of The Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Internal Medicine Journal*, 33, 310-313.
- Taylor, R., Poulton, R., Moffiti, R. P., & Sears, M. (2000). The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction*, 95(11), 1669-1677.
- Tetrault, J., & Mehra, R. (2007). Effects of Marijuana Smoking on Pulmonary Function and Respiratory Complications. *American Medical Association*, 221-228.

- Thayer, J., Yamamoto, S., & Brosschot, J. (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology*, 122–131.
- Tirapu, J., Landa, N., & Lorea, I. (2004). *Cerebro y adicción: una guía comprensiva*. Pamplona: Gobierno de Navarra. Departamento de salud.
- Tirapu-Ustárrroz, J., & Luna-Lario, P. (s.f.). Neuropsicología de las funciones ejecutivas.
- Tirapu-Ustárrroz, J., Muñoz-Céspedes, J., & Pelegrín-Valero, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Neurol*, 673-685.
- Tonner, P., & Bein, B. (2006). Classic electroencephalographic parameters: Median frequency, spectral edge frequency etc. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 20(1), 147-159.
- Torres, M., Paz, K., & Salazar, F. (s.f). *Métodos de recolección de datos para una investigación*. Boletín electrónico Universidad Rafael Landívar.
- Treviño, M., & Gutiérrez, R. (2007). Las bases celulares de las oscilaciones neuronales. *Salud Mental*, 30(2), 11-18.
- Twitchell, W., Brown, S., & Mackie, K. (1997). Cannabinoids Inhibit N- and P/Q-Type Calcium Channels in Cultured. *Journal of Neurophysiology*, 43-50.
- UNODC. (2012). *World Drug Report 2012*. United Nations publication.
- Urban, N., Slifstein, M., Thompson, J., Xu, X. et al. (2012). Dopamine release in chronic cannabis users: a [¹¹C]raclopride positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*, 677-683.
- van Winkel, R., & Kuepper, R. (2014). Epidemiological, neurobiological, and genetic clues to the mechanisms linking cannabis use to risk for nonaffective psychosis. *Annu Rev Clin Psychol*, 767-791.
- Vandevenne, M., Vandenbussche, H., & Verstraete, A. (2000). Detection time of drugs of abuse in urine. *Acta Clin Belg.*, 323-333.
- Varela, S. B., & Fornaguera Trías, J. (2007). Un método simple para la recolección, extracción y medición de catecolaminas en orina de adultos mayores. *Bioquímica Clínica*, 1 - 12.
- Verdejo-García, M., Pérez-García, M., Sánchez-Barrera, A., Rodríguez-Fernández, M., & Gómez-Río. (2007). Neuroimagen y drogodependencias: correlatos neuroanatómicos del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis y éxtasis. *REV NEUROL*, 432-439.
- Vidal, C., & Gatica, V. (2010). Diseño e implementación de un sistema electrocardiográfico digital. *Revista de Ingeniería de la Universidad de Antioquia*, 99-107.

- Volkow, N., Fowler, J., & Wang, G. (2004). The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatments strategies . *Neuropharmacology* , 3-13.
- Weiland, B. J., Thayer, R. E., Depue, B. E., Sabbineni, A., & Bryan, A. D. (2015). Daily Marijuana Use Is Not Associated with Brain Morphometric Measures in Adolescents or Adults. *The Journal of Neuroscience*, 1505–1512.
- Weishaupt, D., Köchli, V., & Marincek, B. (2006). *How Does MRI Work ? An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging*. Berlin: Springer-Verlag.
- Wenger, T., Fernandez-Ruiz, J. J., & Ramos, J. A. (1999). Immunocytochemical demonstration of CB1 cannabinoid receptors in the anterior lobe of the pituitary gland. *Journal of Neuroendocrinology*, 873–878.
- West, J. (2005). *Fisiología Respiratoria* (7 ed.). Panamericana.
- Wetzel, S. G., Johnson, G., Tan, A. G., Cha, S., Knopp, E. A. et al. (2002). Three-Dimensional, T1-Weighted Gradient-Echo Imaging of the Brain with a Volumetric Interpolated Examination. *AJNR Am J Neuroradiol*, 995–1002.
- Wheelock, B. (2002). Physiological And Psychological Effects Of Cannabis : Review Of The Research Findings. *Office of Senator Eileen Rossiter*.
- Wiley, J., & Burston, J. (2014). Sex differences in $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol metabolism and in vivo pharmacology following acute and repeated dosing in adolescent rats. *Neurosci Lett*, 51-55.
- Wilson, W., Mathew, R., Turkington, T., Hawk, T., Coleman, R., & Provenziale, J. (2000). Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis.*, 1-22.
- Yamasaki, M., Hashimoto, K., & Kano, K. (2006). Miniature synaptic events elicited by presynaptic Ca^{2+} rise are selectively suppressed by cannabinoid receptor activation in cerebellar purkinje cells. *The Journal of Neuroscience*, 86-95.
- Yücel, M., Solowij, N., Respondek, C., Whittle, S. et al. (2008). Regional Brain Abnormalities Associated With Long-term Heavy Cannabis Use. *Arch Gen Psychiatry*, 694-701.
- Yücel, Solowij, Whittle, Fornito, Pantelis, & Lubman. (2008). Regional Brain Abnormalities Associated with Long-term Heavy Cannabis Use. *Arch Gen Psychiatry*, 694-701.
- Zavaleta, C., Véliz, J., Zavaleta, W., Calderón, C., & Belzusarri, I. (2005). Respuesta cardiorrespiratoria en futbolistas profesionales del Club Deportivo Univer-

- sidad de San Martín de Porres, al ser sometidos a ejercicio físico: estudio comparativo. *Acta Médica Sanmatiniana*, 1(1), 91-95.
- Guardiola-Fernandez, A., Salgado, C., Contreras, M., Condes, T. et al. (1991). Multiunit Activity and Polygraphic Recordings of the Pharmacological Effects of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. *The Pharmacology of Marihuana*, 335-344.
- Hajos, N., Katona, I., Naiem, S., MacKi, K., Ledent, C., Mody, I., et al. (2000). Cannabinoids inhibit hippocampal GABA-ergic transmission and network oscillations. *Eur J Neurosci*, 3239-3249.
- Hart, C., Ilan, A., Gevins, A., Gunderson, E., Role, K., Colley, J., et al. (2010). Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1-9.
- Herning, R. I., Better, W., & Cadet, J. L. (2008). EEG of chronic marijuana users during abstinence: Relationship to years of marijuana use, cerebral blood flow and thyroid function. *Clinical Neurophysiology*(119), 321-331.
- Ilan, A., Smith, M., & Gevins, A. (2004). Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology*, 214-222.
- Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126, 1252-1270.
- Nelson, P. L. (1993). A critical review of the research literature concerning some biological and psychological effects of Cannabis. *Cannabis and the law in Queensland: A discussion paper*, 113-152.
- Núñez, L. (2000). Deterioro cognitivo tras consumo de Cannabis. *Congreso Virtual de Psiquiatría*. Conferencia 3-CI-C.
- Sagredo, O. (2011). Efectos farmacológicos y fisiológicos del consumo de Cannabis. *Trastornos Adictivos*, 13(3), 94-96.
- Skosnik, P., Krishnan, G., Aydt, E., Kuhlensmidt, H., & Donnell, D. (2006). Psychophysiological Evidence of Altered Neural Synchronization in Cannabis Use: Relationship to Schizotypy. *Am J Psychiatry*, 1798-1805.
- Skosnik, P., Souza, D., Steinmetz, A., Edwards, C., Vollmer, J., Hetrick, W., et al. (2012). The Effect of Chronic Cannabinoids on Broadband EEG Neural Oscillations in Humans. *Neuropsychopharmacology*, 2184-2193.
- Struve, F., Manno, Kemp, P., Manno, J., & Patrick, G. (1996). Change in quantitative EEG "alpha hyperfrontality" during and following inhalation of Δ^9 -THC. In: Harris LS (ed). Problems of Drug Dependence. *NIDA Research Monograph No. 162.*, 205.
- Struve, F., Patrick, G., Straumanis, J., Fitz-Gerald, M., & Manno, J. (1998). Possible EEG Sequelae of Very Long Duration Marihuana Use: Pilot Findings from

- Topographic Quantitative EEG Analyses of Subjects with 15 to 24 Years of Cumulative Daily Exposure to $\Delta 9$ -THC. *Clinical Electroencephalography* , 31-36.
- Struve, F., Straumanis, J., & Patrick, G. (1993). Altered quantitative EEG topography as sequelae of chronic $\Delta 9$ -THC exposure: a replication using screened normals. Harris L (ed). *Problems of Drug Dependence 1992, NIDA Research Monograph No. 132. Washington DC: US Government Printing Office*, 132.
- Struve, F., Straumanis, J., & Patrick, G. (1994). Persistent topographic quantitative EEG sequelae of chronic marihuana use: a replication study and initial discriminant function analysis . *Clin Electroencephalogram* , 63-75.
- Struve, F., Straumanis, J., Patrick, G., & Price, L. (1989). Topographic mapping of quantitative EEG variables in heavy marihuana users: empirical findings with psychiatric patients. *Clin Electroencephalogram*, 6-23.
- Treviño, M., & Gutiérrez, R. (2007). Las bases celulares de las oscilaciones neuronales. *Salud Mental*, 30(2), 11-18.

Actividad eléctrica cardíaca en universitarios consumidores de *Cannabis sativa*

KATHERINE PEÑA^{*}

IVONE CASTELBLANCO^{**}

CRISTIAN MURCIA^{***}

CARMEN HELENA MORENO^{****}

Este capítulo contiene una revisión de las investigaciones desarrolladas en la evaluación de los efectos de *Cannabis sativa* a nivel cardíaco, seguido por un marco referencial como fundamento para la construcción de los métodos y técnicas aplicados en este estudio. Posteriormente, se presentan los resultados de cada uno de los grupos evaluados (NC, CSC, CCC) mediante pruebas estadísticas, que permitieron identificar los efectos en ausencia y bajo el consumo de *Cannabis* con respecto a no consumidores, datos que fueron analizados y discutidos para dar cuenta del efecto fisiológico de dicha sustancia en el organismo.

Marco de referencia

Actividad eléctrica del Corazón

Desde el punto de vista clínico, la importancia de los efectos agudos derivados del consumo de *Cannabis sativa* se debe a sus posibles consecuencias en situaciones

^{*} Licenciada en Biología Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Grupo Neurociencias GINUD.

^{**} Licenciada en Biología Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Grupo Neurociencias GINUD.

^{***} Ingeniero Electrónico, Especialista en Bioingeniería Universidad Distrital Francisco José de Caldas.

^{****} Profesora Asociada Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Grupo Investigación neurociencias.

de riesgo o enfermedad cardiovascular previa (Otero, Pino, Sánchez, & Fontenla, 2006). En las últimas tres décadas se han venido realizando estudios sobre los efectos fisiopatológicos de *Cannabis sativa* indicando que el consumo de esta sustancia tiene un papel relevante en la regulación de sistema cardiovascular (Dwivedi, Kumar, & Aggarwal, 2007), esto por medio de registros electrocardiográficos, (un método clínico utilizado como medio de control del estado general de los individuos), como ayuda diagnostica complementaria a un estudio clínico o medida rápida en casos de urgencia, basado en el registro de la actividad eléctrica cardiaca. (Castellano, Perez de Juan, & Attie, 2004);

La señal de ECG ilustra los potenciales eléctricos generados por todas las células del corazón; los diferentes compontes de éste reflejan la despolarización o repolarización de las aurículas y los ventrículos. Como la despolarización inicia la contracción muscular, estos *eventos eléctricos* (ondas) de un ECG pueden asociarse con la contracción o la relajación (denominados en conjunto *eventos mecánicos* del corazón). Existen dos componentes principales en un ECG: las ondas y los segmentos. Las ondas aparecen como deflexiones por encima o por debajo de la línea base, los segmentos son secciones de la línea de base entre ondas y los intervalos son combinaciones de ondas y segmentos. (Silverthorn, 2008).

Un electrocardiograma normal (Fig. 5.1), está compuesto por una onda P, que corresponde a la despolarización de las aurículas, el complejo QRS que representa la progresión de la despolarización ventricular y la onda T representa la repolarización de los ventrículos. La repolarización auricular no está representada por una onda especial sino que está incorporada en el complejo QRS. Los eventos mecánicos del ciclo cardiaco aparecen un poco después de las señales eléctricas, al igual que la contracción de una sola célula muscular cardiaca sigue a su potencial de acción. La contracción auricular comienza durante la última parte de la onda P y continúa durante el segmento PR. La contracción ventricular comienza inmediatamente después de la onda Q y continúa durante la onda T. (Silverthorn, 2008)

El registro y adquisición de la señal de ECG se realiza mediante derivaciones, las cuales son una disposición específica de los electrodos en el cuerpo humano. Reciben su nombre a causa de su fundamento: captar potenciales en forma indirecta o derivada. (Vidal & Gatica, 2010). Las derivaciones se pueden realizar por medio de un electrodo activo o explorador que se conecta con un electrodo indiferente en potencial cero (registro unipolar), o mediante el uso de dos electrodos activos (registro bipolar). (Barret, Barman, Boitano, & Brooks, 2012). En el ECG el registro Bipolar se realiza por medio del triángulo de Einthoven el cual es un triángulo hi-

potético alrededor del corazón, en el que se colocan electrodos en ambos brazos y en una pierna (Fig. 5.2.). Los lados del triángulo se numeran para que correspondan a tres derivaciones, o pares de electrodos, utilizadas para un registro determinado. Un ECG se realiza registrando una derivación a la vez. Un electrodo actúa como positivo de una derivación y un segundo electrodo actúa como negativo. (El tercer electrodo es inactivo). (Silverthorn, 2008).

Figura 5.1. Ondas electrocardiograma (Franco, 2007)

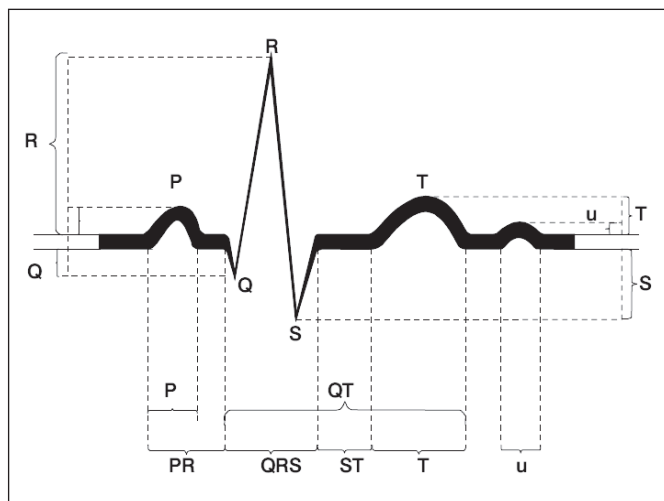
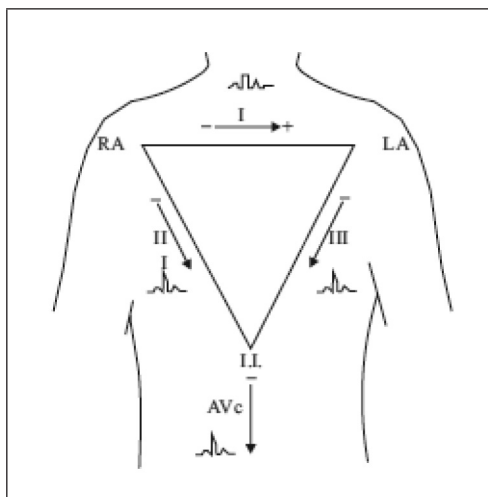


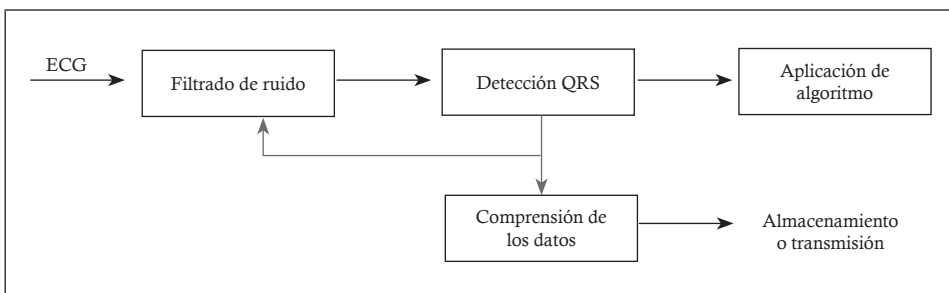
Figura 5.2. Triângulo de Einthoven Tomado de (Vidal & Gatica, 2010)



El diagnóstico clínico convencional del ECG, realizado mediante la observación de intervalos de tiempo, polaridades y amplitudes, está siendo reemplazado en la actualidad por el procesamiento de señales biomédicas, el cual es un método que propone una manera más fácil y confiable de interpretar la información que arroja un ECG, buscando una mejor calidad, precisión, medición y reproducibilidad de la información, para un rápido y adecuado diagnóstico; (Sörnmo & Laguna, 2006), contribuyendo de manera significativa a una nueva comprensión de las propiedades dinámicas del ECG. (Narváez & Jaramillo, 2004). Entre las herramientas para su análisis encontramos las transformadas, las cuales son una herramienta matemática que permite llevar información de un dominio hacia otro diferente; estas han sido de gran utilidad en el análisis del dominio de la frecuencia para identificar componentes frecuenciales ajenos a la señal de interés, ya que en ocasiones durante condiciones ambulatorias o extenuantes, la señal se ve afectada por diferentes tipos de ruido, como el ruido en línea o los procedentes de otro proceso fisiológico del cuerpo. (Sörnmo & Laguna, 2006). La señal ECG tiene un espectro frecuencial que va desde los 0 Hz a los 100 Hz. (Vidal & Gatica, 2010) argumentan que para trabajar con la señal de ECG sin pérdida de información es óptimo la utilización de un ancho de banda entre 0-1000 Hz, sin embargo para fines de diagnóstico se aconsejan de 0,01 - 250 Hz y para monitoreo uno de 0,5 - 40 Hz.

El análisis del ECG mediante el procesamiento de señales, se realiza por medio de la implementación de un algoritmo o conjunto de algoritmos que aportan en el acondicionamiento de la señal con respecto a los diferentes tipos de ruido y artefactos, además permite extraer mediciones básicas del ECG y comprimir los datos para su almacenamiento o transmisión eficiente; el diagrama de flujo (Fig. 5.3.) presenta un conjunto de pasos necesarios para el procesamiento de señales. (Sörnmo & Laguna, 2006)

Figura 5.3. Pasos para el procesamiento de señales ECG Modificado de (Sörnmo & Laguna, 2006)



Por razones de tiempo de computación se han desarrollado diferentes algoritmos, entre los cuales encontramos la transformada rápida de Fourier (FFT), la transformada de Wavelet y la densidad espectral de potencia (PSD), una forma de análisis que muestra cómo se distribuye la potencia (varianza) de una señal en función de la frecuencia (Narváez & Jaramillo, 2004). Finalmente, el análisis sobre las variaciones en las distancias R-R del ciclo cardíaco, llamado variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), ha demostrado tener poderosas implicaciones en el estudio del control cardiovascular y al parecer también en el pronóstico de los pacientes coronarios.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), se define como la variación de la frecuencia del latido cardíaco durante un intervalo de tiempo definido con anterioridad, en un análisis de períodos circadianos consecutivos. La manera habitual de medir esta variabilidad a partir un registro de ECG es detectando cada una de las ondas R y calculando el tiempo entre las diferentes ondas R consecutivas o intervalo R-R. (Rodas, Pedret, Ramos, & Capdevila, 2008)

La VFC es el resultado de las interacciones entre el Sistema Nervioso Autónomo SNA (con su equilibrio simpático-vagal) y el sistema cardiovascular. El análisis adecuado de este parámetro permite el estudio de la actividad del SNA de manera no invasiva. La actividad del SNA se basa en un equilibrio entre el Sistema Nervioso Simpático (SNS) y el Sistema Nervioso Parasimpático (SNP). En un estado de reposo predomina la estimulación vagal (SNP), mientras que en estados de ansiedad, stress y ejercicio físico predomina la estimulación del SNS. (Rodas, Pedret, Ramos, & Capdevila, 2008)

Existen varios métodos para evaluar la VFC. Los más conocidos inicialmente fueron los del dominio del tiempo, siendo más simples de realizar pero a su vez los más difíciles de interpretar, a partir de estos pueden realizarse mediciones estadísticas en el dominio del tiempo (Gallo & Álvarez, 1999). La Tabla 5-1. presenta los parámetros evaluados para el análisis de la VFC, la cual se puede analizar desde la medición directa de los intervalos R-R, del estudio de las frecuencias cardíacas y las diferencias entre los intervalos R-R adyacentes.

En la actualidad se ha venido estudiando la VFC en el dominio de la frecuencia, donde se pueden analizar tres componentes espectrales (Tabla 5-2.). La correlación fisiológica de las frecuencias muy bajas (VLF), aún no está definida. Sin embargo, los componentes de baja frecuencia (LF) y de alta frecuencia (HF), se han asociado con la modulación del sistema nervioso autónomo; el LF se relaciona con la modulación del simpático y parasimpático y el HF de una forma más específica con

el parasimpático. La medición de los componentes VLF, LF y HF se hace usualmente en valores absolutos (milisegundos); los componentes LF y HF también pueden medirse en unidades normalizadas, las cuales representan el valor relativo de cada componente en proporción a la potencia total menos el componente VLF. Los componentes LF y HF en unidades normalizadas se relacionan más con el comportamiento controlado y balanceado de las dos subdivisiones del sistema nervioso autónomo (SNA). Sin embargo, las unidades normalizadas deben ser siempre relacionadas con las absolutas a la hora de hacer interpretaciones (Gallo & Álvarez, 1999).

Tabla 5.1 Parámetros Evaluados en el Análisis de la VFC en el Dominio del Tiempo

Derivadas de la medición directa de los intervalos R-R	
Variable	Descripción
X intervalos R-R	Media de los intervalos R-R
Frecuencias cardíacas instantáneas	
Variable	Descripción
SDNN (ms)	Desviación estándar de todos los intervalos R-R.
SDANN (ms)	Desviación estándar de los promedios de intervalos R-R de segmentos de 5 minutos, de un registro total.
Índice SDNN (ms)	Promedios de las desviaciones estándar de los intervalos R-R de segmentos de 5 minutos, de un registro total.
Derivadas de las diferencias entre los intervalos adyacentes	
Variable	Descripción
RMSSD (ms)	Raíz cuadrada del promedio de la suma de las diferencias al cuadrado, entre intervalos R-R adyacentes.
NN ₅₀	Número de diferencias entre intervalos R-R adyacentes, mayores de 50 ms.
pNN ₅₀ (%)	Porcentaje total de las diferencias entre los intervalos R-R adyacentes, mayores de 50 ms.

La tabla ilustra las variables evaluadas en el análisis de la VFC en el dominio del tiempo, las cuales se pueden analizar desde la medición directa de los intervalos R-R, el estudio de las frecuencias cardíacas instantáneas y las diferencias entre los intervalos R-R adyacentes.

Tabla 5.2 Mediciones en el Dominio De La Frecuencia de La VFC

Variable	Unidades	Descripción	Rango de Frecuencia
Potencia Total	ms ²	Varianza de los Intervalos R-R	»£0.4 Hz
VLF	ms ²	Potencia en el rango VLF	£0.04 Hz
LF	ms ²	Potencia en el rango LF	0.04-0.15 Hz
LF Normalizada	Un	Potencia LF en normalizadas unidades normalizadas LF/(Potencia total - VLF) x 100	
HF	ms ²	Potencia en el rango HF	0.15-0.4 Hz
HF Normalizada	nu	Potencia HF en normalizada unidades normalizadas HF/(Potencia total - VLF) x 100	
LF/HF		Relación LF (ms ²) / HF (ms ²)	

La tabla ilustra las variables evaluadas en el análisis de la VFC en el dominio de la frecuencia; muy bajas frecuencias (VLF), bajas frecuencias (LF), Altas frecuencias (HF), Milisegundo al cuadrado (ms²) y unidades normalizadas (un).

La actividad vagal es el mayor contribuyente del componente HF pero hay desacuerdo en relación con el componente LF. Algunos estudios sugieren que este último, cuando se expresa en unidades normalizadas, es un marcador cuantitativo de la modulación simpática; otros estudios ven el componente LF como un reflejo de la actividad simpática y vagal. A consecuencia de lo anterior algunos investigadores consideran la relación LF/HF como una imagen del balance simpático-vagal o el reflejo de modulaciones simpáticas, así tanto la inhibición autonómica como niveles altamente saturados de impulsos simpáticos llevan a su disminución. (Gallo & Álvarez, 1999).

Metodología

Para la determinación del efecto fisiológico de *Cannabis sativa* a nivel cardíaco se contó con la participación de 77 individuos, 40 no consumidores y 37 consumidores habituales, muestra extraída de la población estudio de 80 estudiantes que participaron en las demás pruebas y procedimientos de la investigación. Las características de la población se presentan en la Tabla 5-3. Adicionalmente se preguntó a cada sujeto por antecedentes médicos, y se descartaron aquellos que padecían de enfermedades asociadas al corazón tales como soplos, arritmias, taquicardia, bradicardia, antecedentes de paro cardíaco, o aquellos que tenían marcapasos (Franco, 2007). Se sugería para el registro de los consumidores durante el efecto, que los

hombres presentaran consumo de 1,0 a 1,5 gramos y mujeres de 0,5 a 1,0 gramo de *Cannabis sativa* tipo corinto, y realizaran el registro 10 min después de finalizado el consumo. Del mismo modo, las personas que harían parte del estudio no deberían consumir más de tres psicoactivos habitualmente.

Tabla 5.3 Características de la población ECG

	No Consumidores (N=40)	Consumidores (N=37)		
Género				
Hombres N (%)	20 (50%)		20 (54%)	
Mujeres N (%)	20 (50%)		17 (46%)	
Edad (años)				
Hombres (\bar{X}) \pm SD	22,15 \pm 2,71		24,01 \pm 3,04	
Mujeres (\bar{X}) \pm SD	20,35 \pm 1,92		21,52 \pm 2,83	
Estatura (cm)				
Hombres (\bar{X}) \pm SD	172 \pm 5,29		175 \pm 5,72	
Mujeres (\bar{X}) \pm SD	158 \pm 5,07		159 \pm 5,39	
Característica hábitos y consumo				
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Años de Consumo				
Bajo (1-5 Años) N (%)	-	-	8 (42%)	11 (65%)
Medio (6-10 Años) N (%)	-	-	5 (26%)	4 (24%)
Alto (11-15 Años) N (%)	-	-	6 (32%)	2 (12%)
Frecuencia de Consumo				
Diario N (%)	-	-	12 (63%)	4 (24%)
Semanal N (%)	-	-	6 (32%)	9 (53%)
Mensual N (%)	-	-	1 (5%)	4 (24%)

La tabla presenta las características de la población seleccionada para el registro y análisis de EEG, indicando número de individuos por grupo poblacional, el porcentaje (%) que representan, diferenciando por género. Se indica la media (\bar{X}) y desviación estándar (SD) de la edad. Adicionalmente, se mencionan el número de personas y porcentaje, para las características y hábitos de consumo en años (1-5; 6-10; 11-15) y en frecuencia (diario, semanal, mensual), separando en hombres y mujeres. Los registros se realizaron en las instalaciones de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas, sede Macarena B, laboratorio de Neurociencias, con el polígrafo digital "Power Lab 15T" integrado con el software Lab Chart 7 Pro, conectado con el cable Bio Amp para la activación de los canales 3 – 4 y tres cables con-

ductores (uno positivo, uno negativo y un polo a tierra) con electrodos adhesivos para cada paciente, utilizando la derivación bipolar de Einthoven DI. Se registraron 7 minutos de ECG a cada sujeto, en posición decúbito supina, con ojos cerrados, a una frecuencia de muestreo de 1k/s. Se descartaron 60s de calibración y se exportaron a formato txt para su procesamiento.

El pre-procesamiento consistió en la implementación de un filtro digital pasa-banda Butterworth de cuarto orden con frecuencias de corte 0.5Hz-50Hz., para eliminación de frecuencias diferentes a la señal de ECG. Para la detección del complejo QRS se usa el algoritmo Pan-Tompkins. Este consiste en identificar la ubicación del complejo aprovechando sus características frecuenciales y de amplitud. Se aplica un filtro pasa-banda entre 5-15 Hz y se deriva la señal resultante, la salida de esta derivada se eleva al cuadrado para poder aplicar una ventana de integración. Es necesario que la ventana de integración abarque que la región de interés, por tanto se determinó el tamaño de la ventana según un tiempo de complejo QRS esperado. Leza & Lorenzo (2000), reportan que dentro de los efectos observados sobre la señal ECG en consumo de marihuana, está la ampliación del complejo QRS, el cual llega a tener tiempos hasta de 120 ms. Por tanto para asegurar una integración total del área de interés se diseña una ventana de 120 ms. Una vez realizada la integración, basta con establecer un umbral que determine la ubicación del complejo QRS de manera binaria. Una vez conocida la ubicación temporal del comienzo y fin de cada evento se procede a buscar los puntos R.

Por último, en la extracción de las variables se usa la información de los intervalos R-R, para identificar: media de los intervalos R-R, desviación estándar de los intervalos R-R (SDNN), el porcentaje de intervalos R-R adyacentes de más de 50 ms (PNN50%) y la frecuencia cardíaca; la potencia de las componentes espectrales de altas frecuencias (HF) y bajas frecuencias (LF), se calculan a partir de la transformada en frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), realizando una sumatoria de las potencias para cada una de las componentes correspondientes: muy bajas frecuencias (VLF) por debajo de 0.04 Hz; bajas frecuencias (LF) entre 0.04 Hz y 0.15 Hz y altas frecuencias (HF) entre 0.15 Hz y 0.4 Hz, la potencia total de interés (PT) comprende las frecuencias hasta 0.4 Hz. Así que las potencias normalizadas LF y HF se calculan a partir de la expresión: $LF = LF/(PT - VLF) \cdot 100\%$ y se procede de la misma forma para HF. De esta manera se conoce porcentualmente la proporción entre las dos componentes espectrales. La medida de relación viene dada por LF/HF. Para la obtención de los resultados se contó con la asesoría del Doctor en Ingeniería Biomédica Daniel Alfonso Botero Rosas docente de la especialización en Bioingeniería de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas y Cristian Javier Murcia

Garzón, Especialista en Bioingeniería de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas.

Los datos se procesaron con el programa informático Statgraphics centurión XVI versión 16.1.18. Se aplicó la prueba de normalidad Kolmogórov-Smirnov encontrando que los datos eran normales con $p > 0.05$, permitiendo el análisis como estadística paramétrica. Se compararon las puntuaciones medias de dos grupos poblacionales: 1. *estudiantes consumidores contrastado con consumidores sin consumo*, 2. *estudiantes consumidores durante el efecto de Cannabis sativa y sin consumo mayor a 24 horas*; empleando la prueba t-Student para muestras independientes y pareadas respectivamente. Adicionalmente se realizó ANOVA de un factor para años y frecuencia de consumo; si el modelo ANOVA era significativo, se realizaban comparaciones múltiples post hoc con el test de Bonferroni. Se aceptó como grado de significancia estadística un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Al contrastar el primer grupo poblacional mediante la prueba t-student para muestras independientes, correspondiente a estudiantes NC con respecto a CSC, no se encontraron diferencias significativas para ninguna de las variables estudiadas, tanto para hombres como para mujeres (Tabla 5-4, 5-5). En cuanto al análisis de ANOVA por factores, se encontraron diferencias significativas en hombres, para el factor años de consumo en las variables Intervalos R-R (Gráfico 5-2.) y frecuencia cardíaca (Gráfico 5-1.), con un $p < 0,05$ que al analizarlas por comparaciones múltiples con el test de Bonferroni, los intervalos R-R, presentaron diferencias significativas entre los grupos de NC ($0,82 \pm 0,14$) con respecto a los *consumidores (C) de 1-5 años* ($0,65 \pm 0,10$) y para *C de 1-5 años* ($0,65 \pm 0,10$) frente a *C de 11-15* ($0,86 \pm 0,53$). Para la variable de frecuencia cardíaca, se presentó significancia entre los grupos de NC ($75 \pm 15,6$) y *C de 1-5 años* ($93 \pm 15,1$) y para *C de 1-5 años* ($93 \pm 15,1$) frente a *C de 11-15* ($69,5 \pm 4,40$).

En cuanto al segundo grupo poblacional de estudiantes CCC y SC, al realizar la prueba t-student para muestras emparejadas, se encontraron diferencias significativas con un $p < 0,05$ para todas las variables observadas, tanto para hombres como para mujeres (Tabla 5-4,5-5). En cuanto al análisis de ANOVA por factores, no se encontraron diferencias significativas, para los factores de años, frecuencia de consumo y actividad física entre los grupos.

Tabla 5-4. Resultados Puntuaciones Medias en Hombres y Mujeres no Consumidores y Consumidores

Variables	NC (20) ± SD	SC (20) ± SD	CC (20) ± SD	NC (20) ± SD	SC (17) ± SD	CC (17) ± SD
	Hombres			Mujeres		
R-R/ ms	0,826 ± 0,140	0,747 ± 0,128	0,587 ± 0,124	0,762 ± 0,093	0,806 ± 0,115	0,588 ± 0,122
FC/BPM	75,150±15,610	82,800±15,530	106,410±21,710	79,955±10,636	75,887±10,685	106,015±21,129
SDNN/SD	0,059 ± 0,025	0,069 ± 0,032	0,035 ± 0,025	0,055 ± 0,029	0,082 ± 0,050	0,075 ± 0,140
PNN ₅₀ %	0,218 ± 0,180	0,196 ± 0,176	0,044 ± 0,074	0,215 ± 0,171	0,303 ± 0,196	0,073 ± 0,118
LF %	0,733 ± 0,068	0,676 ± 0,140	0,731 ± 0,125	0,611 ± 0,122	0,691 ± 0,084	0,775 ± 0,045
HF %	0,267 ± 0,068	0,324 ± 0,140	0,269 ± 0,125	0,248 ± 0,121	0,309 ± 0,084	0,225 ± 0,045
LF/HF	2,976 ± 0,925	2,561 ± 1,276	3,431 ± 1,332	3,016 ± 1,305	2,489 ± 0,892	3,626 ± 0,867

Los resultados presentan la media (\bar{x}) y desviación estándar (SD) de las poblaciones contrastadas (no consumidores y consumidores sin consumo y con consumo) para cada una de las variables estudiadas: intervalos R-R, Frecuencia Cardíaca (FC) desviación estándar de los intervalos R-R (SDNN), porcentaje de los intervalos R-R adyacentes de más de 50 ms (PNN 50), frecuencia cardíaca, altas frecuencias (HF), bajas frecuencias (LF) y relación de las frecuencias LF/HF, tanto para hombres como para mujeres.

Tabla 5-5. Resultados de significancia para las pruebas T-student. en Hombres y Mujeres no Consumidores y Consumidores

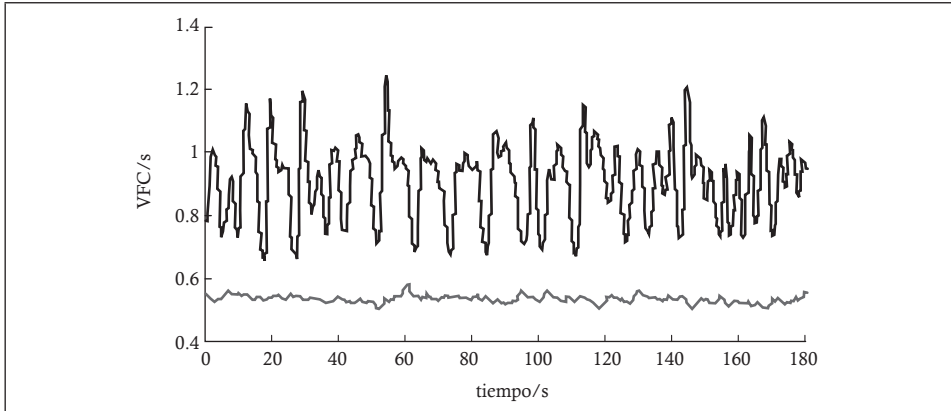
Variables	Hombres		Mujeres	
	NC vs SC	SC vs CC	NC vs SC	SC vs CC
R-R	0,080	<0,001*	0,210	<0,001*
FC	0,133	<0,001*	0,255	<0,001*
SDNN	0,271	<0,001*	0,057	0,017*
PNN ₅₀	0,704	<0,001*	0,153	<0,001*
LF	0,115	0,031*	0,308	0,010*
HF	0,115	0,031*	0,308	0,010*
LF/HF	0,254	0,012*	0,071	0,010*

Se presentan los datos de significancia de las comparaciones realizadas en la prueba *t-student*, entre no consumidores (NC) y consumidores sin consumo (CSC), y entre CSC y consumidores con consumo (CCC) para cada uno de las variables estudiadas: intervalos R-R, Frecuencia Cardíaca (FC) desviación estándar de los intervalos R-R (SDNN), porcentaje de los intervalos R-R adyacentes de más de 50 ms (PNN 50), frecuencia cardíaca, altas frecuencias (HF), bajas frecuencias (LF) y relación de las frecuencias LF/HF, tanto para hombres como para mujeres. Los valores que presentan significancia estadística con un $p < 0,05$ se señalan con *.

Los resultados mencionados anteriormente se presentan gráficamente a continuación.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca

Figura 5-4. Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) en función del tiempo.



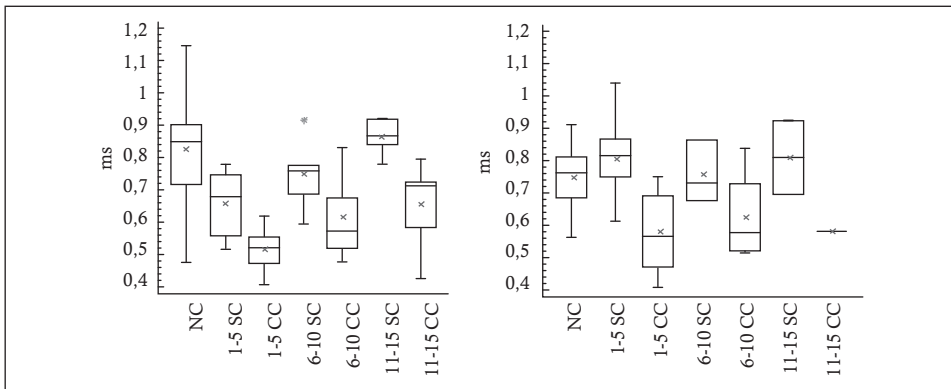
La figura ilustra una comparación entre un consumidor sin consumo (superior) y durante el consumo (inferior).

Análisis por factores en Actividad Eléctrica Cardíaca

A continuación se presentan gráficamente los resultados de análisis por los factores: años de consumo y actividad física, entre los grupos evaluados.

Factor años de consumo

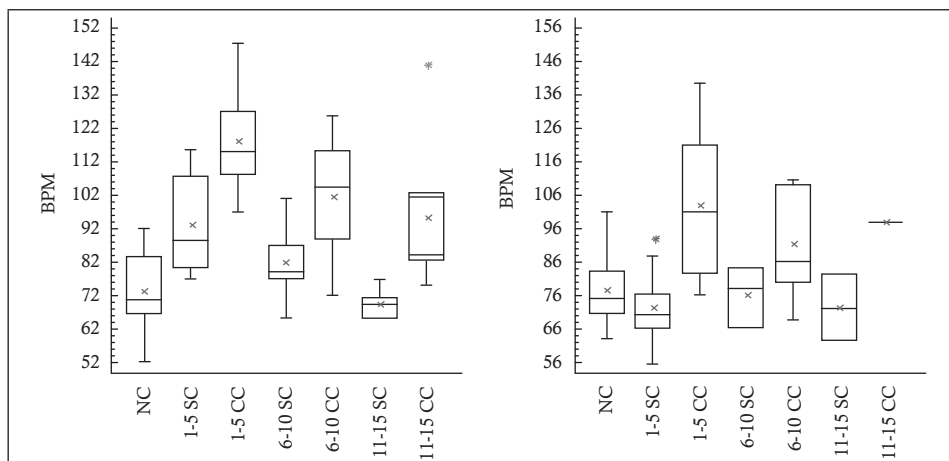
Gráfico 5-1. Comparación de la media de los intervalos R-R factor años de consumo.



El gráfico ilustra la media, mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, entre cada uno de los grupos: no consumidores, 1-5 años, 6-10 años, 11-15. Diferenciando entre hombres (izquierda) mujeres (derecha).

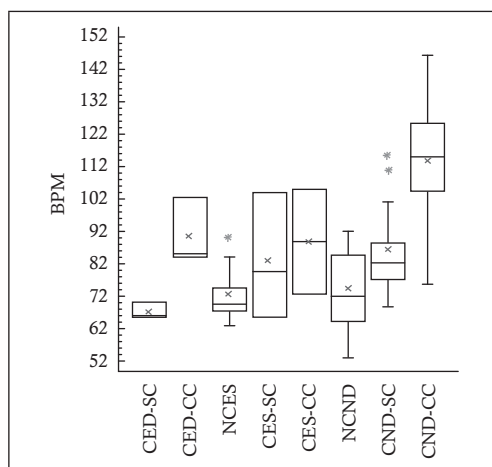
Media de los intervalos R-R

Gráfico 5-2. Comparación de frecuencia cardíaca por factor años de consumo.



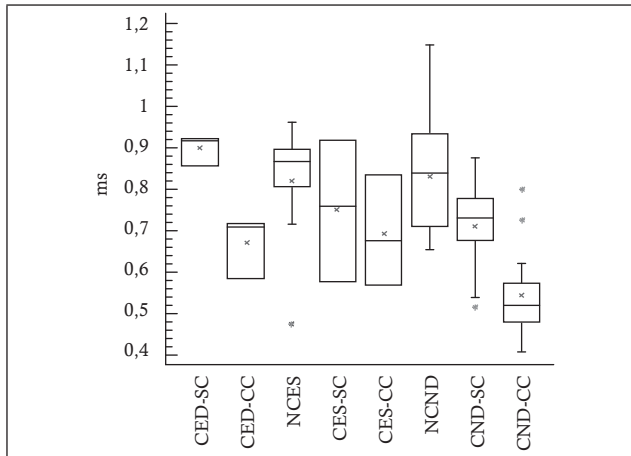
El gráfico ilustra la media, mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, entre cada uno de los grupos: no consumidores, 1-5 años, 6-10 años, 11-15. Diferenciando entre hombres (izquierda) mujeres (derecha).

Gráfico 5-3. Comparación de los intervalos R-R para el factor actividad física en hombres.



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, entre cada uno de los grupos: no consumidores de entrenamiento deportivo Diario (CED), no consumidores de entrenamiento semanal (NCES), consumidores semanales (CES), no consumidores no deportistas (NCND) y Consumidores no deportistas (CND), sin consumo (SC) y con consumo (CC).

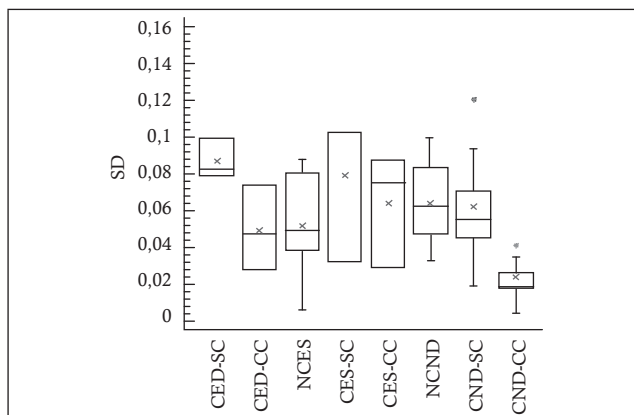
Gráfico 5-4. Comparación de los intervalos R-R para el factor actividad física en hombres.



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, entre cada uno de los grupos: no consumidores de entrenamiento deportivo Diario (CED), no consumidores de entrenamiento semanal (NCES), consumidores semanales (CES), no consumidores no deportistas (NCND) y Consumidores no deportistas (CND), sin consumo (SC) y con consumo (CC).

Actividad física

Gráfico 5-5. Comparación de los intervalos R-R para el factor actividad física en hombres.



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, entre cada uno de los grupos: no consumidores de entrenamiento deportivo Diario (CED), no consumidores de entrenamiento semanal (NCES), consumidores semanales (CES), no consumidores no deportistas (NCND) y Consumidores no deportistas (CND), sin consumo (SC) y con consumo (CC).

Discusión y análisis de resultados

Los efectos cardiovasculares adversos producidos por el consumo regular de *Cannabis sativa* tales como, síndrome coronario agudo, arritmias, infarto del miocardio, muerte súbita, síndrome de brugada, entre otros, han sido documentados en la literatura médica en las últimas décadas por medio de reportes de casos aislados que han llegado a las unidades de urgencia manifestando cuadros clínicos asociados, evitando una comprensión de los efectos generalizados de *Cannabis sativa* sobre una muestra poblacional. Investigaciones desarrolladas en humanos han empleado $\Delta 9$ -THC por vía intravenosa e incluso cannabinoides sintéticos, por lo tanto estos resultados se desligan de las prácticas habituales de consumo, influyendo sobre la fracción de $\Delta 9$ -THC que ingresa a plasma proveniente de la sustancia y en consecuencia no representan la acción de *Cannabis sativa* sobre la función cardíaca; igualmente estudios llevados a cabo en animales no pueden extrapolarse a los efectos en los seres humanos ya que afecta a estos individuos en mayor grado. Es por esto, que la presente investigación evaluó el impacto del consumo de *Cannabis sativa* sobre la función cardíaca, abordándola desde el análisis en frecuencia, tiempo y la VFC, estableciendo una relación a nivel fisiológico de los efectos del consumo, contemplando agentes de variación, como: tiempo y frecuencia de exposición a la sustancia y la práctica deportiva.

Análisis función cardíaca en el dominio del tiempo

En esta investigación se evaluaron los efectos sobre la función cardíaca durante y en ausencia de consumo de *Cannabis sativa* (Tabla 5-4,5-5), presentándose diferencias significativas con un $p < 0,05$ en hombres y mujeres para la frecuencia cardíaca y la media de los intervalos R-R, mostrando una disminución en la duración de los intervalos R-R, asociado con el aumento de la frecuencia cardíaca durante el consumo, con un aumento entre 20 y 31 latidos por minuto. Lo anterior concuerda con investigaciones como la realizada por Tashkin, Levisman, Abbasi, Shapiro, & Ellis (1977), en una población de 21 consumidores evaluados durante 24 días, donde se evidenció un aumento significativo de la frecuencia cardíaca posterior al consumo de uno a tres cigarrillos de cannabis, conjuntamente, Mittleman, Lewis, Maclure, Sherwood, & Muller (2001) y Segarra, Torrez, Tejero, Lopez, & Perez de los Cobos (2006) expresan que fumar cannabis está asociado con un aumento dosis-dependiente en la frecuencia cardíaca en reposo de 20 a 100%, aumento de la contractilidad miocárdica (Basnet, Mander, & Nicolas, 2009) y del gasto cardíaco hasta en un 30% (Sánchez, Almenar, Sancho-Tello, & Martínez-Dolz, 2009) (Pratap & Korniyenko, Toxic Effects of Marijuana on the Cardiovascular System, 2012); existe una

gran variabilidad interindividual en los aumentos típicos en la frecuencia cardíaca asociada con un solo cigarrillo de cannabis entre un 20 a 100%, produciéndose un pico de la frecuencia cardíaca de 10 a 30 minutos después del consumo (Mittleman, Lewis, Maclure, Sherwood, & Muller, 2001). Por otra parte, Charbonneya, Sztajzelb, Polettici, & Rutschmannnc (2005), argumentan que los efectos de los cannabinoides parecen ser dependientes de la dosis; a dosis bajas, puede inhibir la liberación de catecolaminas postganglionares, pero a dosis más altas se genera un aumento de la frecuencia cardíaca. El tiempo del efecto agudo cardiovascular de *Cannabis sativa* comienza después de 10 minutos, prolongándose por 2 a 3 horas (Charbonneya, Sztajzelb, Polettici, & Rutschmannnc, 2005) (Otero, Pino, Sánchez, & Fontenla, 2006). Sin embargo, autores como Fisher, Ghuran, Vadamalai, & Antonios (2005) y Bailly, Merceron, Hammoudi, Dorent, & Michel (2010), sustentan que la aparición de arritmias puede comenzar a los pocos minutos de fumar cannabis, alcanzando un pico a los 30 minutos, persistiendo por más de 90 minutos.

Estudios en animales anestesiados, han demostrado que el Δ^9 -THC causa una disminución de la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistémica y el gasto cardíaco, no obstante, el uso agudo de *Cannabis sativa* en los seres humanos por lo general provoca taquicardia, mientras que el uso crónico, puede conducir a bradicardia e hipotensión (Pacher & Steffens, 2009) (Tashkin, Levisman, Abbasi, Shapiro, & Ellis, 1977); igualmente, Lindsay, Foale, Warren, & Henry (2005) y Tatli, Yilmaztepe, Altun, & Altun (2007) reportan que el consumo de *Cannabis sativa* produce un ritmo cardíaco rápido y aumenta la presión arterial en dosis bajas, pero las dosis altas puede ralentizar el corazón y la presión arterial; finalmente Sattout & Nicol (2009) y Ghuran & Nolan (2000 citado por Pratap & Korniyenko, 2012) señalan que dosis bajas a moderadas tienden a causar taquicardia y presión arterial elevada (proporcional a un aumento en el gasto cardíaco) mientras que altas dosis producen bradicardia e hipotensión.

Los resultados anteriormente mencionados, indican que como se describió en la actividad eléctrica cerebral, tras el consumo de *Cannabis sativa* por vía pulmonar (fumado), su componente activo (Δ^9 -THC) ingresa al plasma (Feliciano, Mendevid, & Sierra, 2006), transportándose por vía sanguínea hacia el cerebro generando una estimulación de la actividad dopaminérgica mesolímbica, aumentando la actividad de las neuronas dopaminérgicas, estimulando así la liberación de dopamina, sugiriendo la activación y modulación de catecolaminas postganglionares bajo el efecto de *Cannabis sativa* (Escobar, Berrouet, & Gonzales, 2009), propiciando la activación del sistema nervioso autónomo y más específicamente del sistema nervioso simpático a consecuencia de la segregación de adrenalina y noradrenalina.

Se ha propuesto que los cannabinoides tienen una acción directa sobre los centros reguladores cardiovasculares y sobre el sistema autónomo periférico a través de los receptores CB1, actuando sobre los centros de regulación del corazón y el sistema autónomo periférico. Los efectos de los cannabinoides parecen ser dependientes de la dosis, a dosis bajas puede inhibir la liberación de catecolaminas postganglionares, pero a dosis más altas se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca a través de la inhibición periférica de las fibras parasimpáticas cardíacas (Charbonneya, Sztajzelb, Polettic, & Rutschmannc, 2005).

Rezkalla, Sharma, & Kloner (2003) argumentan que *Cannabis sativa* tiene un efecto directo sobre las fibras de Purkinje promoviendo la liberación de adrenalina y noradrenalina conduciendo a un aumento de la frecuencia cardíaca durante el efecto de la sustancia, lo cual podría aumentar el riesgo de infarto de miocardio dentro de la siguiente hora del consumo de *Cannabis sativa*, producto del aumento de la carboxihemoglobina, lo que resulta en la disminución de la demanda de oxígeno del miocardio, disminución del suministro a sangre, marcada vasoconstricción de las arterias coronarias y la activación de plaquetas, que puede resultar en la formación de trombos en las arterias coronarias (Tatli, Yilmaztepe, Altun, & Altun, 2007) (Bailly, Merceron, Hammoudi, Dorent, & Michel, 2010).

En el análisis del tiempo de exposición a *Cannabis sativa* de los estudiantes no consumidores con respecto a los consumidores sin consumo de la presente investigación, se evidenciaron diferencias significativas en hombres para la media de los intervalos R-R, siendo mayor para los consumidores de 11-15 años, frente a consumidores de 1-5 años, presentando el primer grupo valores cercanos a los no consumidores (Gráfico 5-2.). Por otro lado, la frecuencia cardíaca de consumidores de 1-5 años presentó valores mayores con respecto a no consumidores y consumidores de 11-15 años de consumo, este último grupo mostró valores inferiores a los no consumidores (Gráfico 5-1.). En las mujeres aunque no se observó significancia estadística, se presentó una disminución lineal al aumentar los años de consumo en la frecuencia cardíaca (Gráfico 5-1.) y por ende un aumento en la duración de los intervalos R-R (Gráfico 5-2.). Es de resaltar que en los consumidores durante el efecto de *Cannabis sativa* a pesar de no presentar diferencias estadísticamente significativas, se evidencian las relaciones anteriormente mencionadas.

Esto indica que los consumidores de mayores años de consumo, presentan valores menores en la frecuencia cardíaca y en consecuencia aumento en los intervalos R-R, con respecto a los consumidores de menor duración en años de consumo y a los no consumidores, tanto en ausencia como durante el efecto de *Cannabis sativa*,

correspondiéndose con reportes como el de Tashkin, Levisman, Abbasi, Shapiro, & Ellis (1977) quienes encontraron una disminución significativa en la respuesta cronotrópica de *Cannabis sativa* en 11 sujetos expuestos a consumo diario por 48 días y en otros ocho individuos después de siete días de consumo diario. Del mismo modo Leza & Lorenzo (2000) y Mittleman, Lewis, Maclure, Sherwood, & Muller (2001), argumentan que existe una tolerancia en los efectos hemodinámicos de *Cannabis sativa* producidos por el uso frecuente. Finalmente Otero, Pino, Sánchez, & Fontenla (2006), expresan que el principal efecto del consumo crónico de cannabis a nivel fisiológico, es el desarrollo de tolerancia a los efectos agudos sobre la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, desarrollándose a lo largo de pocas semanas y desapareciendo con rapidez al cesar el consumo (Sidney, 2002), como se mencionó en el análisis de la actividad eléctrica cerebral.

En cuanto análisis de la VFC en el dominio del tiempo, llevados a cabo en el presente estudio se observó una disminución de los valores de SDNN y PNN50 durante el consumo, tanto para hombres como mujeres (Figura 5-4.). Cabe resaltar que investigaciones realizadas sobre el efecto de *Cannabis sativa* sobre la función cardíaca, no han contemplado el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dominio del tiempo, por lo tanto, no se ha descrito su comportamiento durante o en ausencia del consumo.

Análisis función cardíaca en el dominio de la frecuencia

El análisis en el dominio de la frecuencia asociado con la modulación del sistema nervioso autónomo, evidenció una disminución en las altas frecuencias (HF), relacionado con la modulación del sistema nervioso parasimpático y un aumento de las bajas frecuencias (LF) vinculado con la modulación del sistema nervioso simpático bajo el efecto de *Cannabis sativa*; en consecuencia la relación LF/HF fue mayor durante el consumo que en ausencia de este en hombres y mujeres (Tablas 5-4, 5-5-). En la actualidad no se han empleado métodos precisos para establecer el papel del sistema nervioso autónomo en la modulación de la función cardíaca durante el consumo de *Cannabis sativa*, atribuyendo su activación a los cambios generados en la frecuencia cardíaca tras el consumo de esta sustancia.

Investigaciones llevadas a cabo en animales anestesiados con $\Delta 9$ -THC, sugieren un mecanismo neurogénico resultante de la estimulación vagal y la inhibición simpática (Tashkin, Levisman, Abbasi, Shapiro, & Ellis, 1977), igualmente, estudios farmacológicos experimentales en modelos animales indican que a dosis bajas el $\Delta 9$ -THC, puede inhibir la liberación de catecolaminas postganglionares, pero a do-

sis más altas se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca a través de la inhibición periférica de las fibras parasimpáticas cardíacas (Charbonneya, Sztajzelb, Polettici, & Rutschmann, 2005) (Fisher, Ghuran, Vadamalai, & Antonios, 2005). Por otro lado, Sánchez, Almenar, Sancho-Tello, & Martínez-Dolz (2009) expresan que el consumo de *Cannabis sativa*, genera un aumento de la actividad simpática y parasimpática, lo cual se complementa con Fisher, Ghuran, Vadamalai, & Antonios (2005); Basnet, Mander, & Nicolas (2009); Sattout & Nicol (2009) y Pratap & Korniyenko (2012), quienes argumentan que los efectos cardiovasculares de cannabis son en gran parte relacionados con su efecto bifásico sobre el sistema nervioso autónomo, donde a dosis bajas o moderadas, la droga conduce a un aumento de la actividad simpática y una reducción de la actividad parasimpática, produciendo taquicardia y aumento del gasto cardíaco, aumentando así la presión arterial; en dosis altas, la actividad simpática se inhibe y la actividad parasimpática aumenta, dando lugar a bradicardia e hipotensión.

Los hallazgos de esta investigación en el análisis de la VFC indican que durante el consumo de *Cannabis sativa*, la VFC se disminuye significativamente, demostrando una adaptabilidad insuficiente y anormal del sistema nervioso autónomo, evidenciando una deficiencia en las adaptaciones fisiológicas de la circulación, mediado por la acción del sistema nervioso simpático, que conlleva al aumento de la frecuencia cardíaca, del gasto cardíaco y por ende de la contractilidad, incrementando la demanda de oxígeno en el miocardio. Es de señalar que una VFC baja está asociada con un incremento en el riesgo de mortalidad cardiovascular, resultante de una inestabilidad eléctrica en la frecuencia cardíaca debido a un dominio en al ambiente autonómico por las influencias del sistema nervioso simpático (Roncancio, 2010). No obstante, al comparar estudiantes no consumidores con respecto a los consumidores sin consumo, se observó que estos últimos presentaron una VFC superior, denotando una buena adaptabilidad en los mecanismos de control autonómico.

Finalmente, al relacionar la actividad física con los efectos sobre la función cardíaca, asociados al consumo de *Cannabis sativa*, no se encontraron diferencias significativas. Sin embargo, se observó una relación lineal en los valores de la frecuencia cardíaca con respecto a la actividad física, donde aquellos consumidores que realizaban entrenamiento deportivo diario y semanal presentaban valores menores en la frecuencia cardíaca, contrario a los consumidores sedentarios (Gráfico 5-3). Cabe aclarar que los consumidores de entrenamiento diario presentaron menor frecuencia cardíaca con respecto a los no consumidores sedentarios y de entrenamiento semanal. Esta misma relación se observó en el análisis de la media de los

intervalos R-R, donde los consumidores que realizaban entrenamiento deportivo diario y semanal presentaban valores mayores de la media de los intervalos R-R; contrario a los consumidores sedentarios (Gráfico 5-4.). Por otro lado, los consumidores de entrenamiento diario presentaron valores mayores en la media de los intervalos R-R con respecto a los no consumidores sedentarios y de entrenamiento semanal. A su vez, los consumidores durante el efecto de *Cannabis sativa* evidenciaron las relaciones anteriormente mencionadas, aun cuando no se presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Considerando que existe un debate acerca de la naturaleza de los cambios en el sistema nervioso autónomo vinculado con la actividad física regular (Carter, Banister, & Blaber, 2003), un gran número de estudios han examinado los efectos del ejercicio habitual en la función cardiovascular como el realizado por Rennie, Hemingway, Kumari, Brunner, Malik, & Marmot (2003) en funcionarios británicos (2.334 hombres y 994 mujeres) con actividad física moderada y alta, encontrando un mayor tono vagal (en los hombres) y menor frecuencia cardíaca en reposo (en hombres y mujeres) en comparación con aquellos sujetos que informaron niveles bajos de actividad física, así mismo Carter, Banister, & Blaber (2003) argumentan que el efecto individual más reproducible del entrenamiento aeróbico sobre la función cardíaca es una disminución de la frecuencia cardíaca en reposo (Carter, Banister, & Blaber, 2003) y aumento del tono vagal (Thayer, Yamamoto, & Brosschot, 2010).

En la valoración de SDNN asociada al consumo de *Cannabis sativa* y actividad física, se observó que a mayor entrenamiento deportivo era mayor la VFC, teniendo los no consumidores de entrenamiento semanal valores inferiores de SDNN con respecto a los consumidores de entrenamiento diario, semanal y sedentarios, y los no consumidores sedentarios valores mayores a los consumidores sedentarios, del mismo modo en hombres consumidores durante el consumo de *Cannabis sativa* se encontraron diferencias significativas en SDNN, siendo menor este valor en los estudiantes consumidores sedentarios con respecto a los consumidores de entrenamiento diario y semanal (Gráfico 5-5.). Autores como Rossy & Thayer (1998), informaron que la actividad física habitual se asocia con mayores niveles de VFC vagal, tanto en hombres y mujeres. Por otro lado Fisher, Ghuran, Vadmalai, & Antonios (2005), expresa que en pacientes con enfermedad isquémica del corazón, el cannabis aumenta la frecuencia de los síntomas de angina en los bajos niveles de ejercicio, debido a un aumento en la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica, y una reducción en la capacidad de transportar oxígeno de la sangre producto de la formación de carboxihemoglobina.

De esta forma, se podría pensar que el ejercicio y consumo de *Cannabis sativa* tendrían una acción similar en la función cardiovascular, ya que el ejercicio regular mejora la actividad vagal promoviendo un mejor balance autonómico y gasto cardíaco, durante la realización de la actividad física. Diversos estudios demuestran que el ejercicio aeróbico causa una mejoría significativa en la VFC que a su vez se acompaña de la reducción en la frecuencia cardíaca tanto en reposo como durante el ejercicio máximo, reflejando un aumento en la actividad eferente autonómica y una variación a favor del incremento en la modulación vagal sobre el ritmo cardíaco (Roncancio, 2010), lo cual se asocia con los resultados encontrados en esta investigación, presentando los estudiantes consumidores de mayor tiempo de exposición a la sustancia una frecuencia cardíaca inferior con respecto a los consumidores de menor tiempo de consumo y a los no consumidores; guardando la VFC la misma relación, siendo superior en los consumidores de mayor tiempo de consumo. Adicionalmente, se observó que la acción conjunta del ejercicio y el consumo de *Cannabis sativa* generaban una mejor respuesta a la adaptabilidad del balance autonómico, disminuyendo la frecuencia cardíaca y aumentando la media de los intervalos R-R y la VFC para los hombres en ausencia de consumo, estableciendo una acción sinérgica entre estos dos hábitos, no observado en mujeres al no contar con deportistas de entrenamiento diario.

Conclusión

La acción de *Cannabis sativa* sobre la función cardíaca genera un desbalance en el sistema nervioso autónomo y en la función cardiovascular durante el consumo, no obstante en ausencia de este y durante un tiempo prolongado de exposición a la sustancia, estos efectos adversos decrecen, mejorando la actividad vagal, disminuyendo la cantidad de latidos por minuto en ausencia de consumo, regulando los incrementos producidos al momento del consumo, indicando tolerancia. Cabe destacar, que la acción del ejercicio en el sistema cardiovascular se asemeja a los efectos desencadenados por *Cannabis sativa* en el organismo, donde la práctica integrada ocasionaría una acción sinérgica en los consumidores.

Recomendaciones

Se sugiere a futuros investigadores interesados en estudiar los efectos de *Cannabis sativa* en la función cardíaca, utilizar una mayor muestra poblacional de hombres y mujeres tanto consumidores como no consumidores teniendo en cuenta las variables de años y frecuencia de consumo, a fin de realizar análisis más confiables. Esto teniendo en cuenta que una de las limitaciones del presente estudio fue en análisis

de los efectos de *Cannabis sativa* en la función cardíaca teniendo en cuenta el tiempo y frecuencia de consumo, dado que la muestra poblacional de los grupos no es representativa.

Del mismo modo, sería pertinente estudiar en mayor profundidad el efecto que tiene el ejercicio en los consumidores de cannabis, utilizando una mayor muestra poblacional y analizando casos de estudio en el transcurso de por lo menos tres años, ya que como lo pudimos evidenciar en la presente investigación, cannabis podría tener una acción similar a la del ejercicio a nivel cardíaco. Finalmente se aconseja realizar exámenes de ECG mas complejos en donde se pueda estudiar el funcionamiento de las cavidades del corazón de manera individual.

Cabe señalar que uno de los grandes aportes de esta investigación fue la utilización de metodologías más precisas en los análisis de los efectos de cannabis en la función cardíaca. Por lo cual, se sugiere continuar con esta metodología en futuras investigaciones, utilizando unidades de análisis tales como años y frecuencias de consumo, efectos del ejercicio y el consumo de tabaco.

Bibliografía

- Bailly, C., Merceron, O., Hammoudi, N., Dorent, R., & Michel, P.-L. (2010). Cannabis induced acute coronary syndrome in a young female. *International Journal of Cardiology*, 143, e4-e6.
- Basnet, S., Mander, G., & Nicolas, R. (2009). Coronary Vasospasm in an Adolescent Resulting from Marijuana Use. *Pediatr Cardiol*, 30, 543-545.
- Carter, J., Banister, E., & Blaber, A. (2003). Effect of Endurance Exercise on Autonomic Control of Heart Rate. *Sports Med*, 33-46.
- Charbonneya, E., Sztajzelb, E., Polettica, A., & Rutschmannc, O. (2005). Paroxysmal atrial fibrillation after recreational marijuana smoking: another “holiday heart”? *Swiss Med Wkly*, 412-414.
- Dwivedi, S., Kumar, V., & Aggarwal, A. (2008). Cannabis smoking and acute coronary syndrome: Two illustrative cases. *International Journal of Cardiology*, 128, e54-e57.
- Escobar, I., Berrouet, M., & Gonzales, D. (2009). Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana. *Revista Colombiana Psiquiátrica*, 126-142.
- Feliciano, Mendevil, & Sierra. (2006). Sistema endocanabinoide modificando los factores de riesgo cardiovascular . *Revista facultad de Medicina Universidad Nacional*.

- Fisher, Ghuran, Vadamalai, & Antonios. (2005). Cardiovascular complications induced by Cannabis smoking: a case report and review of the literature. *Emerg Med*, 679-680.
- Leza, J., & Lorenzo, P. (2000). Efectos farmacológicos de los Cannabinoides. *Universidad Complutense de Madrid*, 109-116.
- Lindsay, A., Foale, R., Warren, O., & Henry, J. (2005). Cannabis as a precipitant of cardiovascular emergencies. *International Journal of Cardiology*, 230-232.
- Mittleman, M. A., Lewis, R. A., Maclure, M., Sherwood, J. B., & Muller, J. E. (2001). Triggering Myocardial Infarction by Marijuana. *Circulation*, 103, 2805-2809.
- Otero, F., Pino, C., Sánchez, C., & Fontenla, A. (2006). Afectación orgánica por consumo de Cannabis. *Adicciones*, 197-216.
- Pratap, B., & Korniyenko, A. (2012). Toxic Effects of Marijuana on the Cardiovascular System. *Cardiovasc Toxicol*, 12, 143-148.
- Rennie, K., Hemingway, H., Kumari, M., Brunner, E., Malik, M., & Marmot, M. (2003). Effects of Moderate and Vigorous Physical Activity on Heart Rate Variability in a British Study of Civil Servants. *American Journal of Epidemiology*, 135-143.
- Rezkalla, S., Sharma, P., & Kloner, P. (2003). Coronary No-Flow and Ventricular Tachycardia Associated With Habitual Marijuana Use. *Toxicology/Case Report*, 365-369.
- Roncancio, M. (2010). Efecto del ejercicio en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Revista Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación*, 24-32.
- Rossy, L., & Thayer, J. (1998). Fitness and Gender-Related Differences in Heart Period Variability. *Psychosomatic Medicine*, 773-781.
- Sagredo, O. (2011). Efectos farmacológicos y fisiológicos del consumo de Cannabis. *Trastornos Adictivos*, 13(3), 94-96.
- Sánchez, I., Almenar, L., Sancho-Tello, M., & Martínez-Dolz, L. (2009). Ventricular Tachycardia Due to Marijuana Use in a Heart Transplant Patient. *Rev Esp Cardiol*, 62(4), 451-463.
- Sattout, A., & Nicol, M. (2009). Cardiac arrest following Cannabis use: a case report. Case Report. *Cases Journal*, 2, 208-211.
- Segarra, R., Torrez, A., Tejero, A., Lopez, C., & Perez de los Cobos, J. (2006). Efectos esperados y adversos del consumo de Cannabis en sujetos dependientes de los tetrahidrocannabinoides. *Trastornos Adictivos*, 148- 154.
- Sidney, S. (2002). Cardiovascular consequences of marijuana use. *Clin Pharmacol*, 64-70.

- Tashkin, D., Levisman, J., Abbasi, A., Shapiro, B., & Ellis, N. (1977). Short-Term Effects of Smoked Marihuana on Left Ventricular Function in Man. *Chest*, 20-26.
- Tatli, E., Yilmaztepe, M., Altun, G., & Altun, A. (2007). Cannabis-induced coronary artery thrombosis and acute anterior myocardial infarction in a young man. *International Journal of Cardiology*, 420-422.
- Thayer, J., Yamamoto, S., & Brosschot, J. (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology*, 122-131.

Función pulmonar de universitarios consumidores de *Cannabis sativa*

KATHERINE PEÑA^{*}

IVONE CASTELBLANCO^{**}

CARMEN HELENA MORENO^{***}

Este capítulo contiene una revisión de las investigaciones desarrolladas en la evaluación de los efectos de *Cannabis sativa* en la función pulmonar, seguido por un marco referencial como fundamento para la construcción de los métodos y técnicas aplicados en este estudio. Posteriormente, se presentan los resultados de cada uno de los grupos evaluados (NC, CSC, CCC) mediante pruebas estadísticas, que permitieron identificar los efectos en ausencia y bajo el consumo de cannabis con respecto a no consumidores, a su vez, de manera complementaria se realizaron análisis de actividad física y consumo de tabaco; datos que fueron analizados y discutidos para dar cuenta del efecto fisiológico de dicha sustancia en el organismo.

Marco de referencia

Capacidad Pulmonar

Se han llevado a cabo pocas investigaciones sobre los efectos en la salud respiratoria ocasionados por el consumo de cannabis, incluso, se ha asumido que genera efectos a largo plazo similares a fumar tabaco. Estudios observacionales recientes sugieren que este no es el caso y que la *Cannabis sativa* tiene efectos muy diferentes en

^{*} Licenciada en Biología Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Grupo Neurociencias GINUD.

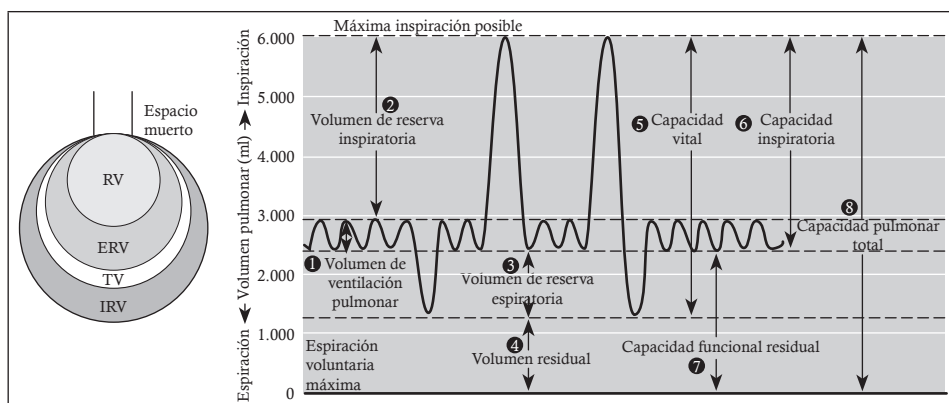
^{**} Licenciada en Biología Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Grupo Neurociencias GINUD.

^{***} Profesora Asociada Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Grupo Investigación neurociencias.

la función pulmonar (Lee & Hancox, 2011). El examen funcional respiratorio constituye una importante aplicación práctica de la fisiología respiratoria, contribuye al diagnóstico y al manejo de los pacientes con enfermedades pulmonares o cardíacas, a su vez, permiten seguir el proceso de un paciente con enfermedad pulmonar crónica y valorar los resultados del tratamiento (West, 2005).

Una de las funciones del sistema respiratorio se relaciona con la ventilación, definida como la movilización de gas –aire en este caso- entre dos compartimientos: la atmósfera y el alvéolo. La ventilación tipifica un fenómeno: el ciclo ventilatorio, conformado por dos componentes: la inspiración y la espiración; fases que si bien son constituyentes del mismo evento (el ciclo ventilatorio), difieren en sus mecanismos de producción, en su tiempo de duración y en su función. (Cristancho, 2008). Un método sencillo para estudiar la ventilación pulmonar es registrar el movimiento del volumen de aire que entra y sale de los pulmones, denominado *Espirometría*. Un espirograma indica los cambios de volumen pulmonar en diferentes condiciones de respiración (Guyton & Hall, 2006). El volumen pulmonar y sus subdivisiones varían de acuerdo con la superficie corporal, la edad y el sexo de la persona (Cingolani & Houssay, 2000). Para facilitar la descripción de los acontecimientos de la ventilación pulmonar, el aire de los pulmones se ha subdividido en cuatro volúmenes y cuatro capacidades (Guyton & Hall, 2006). En la figura 6-1, se presenta los volúmenes y capacidades pulmonares en un espirograma.

Figura 6-1. Volúmenes pulmonares y mediciones de la capacidad.



Arriba a la izquierda: una representación del espacio pulmonar dividido en volúmenes pulmonares. El espacio muerto se refiere a las áreas en las cuales no hay intercambio gaseoso; todos los demás espacios se definen en el cuadro anexo. Arriba a la derecha: se muestran los registros del espirómetro con indicación de los volúmenes y las capacidades pulmonares. (Tomada de (Barret, Barman, Boitano, & Brooks, 2012)

La cantidad de aire que ingresa a los pulmones con cada inspiración (o la cantidad que sale con cada espiración) se llama *volumen de ventilación pulmonar o volumen corriente* (VT). En un esfuerzo inspiratorio máximo, el aire inspirado adicional al volumen de ventilación pulmonar corresponde al *volumen de reserva inspiratoria*. El volumen expulsado en un esfuerzo espiratorio activo después de la espiración pasiva es el *volumen de reserva espiratoria*, y el aire que queda en los pulmones luego del esfuerzo espiratorio máximo es el *volumen residual*. El espacio en la zona de conducción de las vías respiratorias ocupado por gas que no se intercambia con la sangre en los vasos pulmonares es el *espacio muerto respiratorio*. (Barret, Barman, Boitano, & Brooks, Ganong Fisiología Medica, 2012) Cuando se suman los cuatro volúmenes pulmonares, se obtiene el volumen máximo al que se pueden expandir los pulmones. (Guyton & Hall, 2006)

Las capacidades pulmonares son la suma de dos o más volúmenes pulmonares (Cingolani & Houssay, 2000), entre estas se encuentran, la *capacidad vital forzada* (FVC), la mayor cantidad de aire que puede expulsarse después de un esfuerzo inspiratorio máximo, a menudo se mide en clínica como un índice de la función pulmonar. Aporta información útil acerca de la fuerza de los músculos respiratorios y otros aspectos de la función pulmonar. (Barret, Barman, Boitano, & Brooks, 2012). La fracción de la capacidad vital espirada durante el primer segundo de una espiración forzada se conoce como FEV_1 (antes llamada capacidad vital cronometrada). El cociente entre FEV_1 y la capacidad vital forzada (FEV_1/FVC) es una herramienta útil para el diagnóstico de la enfermedad de vías respiratorias. La cantidad de aire inspirado por minuto (*ventilación pulmonar, volumen respiratorio por minuto*) normal es de 6 L (500 ml por respiración por 12 respiraciones por minuto). La *ventilación voluntaria máxima* (MVV) corresponde al volumen más grande de gas que puede desplazarse dentro y fuera de los pulmones en un minuto mediante un esfuerzo voluntario. La ventilación voluntaria máxima normal es de 125 a 170 L/min. (Barret, Barman, Boitano, & Brooks, 2012)

Para el diagnóstico óptimo de la función pulmonar por medio de la espirometría, es importante antes de realizarla indagar sobre la historia médica previa (personal y familiar), síntomas respiratorios y factores de riesgo, es decir, que los individuos que se vayan a someter a la prueba no presenten criterios de enfermedad o posible enfermedad pulmonar, lo cual se puede rastrear por medio de un cuestionario. Rodríguez, Rojas, Guevara, Dennis, & Maldonado, (2002) proponen unos criterios de selección de la muestra poblacional para la exclusión de individuos no aptos en la realización de la espirometría (Anexo1). En cuanto a los índices básicos que se utilizan en el diagnóstico y categorización de la severidad de la alteración

pulmonar encontramos: la capacidad vital (CV), capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), la relación VEF1/FCV, y los flujos espiratorios forzados (FEF) (Rodríguez, Rojas, Guevara, Dennis, & Maldonado, 2002).

Para la correcta interpretación de estos índices espirométricos, es necesario contrastar los valores obtenidos en la práctica clínica con valores de referencia, que permitan discriminar con adecuada confiabilidad entre enfermedad y normalidad. Los factores conocidos más importantes que determinan la variación de estos parámetros entre individuos normales son la edad, la talla, el sexo y la raza. Estos factores han sido identificados en varios estudios mediante técnicas de modelamiento multivariado, permitiendo la generación de ecuaciones de regresión para la predicción de cada parámetro. (Rodríguez, Rojas, Guevara, Dennis, & Maldonado, 2002)

La mayoría de las ecuaciones de regresión que han sido derivadas para poblaciones de raza blanca usando la medición de la talla como una medida de tamaño, usualmente sobreestiman los valores normales en otras poblaciones. Existe evidencia sobre las diferencias en estos parámetros al estudiar poblaciones de diferentes razas. En Colombia se encuentra un gran mestizaje, razón por la cual las escalas de valores de referencia para parámetros de la función pulmonar, aplicables a blancos caucásicos o personas de raza negra, podrían no ser válidas al predecir objetivamente dichos parámetros. (Rodríguez, Rojas, Guevara, Dennis, & Maldonado, 2002). La mayoría de los laboratorios de fisiología pulmonar del país continuaban utilizando para la interpretación de la espirometría y de la curva de flujo volumen de la población adulta, los valores de referencia calculados por (Crapo, Morris, & Gardner, 1981) y (Knudson, Slatin, Lebowitz, & Burrows, 1976) para poblaciones de Norte América. Estos modelos fueron recomendados inicialmente por la *American Thoracic Society* (Brusasco, Crapo, & Viegi, 2005) para obtener valores de referencia; sin embargo, varios estudios han demostrado que carecen de aplicabilidad en algunas poblaciones en las que se han evaluado metódicamente.

Actualmente, se cuenta con nuevos modelos generados en poblaciones con características étnicas comparables a la colombiana, como son los calculados por Hankinson para poblaciones mexicano-americanas (Hankinson, J, Odencrantz, & Fedan, 1999) y por Pérez-Padilla para la población mexicana (Pérez, Regalado, & Vázquez, 2001). Además, los investigadores colombianos (Rodríguez, Rojas, Guevara, Dennis, & Maldonado, 2002) generaron recientemente los primeros valores de referencia para la interpretación de la espirometría, basados en una muestra de la población colombiana residente en la región del Valle del Cauca. (Rojas & Dennis, 2010).

En un estudio realizado en la Pontifica Universidad Javeriana por (Rojas & Dennis, 2010), se evaluó la función pulmonar por medio de la medición de la curva flujo volumen en 534 sujetos de ambos sexos, estimando las diferencias entre los valores predichos y los observados, empleando los cuatro modelos de predicción generados en poblaciones con características étnicas similares a la población colombiana, determinando que los modelos propuestos por Hankinson son los “más adecuados para ser usados en la interpretación de las pruebas de función pulmonar en la población adulta de Bogotá”, principalmente, porque al aplicarlos para la interpretación de la espirometría en forma convencional, se obtiene un bajo porcentaje de sujetos mal clasificados, especialmente en los parámetros de CFV, VEF1 y VEF1/CVF (Rojas & Dennis, 2010).

Metodología

Para la determinación de los efectos fisiológicos de *Cannabis sativa* en la función pulmonar, se contó con la asesoría del Doctor Daniel Alfonso Botero Rosas de la especialización en Bioingeniería de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Se realizaron 99 registros espirométricos, 62 a estudiantes no consumidores y 37 a estudiantes consumidores, correspondientes a los 80 participantes de las demás pruebas y procedimientos, y 19 controles adicionales provenientes de la población inicial de 400. De cada sujeto se solicitó información referida a estatura, peso, edad y hábitos deportivos. Adicionalmente a los estudiantes no consumidores se les realizó un cuestionario (Anexo 1) fundamentado en los parámetros establecidos por la American Thoracic Society (Brusasco, Crapo, & Viegi, 2005), para excluir aquellos que presentaran alguna afección pulmonar, previamente diagnosticada por un médico especialista, tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC), neumonía, tuberculosis, cáncer de pulmón, bronquitis, enfisema, edema pulmonar, hipertensión pulmonar o gripe reciente. A los usuarios de *Cannabis* se les solicitó que durante el período de participación en el estudio no emplearan más de tres psicoactivos (cannabis, tabaco y alcohol), pero se tuvo en cuenta para el análisis por factores aquellos que consumieran de manera conjunta *Cannabis* y tabaco. Las características de la población se presentan en la Tabla 6-1. Se sugería para el registro de los consumidores durante el efecto, que los hombres presentaran consumo de 1,0 a 1,5 gramos y mujeres de 0,5 a 1,0 gramo de *Cannabis sativa* tipo corinto, y realizaran el registro 10 min después de finalizado el consumo.

Tabla 6-1. Características de la población Espirometría

	No Consumidores (N=62)	Consumidores (N=37)		
Género				
Hombres N (%)	30 (48%)	20 (54%)		
Mujeres N (%)	32 (52%)	17 (46%)		
Edad (años)				
Hombres (\bar{X}) \pm SD	22,1 \pm 6,28	24,1 \pm 3,04		
Mujeres (\bar{X}) \pm SD	21, 4 \pm 1,43	21,5 \pm 2,83		
Estatura (cm)				
Hombres (\bar{X}) \pm SD	171,4 \pm 7,01	175 \pm 5,72		
Mujeres (\bar{X}) \pm SD	159,6 \pm 5,80	159 \pm 5,39		
Característica hábitos y consumo				
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Actividad Física				
No Deportista N (%)	20 (66,7%)	26 (82%)	13 (65%)	10 (59%)
Deportista E. Semanal N (%)	10 (33,3%)	5 (16%)	4 (20%)	6 (35%)
Deportista E. Diario N (%)	-	1 (2%)	3 (15%)	1 (6%)
Tabaco				
No fumadores N (%)	-	-	-	-
Cannabis N (%)	-	-	11 (55%)	12 (71%)
Cannabis + Tabaco N (%)	-	-	9 (45%)	5 (29%)
Años de Consumo				
Bajo (1-5 Años) N (%)	-	-	8 (40%)	11 (65%)
Medio (6-10 Años) N (%)	-	-	5 (25%)	4 (24%)
Alto (11-15 Años) N (%)	-	-	7 (35%)	2 (12%)
Frecuencia de Consumo				
Diario N (%)	-	-	12 (60%)	4 (24%)
Semanal N (%)	-	-	7 (35%)	9 (53%)
Mensual N (%)	-	-	1 (5%)	4 (24%)

La tabla presenta las características de la población seleccionada para el registro y análisis de Espirometría, indicando número de individuos por grupo poblacional, el porcentaje (%) que representan, diferenciando por género. Se indica la media (\bar{X}) y desviación estándar (SD) de la edad. Adicionalmente, se mencionan el número de personas y porcentaje, para actividad física (no deportista, deportista entrenamiento semanal, deportista entrenamiento diario), consumo de tabaco (no fumadores, fumadores de *Cannabis*, fumadores de *Cannabis* y *Tabaco*) las características y hábitos de consumo en años (bajo, medio, alto) y en frecuencia (diario, semanal, mensual), separando en hombres y mujeres

Los registros se realizaron en las instalaciones de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas, sede Macarena B, laboratorio de Neurociencias, efectuando la medición de parámetros espirométricos: capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), relación VEF1/CVF, respiraciones por minuto y capacidad vital (CV); empleando el polígrafo digital “Power Lab 15T” integrado con el software Lab Chart 7 Pro, un neumotacógrafo MLT1000L tipo Lilly y el pod de espirometría ML311 distribuido por ADInstruments. Antes de la toma de los registros se calibró el equipo durante 15 minutos y se explicó a cada uno de los estudiantes sobre el protocolo a seguir, el cual consistía en conectar al individuo a la boquilla del espirómetro, ocluir la nariz mediante una pinza nasal, realizar respiración corriente durante 1 minuto, luego se procedía a efectuar una inhalación y exhalación rápida, después de tomada una pausa de 4 a 5 segundos se repetía la maniobra anteriormente mencionada, tres veces; finalmente se desconectaba al sujeto de la boquilla y se retiraba la pinza nasal.

Para la selección de los registros a incluir en el análisis de los individuos no consumidores, se definieron dos pasos básicos: el primer paso consistió en analizar los parámetros de la espirometría observados en la población, basados en los datos de la mejor CVF y el mejor VEF1 de las tres curvas es decir, mejor maniobra inspiración-espiración forzada realizada. Para cada parámetro de la espirometría (CVF, VEF1, VEF1/CVF) se generaron los valores de espirometría predichos por Hankinson, para mexicano-americanos en 1999. Las ecuaciones utilizadas en cada caso se presentan en la (Tabla 6-2.) permitiendo el análisis de residuales, es decir, las diferencias encontradas entre los valores observados en la población y los valores predichos para cada parámetro.

El segundo paso permitió excluir de las espirometrías seleccionadas inicialmente, todas aquellas que no cumplieron con el estándar de buena calidad recomendado por la “American Thoracic Society”. Es decir todas aquellas donde el valor observado con respecto al valor predicho de CVF, VEF1 y la relación VEF1/CVF fueran menores al 80%. De acuerdo con los criterios de selección para sujetos controles, se obtuvo inicialmente una muestra de 84 espirometrías, de las cuales fueron excluidas 44, resultando una muestra definitiva de 40 curvas de flujo volumen de estudiantes no consumidores, para ser contrastadas con los registros de los estudiantes consumidores.

Tabla 6-2. Ecuaciones de Predicción Propuestas por Hankinson, et all, 1999
Utilizadas en el Análisis de Estudiantes no Consumidores

Hombres									
Parámetro	Hombres Intersección	Valor Edad	Edad	Valor Edad ²	Edad ²	Valor Talla ²	Talla	Talla ²	Valor de referencia
CVF	0,2376	-0,00891		-0,000182		0,000178			5,23
VEF ₁	0,6306	-0,02928				0,000151			4,45
VEF ₁ /CVF	90,024	-0,2186							85,21
Mujeres									
Parámetro	Hombres Intersección	Valor Edad	Edad	Valor Edad ²	Edad ²	Valor Talla ²	Talla	Talla ²	Valor de referencia
CVF	0,121	0,00307		-0,000237		0,0001425			3,75
VEF ₁	0,4529	-0,01178		-0,000113		0,0001215			3,25
VEF ₁ /CVF	92,36	-0,2248							86,9648

CVF: capacidad vital forzada; VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VEF₁/CVF: proporción del volumen espiratorio forzado en un segundo en relación con la capacidad vital forzada. Ecuación Para análisis de la Función Pulmonar=Intersección + (Valor Edad* Edad) + (Valor Edad² * Edad²) + (valor talla²* Talla²).

Los datos se procesaron con el programa informático Statgraphics centurió XVI versión 16.1.18. Se aplicó la prueba de normalidad Kolmogórov-Smirnov encontrando que los datos eran normales con $p > 0.05$, permitiendo el análisis como estadística paramétrica. Se compararon las puntuaciones medias de dos grupos poblacionales: 1. *estudiantes consumidores contrastado con consumidores sin consumo*, 2. *estudiantes consumidores durante el efecto de Cannabis sativa y sin consumo mayor a 24 horas*; empleando la prueba t-Student para muestras independientes y pareadas respectivamente. Adicionalmente se realizó ANOVA de un factor para años, frecuencia de consumo, actividad física y consumo de tabaco; si el modelo ANOVA era significativo, se realizaban comparaciones múltiples post hoc con el test de Bonferroni. Se aceptó como grado de significancia estadística un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Para el correcto estudio de la afección pulmonar tras el consumo de *Cannabis sativa* se realizó el análisis de residuales del valor observado y predicho en los estudiantes no consumidores (Tabla 6-3.) por medio de las ecuaciones planteadas por Hankinson (1999) para los parámetros CVF, VEF₁ y la relación VEF₁/CVF; esto con el fin de asegurar que los estudiantes control no tuvieran afección pulmonar. En cuanto a los estudiantes consumidores no se realizó este análisis debido a que ellos podían presentar afección pulmonar asociada al consumo de *Cannabis sativa*.

Tabla 6-3. Porcentaje del valor observado con respecto al valor predicho en no consumidores usando los modelos propuestos por Hankinson para Mexicano-Americanos

	Hombres (N=20)				Mujeres (N=20)			
	(\bar{X})	Min	Max	EPP %	(\bar{X})	Min	Max	EPP %
CVF	80,35	80,92	88,67	19,65	80,05	71,39	96,27	19,95
VEF1	83,7	80,23	95,71	16,3	81,83	65,01	104,36	18,17
Relación VEF1/ CVF (%)	110,56	97,53	117,06	-10,56	102,9	72,82	114,69	-2,9

Los resultados presentan la media (\bar{X}), valor mínimo y máximo del error promedio porcentual (EPP%), para hombres y mujeres de la población control, en las variables capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la relación en porcentaje de VEF1/CVF.

En el análisis de la afección pulmonar mediante la prueba t-student para muestras independientes, de estudiantes NC con respecto a CSC, se encontraron diferencias significativas para las variables VEF1 tanto en hombres como en mujeres y la relación VEF1/CVF sólo en hombres con un $p < 0,05$. Los resultados se presentan en la Tabla 6-4 y 6-5.

Tabla 6-4. Resultados Puntuaciones Medias en Hombres y Mujeres no Consumidores y Consumidores

	NC (20) (\bar{X}) \pm SD	SC (20) (\bar{X}) \pm SD	CC (20) (\bar{X}) \pm SD	NC (20) (\bar{X}) \pm SD	SC (17) (\bar{X}) \pm SD	CC (17) (\bar{X}) \pm SD
	Hombres			Mujeres		
CVF (L)	3,978 \pm 0,373	3,684 \pm 0,592	3,518 \pm 0,671	2,939 \pm 0,400	2,736 \pm 0,464	2,751 \pm 0,600
VEF1 (L)	3,731 \pm 0,349	3,227 \pm 0,468	3,110 \pm 0,744	2,626 \pm 0,273	2,191 \pm 0,487	2,275 \pm 0,470
Relación VEF1/ CVF (%)	94,195 \pm 5,254	88,400 \pm 8,715	87,700 \pm 8,962	90,313 \pm 9,598	81,650 \pm 18,834	84,569 \pm 16,753
RPM	15,600 \pm 2,037	16,300 \pm 2,319	21,550 \pm 4,605	15,350 \pm 2,033	14,471 \pm 3,184	19,00 \pm 4,886
CV	3,089 \pm 0,593	4,040 \pm 0,692	3,897 \pm 0,767	3,345 \pm 0,590	3,192 \pm 0,597	3,096 \pm 0,738

Los resultados presentan la media (\bar{X}) y desviación estándar (SD) de las poblaciones estudiadas (no consumidor, consumidor sin y con consumo) para muestras emparejadas de cada una de las variables estudiadas: capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), relación VEF1/CVF, respiraciones por minuto y capacidad vital (CV), diferenciando entre hombres y mujeres. Los valores de significancia $p < 0.05$ se señalan con un *.

Tabla 6-5. Resultados de significancia para las pruebas T-student. en Hombres y Mujeres no Consumidores y Consumidores

Variables	Hombres		Mujeres	
	NC vs SC	SC vs CC	NC vs SC	SC vs CC
CVF (L)	0,69	0,016*	0,164	0,853
VEF1 (L)	<0,001*	0,069	0,003*	0,275
VEF1/CVF (%)	0,016*	0,761	0,100	0,344
RPM	0,317	<0,001*	0,335	<0,001*
CV	0,811	0,021*	0,443	0,582

Se presentan los datos de significancia de las comparaciones realizadas en la prueba *t-student*, entre no consumidores (NC) y consumidores sin consumo (CSC), y entre CSC y consumidores con consumo (CCC) para cada uno de las variables estudiadas: no consumidor, consumidor sin y con consumo) para muestras emparejadas de cada una de las variables estudiadas: capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), relación VEF1/CVF, respiraciones por minuto y capacidad vital (CV) tanto para hombres como para mujeres.

Los valores que presentan significancia estadística con un $p < 0,05$ se señalan con un *.

En el análisis de varianza ANOVA por factores, se encontraron diferencias significativas para los factores: años, frecuencia de consumo, actividad física y consumo de tabaco, encontrándose diferencias tanto en hombres como mujeres (Tabla 6-6.). Para el factor años de consumo en las variables CVF (Gráfico 6-1.A), VEF1 (Gráfico 6-1.B) y relación VEF1/CVF (Gráfico 6-2.); frecuencia de consumo en VEF1 para hombres y mujeres (Gráfico 6-4.); en cuanto a la actividad física en las variables CVF, VEF1, relación VEF1/CVF y CV en hombres (Gráfico 6-5. A, B,C) y mujeres (los gráficos no se presentan al no haber no consumidoras de entrenamiento deportivo diario, invalidando las comparaciones entre las poblaciones); finalmente, para el consumo de tabaco en las variables CVF (Gráfico 6-6.), VEF1 (Gráfico 6-7.) y relación VEF1/CVF (Gráfico 6-8.) para hombres y mujeres.

Tabla 6-6. ANOVA por factores entre *Controles* y *Consumidores sin consumo*

	Años de Consumo valor- p	Frecuencia de Consumo valor- p	Actividad Física valor- p	Consumo Tabaco valor- p
CVF (L)				
Hombres	0,40	0,11	0,03*	0,35
Mujeres	0,40	0,37	0,19	0,30
VEF1 (L)				
Hombres	< 0,01*	< 0,01*	0,01*	0,02*
Mujeres	0,05*	0,02*	< 0,01*	< 0,01*

	Años de Consumo valor- p	Frecuencia de Consumo valor- p	Actividad Física valor-p	Consumo Tabaco valor- p
VEF1/CVF (%)				
Hombres	0,11	0,53	0,04*	< 0,01*
Mujeres	0,34	0,26	< 0,01*	< 0,01*
Respiraciones por minuto				
Hombres	0,76	0,58	0,64	0,13
Mujeres	0,37	0,53	0,52	0,60
Capacidad vital (L)				
Hombres	0,51	0,63	0,32	0,88
Mujeres	0,93	0,46	0,30	0,66

Los resultados presentan las significancias del análisis de varianza ANOVA para los factores: años y frecuencia de consumo, actividad física y consumo de tabaco para las variables estudiadas: capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), relación VEF1/CVF, respiraciones por minuto y capacidad vital (CV), diferenciando entre hombres y mujeres. Los valores de significancia $p < 0.05$ se señalan con un *.

Posteriormente, para los factores que arrojaron significancia se realizaron comparaciones múltiples post hoc con el test de Bonferroni encontrando diferencias significativas con un $p < 0,05$, para el factor años de consumo se presentaron diferencias en hombres para la variable CVF entre NC ($3,97 \pm 0,372$) y C de 1-5 años ($3,39 \pm 0,484$), a su vez VEF1 presentó diferencias para NC ($3,73 \pm 0,349$) frente a los C de 1-5 años ($3,07 \pm 0,463$) y en NC ($3,73 \pm 0,349$) con respecto a C de 6-10 años ($3,07 \pm 0,304$). En la relación VEF1/CVF hubo significancia en NC ($94,1 \pm 5,25$) con respecto a C de 1-5 años ($82,06 \pm 6,66$). En cuanto a mujeres, para la misma variable, se encontraron diferencias para VEF1 en NC ($2,62 \pm 0,27$) con respecto a C 11-15 años ($1,78 \pm 0,429$), del mismo modo, en la relación VEF1/CVF para NC ($90,31 \pm 9,59$) frente a C de 11 a 15 años ($60,82 \pm 19,78$).

Para el factor frecuencia de consumo, en hombres se presentó diferencias significativas para las variables VEF1 entre NC ($3,73 \pm 0,349$) y consumidores diarios (CD) ($3,32 \pm 0,445$); así mismo para NC ($3,73 \pm 0,399$) frente a consumidores semanales (CS) ($3,08 \pm 0,495$). En cuanto a mujeres, se presentaron diferencias para VEF1 entre NC ($2,62 \pm 0,27$) con respecto a CD ($1,89 \pm 0,429$).

El factor actividad física arrojó múltiples diferencias significativas, para hombres en las variables CVF entre CED ($4,29 \pm 0,130$) y CND ($3,43 \pm 0,449$); además, en CND ($3,43 \pm 0,449$) con respecto a NCND ($3,84 \pm 0,383$). Por otro lado, en la

variable VEF1 existe diferencia en *CND* ($3,10 \pm 0,405$) con respecto a los *NCND* ($3,71 \pm 0,347$) y para *CND* ($3,10 \pm 0,405$) frente a *NCES* ($3,75 \pm 0,375$). Así mismo, en la relación VEF1/CVF para los *NCES* ($97,86 \pm 2,04$) con respecto a *CDES* ($81,92 \pm 10,71$). En cuanto a las mujeres, se presentaron diferencias significativas en la variable VEF1 para *CDES* ($2,56 \pm 0,383$) frente a *CND* ($1,93 \pm 0,37$) y para *CND* ($1,93 \pm 0,37$) con respecto a *NCND* ($2,62 \pm 0,28$). Por último, en la relación VEF1/CVF, entre las *CDES* ($92,00 \pm 8,09$) y *CND* ($74,4 \pm 21,09$); así mismo para las *CND* ($74,4 \pm 21,09$) frente a *NCND* ($93,03 \pm 5,99$).

Por último, para el factor consumo de tabaco, en hombres se presentan diferencias significativas en la variable CVF entre *NC* ($3,97 \pm 0,372$) y *CCST* ($3,46 \pm 0,587$); en VEF1 para los *NC* ($3,73 \pm 0,349$) y los *CCST* ($3,20 \pm 0,569$); además, los *NC* ($3,73 \pm 0,349$) frente a *CCS* ($3,24 \pm 0,406$). Así mismo, se presentan diferencias en la relación VEF1/CVF entre *NC* ($94,19 \pm 5,25$) y *CCS* ($84,24 \pm 8,66$) y, a su vez *CCS* ($93,97 \pm 5,81$) frente a *CCST* ($84,24 \pm 8,66$). Con respecto a las mujeres, para el mismo factor se presentaron diferencias significativas en la variable VEF1 entre *NC* ($2,62 \pm 0,27$) y *CCST* ($1,84 \pm 0,466$); y en *CCS* ($2,33 \pm 0,93$) frente a *CCST* ($1,84 \pm 0,466$). Finalmente, en la relación VEF1/CVF entre *NC* ($90,3 \pm 9,59$) y *CCST* ($61,02 \pm 20,7$); así mismo, para *CCST* ($61,02 \pm 20,7$) frente a *CCS* ($90,21 \pm 9,31$).

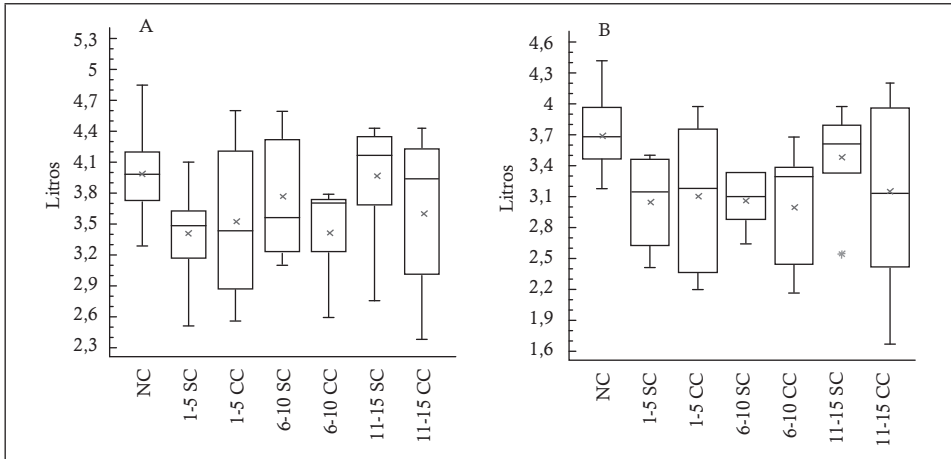
El segundo grupo poblacional de estudiantes *CCC* y *CSC*, al realizar la prueba t-student para muestras emparejadas, se encontraron diferencias significativas con un $p < 0,05$, para la variable respiraciones por minuto, tanto para hombres como para mujeres (Tabla 6-4,6-5.). En cuanto al análisis de ANOVA por factores (Tabla 6-6.) en los estudiantes consumidores se encontraron diferencias significativas, para el factor de años de consumo en la variable respiraciones por minuto (Gráfico 6-3.) para hombres con un $p < 0,05$, que al analizarlas por comparaciones múltiples con el test de Bonferroni, se presentó significancia entre los grupos *C de 1-5 años* ($23,8 \pm 4,48$) con respecto a los *C de 10-15 años* ($18,8 \pm 3,43$). Por otro lado las mujeres consumidoras presentaron significancia en el factor consumo tabaco para la variable de la relación VEF1/CVF (Gráfico 6-8.) con un $p < 0,05$, en el grupo de mujeres *CCS* ($91,1 \pm 7,37$) con respecto *CCST* ($68,6 \pm 22,91$).

Análisis por factores en la Función Pulmonar

A continuación se presentan gráficamente los resultados de análisis por los factores: años y frecuencia de consumo, actividad física y consumo de tabaco, entre los grupos evaluados.

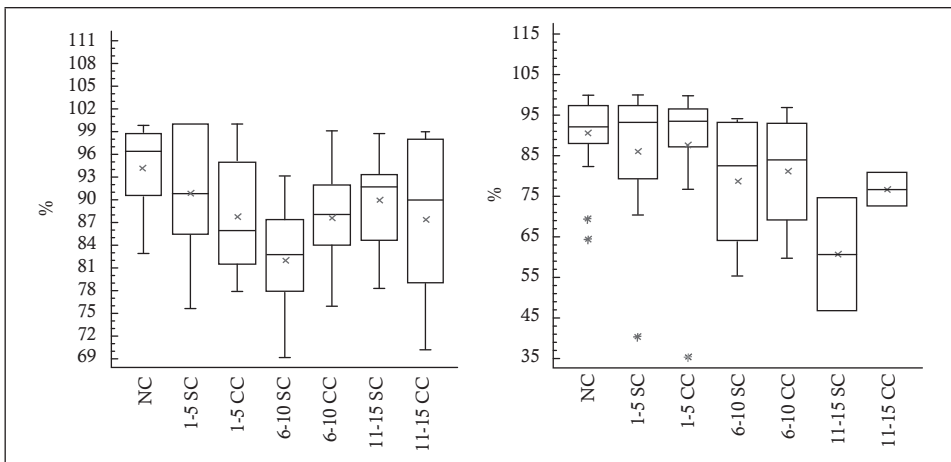
Años de consumo

Gráfico 6-1. Comparación de CVF (A) y VEF1 (B) para el factor años de consumo en hombres.



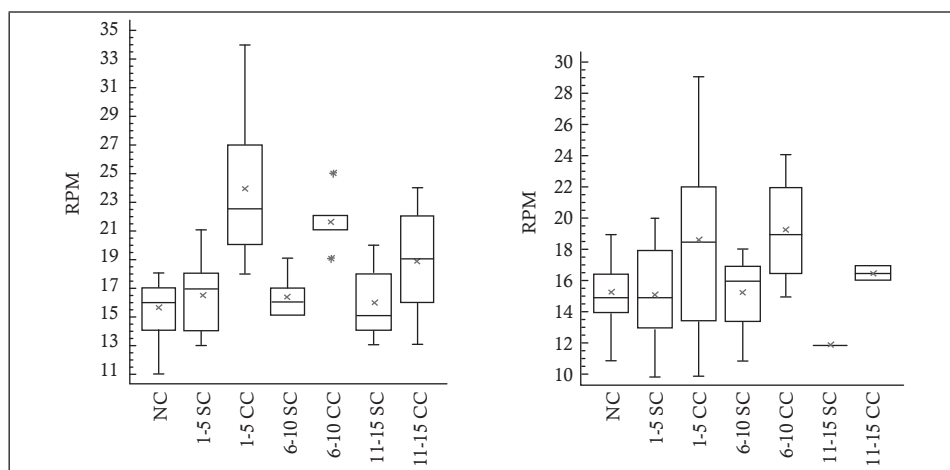
El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, entre cada uno de los grupos: no consumidores (NC), consumidores de 1-5 años, 6-10 años, 11-15. Sin consumo (SC) y con consumo (CC).

Gráfico 6-2. Comparación de VFE1/ CVF para el factor años de consumo en hombres (izquierda), mujeres (derecha).



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, entre cada uno de los grupos: no consumidores (NC), consumidores de 1-5 años, 6-10 años y 11-15 años.

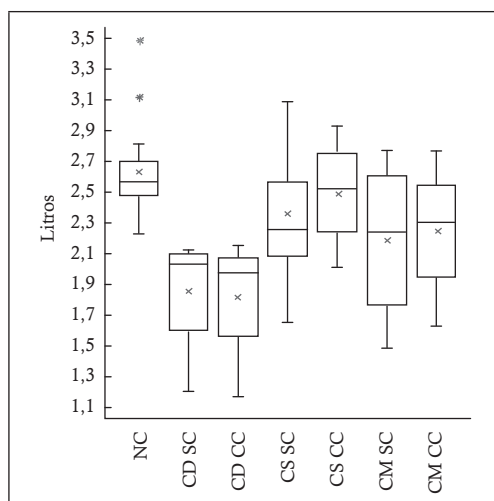
Gráfico 6-3. Comparación de respiraciones por minuto para el factor años de consumo en mujeres (Derecha) y hombres (Izquierda).



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, entre cada uno de los grupos: no consumidor (NC) 1-5 años, 6-10 años y 11-15 años

Frecuencia de Consumo

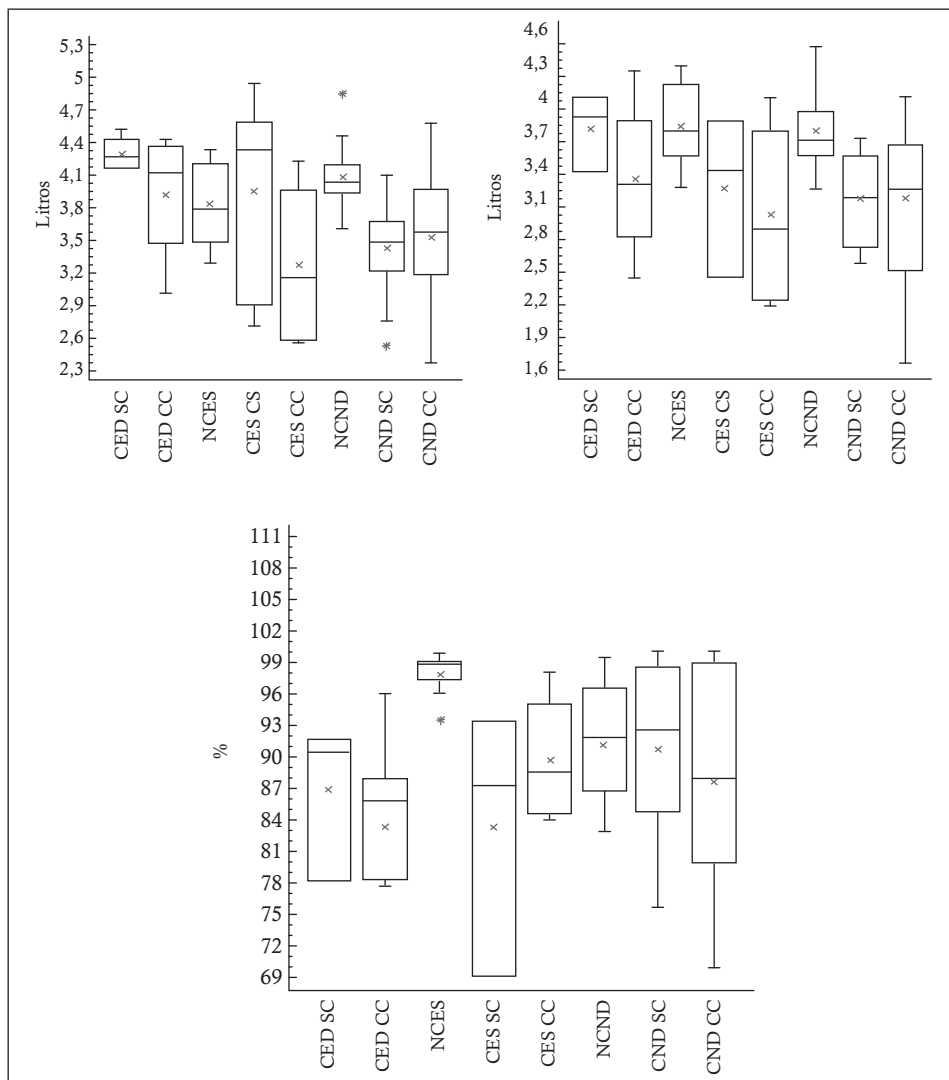
Gráfico 6-4. Comparación de VEF1 para el factor frecuencia de consumo en mujeres.



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, entre cada uno de los grupos: No consumidor (NC) Consumidor Diario (CD), Semanal (CS), Quincenal- Mensual (CM), sin consumo (SC) y Con consumo (CC).

Actividad física

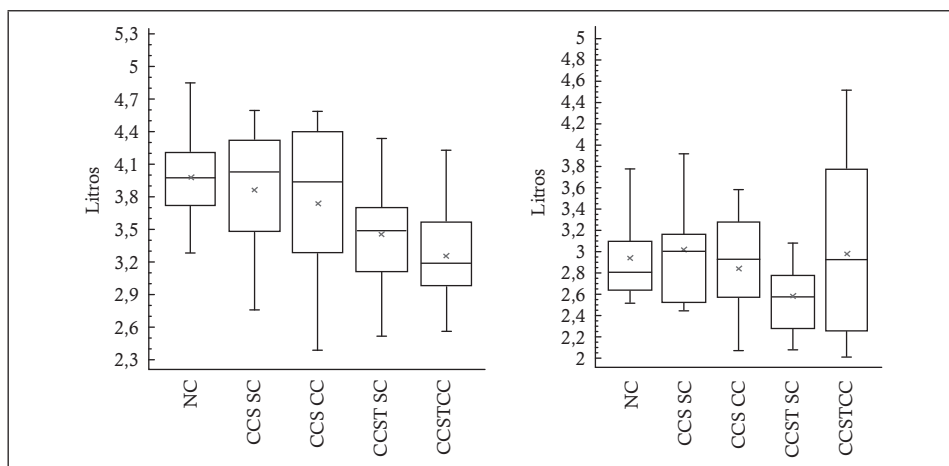
Gráfico 6-5. Comparación del Factor actividad física en hombres.



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, entre cada uno de los grupos: no consumidor de entrenamiento deportivo semanal (NCES), consumidores de entrenamiento deportivo diario (CED), no consumidor entrenamiento deportivo semanal (NCES), consumidor entrenamiento deportivo semana (CES), no consumidor no deportista (NCND), y consumidor no deportista (CND). Sin consumo (SC) y con consumo (CC), diferenciando entre A.CVF B. VEF1 y C. VEF1 /CVF.

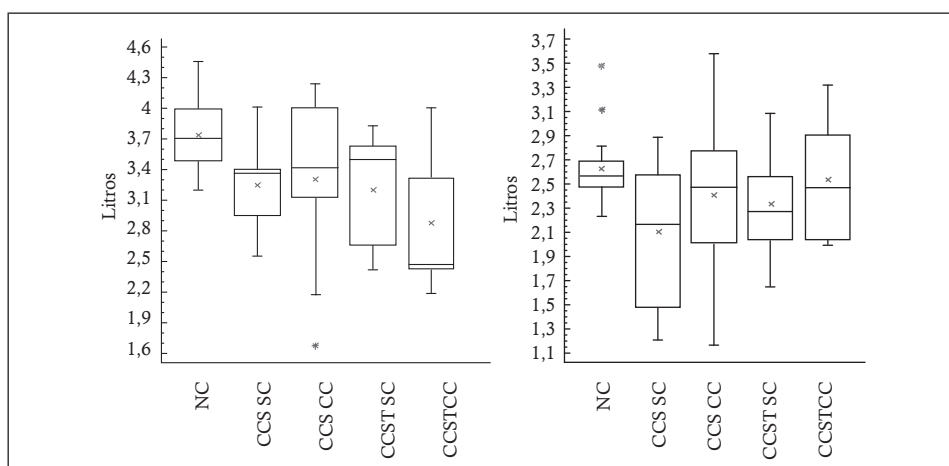
Tabaco

Gráfico 6-6. Comparación de CVF para el factor consumo tabaco en hombres (izquierda), mujeres (derecha).



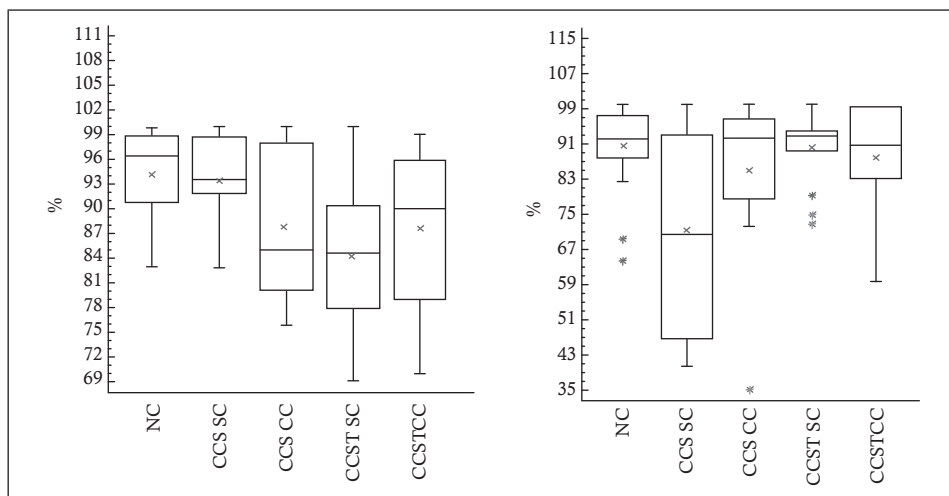
El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, entre cada uno de los grupos: no Consumidores (NC), fumadores *Cannabis sativa* (CCS), fumadores tabaco y *Cannabis sativa* (CCST), sin consumo (SC) y con consumo (CC)

Gráfico 6-7. Comparación de VEF1 para el factor consumo tabaco en hombres (izquierda), mujeres (derecha).



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, entre cada uno de los grupos: no Consumidores (NC), fumadores *Cannabis sativa* (CCS), fumadores tabaco y *Cannabis sativa* (CCST), sin consumo (SC) y con consumo (CC)

Gráfico 6-8. Comparación de VEF1/ CVF para el factor consumo tabaco en hombres (izquierda), mujeres (derecha).



El gráfico ilustra la mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, entre cada uno de los grupos: no Consumidores (NC), fumadores *Cannabis sativa* (CCS), fumadores tabaco y *Cannabis sativa* (CCST), sin consumo (SC) y con consumo (CC)

Discusión y análisis de resultados

Las dificultades en la obtención de información precisa sobre el consumo de *Cannabis sativa*, sumado al problema de la cuantificación del consumo y la dificultad de separar los efectos del *Cannabis* de las de tabaco, han permitido que los efectos respiratorios del consumo de *Cannabis sativa* no hayan sido definidos claramente. La probabilidad de que el consumo de *Cannabis* afecta el sistema respiratorio por lo general se ha asociado a los efectos bien documentados del tabaco (Lee & Hancox, 2011). Es por esto, que el presente estudio evaluó el impacto de fumar *Cannabis sativa* en la función pulmonar por medio de la medición del volumen y flujo de aire que entra y sale de los pulmones durante el proceso ventilatorio, estableciendo una relación a nivel fisiológico de los efectos del consumo, contemplando agentes de variación de la afectación de la función pulmonar, como: tiempo y frecuencia de exposición a la sustancia, consumo conjunto con tabaco y la práctica deportiva.

Frecuencia respiratoria

Se ha documentado, que entre los efectos del consumo de *Cannabis sativa* está el aumento de la frecuencia cardíaca y en consecuencia la frecuencia respiratoria

(Sattout & Nicol, 2009), lo cual se evidenció en los consumidores evaluados en esta investigación, observándose un aumento entre 7 a 10 respiraciones por minuto con respecto al valor de referencia (Tabla 6-4,6-5.); tras el consumo de *Cannabis* se presenta taquipnea en hombres y mujeres, que disminuye al aumentar el tiempo de exposición a la sustancia (Gráfico 6-3.), lo cual se relaciona con lo planteado por Tashkin, Simmons, Sherrill, & Coulson (1997) quienes expresan que *Cannabis* es un broncodilatador agudo, sin embargo, este efecto no se mantiene durante el uso continuo de 6-8 semanas. Pratap & Korniyenko (2012) argumentan que tras el consumo inhalado de *Cannabis sativa*, el Δ^9 -THC ingresa al plasma activando los receptores cannabinoides CB1, teniendo un efecto directo sobre la liberación de catecolaminas postganglionares, los centros reguladores cardiovasculares y el sistema periférico autónomo, activando el sistema nervioso simpático, generando un mecanismo de broncodilatación que es transitorio (dura aproximadamente 60 minutos) debido a la inhibición de la liberación de acetilcolina a partir de fibras nerviosas postganglionares eferentes que inervan al músculo liso de las vías respiratorias (Tashkin, 2005).

Volúmenes y capacidades pulmonares

Los volúmenes y capacidades pulmonares evaluados en consumidores, presentaron una reducción de la CVF en los hombres consumidores de menor duración de consumo (1-5 años) con respecto a los hombres no consumidores (Gráfico 6-1.A), lo cual difiere con el estudio realizado por Hancox, et al. (2010) en Nueva Zelanda, quienes argumentan que los consumidores de *Cannabis sativa* presentan valores mayores en CVF; del mismo modo, Aldington, et al (2007), empleando tomografía computarizada (TC) de alta resolución evidenciaron que el consumo de *Cannabis sativa* se asocia con hiperinflación, lo cual concuerda con los estudios de Tan, et al (2009) que demuestran que el *Cannabis* se relaciona con un aumento estadísticamente significativo de la CVF; finalmente en el estudio longitudinal de la función pulmonar de fumadores de más de veinte años, Pletcher, et al. (2012) hallaron un incremento considerable en la CVF de consumidores de baja frecuencia y poca duración (años) de consumo.

Para el VEF1 se encontró una reducción estadísticamente significativa, presentando valores superiores en hombres no consumidores con respecto a consumidores de menor duración de consumo (1-5 años) e intermedio (6-10 años) (Gráfico 6-1.B). Lo anterior se relaciona con los resultados obtenidos en el factor frecuencia de consumo, referido a la exposición frecuente a *Cannabis sativa*, presentándose una reducción significativa en los valores de VEF1 tanto en hombres como en mujeres

consumidores (Gráfico 6-4.); en el caso de los hombres, entre no consumidores y consumidores diarios (2-3 cigarrillos de *Cannabis sativa* por día, equivalentes a 730-1095 por año) y semanales (2-3 cigarrillos de *Cannabis sativa* por semana, 104-156 por año), estos últimos con volúmenes menores con respecto a los no consumidores; en cuanto a las mujeres, se presentaron diferencias para no consumidoras con respecto a consumidoras diarias (1-2 cigarrillos de *Cannabis sativa* por día, 365-730 por año), siendo el VEF1 mayor en no consumidoras. Estos resultados concuerdan con datos del estudio desarrollado por Sherril, et al. (1991 citado por Tashkin, Simmons, Sherrill, & Coulson 1997), en el que se estima que los hombres fumadores de cannabis de más de un año de consumo presentan una disminución significativa en VEF1; lo cual indica que fumar cannabis puede ser un factor de riesgo significativo para la obstrucción progresiva del flujo aéreo, así mismo, un estudio realizado en los Ángeles por Tashkin, Simmons, Sherrill, & Coulson (1997), mostró que en los fumadores de *Cannabis sativa* de más de ocho años de consumo, el valor de VEF1 no fue significativamente diferente a los no consumidores, no obstante, se encontró una disminución acelerada del VEF1 al comparar los hombres que consumían 5 cigarrillos por día con respecto a los que consumían 1 cigarrillo de *Cannabis sativa* diariamente. Por otro lado, Aldington, et al (2007) y Hancox, et al (2010) expresan que fumar *Cannabis sativa* no tiene ningún efecto asociado a VEF1. Sin embargo, Pletcher, et al (2012) argumentan que aunque no se encuentra una asociación negativa entre el consumo de *Cannabis sativa* y la función pulmonar, se observa un aumento en el valor de VEF1 en hombres consumidores con baja exposición a la sustancia (consumo máximo 7 cigarrillos de *Cannabis sativa* por año). Así mismo mencionan que, no existe una relación lineal, ya que a mayor consumo y frecuencia, se denota una estabilización o incluso un retroceso en esta asociación, especialmente de VEF1, lo cual concuerda con los resultados encontrados en la presente investigación, donde las mujeres consumidoras de mayor duración de consumo (años), presentaron una disminución estadísticamente significativa en los valores de VEF1 con respecto a las mujeres no consumidoras.

En cuanto a la relación VEF1/CVF se evidenció una disminución significativa para hombres, presentado valores inferiores en los consumidores de menor duración en años de consumo con respecto a no consumidores; por otro lado, en mujeres se encontró una disminución de la relación VEF1/CVF entre no consumidoras y consumidoras de mayor duración de consumo (años), siendo mayores los valores para no consumidoras. Lo cual concuerda con lo reportado por Aldington, et al. (2007); Taylor, Poulton, Moffiti, & Sears (2000) y Bloom, et al. (1991 citado por Tan, et al., 2009) quienes sustentan que el consumo de cannabis está asociado con

reducciones en la relación de VEF1/CVF. Sin embargo autores como Hancox, et al (2010), encontraron que hay poco o ningún efecto sobre la obstrucción del flujo del aire, medido por la relación VEF1/CVF; del mismo modo, en un artículo realizado por Tetrault & Mehra (2007), donde se revisaron sistemáticamente 34 estudios que evaluaron el impacto del consumo de *Cannabis* sobre la función pulmonar y las complicaciones respiratorias, se concluyó que los estudios no presentan una asociación consistente entre el consumo de *Cannabis* a largo plazo y la relación VEF1/CVF.

La disminución de los volúmenes y capacidades pulmonares (CVF, VEF1 y relación VEF1/CVF) evidenciados en esta investigación con la valoración de espirometrías de consumidores de *Cannabis sativa*, podría indicar una posible afectación estructural en las vías respiratorias que se vería reflejada en una deficiencia en el ingreso y salida del aire tanto en presencia como en ausencia del consumo, lo cual concuerda con investigaciones como las realizadas por Aldington, et al. (2007); (Moore, Augustson, Moser, & Budney (2004) y Taylor, Poulton, Moffiti, & Sears (2000) quienes reportan que aun cuando el $\Delta 9$ -THC provoca una moderada broncodilatación a corto plazo, fumar cannabis regularmente produce una serie de consecuencias pulmonares a largo plazo, presentándose síntomas como sibilancias, tos crónica, opresión en el pecho, producción de esputo, obstrucción de las vías aéreas superiores e hiperinflación, generados por efectos inflamatorios de las vías respiratorias (Lange, 2007). Así mismo, Tashkin (2005) y Moore, Augustson, Moser, & Budney (2004) reportan lesión generalizada de las vías respiratorias, alteraciones histopatológicas como reducciones en el número de células epiteliales ciliadas que recubren la tráquea y los bronquios o crecimiento irregular de las células epiteliales respiratorias, asociado con una amplia gama de trastornos pulmonares, tales como la bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y cáncer de pulmón.

Consumo *Cannabis* y tabaco

Por otra parte, teniendo en cuenta que la mayoría de los consumidores de *Cannabis sativa* fuman tabaco, el efecto de está, sobre el sistema respiratorio puede ser enmascarado por los efectos del tabaco (Lee & Hancox, 2011). Por lo anterior, esta investigación analizó de manera independiente aquellos consumidores de *Cannabis sativa* que también fumaban tabaco; encontrando que estos presentaban una disminución significativa de los valores de CVF, VEF1 y la relación VEF1/CVF con respecto a los consumidores de solo *Cannabis sativa*, tanto para hombres como mujeres, del mismo modo se evidencio que los valores de los no consumidores fueron significativamente superiores con respecto a los dos grupos anteriormente mencio-

nados (Gráficos 6-6. a 6-8.). Tan, et al. (2009) y Gates (2011) sustentan que existe un efecto aditivo o sinérgico significativo entre fumar *Cannabis sativa* y tabaco, sugiriendo que fumar *Cannabis sativa* (al menos en dosis relativamente bajas) puede actuar como un cebador, o sensibilizador, en las vías respiratorias para amplificar los efectos adversos del tabaco en la salud respiratoria; del mismo modo Pletcher, et al. (2012) observaron una relación dosis-respuesta lineal que muestra disminución del VEF1 y CVF con el aumento de la exposición al tabaco. En contradicción Hoffman, et al (1975 citado por Lee & Hancox, 2011) observaron entre individuos que fumaban *Cannabis sativa* y tabaco que el cannabis atenuaba el efecto del consumo de tabaco en las medidas de obstrucción del flujo aéreo, incluyendo VEF1 la relación VEF1/CVF y los valores de flujo espiratorio medio, aunque estos efectos fueron de significancia estadística marginal.

El humo de *Cannabis sativa* comparte algunos componentes igualmente presentes en el humo del tabaco, por ejemplo, monóxido de carbono, cianuro, acroleína, benceno, cloruros de vinilo, aldehídos, fenoles, nitrosaminas, las especies reactivas de oxígeno, y una variedad de hidrocarburos policíclicos aromáticos; con las excepciones de la presencia única de $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ -THC) y otros 60 cannabinoides sólo en cannabis y nicotina solamente en tabaco (Tashkin, 2005); los cigarrillos de tabaco que se utilizan actualmente poseen un filtro y tienen un contenido relativamente bajo de alquitrán, a diferencia de los cigarrillos de cannabis que no contienen filtro y presentan el doble de alquitrán que el tabaco por unidad de peso. Adicionalmente, las técnicas para fumar cannabis y tabaco difieren sustancialmente: en promedio, la inhalación de cannabis es de aproximadamente dos tercios más grande, la profundidad de la inhalación de humo alrededor del 40% mayor, y la retención de la respiración alrededor de cuatro veces más largas que con el consumo de tabaco. Estas diferencias en la filtración y la técnica de fumar pueden resultar en una mayor cantidad de alquitrán entregado y retenido en los pulmones de los fumadores de cannabis con respecto a los de tabaco (Tashkin D. , 1990). Las observaciones de las características de consumo de la población evaluada en la presente investigación, indican que los fumadores de tabaco consumen tres veces más cigarrillos por día que un consumidor de solo cannabis de alta frecuencia, que en promedio consume de 2 a 3 cigarrillos de cannabis diariamente, indicando que aun cuando la concentración de alquitrán es mayor en cannabis, el uso regular de tabaco tendría una mayor acumulación de alquitrán debido al excesivo número de cigarrillos de nicotina consumidos por día.

El uso habitual de *Cannabis sativa* también se asocia con anormalidades en la estructura y la función de los macrófagos alveolares, entre ellas el deterioro de la fago-

citosis microbiana y muerte que se asocia con la producción defectuosa de citosinas inmunoestimulantes y el óxido nítrico, lo que potencialmente predispone a la infección pulmonar (Tashkin, 2005). Investigaciones como las desarrolladas por Tashkin D (1990) y Wheelock (2002) señalan que los macrófagos alveolares de los fumadores de cannabis tenían menos capacidad tumoricida, además, de un aumento en la probabilidad de daño del ADN y niveles de glutatión inferiores (mayor estrés oxidativo). Adicionalmente, en un estudio desarrollado por Barbers et al (1987 citado por Tashkin, 2005), donde se examinaron los cambios estructurales y funcionales de los macrófagos alveolares de fumadores de tabaco, *Cannabis sativa*, ambas sustancias, y controles no fumadores, se encontró un mayor número de macrófagos alveolares en fumadores de cannabis, tabaco y de ambas sustancias, con respecto a los no fumadores, indicando un efecto aditivo de la *Cannabis sativa* y el tabaco en la acumulación de macrófagos alveolares. La acumulación de macrófagos alveolares en los pulmones de fumadores de cannabis representa probablemente una respuesta inflamatoria a los componentes nocivos, incluyendo oxirradicales dentro del humo. A su vez, un examen ultraestructural, de los macrófagos alveolares de fumadores de cannabis y tabaco reveló formas irregulares de las inclusiones citoplasmáticas, que probablemente contenían partículas tomadas por estas células de cannabis o tabaco inhaladas, el número de estas inclusiones se incrementó dramáticamente en los fumadores de ambas sustancias, sugiriendo una interferencia en la función de estas importantes células efectoras inmunes. (Beals TF, et al., 1989 citado en Tashkin, 2005). De esta forma, se podría vincular el deterioro de la estructura y función de los macrófagos alveolares a la disminución en los valores de los volúmenes y capacidades pulmonares como consecuencia del consumo de cannabis, sumado al deterioro e irritación de las vías pulmonares superiores.

Cannabis y actividad física

Es de señalar que en investigaciones consultadas sobre la determinación de los efectos que a nivel respiratorio produce el consumo de *Cannabis sativa*, no consideran la actividad física como un posible agente de variación en los valores de las capacidades y volúmenes pulmonares, sin embargo, estudios que vinculan la actividad física a la recuperación en los valores pulmonares asociados al consumo de tabaco, podrían sugerir una relación entre la actividad física y la función pulmonar en consumidores de *Cannabis sativa*. Estudios, como el realizado por Garcia-Aymerich, Lange, Benet, Schnohr, & Antó (2007) en 6.790 individuos, donde se valoró la relación entre la actividad física, el tabaquismo, y la función pulmonar, indicaron que los declives de CVF, VEF1 y el riesgo de EPOC eran mayores en fumadores activos

que en no fumadores; entre los fumadores activos, se observó una relación dosis-respuesta: cuanto mayor era el nivel de actividad física, más bajo era el declive de la función pulmonar o la incidencia de EPOC, medido con la relación VEF1/CVF. Del mismo modo, en un estudio transversal desarrollado por (Cheng, Macera, Addy, Wieland, & Blair (2003), se encontraron niveles más altos de CVF y VEF1 en los sujetos con una mayor actividad física, no obstante, no hubo diferencia en la relación VEF1/CVF; por lo cual, no se demostró una asociación entre la actividad física y el grado de obstrucción de las vías respiratorias producidas por el consumo de tabaco.

La actividad física y el deporte permiten un fortalecimiento de los músculos respiratorios y por tanto, mejora la función pulmonar (Hojati, Kumar, & Soltani, 2013). La valoración de espirometrías indican que la mayoría de atletas y personas que realizan ejercicio físico regularmente, poseen unos valores pulmonares estáticos significativamente superiores a la media poblacional (Chicharro & Fernandez, 2006). Estudios realizados sobre la influencia del ejercicio en la función pulmonar, indican que una alta y continua actividad física podría asociarse con el incremento de los volúmenes y capacidades pulmonares, tal como el realizado por Hojati, Kumar, & Soltani (2013) en el cual se demostró que los valores de CVF y VEF1, aumentaron significativamente tras el ejercicio aeróbico; del mismo modo, Zavaleta, Véliz, Zavaleta, Calderón, & Belzusarri (2005) afirman que la CVF y el VEF1, son significativamente más elevados en futbolistas profesionales que en no profesionales.

Entre los hallazgos de esta investigación (Gráfico 6-5.), se evidenció que aquellos consumidores que practicaban deportes, tanto con entrenamiento semanal como diario, no tienden a reducir de manera drástica los valores de CVF, VEF1, y la relación VEF1/CVF, en comparación con los consumidores sedentarios; adicionalmente, para las variables anteriormente mencionadas, se denotó que los consumidores presentaban valores menores con respecto a los no consumidores de igual actividad física, tanto en hombres como en mujeres, sugiriendo que el entrenamiento deportivo podría estar relacionado con un fortalecimiento de los músculos respiratorios tales como el diafragma, encargado de la regulación del ingreso y salida del aire y los intercostales internos y externo, relacionados con el proceso ventilatorio. Adicionalmente, genera una reducción de la retención del aire, mejora en el comportamiento del pulmón y reduce la resistencia en las vías aéreas. (Hojati, Kumar, & Soltani, 2013). Autores como Clarkson & Thompson (2000), argumentan que la actividad física regular suprime la producción de los marcadores inflamatorios, promueve los marcadores antiinflamatorios y la adiponectina, además, estimula la síntesis de óxido nítrico (NO) y las prostaciclina de las células endoteliales, contrarrestando así, los efectos del tabaco a través de un mecanismo antiinflamatorio

y antioxidante, siendo una posible explicación de los mecanismos de recuperación de los volúmenes y capacidades pulmonares observados en esta investigación en los consumidores de *Cannabis sativa*, con actividad física de entrenamiento diario y semanal.

Conclusiones

La concepción de que *Cannabis sativa* no tiene efectos adversos en la función pulmonar a diferencia del tabaco, se contradice con los resultados obtenidos en esta investigación, en la que se encontró una disminución de los volúmenes y capacidades pulmonares (CVF, VEF1 y VEF1/CVF) en los estudiantes consumidores de *Cannabis sativa*, a causa de los componentes nocivos en mayor proporción contenidos en el humo de está con respecto al tabaco, sumado a las diferencias en las técnicas de fumar y cantidad de cigarrillos consumidos por día (mayor número en consumidores de tabaco), ocasionando una acumulación de alquitrán en mayor proporción en los consumidores de tabaco en relación con los consumidores de cannabis, quienes a pesar de estar expuestos a una mayor acumulación de alquitrán, no igualan la afección pulmonar generada por el consumo excesivo de cigarrillos de tabaco. En consumidores de ambas sustancias, se observó un efecto sinérgico, incrementando el declive de la función pulmonar.

Se observó una relación no lineal en la afección pulmonar con respecto al tiempo y frecuencia de exposición a la sustancia, que al ser combinado con el ejercicio regular, genera una reducción en el descenso de los valores de los volúmenes y capacidades pulmonares, evidenciado en los hombres consumidores de mayor tiempo y frecuencia de consumo, quienes practicaban deporte frecuentemente, por lo cual los volúmenes y capacidades pulmonares a pesar de estar disminuidos, no tenían significancia estadística en la comparación con los no consumidores.

Recomendaciones

Como consecuencia del desarrollo metodológico de la presente fase del proyecto, resultan algunas sugerencias para investigadores que desarrollen estudios de similar naturaleza, entre los cuales están, emplear métodos complementarios a la espirometría, tal como la tomografía computarizada que darían cuenta no sólo de un daño funcional, sino estructural, permitiendo evidenciar de manera precisa los efectos de cannabis a nivel pulmonar. Adicionalmente, se propone emplear análisis espectrales en este tipo de señales biológicas, aplicados en otros apartes de esta investigación, que muestran con mayor precisión los valores de volúmenes y capacidades pulmonares.

Entre los aportes de la presente investigación está la relación de la actividad física con los descensos de los efectos adversos de cannabis sobre la función pulmonar, que podrían abrir la puerta a nuevas investigaciones que analicen si la práctica deportiva regular podría contrarrestar los daños ocasionados por esta sustancia en los consumidores, de la misma forma en que se emplea con el consumo de tabaco.

Bibliografía

- Aldington, S., Williams, M., Nowitz, M., Weatherall, M. et al. (2007). Effects of Cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax*(62), 1058-1063.
- Cheng, Y., Macera, C., Addy, C., Wieland, D., & Blair, S. (2003). Effects of physical activity on exercise tests and respiratory function. *Br J Sports Med*, 37, 521-528.
- Chicharro, J., & Fernandez, A. (2006). *Fisiología del ejercicio*. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana.
- Garcia-Aymerich, J., Lange, P., Benet, M., Schnohr, P., & Antó, J. M. (2007). Regular Physical Activity Modifies Smoking-related Lung Function Decline and Reduces Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Population-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 175, 458-463.
- Gates, P. (2011). Respiratory Effects of Marijuana. *the UW Alcohol & Drug Abuse Institute*.
- Hancox, R., Poulton, R., Ely, M., Welch, D. et al. (2010). Effects of Cannabis on lung function: a population-based cohort study. *European Respiratory Journal*(35), 42-47.
- Hojati, Z., Kumar, R., & Soltani, H. (2013). The Effect Of Interval Aerobic Exercise On Forced Vital Capacity In Non-Active Female Students. *Advances in Environmental Biology*, 7(2), 278-282.
- Lange, P. (2007). Cannabis and the lung. *Thorax*, 1036-1037.
- Lee, M., & Hancox, R. (2011). Effects of smoking Cannabis on lung function. *Expert Rev. Respir. Med.*, 5(4), 537-547.
- Moore, B., Augustson, E., Moser, R., & Budney, A. (2004). Respiratory Effects of Marijuana and Tobacco Use in a U.S. Sample. *J Gen Intern Med*, 33-37.
- Pletcher, M., Vittinghoff, E., Kalhan, R., Richman, J., Safford, M., Sidney, S., et al. (2012). Association Between Marijuana Exposure and Pulmonary Function Over 20 Years. *American Medical Association*, 173-181.
- Pratap, B., & Korniyenko, A. (2012). Toxic Effects of Marijuana on the Cardiovascular System. *Cardiovasc Toxicol*, 12, 143-148.

- Sattout, A., & Nicol, M. (2009). Cardiac arrest following Cannabis use: a case report. Case Report. *Cases Journal*, 2, 208-211.
- Tan, W., Lo, C., Jong, A., Li, X., Fitz, M., Vollmer, W., et al. (2009). Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ*, 814-820.
- Tashkin, D. (1990). Pulmonary Complications of Smoked Substance Abuse. *Addiction Medicine*, 525-530.
- Tashkin, D. (2005). Smoked Marijuana as a Cause of Lung Injury. *Monaldi Arch Chest Dis*, 63(2), 93-100.
- Tashkin, D. (2005). Smoked Marijuana as a Cause of Lung Injury. *Monaldi Arch Chest Dis*, 63(2), 93-100.
- Taylor, R., Poulton, R., Moffiti, R. P., & Sears, M. (2000). The respiratory effects of Cannabis dependence in young adults. *Addiction*, 95(11), 1669-1677.
- Tetrault, J., & Mehra, R. (2007). Effects of Marijuana Smoking on Pulmonary Function and Respiratory Complications. *American Medical Association*, 221-228.
- Wheelock, B. (2002). Physiological And Psychological Effects Of Cannabis : Review Of The Research Findings. *Office of Senator Eileen Rossiter*.
- Zavaleta, C., Véliz, J., Zavaleta, W., Calderón, C., & Belzusarri, I. (2005). Respuesta cardiorrespiratoria en futbolistas profesionales del Club Deportivo Universidad de San Martín de Porres, al ser sometidos a ejercicio físico: estudio comparativo. *Acta Médica Sanmatiniana*, 1(1), 91-95.

Niveles de epinefrina y norepinefrina en universitarios consumidores de *Cannabis sativa*

AHIXA JINETH PRIETO^{*}
CARMEN HELENA MORENO^{**}

En este capítulo se evalúan los valores de Norepinefrina y Epinefrina en jóvenes universitarios consumidores de marihuana, antes y durante el consumo, comparados con jóvenes universitarios no consumidores. Se relacionan los mecanismos de acción del eje Hipotálamo-Hipofisis-Adrenal, del Área Tegmental Ventral y Locus coeruleus, cuando se inhibe o se liberan neurotransmisores. Entre los criterios de inclusión, se consideró que los participantes seleccionados no padecieran de hipertensión, tumores productores de catecolaminas como feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma y ganglioneuroblastoma. Se tuvo en cuenta además, que los participantes no presentaran grandes niveles de estrés y que no consumieran más de tres psicoactivos durante el estudio.

Marco de referencia

Catecolaminas

Las catecolaminas son hormonas derivadas de la glándula suprarrenal (adrenalina y noradrenalina) y los nervios periféricos (noradrenalina y dopamina). Son intensamente vasoconstrictoras (moléculas que actúan sobre los vasos sanguíneos

^{*} Estudiante de Licenciatura en Biología. Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Grupo Neurociencias GINUD

^{**} Profesora asociada. Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Grupo de investigación neurociencias

ensanchándolos (vasodilatación) o estrechándolos (vasoconstricción) Su secreción ocurre por estímulos del sistema nervioso simpático y se metabolizan rápidamente, siendo eliminadas junto a sus metabolitos por la orina. La recolección de orina de 24 horas refleja la tasa de secreción siendo más representativa que la medición en sangre. (ANALIZAR laboratorio clinico, 2011). En el grupo de las catecolaminas encontramos a la Dopamina, la Noradrenalina y la Adrenalina de tipo amina, que presentan un grupo aromático común 3,4-dihidroxifenilo o anillo catecol y una cadena lateral de etilamino (Meana & García, 2010). La estructura en anillo no solamente hace que estos compuestos sean naturalmente fluorescentes sino que también los tornan sensibles a la luz y son fácilmente oxidables (Peaston & Weinkove, 2004). Las catecolaminas participan en mecanismos de integración neuronales y endocrinos, por lo que el sistema nervioso simpático y la médula adrenal conforman una unidad anatómica y fisiológica, denominada sistema nervioso simpático adrenal, este sistema junto con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal juegan un papel importante en respuesta al estrés (Brandan N. , Llanos, Rodriguez, & Ruiz, 2010) y la adicción.

Las catecolaminas se originan del aminoácido fenilalanina, que se transforma en tirosina en el hígado por acción de la fenilalanilhidroxilasa, luego pasa al torrente sanguíneo y de allí a las terminaciones nerviosas en donde se transforma en L-Dopa por la regulación de la tirosina hidroxilasa, la Dopa se transforma en dopamina por acción de la dopa descarboxilasa, el paso de dopamina a norepinefrina se produce en la terminal sináptica por la dopamina β -hidroxilasa, acumulándose en las vesículas sinápticas. La transformación de la Norepinefrina en Epinefrina es regulada por la fenil-etanolamina-N-Metil-transferasa. (Meana & García, 2010). La norepinefrina y epinefrina, se liberan en neuronas post-ganglionares del sistema nervioso simpático, donde ejercen efectos metabólicos y cardiovasculares por estimulación de receptores adrenérgicos en varias células. La determinación de catecolaminas y sus metabolitos en plasma u orina es fundamental para la detección y diagnóstico de tumores de células cromafínicas por medio de métodos cromatográficos de fluorimetría. (Peaston & Weinkove, 2004).

Los principales sitios de producción de catecolaminas son el cerebro, la médula adrenal y las neuronas simpáticas. Una vez sintetizadas son almacenadas dentro de los gránulos cromafínicos de la médula adrenal y en las neuronas post-ganglionares, en vesículas de almacenamiento unidas a la membrana, en éstas, las catecolaminas se acoplan con proteínas no difusibles (cromograninas) que sirven para inactivar y prevenir la degradación enzimática hasta la liberación por exocitosis de los contenidos de las vesículas. Las Noradrenalina y la adrena-

lina ejercen sus efectos biológicos por unión a los receptores α y β presentes en la membrana plasmática conocidos como receptores adrenérgicos. (Peaston & Weinkove, 2004).

Diferentes psicotrópicos pueden actuar sobre las fibras nerviosas que utilizan catecolaminas como neurotransmisores, las cuales son liberadas durante un estímulo eléctrico, por ejemplo, se ha establecido que las anfetaminas y la cocaína liberan noradrenalina a nivel sináptico. Los neurotransmisores son sintetizados por las células nerviosas y generalmente son almacenados en vesículas especializadas, de donde son liberados cuando el organismo transmite un mensajero para realizar una función específica. Este mecanismo de liberación requiere de sistemas enzimáticos que los destruyan o inactiven, ya que de no ser así, los neurotransmisores actuarían indefinidamente sobre sus receptores prolongando su acción en forma inadecuada. Aunque el mecanismo de acción de las catecolaminas es múltiple y complejo, la actividad de estas sustancias químicas, sintéticas o naturales influyen en el funcionamiento neuronal, actuando como desencadenantes o inhibidores de la liberación del neurotransmisor. La inhibición de la enzima que inactiva el neurotransmisor para prolongar su acción natural, provoca efectos como: la activación excesiva de la enzima bloqueando al neurotransmisor antes que alcance al receptor, introducir sustancias análogas a los neurotransmisores capaces de actuar sobre los receptores, bloquear los sitios de los receptores para impedir la actuación de los neurotransmisores, impedir el ingreso o recaptura del neurotransmisor para prolongar su acción en la zona intersináptica; este accionar de las sustancias psicoactiva provoca una alteración en el sistema nervioso y una modificación en el estado de ánimo de las personas consumidoras (Fanjul, 1997).

Dopamina

Es el neurotransmisor catecolaminérgico más importante del Sistema Nervioso Central, participa en funciones de control del movimiento, emotividad, proposición, juicio, afectividad y comunicación neuroendocrina, está relacionada con trastornos como la esquizofrenia, Parkinson, depresión y el síndrome de Tourette, así como con la adicción a las drogas. (Bahena, Florez, & Arias, 2000). Se libera en núcleo rojo, núcleos cuneiformes, sustancia negra, área ventral tegmental (AVT), núcleo accumbens (NAC), tálamo, hipotálamo. Las fibras de las neuronas dopaminérgicas constituyen fascículos: Fascículo nigroestriado que se proyecta hacia los núcleos grises de los ganglios basales, el Fascículo mesocortical que se proyecta hacia el área pre-frontal de la corteza cerebral (Arias et al., 2010).

Los receptores dopaminérgicos están acoplados a proteínas G y divididos en dos tipos de familias farmacológicas D1 y D2. Los receptores D1 (subtipos D1 y D5) están acoplados a proteínas Gs y estimulan la formación de AMPc para el mecanismo de traducción de señales. Los receptores D2 (subtipos D2, D3, D4) inhiben la formación de AMPc, están acoplados a la proteína G, activan los canales de K⁺ y reducen la entrada de iones de Ca²⁺ a través de canales dependientes de voltaje. Se encuentran distribuidos en diversas áreas del SNC donde son responsables de diversas acciones. En el Sistema Nervioso Periférico, es un modulador de la función cardíaca y renal, del tono muscular y de la motilidad gastrointestinal (Bahena, Florez, & Arias, 2000). Su metabolismo es extra-neuronal realizado por la Catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la monoamino oxidasa (MAO), conduce a la formación de 3-metoxitiramina, ácido 3,4-dihidroxifenilacético y finalmente ácido homovanílico (Peaston & Weinkove, 2004).

Receptores dopaminérgicos y adicción

Las vías dopaminérgicas, especialmente, las proyecciones ascendentes del área ventro tegmental hacia el núcleo accumbens, son importantes en el mecanismo cerebral de autoestimulación (Bahena, Florez, & Arias, 2000). La llegada de un estímulo placentero supone la liberación de dopamina al espacio presináptico, estimulando los receptores postsinápticos D1 y D2. Una vez liberada, es reintroducida a la neurona de origen por la bomba de recaptación de dopamina. El consumo agudo de sustancias supone un incremento de la liberación de dopamina y de su actividad, lo que conlleva a un aumento en la sensación de placer. Sin embargo, el consumo crónico no parece producir mayor liberación de dopamina, sino alteraciones de los receptores, con una reducción de los del subtipo D2 y un incremento de los del subtipo D1, la disminución de la dopamina y los cambios neuroadaptativos consiguientes hacen que el sujeto potencie el consumo de la sustancia para así mantener constante el grado de estimulación. (Arias et al., 2010)

Noradrenalina

Se denomina Norepinefrina (NE) cuando es sintética. Se libera desde la médula suprarrenal a la sangre como una hormona, mientras que en el Sistema Nervioso Central y el sistema nervioso simpático es un neurotransmisor que se libera a partir de las neuronas noradrenérgicas y neuro-ganglionares. Es el neurotransmisor de la motivación directa. El sistema se activa cuando el individuo encuentra algo interesante o para permitirle la huida cuando esta frente a una situación de miedo o pánico. Un exceso de NE puede producir una hiperreactividad frente a las circunstancias,

con gran actividad física, incluyendo la sexual, llegando en ocasiones a producir irritabilidad. El déficit noradrenérgico, por el contrario, trae aparejado una indiferencia frente a situaciones agradables (hiporreacción). En el primer caso, se presenta el riesgo de manía; mientras que en el segundo, hay una tendencia es hacia la melancolía (Marquez A. , 2011). Es utilizada como neurotransmisor en varias partes del encéfalo como el locus coeruleus (LC) en el tronco encefálico, interviniendo en el sueño y vigilia, atención y conducta alimenticia (Gómez, 2013).

La noradrenalina se sintetiza a partir de la dopamina B-hidroxilasa, la que permite su síntesis a partir de la dopamina, forma vesículas sinápticas y es transportada hacia la hendidura sináptica por el transportador de noradrenalina (NET), que también capta dopamina, es degradada por la MAO y la COMT. Su vida plasmática es de pocos minutos, en función de los procesos de captación neuronal y extra-neural (Rothlin, 2004). Una vez que la noradrenalina es captada por la neurona es inactivada por almacenamiento o desaminada oxidativamente por la MAO a 3,4-dihidroxifenilglicol antes de ser reducida y O-metilada por la COMT a 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol. (Peaston & Weinkove, 2004)

Es liberada por las terminales adrenérgicas periféricas y presenta especial afinidad por los receptores $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\beta 1$. Entre sus acciones farmacológicas encontramos: Aumento de la presión sistólica y disminución de la frecuencia cardíaca. Sus acciones sobre los vasos sanguíneos promueven una disminución del flujo sanguíneo de la piel, mucosas, hígado, riñón, tubo digestivo y músculo esquelético, aunque en menor medida. La noradrenalina aumenta el flujo a nivel coronario. (Rothlin, 2004). Los receptores adrenérgicos se clasifican en $\alpha 1$ (post-sinápticos en el sistema simpático), $\alpha 2$ (pre-sinápticos en el sistema simpático y post-sinápticos en el cerebro), $\beta 1$ (en el corazón) y $\beta 2$ (en otras estructuras inervadas por el simpático). La activación de los receptores $\alpha 1$ produce una lenta despolarización relacionada con los canales de K^+ , mientras que la activación de los receptores $\alpha 2$, produce una lenta hiper-polarización, debido a la activación de un canal de K^+ diferente. Los receptores β adrenérgicos se expresan en muchos tipos de neuronas (Purves, 2006)

En dosis habituales carece de actividad $\beta 2$, mantiene la actividad $\beta 1$ cardíaca y es un potente activador α . Produce intensa vasoconstricción en la piel, mucosa y área esplácnica, incluida la circulación renal, tanto de arteriolas como de vénulas. Al no provocar vasodilatación $\beta 2$ aumenta la resistencia periférica y la presión diastólica. Aumenta la frecuencia cardíaca, la contractibilidad, el volumen minuto y la presión sistólica. La hipertensión producida provoca bradicardia refleja y el aumento de la post-carga puede ejercer un efecto negativo sobre el gasto cardíaco. El disminuido

flujo sanguíneo por la vasoconstricción facilita el metabolismo anaerobio y la producción de metabolitos ácidos, si aumenta se ve comprometido el metabolismo renal o si el sujeto esta en un estado inicial de hipotensión, lo que disminuye la filtración glomerular. Produce hiperglucemia a dosis elevadas, por vía intradérmica produce sudoración (Meana & García, 2010).

Adrenalina

Denominada también epinefrina (E), se encuentra en el encéfalo en menores niveles que la dopamina y la noradrenalina. Se produce en el área ventral tegmental lateral (AVT) y en el bulbo raquídeo y proyectan sus neuronas hacia el hipotálamo y tálamo. Es un estimulante muy potente de los receptores α y β . Al igual que la noradrenalina, carece de biodisponibilidad debido a la eliminación pre-sistémica intestinal y hepática, por acción de la COMT y la MAO, desaparece rápidamente del plasma por captación neuronal y extra-neural, como por la degradación hepática. Principalmente, se pueden detectar sus metabolitos en la orina y en poca proporción la molécula entera (Rothlin, 2004). La degradación extra-neuronal de noradrenalina y adrenalina por COMT lleva a la formación de normetadrenalina y metadrenalina, respectivamente. Una posterior desaminación y oxidación por MAO termina en la formación de ácido 4-hidroxi-3-metoxi mandélico, producto final del metabolismo de noradrenalina y adrenalina (Peaston & Weinkove, 2004).

En el sistema cardiovascular, el corazón y los vasos poseen abundantes receptores α y β - adrenoceptores. Los receptores β , por lo general, son más sensibles que los α . En el corazón, la adrenalina a dosis bajas, aumenta la frecuencia cardiaca sinusal, la velocidad de conducción y la velocidad de contracción por acción de los receptores β_1 , la sístole es más corta, haciendo más rápida la contracción y la relajación del miocardio. La taquicardia sinusal se produce por el aumento de la pendiente de despolarización de la fase 4, que aumenta la velocidad de despolarización de la fase 0, la conducción AV es más rápida. Estos efectos favorecen al incremento de volumen por minuto, la presión arterial sistólica y acorta la duración del potencial de acción y el periodo refractario. Estos efectos pueden provocar aumento de presión arterial sistólica y aumenta simultáneamente el consumo de O_2 del miocardio. A dosis altas aumenta la automaticidad en el tejido de conducción, por la despolarización espontánea de células no sinusales, en el sistema de excitación y conducción, produciendo extrasístoles y otras arritmias cardíacas por acción de las receptores β_1 . Produce vasodilatación de las arteriolas del área muscular, de las coronarias por acción de receptores β_2 , aumentando el flujo sanguíneo y reduce la presión diastólica que, por mecanismo reflejo, produce taquicardia. A dosis altas de adrenalina activa los

receptores $\alpha 1$ y $\alpha 2$ de las arteriolas de la piel, la mucosa y el área asplácica, incluida la circulación renal, produciendo una elevación de la presión arterial, preferentemente diastólica. En los vasos venosos provoca constricción, que facilita el retorno venoso y la repleción ventricular durante la diástole. Si la hipertensión arterial es intensa, puede originar bradicardia refleja, a la que se le pueden sumar extrasístoles. (Meana & García, 2010)

En el árbol bronquial produce una poderosa bronco-dilatación por acción de receptores $\beta 2$. Además, se produce una acción descongestionante por la producción de vasoconstricción en la mucosa de las vías respiratorias y en la circulación pulmonar. Por la acción del receptor α , en la vejiga urinaria relaja el músculo detrusor, por acción de receptores β contrae el esfínter y el trigono, por acción de α contrae el musculo radial del iris y provoca midriasis. En el tracto gastrointestinal predomina la acción β relajante; y a este se le suma la acción inhibidora de la relajación de acetilcolina en células del plexo entérico (acción de los $\alpha 2$) (Meana & García, 2010).

En los hepatocitos, la activación de los β -adrenoceptores con la producción de AMPc y la activación de los $\alpha 1$ -adrenoceptores producen: En el hígado el AMPc activa el PKA cuya unidad catalítica se encarga de fosforilar la glucógeno-sintetasa, inactivándola e impidiendo la incorporación de unidades de glucosa en glucógeno y activa una fosforilasa-cinasa, que se encarga de fosforilar y activar glucógeno-fosforilasa, enzima que convierte el glucógeno en glucosa-1-fosfato. El resultado del incremento de la glucogenólisis es un aumento de la salida de glucosa a la sangre (hiperglucemia) y un aumento del metabolismo en el músculo con producción de ácido láctico (hiperlactacidemia). Se produce además un aumento de la gluconeogénesis, y la secreción de insulina en el páncreas, puede ser facilitadora (por acción de los $\beta 2$) o inhibidora (por acción de los $\alpha 2$), predomina la inhibición de secreción de insulina favoreciendo la hiperglucemia. La PKA fosforila y activa la triglicérido-lipasa, favoreciendo la lipólisis y la producción de ácidos grasos libres. La adrenalina estimula la liberación de K^+ desde el hígado hasta el plasma (hiper-potasemia); el ión es captado por el hígado y el músculo, y la caliemia desciende por períodos prolongados (Meana & García, 2010).

En el músculo estriado, la adrenalina actúa en la terminación pre-sináptica motora y facilita la liberación de acetilcolina en la placa motriz por acción de los α ; además, actúa sobre la fibra muscular por un mecanismo de receptores β , la cual consiste en acortar el estado activo del músculo rojo (contracción lenta) y facilita la descarga de los husos musculares. Como resultado de estas acciones, se produce

un temblor muscular. En el Sistema Nervioso Central puede producir desasosiego, cefalea, aprensión y temblor (Meana & García, 2010).

Mecanismos acción en la adicción a la marihuana

El $\Delta 9$ -THC es una sustancia de carácter lipofílico que posee un volumen de distribución aproximadamente de 2,5 a 3 l/kg., se fija en los tejidos altamente vascularizados, como hígado, corazón, grasa, pulmón, yeyuno, riñón, bazo, glándula mamaria, placenta, corteza adrenal, músculos, tiroides e hipófisis. Su metabolismo es fundamentalmente hepático, y se da en procesos de hidroxilación, glucuronidación y oxidación por las enzimas del sistema citocromo P450 y la subfamilia involucrada es la CYP2C principalmente. (Escobar I. E., 2009). Aproximadamente 60 de los 400 componentes de *Cannabis sativa* que han sido identificados son cannabinoides, siendo el $\Delta 9$ -THC el más importante, debido a su concentración y a los efectos psicotrópicos que presenta. (Robert Segarra, Torres Giménez, Tejero Pociello, Campo López, & Pérez de los cobos, 2006) El sistema cannabinoide endógeno (SCE) interviene en tres sistemas de regulación fisiológica: el sistema neurotransmisor, el sistema inmune y el sistema endocrino, los cuales se ven afectados por la acción de la marihuana. (Díaz, 2009)

El sistema cannabinoide está formado por ligando endógenos, mecanismos de señalización y los receptores CB1, cuya distribución cerebral puede explicar las propiedades farmacológicas de los cannabinoides, y CB2 relacionado con el sistema inmune (Escobar, Berrouet, & González, 2009). Varios estudios sugieren que por la localización pre-sináptica del receptor CB1, este podría cumplir un papel como modulador en la liberación de neurotransmisores, ya que actúa sobre los canales de calcio tipo N y P/Q, inhibiendo la entrada de calcio a la neurona, disminuyendo la liberación de neurotransmisores como noradrenalina, L-glutamato, GABA, dopamina, serotonina y acetilcolina. (Mackie & Hille, en 1992; Twitchell, Brown, & Mackie, en 1997; y Schlicker & Kathmann, 2001). Este mecanismo de acción, se explica a través del fenómeno conocido como supresión de la inhibición inducida por despolarización (DSI), en donde la despolarización de una neurona suprime sus conexiones sinápticas inhibitorias transitoriamente en cerebro e hipocampo. La despolarización postsináptica produce un gran flujo de calcio, los cuales propagan y activan el receptor CB1 pre-sináptico, produciendo una supresión de la liberación de transmisores, alterando el potencial de membrana por la modificación de los canales de sodio y potasio (Rancz & Häusser, 2006; Daniel & Crepel, 2001; Yamasaki, Hashimoto, & Kano, 2006)

Por otra parte, el receptor CB1 se expresa en células dopaminérgicas, afectando la síntesis, liberación y recaptación de la dopamina debido a su similitud estructural. Las neuronas dopaminérgicas, especialmente las del sistema nigroestriado y mesolímbico participan en los procesos de recompensa y estrés, siendo la vía mesolímbica más sensible a la administración aguda de cannabinoides, que conlleva a un aumento en la actividad de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. (Moal & Hervé, 1991; Matsuda, Bonner, & Lolait, 1993; Gardner & Vorel, 1998). Gardner y Vorel en 1998 plantearon que la actividad mesolímbica estimulada por los receptores CB1 es dependiente de los glucocorticoides, ya que activan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, las cascadas que afectan el estrés e inducen respuestas de ansiedad (Gardner & Vorel, 1998). Otro de los cambios de estas neuronas inducidos por la administración aguda de cannabinoides es una reducción en la actividad eléctrica espontánea de las neuronas dopaminérgicas durante la abstinencia a los cannabinoides, esta disminución se asocia con los efectos negativos, disforia y síntomas distímicos crónicos, descritos durante el síndrome amotivacional que se expresa cuando hay una suspensión de la droga. (Escobar, Berrouet, & González, 2009)

Círculo de recompensa

Denominado también círculo del placer, se encarga de actividades satisfactorias, como la reproducción y la alimentación, además de facilitar el aprendizaje y las conductas de adaptación y supervivencia. Desempeña un rol importante en el desarrollo de la dependencia al uso de sustancia psicoactivas, ya que logra que el sujeto tenga y repita conductas de consumo y que además mantenga en su memoria los estímulos que dichas sustancias le producen. (Arias, y otros, 2010).

El neurotransmisor básico de este círculo es la dopamina, la cual se ve incrementada ante el consumo de sustancias, aumentando el efecto placentero que estas producen, lo que provoca en el sujeto una nueva ansia de consumir (Tirapu, Landa, & Lorea, 2004). Según lo planteado por Volkow, Fowler, & Wang, en el 2004, en el círculo de recompensa se activa el sistema mesocorticolímbico, que integra el área tegmental ventral (ATV) y la sustancia negra, estructuras del cerebro medio, además de la amígdala, tálamo, hipocampo, corteza cingulada y corteza pre-frontal, presentes en el cerebro anterior. (Arias, y otros, 2010). Este mecanismo implica diversas vías de comunicación, por ejemplo el ATV recibe aferencias entorrinales, corticales prefrontales y de regiones como la amígdala y el hipotálamo lateral, recibe proyecciones del locus coeruleus, los núcleos del rafe, del hipotálamo lateral y la corteza pre-frontal, a los cuales envían eferencias, además el ATV envía proyecciones

al núcleo accumbens (NAc), que se conecta con el hipotálamo lateral y la corteza pre-frontal mediante eferencias y aferencias, influyendo en las secreciones neuroendocrinas. Este núcleo tiene como función convertir las señales recibidas en acciones motivacionales e integrar funciones motor-visceral y motor-somáticas por medio de su conexión con los núcleos simpático y parasimpático de tronco y médula, y con el núcleo pálido ventral y globo pálido subcomisural. (Everitt & Robbins, 2005). De esta manera, se estimula la liberación de dopamina en el NAc, ya que presenta una excitación del ATV, lo que provoca el efecto de euforia y placer (Sinhá, Garcia, Paliwal, & Kreek, 2006), cuando se presenta un consumo agudo de sustancias psicoactivas el placer y la euforia incrementan en el sujeto aumentando su ansia de consumo.

Según Bardo, en 1998, Dalley, y otros, en 2007 y Kelley, en 2004, cuando se presenta un consumo crónico de sustancias psicoactivas se presenta una alteración en los receptores de dopamina D1 y D2, en donde los primeros se ven incrementados, mientras que los segundos se reducen, lo que clínicamente puede traducirse como un proceso de tolerancia y neuroadaptación, ya que se presenta la necesidad de aumentar el consumo para así lograr de nuevo los primeros efectos estimulantes de los psicoactivos. Pero no solo la dopamina se ve implicada en el circuito de recompensa, neurotransmisores como la serotonina, que actúa sobre el hipotálamo; los opiáceos y el GABA, que están presentes en el ATV y el NAc; y la noradrenalina, que se libera en el hipocampo por acción del locus coeruleus, ayudan en la activación y regulación del placer y la euforia. (Nestler, 2005)

Diferenciación sexual

Cuando se compara el SNC de los hombres y mujeres encontramos grandes diferencias, tanto estructurales como funcionales, las cuales involucran cambios en el número de neuronas, morfología e interconexiones, que se asocian a la diversidad fisiológica cerebral, desarrollo cognitivo y conducta. Los núcleos dimórficos más estudiados son el área preóptica (APO), el núcleo ventromedial (NVM), el núcleo supraquiasmático (NQS), la amígdala, y la estría terminal (ST), todas ellas relacionadas con el hipotálamo (Herrera, Vergara, Rosado, & Rosales, 2005).

El hipotálamo es un intermediario entre el sistema nervioso y el sistema endocrino, en donde se encuentra gran concentración de receptores de hormonas sexuales (andrógenos, estrógenos y progesteronas), es conocido por su intervención en las funciones homeostáticas del cuerpo, la ingesta de alimentos y peso corporal, conducta agresiva, conducta social, aprendizaje, lateralización de las funciones

cerebrales, comportamiento durante la cópula, actividad espontánea y reacción a estímulos sensoriales. Una de las diferencias bioquímicas más destacadas es que los niveles de recambio de neurotransmisores en el hipotálamo son mayores en machos que en hembras (Herrera, Vergara, Rosado, & Rosales, 2005).

Núcleo ventromedial del hipotálamo (NVM).

Este núcleo regula la conducta sexual de las hembras, se diferencia por la complejidad estructural de las neuronas. La densidad sináptica es mayor en los machos que en la hembras, variando en estas a través del ciclo estral, existiendo un mayor número de sinapsis y de espinas dendríticas en el proestro que en el diestro, por lo que se ha relacionado su vinculación y sincronización con el acto sexual (Herrera, Vergara, Rosado, & Rosales, 2005).

Núcleo supraquiasmático (NSQ)

Regula los ritmos circadianos del cuerpo, genera y coordina ritmos hormonales, fisiológicos y conductuales. Con respecto a la estructura, es esférico en hombres y oblongado en mujeres, y existe una diferencia entre el volumen y número de células en hombres heterosexuales y hombres homosexuales. En ratas tratadas con anties-trógenos, se ha observado una conducta “bisexual” al inicial del ciclo nocturno y “heterosexual” al final de él, lo cual implica que el dimorfismo sexual esta controlado por las hormonas sexuales (Herrera, Vergara, Rosado, & Rosales, 2005).

Área preóptica (APO)

Se considera como el sitio de regulación diferencial de las características dimórficas relacionadas con el sexo, conducta sexual, liberación de gonadotropinas y el mecanismo necesario para la ovulación, existe una diferenciación en el patrón de crecimiento entre hombre y mujeres, lo que da como resultado las hormonas de origen testicular que actúan en el macho (Herrera, Vergara, Rosado, & Rosales, 2005).

Amígdala

Considerada como el centro de las emociones y regulador de la agresividad, miedo y ansiedad, ligadas a la conducta social. En ratas, la porción anterior de la amígdala aumenta la receptividad, mientras que la porción posterior del núcleo lateral reduce la receptividad. Contribuye a la motivación y excitación de las hembras y en machos contribuye a la excitación sexual sin contacto sexual. Además, es un centro de integración de información olfativa, que es importante en la expresión de conducta sexual (Herrera, Vergara, Rosado, & Rosales, 2005).

Técnicas de detección de catecolaminas en orina

La síntesis de catecolaminas se ha reportado desde 1939, los primeros métodos de detección en fluidos fueron realizados por colorimetría y otros bioensayos con poca sensibilidad. En 1950 se utilizaron otros métodos fluorométricos para medir noradrenalina y adrenalina en plasma y orina en pacientes con feocromocitoma. El método usado actualmente es la detección en los laboratorios clínicos es por medio de HPLC (Rosano, Swift, & and Hayes, 1991)

La medición de catecolaminas (epinefrina (E), norepinefrina (NE) y dopamina (DA)) en orina ha sido utilizada tanto para diagnóstico como para la investigación por las funciones e influencias que tienen en el funcionamiento de tejidos, además de su interacción con algunos sistemas hormonales que aportan a la regulación de procesos fisiológicos. Debido a las bajas concentraciones de estas catecolaminas en fluidos biológicos es que se han propuesto rigurosos cuidados durante la recolección, almacenamiento y procesamiento de las muestras para así evitar pérdidas por descomposición y/o contaminación de los especímenes. La complejidad de las matrices biológicas en las que están disueltas las catecolaminas y las concentraciones bajas de estos compuestos, han hecho que para la medición se requiera el uso de técnicas especializadas y específicas, adaptados en equipos con alta sensibilidad. (Benavides & Fornaguera, 2007).

La cromatografía engloba a un conjunto de técnicas de análisis basadas en la separación de componentes de una mezcla y su posterior detección. Las técnicas cromatográficas son muy variadas, pero en todas existe una fase móvil que consiste en un fluido (gas, líquido, o fluido supercrítico) el cual arrastra a la muestra con un flujo constante de presión inyectado por una bomba, hasta donde es introducida la muestra. La presión lleva la muestra hasta una columna donde se encuentra la fase estacionaria que se trata de un sólido o un líquido fijado en un sólido. Los componentes de la mezcla interaccionan de distinta forma con la fase estacionaria y con la fase móvil, atravesando la fase estacionaria a distintas velocidades y se van separando pasando por un detector que genera una señal dependiendo de la concentración y del tipo de compuesto (Merck, 2010).

La espectrofotometría es una técnica analítica utilizada para determinar la concentración de un compuesto en solución. Se basa en la absorción de la radiación electromagnética de la molécula, la cual depende linealmente de su concentración. Las longitudes de onda y la eficacia con la que se absorbe dependen de la estructura atómica y las condiciones del medio (pH, temperatura, fuerza iónica, constante

dieléctrica), para su mayor especificidad se emplean reactivos específicos que reaccionan con el compuesto para formar un producto coloreado para la detección de las muestras. (Abril Díaz, et al., 2008)

La luz absorbida de una molécula se origina desde un estado energético basal o fundamental, E1, y pasa a un estado de energía mayor o excitada, E2. Cada estado excitado de la molécula es conocido como banda lo que hace que una molécula se distinga del resto, por lo que el espectro de absorción obtenido constituye una señal de identificación de la misma. (Abril Díaz, et al., 2008)

La fracción de luz incidente absorbida por una solución a una longitud de onda está relacionada con el paso óptico y con la concentración de la especie absorbente. Estas dos relaciones están combinadas en la ley de Lambert-Beer: Fijando el paso óptico (habitualmente 1 cm), resulta que la absorbancia A es directamente proporcional a la concentración del soluto absorbente. El coeficiente de absorción molar varía con la naturaleza del compuesto absorbente, el disolvente, la longitud de onda y también con el pH (Dieguez, 2012)

$$\text{Log } I_0 / I = \epsilon \cdot c \cdot l$$

Los espectros de absorción, gráficos que relacionan absorbancia con longitudes de onda, son frecuentemente utilizados en Bioquímica para la caracterización e identificación de biomoléculas (Dieguez, 2012).

En esta investigación se quieren cuantificar los niveles de catecolaminas en estudiantes consumidores de *Cannabis sativa* sin consumo por 24 horas y después del consumo, ya que durante éste en el sistema nervioso se liberan catecolaminas como dopamina, noradrenalina y adrenalina, que pueden ser cuantificados en orina y en sangre; debido a que una vez actúan, son metabolizados y se pueden detectar estos neurotransmisores y sus metabolitos tales como metanefrina, ácido homovalínico, ácido vanililmandélico en orina y sangre. Para medir los valores de catecolaminas en orina de 24 horas, la orina es colectada en condiciones ácidas (HCl concentrado) a 4 °C., para su estabilidad.

La cuantificación requiere un paso inicial de extracción por intercambio iónico para remover las interferencias potenciales de la muestra y purificarla. La extracción involucra la acidificación de la orina a un pH menor que 2 el cual convierte el ácido homovalínico en una forma soluble menos protonada, seguida por saturación con cloruro de sodio (NaCl) y extracción con acetato de etilo.

Metodología

Identificación metabolitos de neurotransmisores en orina

Inicialmente se evaluaron 50 muestras de orina de 24 horas en universitarios consumidores y no consumidores de *Cannabis sativa* con edades entre 18 a 30 años, distribuidos en tres grupos: 10 sujetos control: 5 hombres y 5 mujeres, 20 estudiantes consumidores, 10 hombres y 10 mujeres, los 30 participantes elegidos para este estudio son seleccionados de la muestra inicial de 40 consumidores y 40 no consumidores, que fueron escogidos para la realización de todos los procedimientos, pero, debido a los altos costos de las pruebas y los recursos limitados con los que se contaba, fue necesario una reducción en la cantidad de personas que iban a realizar esta parte del estudio.

Para el grupo de estudiantes consumidores, se les solicitó tomar una primera muestra sin haber consumido por al menos 24 horas, y una segunda muestra posterior al consumo de cannabis antes de empezar a tomar la prueba. En los 20 participantes consumidores se tuvieron en cuenta los años de consumo y la frecuencia de consumo como variables de estudio; una vez analizados los resultados, se observó que en grupo de mujeres control los niveles de epinefrina y norepinefrina superaban los niveles de las mujeres consumidoras, e incluso superaban los valores de los hombres consumidores reportados en los análisis de laboratorio, por lo tanto, se indagó con las mujeres control sobre su actividad diaria, en donde se encontraron varias características comunes, tales como: madres cabeza de hogar, con niños en edades entre 0-3 años, empleadas, estudiantes finalizando semestre, y además planificando; esto nos llevó a pensar que estas personas manejan diariamente niveles de estrés altos lo que podría estar incidiendo en los niveles altos de las catecolaminas evaluadas. Por lo tanto, se analizó un segundo grupo de 5 mujeres control que cumplieran con los siguientes requisitos: no consumieran sustancias psicoactivas, no fueran madres cabeza de hogar, no planificaran, no trabajaran y estuvieran en vacaciones. A continuación se presenta la tabla de la distribución por grupos (Tabla. 7-1).

Tabla 7-1. Características de la población estudio.

	No Consumidores (N=15)	Consumidores (N=20)
Género		
Hombres N (%)	5 (35%)	10 (50%)
Mujeres N (%)	10 (75%)	10 (50%)

	No Consumidores (N=15)	Consumidores (N=20)		
Edad (años)				
Hombres (\bar{X}) \pm SD	21 \pm 0,5	26,75 \pm 3,11		
Mujeres (\bar{X}) \pm SD	22,5 \pm 0,71	24,125 \pm 2,71		
Característica hábitos y consumo				
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Años de Consumo				
Bajo (1-5 Años) N (%)	NA	NA	3 (25%)	4 (50%)
Medio (6-10 Años) N (%)	NA	NA	3 (25%)	3 (25%)
Alto (11-15 Años) N (%)	NA	NA	4 (50%)	3 (25%)
Frecuencia de Consumo				
Diario N (%)	NA	NA	3 (25%)	4 (40%)
Semanal N (%)	NA	NA	3 (25%)	3 (30%)
Mensual N (%)	NA	NA	4 (50%)	3 (30%)

La tabla presenta las características de la población seleccionada para la evaluación de catecolaminas en orina de 24 horas, indicando número de individuos por grupo poblacional, el porcentaje (%) que representan, diferenciando por género. Se indica la media (\bar{X}) y desviación estándar (SD) de la edad. Adicionalmente, se mencionan el número de personas y porcentaje, para las características y hábitos de consumo en años (bajo, medio, alto) y en frecuencia (diario, semanal, mensual), separando en hombres y mujeres.

Para la recolección de las muestras de orina de 24 horas, se les suministró a cada uno de los participantes del estudio un frasco de 2700 c.c. estéril sellado, el cual contenía un aditivo consistente en 10 ml de ácido clorhídrico 6N. Con el fin de obtener una medición óptima de las catecolaminas se le solicitó a los estudiantes suspender el uso de los medicamentos: Tetraciclinas, Eritromicina, Clonidina, Reserpina, Aldomet (metildopa), Adrenalina, Metocarbamol, Litio, Salicilatos, inhibidores MAO, dosis elevadas de complejo vitamínico B; y además abstenerse del consumo de té, café, tabaco, licor y alimentos como banano, frutas cítricas y vainilla, durante una semana antes de la toma de la muestra, tanto para los estudiantes control como para los consumidores antes y durante el consumo. Para la toma de la muestra bajo el consumo se les solicitó a los estudiantes consumieran de 0.5-1 gramo en mujeres y en hombres de 1-1.5 gramos de *Cannabis sativa* tipo Corinto.

Para el procesamiento de las muestras se llevó cada una de las pruebas al laboratorio clínico ANALIZAR de Bogotá D.C., previamente refrigeradas para mantener los niveles de catecolaminas, se realizó un registro con un número de referencia dado por el laboratorio, apropiado para mantener la confidencialidad de los pacientes y los resultados. El volumen total de orina recolectada es trasvasada, se realiza un pre-tratamiento y se mantienen en bolsas negras hasta que se procesan en un equipo de HPLC con detección fluorimétrica.

Para el análisis estadístico se hizo una diferenciación entre los sexos (masculino y femenino), debido a las diferencias que se presentan entre ellos, de los datos obtenidos se utilizó el programa de análisis descriptivo STATGRAPHICS Centurión XVI versión 16.1.18, empleando la prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov en la cual se estandarizó un rango de normalidad de los datos con una $p < 0.05$, obteniendo así una estadística paramétrica. Se compararon los valores de referencia del total de catecolaminas con los adquiridos por el laboratorio para cada uno de los estudiantes, además de las puntuaciones medias de los consumidores y de los no consumidores, mediante una prueba de *t-student* para muestras independientes. Por último se realizó un ANOVA donde se analiza el factor para años de consumo y por frecuencia de consumo; se maneja un grado de significancia estadístico con un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Al contrastar el primer grupo poblacional, correspondiente a estudiantes Hombres y Mujeres *No consumidores* con respecto a *Consumidores Sin Consumo*, mediante la prueba *t-student* para muestras independientes, no se encontraron diferencias significativas para las variables de Epinefrina y Norepinefrina en los hombres ya que no se encontró un $p < 0.05$ (tabla. 7-4). Por otra parte, se encontraron diferencias significativas, en el caso de las mujeres, para la variable Epinefrina con un $p < 0.05$; mientras que para la variable Norepinefrina no se encontraron diferencias significativas (tabla 7-5). En el análisis de ANOVA por factores, no se encontraron diferencias significativas para frecuencia de consumo ni para años de consumo, en la comparación de no consumidores y consumidores con una frecuencia de consumo diaria, en donde se obtuvo un valor de $p > 0.05$.

Por otro lado, en el segundo grupo poblacional de estudiantes consumidores con consumo y sin consumo, al realizar la prueba *t-student* para muestras emparejadas, se encontraron diferencias significativas con un $p < 0.05$, para todas las variables en los niveles de Norepinefrina y Epinefrina (tabla 7-4 y 7-5).

Tabla 7-2. Resultados de los valores norepinefrina y epinefrina en Mujeres no Consumidores y Consumidores. Media y desviación estándar

Variables	NC (5) (\bar{X}) \pm SD	SC (10) (\bar{X}) \pm SD	CC (10) (\bar{X}) \pm SD
Mujeres			
Norepinefrina	63,08 \pm 5,86	73,05 \pm 8,04	82,66 \pm 4,72
Epinefrina	6,64 \pm 0,38	6,98 \pm 1,806	9,38 \pm 2,79

La tabla presenta los resultados de la media (\bar{X}) y la desviación estándar (SD) de las poblaciones contrastadas en el estudio no consumidores, consumidores sin consumo y con consumo; mediante la prueba t-Student para muestras independientes para las variables Norepinefrina y Epinefrina.

Tabla 7-3. Resultados de norepinefrina y epinefrina en Hombres no Consumidores y Consumidores. Media y desviación estándar

Variables	NC (5) (\bar{X}) \pm SD	SC (10) (\bar{X}) \pm SD	CC (10) (\bar{X}) \pm SD
Hombres			
Norepinefrina	71,20 \pm 7,64	74,36 \pm 8,35	79,91 \pm 2,69
Epinefrina	6,98 \pm 0,76	7,72 \pm 1,62	8,88 \pm 1,71

La tabla presenta los resultados de la media (\bar{X}) y la desviación estándar (SD) de las poblaciones contrastadas en el estudio no consumidores, consumidores sin consumo y con consumo; mediante la prueba t-Student para muestras independientes para las variables Norepinefrina y Epinefrina.

Tabla 7-4. Resultados de significancia para las pruebas *t-student*. en Hombres no Consumidores y Consumidores. Valores de epinefrina y norepinefrina

Variables	Hombres	
	NC vs SC	SC vs CC
Norepinefrina	0,491	<0,035*
Epinefrina	0,271	<0,007*

La tabla presenta los resultados de la significancia para los valores de Epinefrina y Norepinefrina de las poblaciones contrastadas en el estudio: no consumidores comparados con consumidores sin consumo: consumidores sin consumo y consumidores con consumo. Los valores de significancia con un $p < 0.05$, se señalan con un *.

Tabla 7-5. Resultados de significancia para las pruebas *t-student*. en Mujeres no Consumidores y Consumidores. Valores de epinefrina y norepinefrina

Variables	Mujeres	
	NC vs SC	SC vs CC
Norepinefrina	<0,011*	<0,008*
Epinefrina	0,581	<0,013*

La tabla presenta los resultados de la significancia para los valores de Epinefrina y Norepinefrina de las poblaciones contrastadas en el estudio: no consumidores comparados con consumidores sin consumo; consumidores sin consumo y consumidores con consumo. Los valores de significancia con un $p < 0.05$, se señalan con un *.

Tabla 7-6. Resultados de significancia para la prueba ANOVA de un factor, en Hombres no Consumidores y Consumidores. Valores de norepinefrina y epinefrina.

Variables	Hombres	
	Años de consumo	Frecuencia de consumo
Norepinefrina	0,469	0,534
Epinefrina	0,829	0,488

La tabla presenta los resultados de la significancia para los valores de Epinefrina y Norepinefrina de las poblaciones contrastadas en el estudio: no consumidores comparado con consumidores sin consumo; consumidores sin consumo y consumidores con consumo. Los valores de significancia con un $p < 0.05$, se señalan con un *.

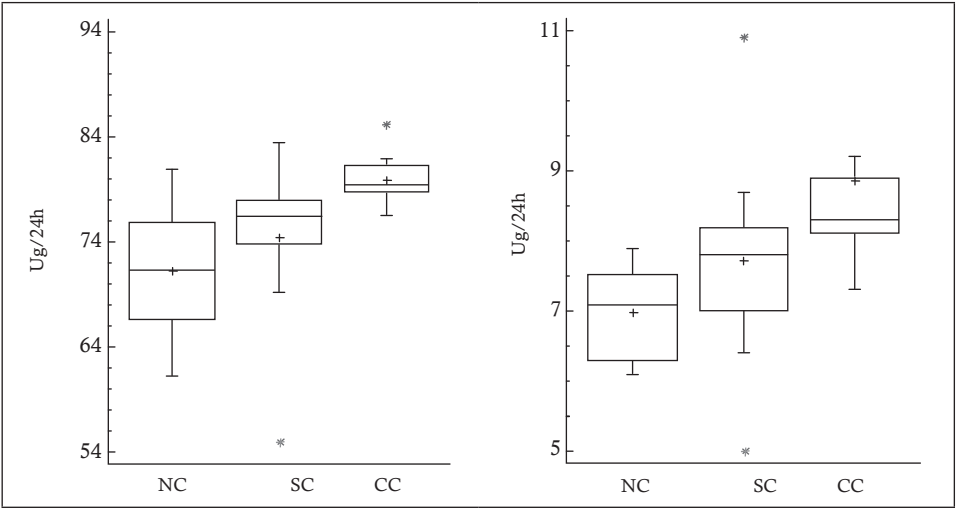
Tabla 7-7. Resultados de significancia para la prueba ANOVA de un factor, en Mujeres no Consumidoras y Consumidoras. Valores de norepinefrina y epinefrina

Variables	Mujeres	
	Años de consumo	Frecuencia de consumo
Norepinefrina	0,206	0,087
Epinefrina	0,375	0,074

La tabla presenta los resultados de la significancia para los valores de Epinefrina y Norepinefrina de las poblaciones contrastadas en el estudio: no consumidores comparados con consumidores sin consumo; consumidores sin consumo y consumidores con consumo. Los valores de significancia con un $p < 0.05$, se señalan con un *.

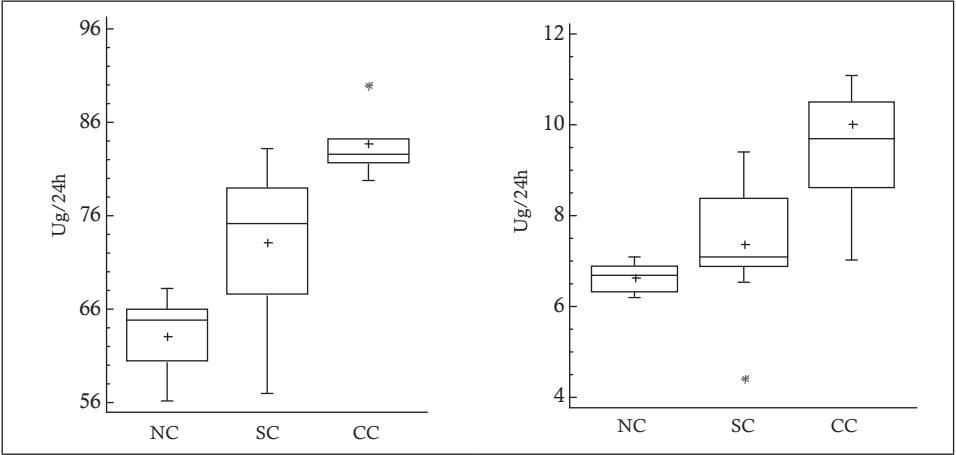
Los resultados descritos anteriormente, se representan gráficamente a continuación; se observan los niveles de Epinefrina y Norepinefrina, diferenciados por género entre hombres y mujeres, con *t-student*, las variables independientes y las variables dependientes.

Gráficos 7- 1 y 7-2.



El gráfico ilustra la media, mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, para la población de hombres contrastando no consumidores, consumidores sin consumo y con consumo, de las variables Norepinefrina (izquierda) y Epinefrina (derecha)

Gráficos 7- 3 y 7-4.



El gráfico ilustra la media, mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, para la población de mujeres contrastando no consumidores, consumidores sin consumo y con consumo, de las variables Norepinefrina (izquierda) y Epinefrina (derecha)

En la tabla 7-8, se muestran los valores de la media y la significancia de la comparación entre el grupo de mujeres “sin estrés” y “con estrés”, en el cual se presentan diferencias significativas para los valores de norepinefrina con un $p < 0,05$ en el análisis con la prueba de *t-student* para muestras independientes.

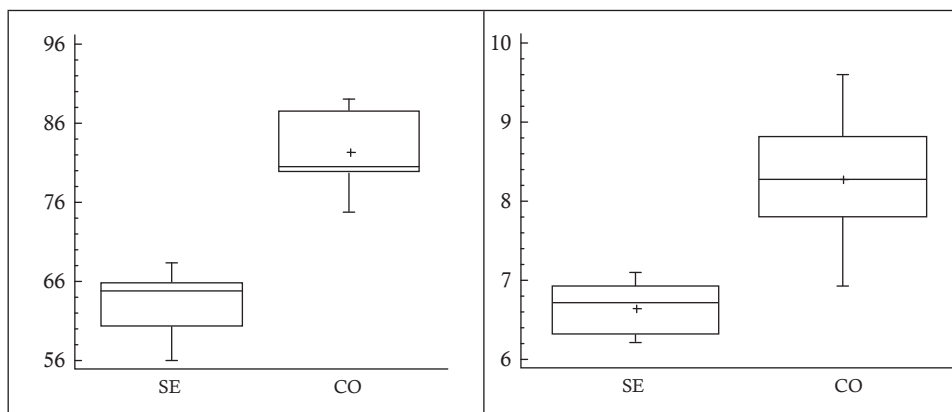
Tabla 7-8. Resultados de los valores norepinefrina y epinefrina de mujeres “sin estrés” y “con estrés”. Media y desviación estándar sin estrés y con estrés

	Sin Estrés (5) (\bar{X}) \pm SD	Con Estrés(5) (\bar{X}) \pm SD	Significancia $p < 0,05$
Mujeres			
Norepinefrina	63,08 \pm 4,86	82,30 \pm 5,86	<0,001*
Epinefrina	6,64 \pm 0,38	9,70 \pm 3,34	0,11

La tabla presenta los resultados de la media (\bar{X}) la desviación estándar (SD) y los valores de significancia con un $p < 0,05$, señalados con *; de las poblaciones contrastadas en el estudio mujeres bajo situación de estrés y mujeres sin estrés; mediante la prueba t-Student para muestras independientes para las variables Norepinefrina y Epinefrina.

Los resultados descritos anteriormente, se representan gráficamente a continuación; se observan los niveles de Epinefrina y Norepinefrina, analizados con *t-student*, las variables independientes y las variables dependientes.

Gráficos 7- 5 y 7-6.



El gráfico ilustra la media, mediana, desviación estándar, valores máximos, mínimos y ectópicos, para la población de mujeres contrastando en condiciones de estrés (CE) y sin estrés (SE) de las variables Norepinefrina (izquierda) y Epinefrina (derecha).

Discusión y análisis de resultados

Son pocos los estudios realizados sobre los efectos del cannabis en la médula suprarrenal, por lo general, las investigaciones se basan en la actividad de la dopamina y sus receptores cuando se produce un consumo agudo o crónico de la marihuana. Estudios recientes, muestran que la vía noradrenérgica que se deriva del locus coeruleus se involucra en la regulación de la atención, la excitación, los procesos cognitivos y el sueño; actividades que se ven afectadas por la exposición al cannabis. (Muntoni, y otros, 2006). En esta investigación se evaluaron los efectos sobre la liberación de los neurotransmisores epinefrina y norepinefrina en jóvenes consumidores de marihuana, sin consumo y bajo el efecto de esta sustancia, se realizó una comparación estadística con un grupo de universitarios no consumidores.

Norepinefrina en hombres y mujeres

En el primer grupo se evaluaron los niveles de norepinefrina, excretados en orina durante 24 horas, en hombres no consumidores (NC) con respecto a hombres consumidores sin consumo (SC), no se presentaron diferencias significativas en el análisis de muestras independiente con un $p > 0,05$ (Tabla 7-4), mostrando un aumento leve de 3,16 ug/24h en los valores de la media de los consumidores sin consumo (Tabla 7-3), los niveles encontrados en el grupo de controles se encuentran en un rango de 61,3 ug/24h (mínimo) a 80,9ug/24h (máximo), los cuales se encuentran dentro de los valores estandarizados en el laboratorio (Adultos de 19,0 a 82,0 ug/24h); para el caso de los consumidores SC, los valores encontrados van de 54,9 ug/24h (mínimo) a 120,4 ug/24h (máximo), este último valor se excluyó de la estadística realizada para el análisis de las muestras, puesto que es un valor ectópico en el estudio. Al comparar los niveles de norepinefrina en los hombres consumidores, sin consumo y durante el consumo de marihuana se encontraron diferencias significativas con un $p < 0,05$ (Tabla 7-4), mostrando un aumento en la media en los niveles de norepinefrina de 5,55 ug/24h en los consumidores durante el efecto del consumo (CC) (Tabla 7-3), los valores obtenidos para los sujetos CC fueron de 46,4 ug/24h (mínimo) y 139,5 ug/24h (máximo), este último caso, al igual que en los valores SC, fue excluido de la estadística descriptiva para muestras relacionadas *t-student*, ya que es un valor ectópico, que no se encuentra dentro de los valores estandarizados por el laboratorio ANALIZAR. Para el caso de los valores ectópicos encontrados en el grupo de los hombres, se justifica la exclusión de los dos resultados, ya que el participante es un consumidor crónico, no solo de *Cannabis sativa*, si no de múltiples sustancias psicoactivas, por lo tanto a pesar de abstenerse 24 horas

de consumo, presenta niveles altos debido a la lenta eliminación de los metabolitos de la marihuana presentes en el organismo.

En las mujeres (como se mencionó en la metodología), el primer grupo control (con estrés) presentó niveles muy altos de norepinefrina y epinefrina, comparada con las mujeres consumidoras, SC y CC, e incluso, comparada con los hombres consumidores, SC y CC, por lo tanto este grupo no se utilizó como control, pero si se comparó con mujeres no consumidores sin estrés, que serán analizados más adelante. Este segundo grupo de mujeres sin estrés fue tomado como el grupo control del estudio, para compararlo con las mujeres consumidoras SC.

Los valores de norepinefrina para las mujeres NC comparadas con las mujeres consumidoras SC presentaron diferencias significativas con un $p < 0,05$ con la prueba de *t-student* para muestras independientes (tabla 7-5). Siendo mayor los niveles de las mujeres consumidoras SC en un rango de 9,97 ug/24h, en los valores de la media (tabla 7-2). Los resultados obtenidos en el grupo control se encuentran entre 56,1 ug/24h (mínimo) y 68,3 ug/24h (máximo), los cuales se encuentran dentro del rango estandarizado por el laboratorio (adultos de 19,0 a 82,0 ug/24h). Para el caso de las mujeres SC, los valores obtenidos van desde 39,8 ug/24h (mínimo) hasta 83,1 ug/24h, (máximo), aunque los valores se encuentran dentro del rango establecido por el laboratorio, el último valor descrito (mujeres SC) no se tomó en cuenta para el análisis estadístico de *t-student* para muestras independientes, ya que es un valor ectópico. Al comparar los niveles de norepinefrina en las mujeres consumidoras, SC y CC, se presentaron diferencias significativas con un $p < 0,05$ con la prueba de *t-student* para muestras independientes (tabla 7-5), observándose un aumento de 9,61 ug/24h en los valores de la media (tabla 7-2), los valores obtenidos para las mujeres consumidores CC tienen un rango entre 42,6 ug/24h (mínimo) y 84,2 ug/24h (máximo), como en el grupo anterior de mujeres, el último valor no se tiene en cuenta para la estadística ya que es un valor ectópico, comparado con el resto de resultados. En el caso de los dos valores ectópicos reportados en el grupo de las mujeres, se justifica el haberlos excluido del análisis estadístico, debido a que el volumen de orina recogida durante las 24 horas del estudio no fue suficiente para un análisis óptimo de las catecolaminas por parte del laboratorio ANALIZAR, por lo que se consideró que la participante del estudio no había realizado la prueba según las indicaciones y condiciones proporcionadas.

Los resultados obtenidos presentan un aumento en los valores de norepinefrina presentan en los consumidores, SC y CC, por lo que se sugiere que las acciones comúnmente realizadas por la norepinefrina se verán aumentados, especialmente

bajo los efectos del consumo, por lo que se presentan efectos fisiológicos como: incremento de la frecuencia y fuerza de las contracciones del corazón, incremento en la presión arterial, incremento del ritmo metabólico, incremento en la glucogenolisis en el hígado y en los músculos, aumentando la glucosa en la sangre (de la Serna, 2007). Algunos estudios que concuerdan con nuestros resultados son los realizados por Samuel, Olasore, Nanaghan, Turner, A, & Magbagbeola, en 2012, y Mirochnick, Meyer, Frank, Cabral, Tronick, & Zuckerman, en 1997; quienes concluyen que el consumo crónico de la marihuana esta asociado con el aumento de los neurotransmisores catecolaminas norepinefrina y dopamina presentes en plasma, en una población de hombres con un tiempo medio de exposición a la sustancia, contrastado con un grupo control, por medio de pruebas ELISA para la cuantificación de catecolaminas. En contraste a estos estudios, encontramos un trabajo realizado por Markianos & Vakis, en 1984, quienes reportan una disminución en los valores de norepinefrina en muestras de orina a sujetos voluntarios no consumidores, a quienes se les administró aceite de cannabis que se fumaba mezclado con tabaco, esto debido a una desaceleración en los procesos de exocitosis en las terminales nerviosas de la noradrenalina.

Estudios en modelos animales, como el realizado por Oviedo, Glowa, & Herkenhem, 1993; demuestran que el consumo crónico de Δ^9 -THC induce tolerancia por la disminución en la unión del agonista al receptor, esto se vio reflejado en pruebas de actividad motora con ratas, las cuales a medida que transcurría el ejercicio y aumentaba la administración del cannabinoide iban mejorando su control motor, al finalizar el experimento su desplazamiento era parecido al de los animales control, indicando que el consumo crónico disminuye el número de receptores CB1, quienes inhiben la liberación de noradrenalina, ocasionando menos efectos psicoactivos al observarse una mejora en la actividad motora, lo que explicaría el aumento de las dosis de marihuana en humanos y la disminución de los efectos psicoactivos de ésta. Adicionalmente, Lastres-Becker, Cebeira, de Ceballos, Zeng, Jenner, & Ramos, en 2001; demuestran que en primates inducidos con la enfermedad de Parkinson y en cerebros de pacientes postmortem con dicha enfermedad la unión a ligandos en los receptores aumenta, especialmente en el globo pálido lateral y sustancia nigra, proponiendo que la degeneración de la vía nigroestriatal y la disminución de dopamina en los ganglios basales, aumenta la unión al ligando y la sensibilización de los receptores CB1, sugiriendo que la dopamina tiene un papel importante en la expresión del receptor CB1, ya que si se disminuye la concentración de DA, la supresión en la actividad de los receptores CB1 no se realizará. (Romero, y otros, 2000). Por lo tanto, esto implicaría que el funcionamiento y la

activación del sistema endocanabinoide dependen del sistema dopaminérgico, por lo tanto si hay una desorganización funcional del dopaminérgico habrá una desorganización del cannabinoide, lo que resulta en trastornos motores como el de la enfermedad de Parkinson.

Como se describe en Myland, 2008, en Dalley, y otros, 2007 y en Belin, Mar, Dalley, Robbin, & Everit, 2008; cuando se presenta un consumo de cocaína y de anfetaminas se genera una descarga de dopamina desde sus vesículas de almacenamiento pre-sinápticas y un bloqueo de la bomba de recaptación, lo que produce un aumento en la concentración y el tiempo de exposición de la dopamina en la sinapsis, sobre-estimulando e hipersensibilización de sus receptores D1 y D2 postsinápticos. De igual forma, produce un bloqueo de los receptores de noradrenalina produciendo efecto simpaticomiméticos, como arritmias, hipertensión, vaso-espasmo y dilatación pupilar. La cocaína y los psicoestimulantes tienen un efecto intenso en las neuronas del ATV y NAc, actuando directamente en el circuito de recompensa, pero alteran además, a otros neurotransmisores como la Noradrenalina y la serotonina, inhibiendo la bomba de recaptación de cada una de ellas, aumentando su concentración en el hipocampo e hipotálamo.

Epinefrina en hombres y mujeres

Al comparar los niveles de epinefrina en hombres NC con respecto a los consumidores SC, con la prueba de *t-student* para muestras independientes, no se presentaron diferencias significativas entre los dos grupos con un $p > 0,05$ (tabla 7-4), pero sin embargo se observó un aumento de 0,74 ug/24h en los valores de epinefrina al comparar la media de las dos variables, en la población de consumidores SC (tabla 7-3). Los resultados obtenidos para la población control es de 6,1 ug/24h (mínimo) a 7,9 ug/24h (máximo), los cuales se encuentran dentro del rango estandarizado por el laboratorio (adultos de 0,5 a 13,5 ug/24h). Para el caso de los hombres SC, los valores obtenidos van desde 5,0 ug/24h (mínimo) hasta 15,6 ug/24h, (máximo), para este caso, el primer valor de hombres SC se presenta como un valor ectópico, por lo que no se toma en cuenta para el análisis estadístico con *t-student*. Con respecto al análisis de epinefrina en los hombres consumidores, SC y CC, se observaron diferencias significativas con un $p < 0,05$ en la prueba de *t-student* para muestras relacionadas (tabla 7-4), encontrándose valores más altos en los niveles de epinefrina en los consumidores bajo el efecto de la marihuana con un valor de diferenciación 1,16 ug/24h en los valores de la media (tabla 7-3), los valores obtenidos para los hombres consumidores CC tienen un rango entre 7,3 ug/24h (mínimo) y 17,9 ug/24h (máximo), como en el grupo anterior de hombres, el último valor de

hombres CC no se tiene en cuenta para la estadística ya que es un valor ectópico, comparado con el resto de resultados. En el caso de los dos valores ectópicos reportados en el grupo de los hombres, se justifica el haberlos excluido del análisis estadístico, ya que se trata del mismo caso descrito en los valores de noradrenalina en hombres, por lo tanto no se encuentra dentro de los valores estandarizados por el laboratorio ANALIZAR, posiblemente porque el paciente es un consumidor crónico, no solo de *Cannabis sativa*, si no de múltiples sustancias psicoactivas, por lo tanto al abstenerse 24 horas de consumo, el $\Delta 9$ -THC sigue presente en el organismo.

Los valores de epinefrina para las mujeres NC comparadas con las mujeres consumidoras SC no presentaron diferencias significativas con un $p > 0,05$ con la prueba *t-student* para muestras independientes (tabla 7-5). Siendo mayor los niveles de las mujeres consumidoras SC en un rango de 0,34 ug/24h en los valores de la media (tabla 7-2). Los resultados obtenidos en el grupo control van desde 6,2 ug/24h (mínimo) y 7,1 ug/24h (máximo), los cuales se encuentran dentro del rango estandarizado por el laboratorio (adultos de 0,5 a 13,5 ug/24h). Para el caso de las mujeres SC, los valores obtenidos tienen un rango de 3,6 ug/24h (mínimo) hasta 9,4 ug/24h, (máximo), aunque los valores se encuentran dentro del rango establecido por el laboratorio, el primer valor de mujeres SC descrito no se tomó en cuenta para el análisis estadístico de *t-student* para muestras independientes, ya que es un valor ectópico al compararlo con los otros resultados. Al confrontar los niveles de epinefrina en las mujeres consumidoras, SC y CC, se presentaron diferencias significativas con un $p < 0,05$ con la prueba de *t-student* para muestras independientes (tabla 7-5), observándose un aumento de 2,4 ug/24h en los valores de la media (tabla 7-2), los resultados obtenidos para las mujeres consumidoras CC tienen un rango entre 4,1 ug/24h (mínimo) y 14,9 ug/24h (máximo), como en el grupo anterior de mujeres, el primer valor descrito, mujeres CC, no se tiene en cuenta para la estadística ya que es un valor ectópico, comparado con el resto de resultados. En el caso de los dos valores ectópicos reportados en el grupo de las mujeres, se trata del mismo caso descrito en los valores de norepinefrina, por lo tanto se excluyen del análisis estadístico debido a que el volumen de orina recogida durante las 24 horas del estudio no fue suficiente para un análisis óptimo de las catecolaminas por parte del laboratorio ANALIZAR, por lo que se consideró que la participante del estudio no había realizado la prueba según las indicaciones y condiciones proporcionadas.

Nuestros resultados denotan un aumento en los niveles de epinefrina en los consumidores de marihuana, lo que nos lleva a suponer que durante el consumo las acciones fisiológicas relacionadas con la liberación de epinefrina, se verán aumentadas por la presencia del $\Delta 9$ -THC en el organismo, como por ejemplo el estrés. En

contraste a los resultados obtenidos, un estudio realizado por Niederho, Hansen, Fernandez, & Szabo, 2001; en modelos animales, demostró una inhibición en la secreción de adrenalina en las glándulas suprarrenales de conejo, sugiriendo un mecanismo inhibitorio en células pre-sinápticas activado por el receptor CB1 de la liberación de acetilcolina en las neuronas simpáticas preganglionares. Otros estudios en modelos animales presentan una reducción significativa en los niveles de catecolaminas presentes en la médula suprarrenal, después de estar expuestos a dosis agudas de $\Delta 9$ -THC, efecto que se amplifica si hay una administración crónica de esta sustancia. Esto sugiere un aumento en el metabolismo endógeno, por lo que no afecta la capacidad de la médula suprarrenal para sintetizar las catecolaminas, la reducción del contenido de catecolaminas probablemente podría indicar una influencia inhibitoria del $\Delta 9$ -THC en el almacenamiento de las catecolaminas, lo que podría disminuir la capacidad de la médula suprarrenal para responder a situaciones de estrés. (Rodríguez de Fonseca, Fernandez, J, Eldridge, Stege, & Bartke, en 1991; Patel, Borysenko, & Kumar, en 1985¹; y Patel, Borysenko, Kumar, & Millard, en 1985²). Por otro lado, estudios relacionados con los efectos del $\Delta 9$ -THC han demostrado una estimulación temporal, seguida de una acción inhibitoria de la médula suprarrenal en la producción de catecolaminas, produciendo en el sujeto consumidor bradicardia, disminución del gasto cardíaco y otros efectos autónomos (McMillan, Dewey, & Harris, en 1971; y Mitra, Poddar, & Ghosh, en 1976).

Norepinefrina y epinefrina en mujeres con estrés y sin estrés

Aunque se asume que por las circunstancias a que están sometidas las mujeres cabeza de hogar, con niños menores de 3 años, estudiantes universitarias y que adicionalmente trabajan; presentan niveles elevados de estrés, no se evaluaron niveles de cortisol en la orina de 24 horas, que sin duda ratificarían la hipótesis planteada debido a la falta de rubros para este análisis, puesto que no se tenía contemplado en los objetivos del trabajo. El estrés es un conjunto de factores que amenazan la estabilidad emocional y/o física. (McEben, 2007). El locus coeruleus, al presentarse un estímulo estresante, es estimulado por la acción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual produce una liberación de norepinefrina en el hipotálamo, causando una reactivación en la secreción de CRH en mayor cantidad, este mecanismo repercute en el eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal que provoca una respuesta al estrés y promueva la adaptación del organismo hacia este tipo de estímulos. (Buckley & Schazberg, 2005)

Al comparar los niveles de norepinefrina en mujeres con estrés y sin estrés, se presentaron diferencias significativas con un $p < 0.05$ con la prueba de *t-student* para

muestras independientes (*tabla 7-8*), siendo más elevados los valores de las mujeres “con estrés”, con un aumento de 19,22 ug/24h en la media (*tabla 7-8*). Los resultados obtenidos para la población “sin estrés” es de 56,1 ug/24h (mínimo) a 68,3 ug/24h (máximo), los cuales se encuentran dentro del rango estandarizado por el laboratorio (adultos de 19,0 a 82,0 ug/24h). Para el caso de las mujeres “con estrés”, los valores obtenidos van desde 74,7 ug/24h (mínimo) hasta 88,9 ug/24h, (máximo), para este caso, el último valor descrito se presenta fuera de los valores estandarizados por el laboratorio. Los valores de epinefrina en mujeres “con estrés” y “sin estrés” no mostraron diferencias significativas con un $p > 0,05$ en la prueba de *t-student* para muestras independientes (*tabla 7-8*); se observó un aumento en los valores de las mujeres “con estrés” dando un valor aumentado en 3,06 ug/24h en los valores de la media, los valores obtenidos para las mujeres “sin estrés” tienen un rango entre 6,2 ug/24h (mínimo) y 7,1 ug/24h (máximo), los cuales se encuentran dentro de los rangos establecidos por el laboratorio. Para el caso de las mujeres “con estrés”, los valores obtenidos van desde 6,9 ug/24h (mínimo) hasta 15,4 ug/24h, (máximo), para este caso, el valor máximo se presenta fuera de los valores estandarizados por el laboratorio.

Los resultados de la investigación, demuestran un aumento significativo en los valores de norepinefrina y epinefrina en las mujeres que están bajo condiciones de estrés, abonado a ésto, Shansky & Lipps, en 2013 describe que como resultado de estrés u otras causas de excitación el eje hipotálamo-pituitario-adrenal inicia una oleada de hormonas y liberación de neurotransmisores en el cerebro afectando la forma de pensar, decidir y comportarse, por lo tanto la exposición al estrés, interrumpe la función de la corteza pre-frontal (PFC), perjudicando notablemente la memoria de trabajo (Arnsten, en 2009; Arnsten, Wang, & and Paspalas, en 2012). La activación del eje HPA estimula el VTA causando la liberación de dopamina en la PFC, este efecto se revierte por extractos intra-PFC de un antagonista CB1, por infusiones de cAMP e inhibidores de la PKA, lo que ocasiona una pérdida de información (Cordero, Venero, Krut, & Sandi, en 2003; y Mikkelsen, Söderman, Kiss, & Mirza, en 2005). Debido a que la PFC también ayuda a inhibir la respuesta al estrés, esta pérdida de función de la PFC puede conducir a la liberación prolongada de glucocorticoides, que exacerba el deterioro de la memoria de trabajo, la liberación de glucocorticoides inducida por el estrés en la CPF podría conducir la sobre-estimulación de los dos receptores noradrenérgicos de dopamina D1 y $\alpha 1$, produciendo de este modo la disfunción PFC. Los glucocorticoides pueden exacerbar aún más los efectos de las catecolaminas mediante la activación de algunas de las mismas vías de señalización intracelular, el receptor de estimulación noradrenérgico $\alpha 1$ durante el estrés

afecta a la memoria de trabajo PFC a través de las vías de señalización intracelular PKC. (Birnbaum, Gobske, Auerbach, Taylor, & Arnsten, 1999). La liberación de los glucocorticoides también puede activar la señalización de PKC, por tanto, potencialmente amplifica los efectos de estimulación del alfa-1. (French-Mullen, 1995). Uno de los estudios realizados en modelos animales por (Shansky, y otros, 2004) utilizó una droga anxiogénica FG7142, generando curvas de dosis-respuesta en ratas macho y hembras, al resolver un laberinto en T. En los machos disminuyó el rendimiento al estar expuestos a la droga, mientras que en las hembras se convirtió en deterioro con dosis bajas. Lo que apoya la teoría de una diferenciación sexual, cuando se está expuesto a un estímulo estresante, donde las mujeres se ven más afectadas que los hombres.

Conclusiones

Se presentan niveles elevados, tanto de epinefrina y norepinefrina, en los consumidores de marihuana, en ausencia y bajo los efectos psicoactivos, asociando la liberación de neurotransmisores con el consumo agudo y crónico de marihuana.

Los consumidores de marihuana pueden presentar mecanismos de neuro-adaptación, por la disminución en la unión del agonista al receptor, indicando que el consumo crónico disminuye el número de receptores CB1, los cuales inhiben la liberación de norepinefrina, lo que explica la disminución de los efectos psicoactivos y el aumento en las actividades de la norepinefrina, a medida que aumenta el consumo.

Drogas como la marihuana y la cocaína poseen un efecto intenso en las neuronas del área tegmental ventral y en el núcleo accumbens, los cuales actúan directamente en el circuito de recompensa y además inhiben la bomba de recaptación de noradrenalina y serotonina, lo que produce un aumento en la concentración de estos dos neurotransmisores en el hipocampo e hipotálamo.

Reacciones fisiológicas como el estrés, produce una excitación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, lo que produce un aumento en la concentración hormonal y liberación de neurotransmisores en el cerebro, afectando la corteza pre-frontal, causando una lesión de la memoria de trabajo.

Recomendaciones

El anterior estudio, representa un aporte al conocimiento científico de los efectos del *Cannabis sativa* en jóvenes consumidores en el sistema nervioso y en el sistema endocrino, relacionando los niveles de cada neurotransmisor con las consecuencias

que trae el consumo de esta sustancia psicoactiva en la liberación y degradación de estas sustancias químicas. Abre paso a investigaciones futuras donde se relacionen otros neurotransmisores, además de dopamina, al consumo habitual no solo de la marihuana sino de otras drogas psicoactivas, lo cual permite la comprensión y entendimiento de las alucinaciones y diferentes síntomas que presentan los jóvenes antes, durante y posterior al consumo.

Es importante considerar en las próximas investigaciones que durante el proceso de toma y recolección de la muestra, los participantes cumplan a cabalidad con el procedimiento y las recomendaciones sugeridas (como la dieta y las condiciones óptimas para la recogida de la muestra de 24 horas), ya que esta puede llegar a ser una gran limitación al momento de obtener los resultados del estudio. Por otro lado, durante el procesamiento de las muestras es importante realizar el análisis en un laboratorio especializado, en donde se pueda controlar las variables como el tiempo de corrida de la muestra y que el equipo cumpla con las condiciones necesarias para realizar este tipo de pruebas. Por último, es importante que los participantes, eviten cualquier tipo de estrés, por lo que se debe tener en cuenta que no estén en situaciones que les genere estrés en sus estudios o trabajos, en el caso particular de las mujeres se recomienda que sean solteras y que no tengan hijos, puesto que las rutinas familiares pueden provocar altos niveles de estrés, se debe tener en cuenta, además, su ciclo menstrual, ya que se presentan grandes cambios hormonales que implican cambios emocionales como sensibilidad, tristeza, enojo, ansiedad o felicidad, lo cual puede afectar los resultados obtenidos en las pruebas.

Bibliografía

- Abásolo, D., Hornero, R., Espino, P., & Alonso, A. (2006). Análisis no lineal de la señal de electroencefalograma (EEG) para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. *Revista e Salud*, 2(6).
- Abril Díaz, N. J., Bárcena Ruiz, A., Fernández Reyes, E., Galván Cejudo, A. et al. (2008). Espectrofotometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas. *Departamento de bioquímica y biología molecular*, 4-12.
- Acebal, C. (s.f.). *Protocolo de Enfermería en Resonancia Magnética*. Obtenido de Complejo Hospitalario Universitario de Albacete: http://www.chospab.es/pv_obj_cache/pv_obj_id_D448A2E9BF696E5E23D177B39EB8963B59DA0000/filename/resonancia.pdf
- Alcaldía de Bogotá - Secretaría Distrital de Salud y la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito UNODC. (2010). *Estudio de consumo de sustancias psicoactivas en Bogotá D.C. 2009. Informe Final*. Bogotá D.C.: Scripto Ltda.

- Aldington, S., Williams, M., Nowitz, M., Weatherall, M., Pritchard, A. et al. (2007). Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax*(62), 1058-1063.
- ANALIZAR laboratorio clinico. (2011). *ANALIZAR Laboratorio clinico*. Obtenido de Catalogo de pruebas: http://www.analizarlab.com/pa_catalogo_pruebas_resultado.php?&idioma=&id=102
- Ardila, A., & Ostrosky, F. (2012). Guía para el diagnóstico neuropsicológico.
- Arias, F., Barreiro, C., Berdullas, J., Iraurgi, I. et al. (2010). Neurobiología de las adicciones. En E. Becoña, & M. Cortés, *Manual de adicciones para psicólogos especialistas en psicología clínica en formación* (págs. 33-42). Valencia : Socidrogalcohol.
- Arnsten, A. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat. Rev. Neurosc*, 410-422.
- Arnsten, A., Wang, M., & Paspalas, C. (2012). Neuromodulation of thought: flexibilities and vulnerabilities in prefrontal cortical network synapses. *Neuron*, 223-239.
- Aryana, A., & Williams, M. A. (2007). Marijuana as a trigger of cardiovascular events: Speculation or scientific certainty? *International Journal of Cardiology*, 118(2), 141-144.
- Ashtari, Cervellione, Cottone, Ardekani, & Kumra. (2009). Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research*, 189-204.
- Ashtari, M., & Cyckowski, L. (2012). Vulnerability of Adolescent Brain Growth to Cannabis. En V. R. Preedy, *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease* (págs. 1723-1735). New York: Springer .
- Ashtari, M., & Cyckowski, L. (2012). Vulnerability of Adolescent Brain Growth to Cannabis. En V. Preedy, *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease* (págs. 1723-1735). London: Springer Science+Business Media.
- Ashtari, M., Avants, B., Cyckowski, L., Cervellione, K. L. et al. (2011). Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *J Psychiatr Res.*, 1055-1066.
- Ashtari, M., Cervellione, K., Cottone, J., Ardekani, B., & Kumra, S. (2009). Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research* , 189-204.
- Bachevalier, J., & Mishkin, M. (1994). Effects of Selective Neonatal Temporal Lobe Lesions on Visual Recognition Memory in Rhesus Monkeys . *The Journal of Neuroscience*, 2128-2139 .

- Bahena Trujillo, R., Gonzalo Flores, J., & Arias Montaña, A. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Review Biomedical*, 11: 34-60.
- Bahena, T., Florez, G., & Arias, M. (2000). Catecolaminas. *Fisiología Medica*, 3.8.
- Bailly, C., Merceron, O., Hammoudi, N., Dorent, R., & Michel, P.-L. (2010). Cannabis induced acute coronary syndrome in a young female. *International Journal of Cardiology*, 143, e4-e6.
- Barbieri, I., Tribelloni, M., Zani, B., & Palacios, X. (2012). Consumo de sustancias psicoactivas en los contextos recreativos entre estudiantes universitarios en Colombia. *Ciencias & Salud* , 69-86.
- Barbieri, I., Tribelloni, M., Zani, B., & Palacios, X. (2012). Consumo de sustancias psicoactivas en los contextos recreativos entre estudiantes universitarios en Colombia. *Ciencias & Salud*, 69-86.
- Bardo, M. (1998). Neuropharmacological mechanisms of drug reward: Beyond dopamine in the nucleus accumbens . *Critical reviews in Neurobiology*, 37-67.
- Barret, K., Barman, S., Boitano, S., & Brooks, H. (2012). *GanongFisiología Medica*. México: McGRAW-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Barret, K., Barman, S., Boitano, S., & Brooks, H. (2012). *GanongFisiología Medica*. Mexico: McGRAW-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Basnet, S., Mander, G., & Nicolas, R. (2009). Coronary Vasospasm in an Adolescent Resulting from Marijuana Use. *Pediatr Cardiol*, 30, 543-545.
- Batalla, A., Bhattacharyya, S., Yu, M., Fusar-Poli, P. et al. (2013). Structural and Functional Imaging Studies in Chronic Cannabis Users: A Systematic Review of Adolescent and Adult Findings. *PLoS ONE*, e55821.
- Battistella, G., Fornari, E., Annoni, J.-M., Chtioui, H., Dao, K. et al. (2014). Long-Term Effects of Cannabis on Brain Structure. *Neuropsychopharmacology*, 2041-2048.
- Battisti, R., Roodenrys, S., Johnstone, S., Pesa, N., Hermens, D., & Solowij, N. (2010). Chronic cannabis users show altered neurophysiological functioning on Stroop task conflict resolution. *Psychopharmacology (Berl)* . , 13-24.
- Bava, S., & Tapert, S. (2010). Adolescent Brain Development and the Risk for Alcohol and Other Drug Problems. *Neuropsychology*, 398-413.
- Bazanov, O., & Vernon, D. (2013). Interpreting EEG Alpha Activity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1-17.
- Becoña Iglesias, E., & Cortés Tomás, M. (2011). *Manual de adicciones para psicólogos especialistas en psicología clínica en formación*. Valencia: Socidrogalcohol.

- Bein, B. (2006). Entropy. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 20(1), 101-109.
- Belin, D., Mar, A., Dalley, J., Robbin, T., & Everit, B. (2008). High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science*, 1352-1355.
- Beltrán, C., & Solís, G. (2012). Evaluación neuropsicológica en adolescente: Normas par poblacion de cundinamarca. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 77-93.
- Benavides, S., & Fornaguera, J. (2007). Un método simple para la recolección, extracción y medición de catecolaminas en orina de adultos mayores. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 541-552.
- Bhattacharyya, S., Atakana, Z., Martin-Santos, R., Crippac, J. et al. (2015). Impairment of inhibitory control processing related to acute psychomimetic effects of cannabis. *European Neuropsychopharmacology*, 26-37.
- Birnbaum, S., Gobeke, K., Auerbach, J., Taylor, J., & Arnsten, A. (1999). A role for norepinephrine in stress-induced cognitive deficits: alpha-1- adrenoceptor mediation in the prefrontal cortex. *Biol. Psychiatry*, 1266-1274.
- Block, R., O'Leary, D. S., Hichwa, R. D., Augustinack, J. C. et al. (2000). Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *Neuroreport*, 749-753.
- Block, R., O'Leary, D., Ehrhardt, J., Augustinack, J. et al. (2000). Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport*, 491-6.
- Borgwardt, S., Allen, P., Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P. et al. (2008). Neural Basis Of THC and Cannabidiol: Effects During Response Inhibition. *Biol Psychiatry*, 966-973.
- Bossong, M., & Niesink, R. (2010). Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog Neurobiol.*, 370-385.
- Bradshaw, H. B., Rimmerman, N., Krey, J. F., & Walker, J. M. (2006). Sex and hormonal cycle differences in rat brain levels of pain related cannabimimetic lipid mediators. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, R349-R358.
- Brandan, N. C., Llanos, I. C., Ruiz Díaz, D. A., & Rodriguez, A. N. (2010). Hormonas Catecolaminicas Adrenales. *Universidad Nacional de Nordeste*.
- Brandan, N., Llanos, I., Rodriguez, A., & Ruiz, D. (2010). *Hormonas Tiroideas*. Obtenido de Universidad Nacional del Nordeste: <http://www.med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/tiroideas.pdf>

- Brofman, J., & Armando, D. (2011). Evaluación Neurosicológica en un caso de consumo de Cannabis. *Ajayu*, 53-83.
- Brusasco, R., Crapo, & Viegi. (2005). Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal* , 319-338.
- Buckley, T., & Schazberg, A. (2005). On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: Normal HPA axis activity and circadian rhythm. Exemplary sleep disorders . *Clin endocrinol metab*, 106-114.
- Burns, H., Van Laere, K., Sanabria-Bohórquez, S., Hamill, T., Bormans, G., Eng, W., . . . Hargreaves, R. (2007). [18F]MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 9800-9805.
- Burston, J., Wiley, J., Craig, A., Selley, D., & Sim-Selley, L. (2010). Regional enhancement of cannabinoid CB1 receptor desensitization in female adolescent rats following repeated Delta 9 tetrahydrocannabinol exposure. *Br J Pharmacol*, 103-12.
- Cáceres, D., Salazar, I., Varela, M., & Tovar, J. (2006). Consumo De Drogas En Jóvenes Universitarios Y Su Relación De Riesgo Y Protección Con Los Factores Psicosociales. *Revista de psicología*, 521-534.
- Cáceres, D., Salazar, I., Varela, M., & Tovar, J. (2006). Consumo De Drogas En Jóvenes Universitarios Y Su Relación De Riesgo Y Protección Con Los Factores Psicosociales. *Revista de psicología*, 521-534.
- Campbell, A., Evans, M., Thompson, J., & Williams, M. (1972). Cerebral Atrophy in Young Cannabis Smokers. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 369-371.
- Campbell, V. (2001). Tetrahydrocannabinol-induced apoptosis of cultured cortical neurones is associated with cytochrome c release and caspase-3 activation. *Neuropharmacology*, 702-709.
- Carter, J., Banister, E., & Blaber, A. (2003). Effect of Endurance Exercise on Autonomic Control of Heart Rate. *Sports Med*, 33-46.
- Casadio, P., Fernandes, C., Murray, R., & Di Forti, M. (2010). Cannabis use in young people: the risk for schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.*, 1779-1787.
- Castellano, C., Perez de Juan, M., & Attie, F. (2004). *Electrocardiografía Clínica*. Madrid: Elsevier.
- Ceballos, N., Bauer, L., & Houston, R. (2009). Recent EEG and ERP Findings in Substance Abusers. *Clin EEG Neurosci*, 122-128.

- Charbonney, E., Sztajzel, J., Poletti, P., & Rutschmann, O. (2005). Paroxysmal atrial fibrillation after recreational marijuana smoking: another “holiday heart”? *SWISS MED WKLY*, 412-414.
- Charbonneya, E., Sztajzelb, E., Polettica, A., & Rutschmannc, O. (2005). Paroxysmal atrial fibrillation after recreational marijuana smoking: another “holiday heart”? *Swiss Med Wkly*, 412-414.
- Cheng, Y., Macera, C., Addy, C., Wieland, D., & Blair, S. (2003). Effects of physical activity on exercise tests and respiratory function. *Br J Sports Med*, 37, 521-528.
- Chicharro, J., & Fernandez, A. (2006). *Fisiología del ejercicio*. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana.
- Cingolani, H., & Houssay, A. (2000). *Fisiología Humana de Houssay* (7 ed.). El ateneo.
- Clarka, R. E., & Squire, L. R. (2010). An animal model of recognition memory and medial temporal lobe amnesia: History and current issues. *Neuropsychologia*, 2234-2244.
- Clarkson, P., & Thompson, H. (2000). Antioxidants: what role do they play in physical activity and health. *Am J Clin Nutr*, 637-646.
- Co, B., Goodwin, D., Gado, M., Mikhael, M., & Hill, S. (1977). Absence of cerebral atrophy in chronic cannabis users: evaluation by computerized transaxial tomography. *JAMAA*, 1229-1230.
- Comunidad Andina, Proyecto Pradican, Unión Europea. (2013). *II Estudio Epidemiológico Andino sobre Consumo de Drogas en la Población Universitaria. Informe Regional*.
- Constant, I., & Sabourdin, N. (2012). The EEG signal: a window on the cortical brain activity. *Pediatric Anesthesia*, 22, 539-552.
- Constant, I., & Sabourdin, N. (2012). The EEG signal: a window on the cortical brain activity. Review Article. *Pediatric Anesthesia*, 22, 539-552.
- Cordero, M., Venero, C., Kruyt, N., & Sandi, C. (2003). Prior exposure to a single stress session facilitates subsequent contextual fear conditioning in rats. Evidence for a role of corticosterone. *Horm. Behav*, 338-345.
- Cousijn, J., Watson, P., Koenders, L., Vingerhoets, W. et al. (2013). Cannabis dependence, cognitive control and attentional bias for cannabis words. *Addict Behav.*, 2825-2832.
- Crane, N. A., Schuster, R. M., Fusar-Poli, P., & Gonzalez, R. (2012). Effects of Cannabis on Neurocognitive Functioning: Recent Advances, Neurodevelopmental Influences, and Sex Differences. *Neuropsychol Rev*.

- Crane, N., Schuster, R., & Gonzalez, R. (2013). Preliminary evidence for a sex-specific relationship between amount of cannabis use and neurocognitive performance in young adult cannabis users. *J Int Neuropsychol Soc*, 1009-1015.
- Crapo, R., Morris, A., & Gardner, R. (1981). Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations . *Am Rev Respir Dis*, 659-64.
- Cristancho, W. (2008). *Fisiología Respiratoria: lo esencial en la práctica clínica* (2 ed.). Bogotá: Manual Moderno.
- Daccarett, M., Freih, M., & Machado, C. (2007). Acute cannabis intoxication mimicking brugada-like ST segment abnormalities. *International Journal of Cardiology*, 119, 235-236.
- Dalley, J., Fryer, T., Brichard, L., Robinson, E., Theobald, D., Lääne, K., & Robbins, T. (2007). nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* , 1267-1270.
- Daniel, H., & Crepel, F. (2001). Control of Ca²⁺ influx by cannabinoid and metabotropic glutamate receptors in rat cerebellar cortex requires K⁺ channels. *Journal of Physiology*, 793-800.
- Daselaar, S., Rice, H., Greenberg, D., Cabeza, R. et al. (2008). The spatiotemporal dynamics of autobiographical memory: neural correlates of recall, emotional intensity, and reliving. *Cereb Cortex*, 217-29.
- de la Serna, F. (2007). El sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático catecolaminas barorreceptores. 22-43.
- Degenhardt, L., & Wayne, H. (2002). Cannabis and Psychosis. *Current Psychiatry Reports* , 191-196 .
- Demirakca, T., Sartorius, A., Ende, G., Meyer, N. et al. (2011). Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: possible protective effects of cannabidiol. *Drug Alcohol Depend.* , 242-245.
- Díaz, I. (2009). Sistema cannabinoide endógeno: aspectos bioquímicos e implicación fisiológica . En S. e. cannabinoides, *Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides* (pp. 9-27). Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
- Dieguez, S. (2012). Colorimetría: análisis espectrofotométrico de la riboflavina.
- Dieguez, S. (2012). Colorimetría: análisis espectrofotométrico de la riboflavina. *Química Analítica*, 3-9.
- DNE. (2009). Estudio Epidemiológico Andino Sobre Consumo de Drogas Sintéticas en la Población Universitaria. Bogotá: Dirección Nacional de Estupefacientes.

- Downer, E., Boland, B., Fogarty, M., & Campbell, V. (2001). Delta 9-tetrahydrocannabinol induces the apoptotic pathway in cultured cortical neurones via activation of the CB₁ receptor. *Neuroreport*, 3973-3978.
- Dwivedi, S., Kumar, V., & Aggarwal, A. (2007). Cannabis smoking and acute coronary syndrome: Two illustrative cases. *International Journal of Cardiology*, 54-57.
- Dwivedi, S., Kumar, V., & Aggarwal, A. (2008). Cannabis smoking and acute coronary syndrome: Two illustrative cases. *International Journal of Cardiology*, 128, e54-e57.
- Egerton, A., Allison, C., Brett, R. R., & Pratt, J. A. (2006). Cannabinoids and prefrontal cortical function: Insights from preclinical studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 680-695.
- Ehlers, C. L., Phillips, E., Gizer, I. R., Gilder, D. A., & Wilhelmsen, K. C. (2010). EEG spectral phenotypes: Heritability and association with marijuana and alcohol dependence in an American Indian community study. *Drug and Alcohol Dependence*, 106, 101-110.
- Elphick, M., & Egertová, M. (2001). The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 381-408.
- Escobar, I. E. (2009). Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana. *Revista Colombiana de Psiquiatria*, 126-142.
- Escobar, I. E., Berrouet, M. C., & González, D. M. (2009). Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana. *Rev. Colomb. Psiquiat.*, 126-142.
- Escobar, I., Berrouet, M., & Gonzales, D. (2009). Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana. *Revista Colombiana Psiquiatrica*, 126-142.
- Escobar, I., Berrouet, M., & González, D. (2009). Mecanismos moleculares de la adicción a la Marihuana. *Revista Colombia de Psiquiatria*, 126-142.
- Everitt, B., & Robbins, T. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: From actions to habits to compulsion. *Nature neuroscience*, 1481-1489.
- Fachner, J. (2002). Topographic EEG Changes Accompanying Cannabis-Induced Alteration of Music Perception— Cannabis as a Hearing Aid? *Journal of Cannabis Therapeutics*, 3-36.
- Fanjul, M. L. (1997). El cerebro y sus drogas endógenas. *Ciencias*, 12-15.
- Farmer, R., Kosty, D., Seeley, J., Duncan, S., Lynskey, M. et al. (2015). Natural course of cannabis use disorders. *Psychol Med*, 63-72.

- Fattore, L., Spano, M., Altea, S., Angius, F., Fadda, P., & Fratta, W. (2007). Cannabinoid self-administration in rats: sex differences and the influence of ovarian function. *Br J Pharmacol.*, 795-804.
- Fattore, L., Spano, M., Altea, S., Fadda, P., & Fratta, W. (2010). Drug- and cue-induced reinstatement of cannabinoid-seeking behaviour in male and female rats: influence of ovarian hormones. *Br J Pharmacol.* , 724-735.
- Fattore, L., Spano, M., Altea, S., Fadda, P., & Fratta, W. (2010). Drug- and cue-induced reinstatement of cannabinoid-seeking behaviour in male and female rats: influence of ovarian hormones. *Br J Pharmacol*, 724-735.
- Feliciano, J. E., Mendivil Anaya, C. O., & Sierra, I. D. (2006). Sistema Endocanabinoide: Modificando Los Factores De Riesgo Cardiovascular. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*, 269-282.
- Feliciano, Mendevil, & Sierra. (2006). Sistema endocanabinoide modificando los factores de riesgo cardiovascular . *Revista facultad de Medicina Universidad Nacional* .
- ffrench-Mullen, J. (1995). Cortisol inhibition of calcium currents in guinea pig hippocampal CA1 neurons via G-protein-coupled activation of protein kinase . *Journal Neuroscience*, 903-911.
- Fisher, Ghuran, Vadamalai, & Antonios. (2005). Cardiovascular complications induced by cannabis smoking: a case report and review of the literature. *Emerg Med*, 679-680.
- Flores, C. (2006). *Neuropsicología de lóbulos frontales*. Tabasco: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
- Flores, J., Ostrosky, F., & Lozano, A. (2012). BANFE: Bateria Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales. México: El Manual Moderno.
- Florian, N., Parada, F., & Garzón, W. (Mayo de 2009). Estudio del Contenido de Cannabinoides en Muestras de Marihuana (*Cannabis sativa* L.) Cultivadas en Varias Regiones de Colombia. *Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*, 16(2), 237-244.
- Franco, G. (2007). *Manual de Electrocardiografía y Electroencefalografía*. México: Manual Moderno.
- Gallo, J., & Álvarez, D. (1999). Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *IATREIA*, 61-171.
- García, F. (2002). Recomendaciones metodológicas para el diseño de cuestionario. Limusa. sa de cv.

- Garcia-Aymerich, J., Lange, P., Benet, M., Schnohr, P., & Antó, J. M. (2007). Regular Physical Activity Modifies Smoking-related Lung Function Decline and Reduces Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Population-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 175, 458-463.
- Gardner, E. L., & Vorel, R. (1998). Cannabinoid Transmission and Reward-Related Events. *Neurobiology of Disease*, 502-533.
- Gates, P. (2011). Respiratory Effects of Marijuana. *the UW Alcohol & Drug Abuse Institute*.
- Gil-Nagel, A., Parra, J., Iriarte, J., & Kanner, A. (2002). *Manual de electroencefalografía*. Nueva York: McGraw Hill- Interamericana.
- Giraldo, C. A. (Octubre-Diciembre de 2002). La dosis personal. *Ces Medicina*, 16(3), 19-29.
- Glass, M., Dragunow, M., & Faull, R. (1997). Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience*, 299-318.
- Gómez, E. A. (19 de julio de 2013). *Neurociencias*. Obtenido de Telencefalo: <http://www.veoapuntes.com/MEDICINA/2/NEUROCIENCIA/Neurociencia.%20Telencefalo.pdf>
- Gómez, J. (2013). Rol de la noradrenalina en la adicción. *Adicciones*, 3-15.
- González, O., Sagredo, M., & Gómez, j. y. (2002). Química y metabolismo de los cannabinoides. En A. Arevalo, M. Baño, F. Berrendero, & A. Cabranes, *Guía básica sobre los cannabinoides* (págs. 13-22). Madrid: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides.
- Gorelick, A., & Heishman, S. (2006). Methods for clinical research involving cannabis administration. *Methods Mol Med.*, 123, 235-253.
- Gorzalka, B. B., Hill, M. N., & Hillard, C. J. (2008). Regulation of endocannabinoid signaling by stress: implications for stress-related affective disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1152-1160.
- Grigorenko, E., Kittler, J., Clayton, C., Wallace, D., Zhuang, S., Bridges, D., . . . Deadwyler, S. (2002). Assessment of cannabinoid induced gene changes: tolerance and neuroprotection. *Chem Phys Lipids.*, 257-266.
- Grigorenko, Kittler, Clayton, Wallace, Zhuang, Bridges, . . . Deadwyler. (2002). Assessment of cannabinoid induced gene changes: tolerance and neuroprotection. *Chem Phys Lipids*, 257-266.
- Grotenhermen, F. (2006). Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*, 10-14.

- Grotenhermen, F. (2006). *Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide*. 10-14: Cannabinoids.
- Guardia Serecigni, J. (2000). Neuroimagen y drogodependencias. *ADICCIONES*, 313/317.
- Guardiola-Fernandez, A., Salgado, C., Contreras, M., Condes, T. et al. (1991). Multi-unit Activity and Polygraphic Recordings of the Pharmacological Effects of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. *The Pharmacology of Marihuana*, 335-344.
- Guyton, A., & Hall, J. (2006). *Tratado de Fisiología Médica* (11 ed.). Elsevier.
- Hajos, N., Katona, I., Naiem, S., MacKi, K., Ledent, C., Mody, I., & Freund, T. (2000). Cannabinoids inhibit hippocampal GABA-ergic transmission and network oscillations. *Eur J Neurosci*, 3239-3249.
- Hancox, R., Poulton, R., Ely, M., Welch, D. et al. (2010). Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *European Respiratory Journal*(35), 42-47.
- Hankinson, J, Odencrantz, J., & Fedan, K. (1999). Spirometric reference values from a sample of the general U.S.population. *Am J Respir Crit Care Med*, 179-87.
- Hankinson, J., Odencrantz, J., & Fedan, K. (1999). Spirometric reference values from a sample of the general U.S.population. *Am J Respir Crit Care Med*, 179-87.
- Hart, C., Ilan, A., Gevins, A., Gunderson, E., Role, K., Colley, J., & Foltin, R. (2010). Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1-9.
- Hernandez-Avila, C., Rounsaville, B., & Kranzler, H. (2004). Opioid-, cannabis- and alcohol-dependent women show more rapid progression to substance abuse treatment. *Drug Alcohol Depend*, 265-272.
- Hernandez-Avila, C., Rounsaville, B., & Kranzler, H. (2004). Opioid-, cannabis- and alcohol-dependent women show more rapid progression to substance abuse treatment. *Drug Alcohol Depend*, 265-272.
- Herning, R. I., Better, W., & Cadet, J. L. (2008). EEG of chronic marijuana users during abstinence: Relationship to years of marijuana use, cerebral blood flow and thyroid function. *Clinical Neurophysiology*(119), 321-331.
- Herradon, E. (2009). *Efectos Vasodilatadores de la Anandamina Diferencias entre Lechos de Resistencia y Conductancia*. Madrid: Universidad Rey Juan Carlos Facultad de Ciencias de la Salud.
- Herrera, H., Vergara, M., Rosado, A., & Rosales, A. (2005). Diferenciación sexual en el sistema nervioso central. *vet. mex.*, 341.360.

- Hojati, Z., Kumar, R., & Soltani, H. (2013). The Effect Of Interval Aerobic Exercise On Forced Vital Capacity In Non-Active Female Students. *Advances in Environmental Biology*, 7(2), 278-282.
- Hooker, W., & Jones, R. (1987). Increased susceptibility to memory intrusions and the Stroop interference effect during acute marijuana intoxication. *Psychopharmacology (Berl)*, 20-24.
- Hornak, J. P. (1996-2010). *The Basics of MRI*. Obtenido de The Basics of MRI: <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm>
- Ilan, A., Smith, M., & Gevins, A. (2004). Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology*, 214-222.
- Ingahlalikara, M., Smitha, A., Parkera, D., Satterthwaiteb, T. D. et al. (2014). Sex differences in the structural connectome of the human brain. *PNAS*, 823-828.
- Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126, 1252-1270.
- Jacobus, J., Bava, S., Cohen-Zion, M., Mahmood, O., & Tapert, S. (2009). Functional Consequences of Marijuana Use in Adolescents. *Pharmacol Biochem Behav*, 559-565.
- Jacobus, J., Bava, S., Cohen-Zion, M., Mahmood, O., & Tapert, S. F. (2009). Functional Consequences of Marijuana Use in Adolescents. *Pharmacol Biochem Behav*, 559-565.
- Kandel, D., & Chen, K. (2000). Types of marijuana users by longitudinal course. *J Stud Alcohol*, 367-378.
- Kandel, E., Schwartz, J., & Jessel, T. (2000). *Principles of Neural Science* (4 ed.). New York: McGraw-Hill Medical.
- Kelley, A. (2004). Memory and addiction: Shared neural circuitry and molecular mechanism. *Neuron*, 161-179.
- Khan, S., Secades-Villa, R., Okuda, M., Wang, S. et al. (2013). Gender differences in cannabis use disorders: results from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend*, 101-108.
- Kijoon, L. (20 de Marzo de 2012). *Fast Approximate Entropy: MatLab Central*. Recuperado el Junio de 2013, de The MathWorks, Inc.: <http://www.mathworks.com>
- Kloos, A., Weller, R., Chan, R., & Weller, E. (2009). Gender differences in adolescent substance abuse. *Psychiatry Rep*, 120-126.
- Knudson, R., Slatin, R., Lebowitz, M., & Burrows, B. (1976). The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis*, 587-600.

- Kuehnle, J., Mendelson, J., & Davis, K. (1977). Computed tomographic examination of heavy marijuana users. *JAMA*, 1231-1242.
- Lai, H., & Sitharthan, T. (2012). Exploration of the comorbidity of cannabis use disorders and mental health disorders among inpatients presenting to all hospitals in New South Wales, Australia. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 567-574.
- Landfield, Cadwallader, & Vinsant. (1988). Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid system. *Brain Research*, 47-62.
- Landfield, P., Cadwallader, L., & Vinsant, S. (1988). Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid systems. *Brain Res.*, 47-62.
- Lange, P. (2007). Cannabis and the lung. *Thorax*, 1036-1037.
- Lastres-Becker, I., Cebeira, M., de Ceballos, M., Zeng, B., Jenner, P., & Ramos, J. (2001). Increase cannabinoid CB1 receptor binding and activation of GTP-binding proteins in the basal ganglia of patients with Parkinson's syndrome and of MPTP-treated marmosets. *Journal Neuroscience*, 1827-1832.
- Lawston, J., Borella, A., Robinson, J., & Whitaker-Azmitia, P. (2000). Changes in hippocampal morphology following chronic treatment with the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2. *Brain Res.*, 407-410.
- Lee, M., & Hancox, R. (2011). Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev. Respir. Med.*, 5(4), 537-547.
- Lee, M., & Hancox, R. (2011). Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev. Respir. Med.*, 5(4), 537-547.
- Lee, T., Hill, M., Hillard, C., & Gorzalka, B. (2013). Temporal changes in N-acyl ethanolamine content and metabolism throughout the peri-adolescent period. *Synapse*, 4-10.
- Leza, J., & Lorenzo, P. (2000). Efectos farmacológicos de los Cannabinoides. *Universidad Complutense de Madrid*, 109-116.
- Li, X. &. (2010). Brain Segmentation Performance using T1-weighted images versus T1 Maps. *SPIE*.
- Li, X., Cui, S., & Voss, L. (Septiembre de 2008). Using Permutation Entropy to Measure the Electroencephalographic Effects of Sevoflurane. *Anesthesiology*, 109(3), 48-56.
- Lindsay, A., Foale, R., Warren, O., & Henry, J. (2005). Cannabis as a precipitant of cardiovascular emergencies. *International Journal of Cardiology*, 230- 232.

- (2013). *Lineamiento para una Política Pública Frente al Consumo de Drogas*. Bogotá D.C: Comisión Asesora para la Política de Drogas en Colombia.
- Liney, G. (2006). *MRI in Clinical Practice*. London: Springer-Verlag.
- Liney, G. (2010). *MRI from A to Z: : A Definitive Guide for Medical Professionals*. London: Springer-Verlag.
- Lopez, H. H. (2010). Cannabinoid-hormone interactions in the regulation of motivational processes. *Hormones and Behavior*, 100–110.
- López-Jaramillo, P., Pradilla, L., Bracho, Y., & Silva, F. (2005). El sistema endocanabinoide y su relación con la obesidad abdominal y el síndrome metabólico: implicaciones terapéuticas. *Revista Colombiana de Cardiología*, 113-121.
- Lorenzetti, Lubman, Whittle, Solowij, & Yücel. (2010). Structural MRI Findings in Long-Term Cannabis Users: What do we know? *Substance Use and Misuse*, 1787-1808.
- Lorenzetti, V., Lubman, D., Whittle, S., Solowij, N., & Yücel, M. (2010). Structural MRI findings in long-term cannabis users: what do we know? *Subst Use Misuse*, 1787-1808.
- Lorenzetti, V., Solowij, N., Fornito, A., Lubman, D., & Yücel, M. (2014). The association between regular cannabis exposure and alterations of human brain morphology: an updated review of the literature. *Curr Pharm Des.* , 2138-2167.
- Lubman, D., Cheetham, A., & Yücel, M. (2015). Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacol Ther*, 1-16.
- Lundqvist, T., Jonsson, S., & Warkentin, S. (2001). Frontal lobe dysfunction in long term cannabis users. *Neurotoxicol Teratol*. *Neurotoxicol Teratol*, 437-443.
- Mackie, K., & Hille, B. (1992). Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc. Nadl. Acad. Sci. USA*, 3825-3829.
- Markianos, M., & Vakis, A. (1984). Effects of acute cannabis use on orinary neurotransmitter metabolites and cyclic nucleotides in man . *Drug and Alcohol Dependence, Elsevier Scientific Publishers Ireland Ltd.* , 175 -178.
- Marquez, A. (2011). Fisiología de la Noradrenalina . *Fisiología*, 54-67.
- Marquez, L. M. (2011). *Psiconeuro-inmuno-endocrinología*. Obtenido de Curso de capacitación a distancia .
- Martín-Santos, R., Fagundo, A., Crippa, J., Atakan, Z. et al. (2010). Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med.*, 383-398.

- Mata, I., Perez-Iglesias, R., Roiz-Santiañez, R., Tordesillas-Gutierrez, D. et al. (2010). Gyrfication brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use. *Brain Research*, 297-304.
- Mathew, R., Wilson, W., Turkington, T., & Coleman, E. (1998). Cerebellar activity and disturbed time sense after THC. *Brain Research*, 183-189.
- Matochik, J., Eldreth, D., Cadet, J.-L., & Bolla, K. (2005). Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. . *Drug Alcohol Depend.*, 23-30.
- Matsuda, L. A., Bonner, T. I., & Lolait, S. J. (1993). Localization of Cannabinoid Receptor mRNA in rat brain. *The journal of comparative neurology*, 535-550.
- McCarthy, M. (2015). Brain Sex Differences. *Brain Mapping*, 27-35.
- McCarthy, M. M., Arnold, A. P., Ball, G. F., Blaustein, J. D., & De Vries, G. J. (2012). Sex Differences in the Brain: The Not So Inconvenient Truth. *J Neurosci*, 2241-2247.
- McEben, B. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiology reviews*, 873-904.
- McMillan, D., Dewey, W., & Harris, L. (1971). Characteristics of tetrahydrocannabinol tolerance. En D. McMillan, W. Dewey, & L. Harris, *Marijuana: Chemistry, Pharmacology, and Patterns of Social Use* (págs. 83 -99). New york : The New York Academy of Sciences.
- McQueeney, T., Padula, C., Price, J., Medina, K. et al. (2011). Gender effects on amygdala morphometry in adolescent marijuana users. *Behav Brain Res*, 128-134.
- Meana, J. J., & Garcia, S. J. (2010). Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. En J. J. Meana, & S. J. Garcia, *Farmacología humana*. Cantabria : Elsevier Masson.
- Meana, J., & García, J. (2010). Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. *Farmacología básica*, 235-260.
- Medina, K., McQueeney, T., Nagel, B., Hanson, K., Yang, T., & Tapert, S. (2009). Prefrontal cortex morphometry in abstinent adolescent marijuana users: subtle gender effects. *Addiction Biology*, 457-468.
- Merck. (2010). Cromatografía Líquida de Alta Resolución. *Solid Converse*.
- Mikkelsen, J., Söderman, A., Kiss, A., & Mirza, N. (2005). Effects of benzodiazepines receptor agonists on the hypothalamic- pituitary-adrenocortical axis. *Journal Pharmacology*, 223-230.

- Miller, V. M. (2014). Why are sex and gender important to basic physiology and translational and individualized medicine? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* , H781–H788.
- Ministerio de la Protección Social (MPS), Dirección Nacional de Estupefacientes (DNE), Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD), Organización de los Estados Americano (OEA). (2008). *Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia*. Bogotá: Guadalupe S.A.
- Mirochnick, M., Meyer, J., Frank, D., Cabral, H., Tronick, E., & Zuckerman, B. (1997). Elevated plasma norepinephrine after in utero exposure to cocaine and marijuana . *Pediatrics*, 555-559.
- Mishkin, M. (1978). Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature*. , 297–298.
- Mitra, G., Poddar, M., & Ghosh, J. (1976). Delta-9-tetrahydrocannabinol: Effect on adrenal catecholamines. *Toxicology Applied Pharmacology*, 517-524.
- Mittleman, M. A., Lewis, R. A., Maclure, M., Sherwood, J. B., & Muller, J. E. (2001). Triggering Myocardial Infarction by Marijuana. *Circulation*, 103, 2805-2809.
- Moal, M. L., & Hervé, S. (1991). Mesocorticolimbic dopaminergic network functional and regulatory roles. *Physiological reviews* , 155-234.
- Moir, D., Rickert, W., Levasseur, G., Larose, Y. et al. (2007). A Comparison of Mainstream and Sidestream Marijuana and Tobacco Cigarette Smoke Produced under Two Machine Smoking Conditions. *Chem. Res. Toxicol*, A- I.
- Moore, B., Augustson, E., Moser, R., & Budney, A. (2004). Respiratory Effects of Marijuana and Tobacco Use in a U.S. Sample. *J GEN INTERN MED*, 33–37.
- Moreno-Granados, J., Ferrín, M., Salcedo-Marín, D., & Ruiz-Veguilla, M. (2014). Neuropsychological assessment of memory in child and adolescent first episode psychosis: cannabis and «the paradox effect». *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 13-24.
- Muntoni, A., Pillolla, G., Melis, M., Perra, S., Gessa, G., & Pistis, M. (2006). Cannabinoids modulate spontaneous neuronal activity and evoked inhibition of locus coeruleus noradrenergic neurons. *The European journal of neuroscience*.
- Murphy, L. L., Adrian, B. A., & Kohli, M. (1999). Inhibition of luteinizing hormone secretion by delta9-tetrahydrocannabinol in the ovariectomized rat: effect of pretreatment with neurotransmitter or neuropeptide receptor antagonists. *Steroids*, 664–671.
- Murphy, L. L., Gher, J., Steger, R. W., & Bartke, A. (1994). Effects of delta 9-tetrahydrocannabinol on copulatory behavior and neuroendocrine responses

- of male rats to female conspecifics. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1011-1017.
- Murphy, L. L., Newton, S. C., Dhali, J., & Chavez, D. (1991). Evidence for a direct anterior pituitary site of delta-9-tetrahydrocannabinol action. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 603-607.
- Murphy, L. L., Rodriguez de Fonseca, F., & Steger, R. W. (1991). delta 9-Tetrahydrocannabinol antagonism of the anterior pituitary response to estradiol in immature female rats. *Steroids*, 97-102.
- Murphy, L. L., Steger, R. W., Smith, M. S., & Bartke, A. (1990). Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabinol and cannabidiol, alone and in combinations, on luteinizing hormone and prolactin release and on hypothalamic neurotransmitters in the male rat. *Neuroendocrinology*, 316-321.
- Myland, D. (2008). Neurotransmisores y abuso de sustancias . En D. Myland, *Neurología clásica para psiquiatras* (págs. 513-526). Barcelona: Elsevier Doyma, S.L.
- Nagy, I., White, J., Paule, C., & Köfalvi. (2008). Cannabinoids and the Brain. En I. Nagy, J. White, C. Paule, & Köfalvi, *An Historical Introduction to the Endocannabinoid and Endovanilloid Systems* (págs. 3-13). Coimbra Portugal: Springer Science + Business Media.
- Nahas, G. (1973). Clinical pharmacology of Cannabis sativa with special reference to Δ -9-THC. *Bulletin on Narcotics*.
- Narváez, R., & Jaramillo, A. (2004). Diferenciación entre electrocardiogramas normales y arrítmicos usando análisis en frecuencia. *Revista de Ciencias de la Salud*, 139-155.
- Nelson, P. L. (1993). A critical review of the research literature concerning some biological and psychological effects of cannabis. *Cannabis and the law in Queensland: A discussion paper*, 113-152.
- Nestler, E. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? . *Nature neuroscience*, 1445-1449.
- Netzahualcoyotzi, C., Muñoz, G., Martínez, I., Florán, B., & Ilhuicamina, D. (2009). La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica . *Rev Biomed*, 128-153.
- Newman, J. L., & Mello, N. K. (2009). Neuroactive gonadal steroid hormones and drug addiction in women. En K. Brady, S. Back, & S. Greenfield, *Women and Addiction: A Comprehensive Textbook* (págs. 35 - 64). New York: Guildford Press.

- Niederho, N., Hansen, H., Fernandez, J., & Szabo, B. (2001). Effects of cannabinoids on adrenaline release from adrenal medullary cells. *British Journal of Pharmacology*, 1319-1327.
- Núñez, L. (2000). Deterioro cognitivo tras consumo de Cannabis. *Congreso Virtual de Psiquiatría*. Conferencia 3-CI-C.
- Núñez, L. (2000). Deterioro Cognitivo Tras el Consumo de Cannabis. *Deterioro Cognitivo Tras el Consumo de Cannabis*, (pág. http://www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa3/conferencias/13_ci_c.htm). Pamplona.
- Ostrosky, F., Ardila, A., & Rosselli, M. (2000). Neuropsi: Evaluación neuropsicológica breve en Español. Mexico D.F, Mexico D.F: Publingenio, S.A.de C.V.
- Otero, F., Pino, C., Sánchez, C., & Fontenla, A. (2006). Afectación orgánica por consumo de cannabis. *Adicciones*, 197-216.
- Otero, F., Pino, C., Sánchez, C., & Fontenla, A. (2006). Afectación orgánica por consumo de cannabis. *Adicciones*, 197-216.
- Oviedo, A., Glowa, J., & Herkenhem, M. (1993). Chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain: a quantitative autodiagraphic study . *Brain* , 293-302.
- Paez, C. (2012). *Cuatro décadas de Guerra contra las drogas ilícitas: un balance costo-beneficio*. Centro de Pensamiento Estratégico- Ministerio de Relaciones Exteriores.
- Patel, V., Borysenko, M., & Kumar, M. (1985). Effect of delta-9-THC on brain and plasma catecholamine levels as measured by HPLC. *Brain Res Bull*, 85-90.
- Patel, V., Borysenko, M., Kumar, M., & Millard, W. (1985). Effects of acute and sub-chronic delta-9-tetrahydrocannabinol administration on the plasma catecholamines, beta-endorphin, and corticosterone levels and splenic natural killer cell activity in rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* , 400-404.
- Peaston, C., & Weinkove, G. (2004). Measure of catecholamines in urine. *Physiology*, 2-8.
- Peaston, R. T., & Weinkove, C. (2004). Measurement of catecholamines and their metabolites. *Ann Clin Bioche*, 41: 17-38.
- Pérez, J., Regalado, J., & Vázquez. (2001). Reproducibility of spirometry in Mexican workersand international reference values. *Salud Pública Mex.*, 113-21.
- Pletcher, M., Vittinghoff, E., Kalhan, R., Richman, J. et al. (2012). Association Between Marijuana Exposure and Pulmonary Function Over 20 Years. *American Medical Association*, 173-181.

- Pratap, B., & Korniyenko, A. (2012). Toxic Effects of Marijuana on the Cardiovascular System. *Cardiovasc Toxicol*, 143-148.
- Pratap, B., & Korniyenko, A. (2012). Toxic Effects of Marijuana on the Cardiovascular System. *Cardiovasc Toxicol*, 12, 143-148.
- Purves, R. (2006). Catecolaminas. *Fisiología general*, 23- 30.
- Quickfall, J., & Crockford, D. (2006). Brain Neuroimaging in Cannabis Use: A Review. *Journal of Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 318-332.
- Quiroga, M. (2000). Cannabis: Efectos Nocivos . *Monografía Cannabos*, 97-108.
- Ramos, A., & Fernandez, J. (2000). Cannabinoides: propiedades químicas y aspectos metabólicos. *Monografía Cannabis sativa*, 41-58.
- Ramos, A., & Fernández, J. (2000). Cannabinoides: propiedades químicas y aspectos metabólicos. *Monografía Cannabis sativa*, 41-58.
- Ramos-Argüelles, F., Morales, G., Egozcue, S., Pabón, R., & Alonso, M. (2009). Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas. *An. Sist. Sanit. Navar*, 32, 69-82.
- Rancz, E. A., & Häusser, M. (2006). Dendritic Calcium Spikes Are Tunable Triggers of Cannabinoid Release and Short-Term Synaptic Plasticity in Cerebellar Purkinje Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 5428-5437.
- Ranganath, C., Johnson, M., & D'Esposito, M. (2003). Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. *Neuropsychologia*, 378-89.
- Rennie, K., Hemingway, H., Kumari, M., Brunner, E., Malik, M., & Marmot, M. (2003). Effects of Moderate and Vigorous Physical Activity on Heart Rate Variability in a British Study of Civil Servants. *American Journal of Epidemiology*, 135-143.
- Rezkalla, S., Sharma, P., & Kloner, P. (2003). Coronary No-Flow and Ventricular Tachycardia Associated With Habitual Marijuana Use. *Toxicology/Case Report*, 365-369.
- Ridenour, T., Lanza, S., Donny, E., & Clark, D. (2006). Different lengths of times for progressions in adolescent substance involvement. *Addict Behav*, 962-983.
- Ridenour, T., Lanza, S., Donny, E., & Clark, D. (2006). Different lengths of times for progressions in adolescent substance involvement. . *Addict Behav* , 962-83.
- Rivera, D., Puentes, S., & Caballero, L. (2011). Resonancia magnética cerebral: secuencias básicas e interpretación. *Univ.Méd.Bogotá*, 292-306.

- Robert Segarra, A., Torres Giménez, A., Tejero Pociello, A., Campo López, C., & Pérez de los cobos, J. (2006). Efectos esperados y adversos del consumo de cannabis en sujetos dependientes de los tetrahidrocannabinoides. *Trastornos adictivos*, 148-154.
- Rodas, G., Pedret, C., Ramos, J., & Capdevila, L. (2008). Variabilidad De La Frecuencia Cardíaca: Concepto, Medidas Y Relación Con Aspectos Clínicos (I). *Archivos de Medicina del Deporte*, 41-47.
- Rodolfo P. Rothlin, J. T. (2004). Farmacología de los sistemas adrenergicos. *Farmacología I*, 20 - 24.
- Rodríguez de Fonseca, F., Cebeira, M., Ramos, J., Martín, M., & Fernández-Ruiz, J. (1994). Cannabinoid receptors in rat brain areas: sexual differences, fluctuations during estrous cycle and changes after gonadectomy and sex steroid replacement. *Life Sci.* , 159-170.
- Rodriguez de Fonseca, F., Fernandez, J, M. L., Eldridge, J., Stege, R., & Bartke, A. (1991). Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol Exposure on Adrenal Medullary Function: Evidence of an Acute Effect and Development of Tolerance in Chronic Treatment. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* , 593-598.
- Rodríguez, M., Rojas, M., Guevara, D., Dennis, R., & Maldonado, D. (2002). Generación de valores de referencia para la evaluación de la espirometría. *Acta Médica Colombia*, 389-397.
- Rodriguez, U., Carrillo, E., & Soto, E. (2005). Cannabinoides: Neurobiología y sus usos medicos. *Elementos*, 3-9.
- Rojas, M., & Dennis, R. (2010). Valores de referencia para parámetros de espirometría en la población adulta residente en Bogotá, D. C., Colombia. *Biomédica*, 82-94.
- Romero, E. (2011). confiabilidad y validez de los instrumentos de evaluacion neuropsicológica. *Subjetividad y Procesos cognitivos*, 83-92.
- Romero, J., Berrendero, F., Pérez, A., Manzanares, J., Rojo, A., Fernández, J. Y., & Ramos, J. (2000). Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of nigrostriatal dopaminergic neurons increased CB1 receptors mRNA levels in the caudate-putamen . *Life sciences* , 485-494.
- Romero-Puche, A. J., Trigueros-Ruiz, N., Cerdán-Sánchez, M. C. et al. (2012). Brugada Electrocardiogram Pattern Induced by Cannabis. *Rev Esp Cardiol*.
- Roncancio, M. (2010). Efecto del ejercicio en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Revista Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación*, 24 - 32.

- Rosano, T., Swift, T., & and Hayes, L. (1991). Advances in Catecholamine and Metabolite Measurements for Diagnosis of Pheochromocytoma. *CLIN. CHEM.* , 1854-1867 .
- Rossy, L., & Thayer, J. (1998). Fitness and Gender-Related Differences in Heart Period Variability. *Psychosomatic Medicine*, 773-781.
- Roth, M., Arora, A., Barsky, S., Kleerup, E., Simmons, M., & Tashkin, D. (1998). Visual and pathologic evidence of injury to the airways of young marijuana smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 157, 928-937.
- Rothlin, R. P. (2004). Niveles de catecolaminas . *Fisiología*, 2-7.
- Rubino, T., & Parolaro, D. (2011). Sexually dimorphic effects of cannabinoid compounds on emotion and cognition. . *Front Behav Neurosci*, 64.
- Rubino, T., Realini, N., Braidà, D., Alberio, T. et al. (2009a). The depressive phenotype induced in adult female rats by adolescent exposure to THC is associated with cognitive impairment and altered neuroplasticity in the prefrontal cortex. *Neurotox Res*, 291-302.
- Rubino, T., Realini, N., Braidà, D., Guidi, S. et al. (2009). Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. *Hippocampus*, 763-772.
- Rubino, T., Realini, N., Braidà, D., Guidi, S. et al. (2009b). Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. *Hippocampus*, 63-772.
- Rubino, T., Vigano', D., Realini, i. N., Guidali, C. et al. (2008). Chronic delta 9-tetrahydrocannabinol during adolescence provokes sex-dependent changes in the emotional profile in adult rats: behavioral and biochemical correlates. *Neuropsychopharmacology*, 2760-2771.
- Sadock, B., Kaplan, H., & Sadock, V. (2007). Substance-Related Disorders: Introduction and Overview. En B. Sadock, H. Kaplan, & V. Sadock, *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry* (págs. 381-464). Philadelphia: 10 Illustrated.
- Sagredo, O. (2011). Efectos farmacológicos y fisiológicos del consumo de cannabis. *Trastornos Adictivos*, 13(3), 94-96.
- Samuel, T., Olasore, H., Nanaghan, E., Turner, I., A, O., & Magbagbeola, O. (2012). Neuroendocrinological, Metabolic and Toxicological Effects of Chronic Cannabis Use among Male in Lagos. *Asian Journal of Biochemistry*, 226-231.

- Sánchez, I., Almenar, L., Sancho-Tello, M., & Martínez-Dolz, L. (2009). Ventricular Tachycardia Due to Marijuana Use in a Heart Transplant Patient. *Rev Esp Cardiol*, 62(4), 451-463.
- Sanei, S., & Chambers, J. (2007). *EEG signal processing*. Inglaterra: John Wiley & Sons, Ltd.
- Sarlabous, L., Torres, A., Fiz, J., Gea, J. et al. (2011). *Entropía aproximada móvil con valores de tolerancia fijos como medida de las variaciones de amplitud en señales biomédicas*. From Portal de Recursos Educativos Abiertos (REA): <http://www.temoa.info/es/node/132243>
- Sarne, Y., & Mechoulam, R. (2005). Cannabinoids: between neuroprotection and neurotoxicity. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* , 677-684.
- Sarne, Y., Asaf, F., Fishbein, M., Gafni, M., & Keren, O. (2011). The dual neuroprotective–neurotoxic profile of cannabinoid drugs. *Br J Pharmacol.* , 1391–1401.
- Sattout, A., & Nicol, M. (2009). Cardiac arrest following cannabis use: a case report. Case Report. *Cases Journal*, 2, 208-211.
- Scallet, A. (1991). Neurotoxicology of cannabis and THC: a review of chronic exposure studies in animals. *Pharmacol Biochem Behav.*, 671-676.
- Scallet, A., Uemura, E., Andrews, A., Ali, S. et al. (1987). Morphometric studies of the rat hippocampus following chronic delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Brain Res.*, 193-198.
- Scallet, Uemura, Andrews, Ali, McMillan, Paule, . . . Slikker. (1987). Morphometrics studies of the rat hippocampus following chronic delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Brain research*, 193-198.
- Schepis, T., Desai, R., Cavallo, D., Smith, A. et al. (2011). Gender differences in adolescent marijuana use and associated psychosocial characteristics. *J Addict Med*, 65-73.
- Schlicker, E., & Kathmann, M. (2001). Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 565-572.
- Schoeler, T., & Bhattacharyya, S. (2013). The effect of cannabis use on memory function: an update. *Subst Abuse Rehabil*, 11-27.
- Scorticati, C., Fernandez-Solari, J., De Laurentiis, A., Mohn, C. et al. (2004). The inhibitory effect of anandamide on luteinizing hormone-releasing hormone secretion is reversed by estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 11891–11896.

- Scorticati, C., Mohn, C., De Laurentiis, A., Vissio, P. et al. (2003). The effect of anandamide on prolactin secretion is modulated by estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2134–2139.
- Segarra, R., Torrez, A., Tejero, A., Lopez, C., & Perez de los Cobos, J. (2006). Efectos esperados y adversos del consumo de cannabis en sujetos dependientes de los tetrahidrocannabinoides. *Trastornos Adictivos*, 148– 154.
- SEIC, S. E. (2002). *Guía Básica sobre los Cannabinoides*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
- Shansky, R. M., & Lipps, J. (2013). Stress-induced cognitive dysfunction: hormone-neurotransmitter interactions in the prefrontal cortex. *Frontiers in human neuroscience*, 1-6.
- Shansky, R., Glavis-Bloom, C., Lerman, D., McRae, P. et al. (2004). Estrogen mediates sex differences in stress-induced prefrontal cortex dysfunction. *Mol. Psychiatry*, 531–538.
- Sharma, P., Murthy, P., & Srinivas-Bharath, M. (2012). Chemistry, Metabolism, and Toxicology of Cannabis: Clinical Implications. *Iran J Psychiatry*, 149-156.
- Sidney, S. (2002). Cardiovascular consequences of marijuana use. *Clin Pharmacol*, 64-70.
- Silverthorn, A. (2008). *Fisiología Humana un enfoque integrado*. Buenos Aires Argentina : Editorial Medica Panamericana S.A.
- Sinhá, R., Garcia, M., Paliwal, P., & Kreek, M. R. (2006). Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. *General psychiatry* , 324-331.
- Skosnik, P., Krishnan, G., Aydt, E., Kuhlensmidt, H., & Donnell, D. (2006). Psychophysiological Evidence of Altered Neural Synchronization in Cannabis Use: Relationship to Schizotypy. *Am J Psychiatry*, 1798–1805.
- Skosnik, P., Souza, D., Steinmetz, A., Edwards, C., Vollmer, J., Hetrick, W., & Donnel, B. (2012). The Effect of Chronic Cannabinoids on Broadband EEG Neural Oscillations in Humans. *Neuropsychopharmacology*, 2184–2193.
- Sofuoglu, M., Dudish-Poulsen, S., Nelson, D., Pentel, P. R., & Hatsukami, D. (1999). Sex and menstrual cycle differences in the subjective effects from smoked cocaine in humans. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 274–283.
- Solowij, N., Walterfang, M., Lubman, D. I., Whittle, S. et al. (2013). Alteration to hippocampal shape in cannabis users with and without schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 179-184.

- Solowij, N., Walterfang, M., Lubman, D., Whittle, S. et al. (2013). Alteration to hippocampal shape in cannabis users with and without schizophrenia. *Schizophr Res*, 179-184.
- Solowij, N., Yücel, M., Respondek, C., Whittle, S. et al. (2011). Cerebellar white-matter changes in cannabis users with and without schizophrenia. *Psychol Med.*, 2349-2359.
- Sörnmo, L., & Laguna, P. (2006). Electrocardiogram (ECG) Signal Processing . *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*, 1-16.
- Spiers, H., & Maguire, E. (2006). Spontaneous mentalizing during an interactive real world task: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 1674-82.
- Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu. Rev. Neurosci.* , 279-306.
- Struve, F., Manno, Kemp, P., Manno, J., & Patrick, G. (1996). Change in quantitative EEG “alpha hyperfrontality” during and following inhalation of THC. In: Harris LS (ed). *Problems of Drug Dependence. NIDA Research Monograph No. 162.*, 205.
- Struve, F., Patrick, G., Straumanis, J., Fitz-Gerald, M., & Manno, J. (1998). Possible EEG Sequelae of Very Long Duration Marihuana Use: Pilot Findings from Topographic Quantitative EEG Analyses of Subjects with 15 to 24 Years of Cumulative Daily Exposure to THC. *Clinical Electroencephalography* , 31-36.
- Struve, F., Straumanis, J., & Patrick, G. (1993). Altered quantitative EEG topography as sequelae of chronic THC exposure: a replication using screened normals. *Harris L (ed). Problems of Drug Dependence 1992, NIDA Research Monograph No. 132. Washington DC: US Government Printing Office*, 132.
- Struve, F., Straumanis, J., & Patrick, G. (1994). Persistent topographic quantitative EEG sequelae of chronic marihuana use: a replication study and initial discriminant function analysis . *Clin Electroencephalogram* , 63-75.
- Struve, F., Straumanis, J., Patrick, G., & Price, L. (1989). Topographic mapping of quantitative EEG variables in heavy marihuana users: empirical findings with psychiatric patients. *Clin Electroencephalogram*, 6-23.
- Suárez, C. (09 de Mayo de 2009). Un estudio entre la Universidad Nacional de Colombia y el Departamento Administrativo de Seguridad, DAS, logró determinar los perfiles y diferencias entre la marihuana procedente de diferentes regiones de Colombia. *UN Periódico*(122).

- Takashima, A., Nieuwenhuis, I., Rijpkema, M., Petersson, K., Jensen, O., & G., F. (2007). Memory trace stabilization leads to large-scale changes in the retrieval network: a functional MRI study on associative memory. *Learn Mem*, 472-9.
- Tan, W., Lo, C., Jong, A., Li, X., Fitz, M., Vollmer, W., & Buist, S. (2009). Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ*, 814-820.
- Tashkin, D. (1990). Pulmonary Complications of Smoked Substance Abuse. *Addiction Medicine*, 525-530.
- Tashkin, D. (2005). Smoked Marijuana as a Cause of Lung Injury. *Monaldi Arch Chest Dis*, 63(2), 93-100.
- Tashkin, D. (2005). Smoked Marijuana as a Cause of Lung Injury. *Monaldi Arch Chest Dis*, 63(2), 93-100.
- Tashkin, D., Levisman, J., Abbasi, A., Shapiro, B., & Ellis, N. (1977). Short-Term Effects of Smoked Marihuana on Left Ventricular Function in Man. *Chest*, 20-26.
- Tashkin, D., Simmons, M., Sherrill, D., & Coulson, A. (1997). Heavy Habitual Marijuana Smoking Does Not Cause an Accelerated Decline in FEV₁ With Age. *Respir Ceil Care Med*, 141-148.
- Tatli, E., Yilmaztepe, M., Altun, G., & Altun, A. (2007). Cannabis-induced coronary artery thrombosis and acute anterior myocardial infarction in a young man. *International Journal of Cardiology*, 420-422.
- Taylor, D., & Hall, W. (2003). Respiratory health effects of cannabis: Position Statement of The Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Internal Medicine Journal*, 33, 310-313.
- Taylor, R., Poulton, R., Moffiti, R. P., & Sears, M. (2000). The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction*, 95(11), 1669-1677.
- Tetrault, J., & Mehra, R. (2007). Effects of Marijuana Smoking on Pulmonary Function and Respiratory Complications. *American Medical Association*, 221-228.
- Thayer, J., Yamamoto, S., & Brosschot, J. (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology*, 122-131.
- Tirapu, J., Landa, N., & Lorea, I. (2004). *Cerebro y adicción: una guía comprensiva*. Pamplona: Gobierna de navarra. Departamento de salud.
- Tirapu-Ustárrroz, J., & Luna-Lario, P. (s.f.). Neuropsicología de las funciones ejecutivas.
- Tirapu-Ustárrroz, J., Muñoz-Céspedes, J., & Pelegrín-Valero, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Neurol*, 673-685.

- Tonner, P., & Bein, B. (2006). Classic electroencephalographic parameters: Median frequency, spectral edge frequency etc. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 20(1), 147-159.
- Torres, M., Paz, K., & Salazar, F. (s,f). *Métodos de recolección de datos para una investigación*. Boletín electrónico Universidad Rafael Landívar.
- Treviño, M., & Gutiérrez, R. (2007). Las bases celulares de las oscilaciones neuronales. *Salud Mental*, 30(2), 11-18.
- Twitchell, W., Brown, S., & Mackie, K. (1997). Cannabinoids Inhibit N- and P/Q-Type Calcium Channels in Cultured. *Journal of Neurophysiology*, 43-50.
- UNODC. (2012). *World Drug Report 2012*. United Nations publication.
- Urban, N., Slifstein, M., Thompson, J., Xu, X. et al. (2012). Dopamine release in chronic cannabis users: a [¹¹C]raclopride positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*, 677-683.
- van Winkel, R., & Kuepper, R. (2014). Epidemiological, neurobiological, and genetic clues to the mechanisms linking cannabis use to risk for nonaffective psychosis. *Annu Rev Clin Psychol*, 767-791.
- Vandevenne, M., Vandenbussche, H., & Verstraete, A. (2000). Detection time of drugs of abuse in urine. *Acta Clin Belg.*, 323-333.
- Varela, S. B., & Fornaguera Trías, J. (2007). Un método simple para la recolección, extracción y medición de catecolaminas en orina de adultos mayores. *Bioquímica Clínica*, 1 - 12.
- Verdejo-García, M., Pérez-García, M., Sánchez-Barrera, A., Rodríguez-Fernández, M., & Gómez-Río. (2007). Neuroimagen y drogodependencias: correlatos neuroanatómicos del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis y éxtasis. *REV NEUROL*, 432-439.
- Vidal, C., & Gatica, V. (2010). Diseño e implementación de un sistema electrocardiográfico digital. *Revista de Ingeniería de la Universidad de Antioquia*, 99-107.
- Volkow, N., Fowler, J., & Wang, G. (2004). The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatments strategies. *Neuropharmacology*, 3-13.
- Weiland, B. J., Thayer, R. E., Depue, B. E., Sabbini, A., & Bryan, A. D. (2015). Daily Marijuana Use Is Not Associated with Brain Morphometric Measures in Adolescents or Adults. *The Journal of Neuroscience*, 1505-1512.
- Weishaupt, D., Köchli, V., & Marincek, B. (2006). *How Does MRI Work ? An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging*. Berlin: Springer-Verlag.

- Wenger, T., Fernandez-Ruiz, J. J., & Ramos, J. A. (1999). Immunocytochemical demonstration of CB₁ cannabinoid receptors in the anterior lobe of the pituitary gland. *Journal of Neuroendocrinology*, 873–878.
- West, J. (2005). *Fisiología Respiratoria* (7 ed.). Panamericana.
- Wetzel, S. G., Johnson, G., Tan, A. G., Cha, S., Knopp, E. A., Lee, V. S., . . . Rofsky, & N. (2002). Three-Dimensional, T₁-Weighted Gradient-Echo Imaging of the Brain with a Volumetric Interpolated Examination. *AJNR Am J Neuroradiol*, 995–1002.
- Wetzel, S. G., Johnson, G., Tan, A. G., Cha, S. et al. (2002). Three-Dimensional, T₁-Weighted Gradient-Echo Imaging of the Brain with a Volumetric Interpolated Examination. *AJNR Am J Neuroradiol*, 995–1002.
- Wheelock, B. (2002). Physiological And Psychological Effects Of Cannabis : Review Of The Research Findings. *Office of Senator Eileen Rossiter*.
- Wiley, J., & Burston, J. (2014). Sex differences in $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol metabolism and in vivo pharmacology following acute and repeated dosing in adolescent rats. *Neurosci Lett*, 51-55.
- Wilson, W., Mathew, R., Turkington, T., Hawk, T., Coleman, R., & Provenziale, J. (2000). Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis.*, 1-22.
- Yamasaki, M., Hashimoto, K., & Kano, K. (2006). Miniature synaptic events elicited by presynaptic Ca²⁺ rise are selectively suppressed by cannabinoid receptor activation in cerebellar purkinje cells. *The Journal of Neuroscience*, 86-95.
- Yücel, M., Solowij, N., Respondek, C., Whittle, S., Fornito, A., Pantelis, C., & Lubman, D. I. (2008). Regional Brain Abnormalities Associated With Long-term Heavy Cannabis Use. *Arch Gen Psychiatry*, 694-701.
- Yücel, Solowij, Whittle, Fornito, Pantelis, & Lubman. (2008). Regional Brain Abnormalities Associated with Long-term Heavy Cannabis Use. *Arch Gen Psychiatry*, 694-701.
- Zavaleta, C., Véliz, J., Zavaleta, W., Calderón, C., & Belzusarri, I. (2005). Respuesta cardiorrespiratoria en futbolistas profesionales del Club Deportivo Universidad de San Martín de Porres, al ser sometidos a ejercicio físico: estudio comparativo. *Acta Médica Sanmatiniana*, 1(1), 91-95.

Consideraciones finales

El consumo de sustancias psicoactivas en jóvenes universitarios, específicamente, marihuana, alcohol y tabaco se han venido incrementando de una manera acelerada, constituyéndose en un problema de salud pública y mental. Generalmente las investigaciones se han dirigido a la población masculina, dejando de lado la población femenina que en este estudio resultó muy afectada en las pruebas a nivel cognitivo, de estructura cerebral, electroencefalograma, electrocardiograma y espirometría con respecto a los hombres en las mismas condiciones.

Como se mencionó en los anteriores capítulos la marihuana tiene como principio activo el Delta-9 tetrahidrocannabinol entre otras sustancias, que es el principal responsable de los efectos inmediatos a corto y largo plazo.

El $\Delta 9$ -THC se une a receptores cannabinoides CB1 presentes en la mayoría de órganos y a receptores CB2, ubicados principalmente en sistema inmune, astrocitos y microglíocitos.

Cuando la sustancia es inhalada, llega a las vías respiratorias por fosas nasales, faringe, laringe, tráquea, bronquios y alvéolos de donde difunde a los capilares sanguíneos, dirigiéndose por venas pulmonares hacia el corazón de donde es bombeado a la aorta; de ahí pasa al cerebro en primera instancia y al resto del cuerpo, uniéndose a los receptores cannabinoides presentes en las células que conforman los diversos órganos.

En el cerebro la expresión de los receptores cannabinoides está relacionado con los efectos comportamentales de los cannabinoides principalmente en la corteza cerebral, bulbo olfatorio, amígdala, hipocampo, ganglios basales (putamen, núcleo caudado y globo pálido), así como en cerebelo. La acción de los cannabinoides en el lóbulo temporal en donde se encuentra ubicado el hipocampo y la amígdala cerebral es la afección de los procesos cognitivos y de consolidación de la memoria y olvido, disminuyendo en éstas áreas la plasticidad neuronal.

Como efecto inmediato el Cannabis altera la percepción del gusto, olfato, audición y discriminación de colores, relacionados también con disfunción del lóbulo temporal posiblemente debido a que durante el efecto del Cannabis se produce una disminución del flujo de sangre hacia este lóbulo (Block et al., 2002).

En esta investigación se vieron disminuídas las ondas alfa y beta del EEG en los consumidores crónicos y durante el efecto del Cannabis en el lóbulo temporal, lo que concuerda con los hallazgos de Hart et al., 2010, quienes determinaron una disminución de ondas cerebrales en éste lóbulo específicamente en hipocampo y amígdala cerebral (O'Leary et al., 2000), lo que implica una hipoactividad de este lóbulo que se puede traducir en alteraciones neurales cognitivas. El hecho de que las mujeres estudio de más años de consumo presentaran disminución en la volumetría de los lóbulos temporales principalmente el izquierdo, en donde en la mayoría de las personas se encuentra el área de Wernicke, encargada de enviar la información recibida a las áreas de la corteza frontal, parietal, temporal y occipital, relacionadas con coordinación motora para la escritura, el lenguaje, sensibilidad para el tacto, presión y temperatura, se constituye en una alerta para los individuos consumidores de más años y de mayor frecuencia de consumo. En esta investigación no es claro porque las diferencias tan marcadas en mujeres con respecto a los hombres; posiblemente, estén implicados factores hormonales y epigenéticos, que hagan que el género femenino sea más sensible a estas sustancias.

Por otra parte los cannabinoides como el Δ^9 -THC producen efectos sicotrópicos una vez se unen a receptores cannabinoides CB1, de neuronas gabaérgicas y glutamatergicas, inhibiendo la liberación de neurotransmisores como GABA, liberado en interneuronas inhibitorias y GLUTAMATO involucrado en la potenciación de memoria a largo plazo. Cuando el Δ^9 -THC se une a receptores D2 de DOPAMINA se produce disminución en la función cognitiva. Del mismo modo, si se une a receptores CB1 en el cerebelo, hipocampo y cortezas prefrontal, frontal y temporal, también se producen alteraciones en el comportamiento, especialmente cuando se une a receptores CB1 en amígdala, hipocampo e hipotálamo que hacen parte del sistema límbico, estas alteraciones se evidenciaron en esta investigación en las pruebas de riesgo y recompensa.

En los ganglios basales se encuentran gran cantidad de receptores cannabinoides que al ser estimulados producen alteraciones en la función motora de los individuos consumidores.

El Δ^9 -THC también se une a receptores del hipotálamo, modulando las sensaciones de hambre y sed que son uno de los primeros síntomas del efecto del Can-

nabis, al igual que la hipotermia que se produce cuando el consumo de Cannabis es exagerado.

El $\Delta 9$ -THC al unirse a los receptores CB1 en el hipotálamo inhibe la función del eje hipotálamo- hipófisis- adrenal, disminuyendo la liberación de hormonas hipofisiarias, y neurotransmisores como adrenalina y noradrenalina, producidas en la medula de la glándula suprarrenal.

En el presente estudio se determinaron los niveles de estos neurotransmisores con abstinencia y durante el efecto del consumo, sin embargo, los resultados obtenidos no son claros, puesto que una evidencia del efecto del consumo de Cannabis es el incremento de la frecuencia cardíaca y respiratoria relacionada con el aumento y no con la disminución de la noradrenalina y adrenalina que se pudo evaluar en esta investigación. En los universitarios consumidores de Cannabis fue más acentuada en los consumidores agudos, pero menor en los consumidores crónicos de más años de consumo. Estos efectos son producidos por la estimulación del Sistema Nervioso Autónomo Simpático, sin embargo, se podría pensar que esta disminución en la liberación de noradrenalina y adrenalina en los consumidores crónicos se deba a la tolerancia que se produce ante el constante estímulo de la sustancia psicoactiva, que ha sido ampliamente estudiada por Hsieh, Brown, C., & Mackie (1999), en la que ocurre una endocitosis y reciclaje de los receptores cannabinoides que al no estar expuestos impiden que el $\Delta 9$ -THC se una a ellos produciendo los efectos de taquicardia e hiperventilación incrementada observada en los consumidores con menos años de consumo.

En el sistema mesolímbico constituido por el área ventral tegmental (AVT), el núcleo accumbens y sus proyecciones hacia la corteza prefrontal, contiene neuronas dopaminérgicas que estimulan el sistema de recompensa, liberando dopamina por inhibición de neuronas gabaérgicas una vez que el $\Delta 9$ -THC se une a receptores CB1 en estas neuronas. Esta activación del sistema de recompensa y motivación estimula a un mayor consumo en los sujetos consumidores crónicos, debido a que al no estar expuestos los receptores CB1, no sienten los mismos efectos y requieren más sustancia psicoactiva para lograr los mismos efectos. Estudios recientes han mostrado que la Dopamina está más relacionada con la motivación y atención que con el placer (lo que concuerda con los resultados obtenidos en nuestra investigación en la cual los consumidores sin el efecto y bajo el efecto del consumo pierden la motivación de arriesgarse para obtener ganancias a largo plazo lo que posiblemente puede incidir en sus actividades académicas, en el trabajo y en general en sus actividades cotidianas, en las que no ven la importancia de alcanzar metas a corto y largo plazo, que tiene como consecuencia la deserción y la repitencia constante de asignaturas.

El consumo crónico de Cannabis ocasiona daños irreparables en el pulmón, debido a la mayor cantidad de sustancias tóxicas que contiene la marihuana, llegando a producir Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), que en nuestra investigación se vio reflejada en la disminución de los volúmenes y capacidades pulmonares. Como mencionamos anteriormente el cerebro de los universitarios consumidores de Cannabis se vio afectado en su estructura con disminución del volumen en lóbulos temporales en hombres y mujeres, y a nivel funcional en procesos de memoria, aprendizaje, procesos asociativos, atencionales y de rendimiento sicomotor, como ha sido reportado por Gutierrez et al., 2005.

Autores

Carmen Helena Moreno Durán

Bióloga de la Universidad Nacional de Colombia; magíster en Biología de la Pontificia Universidad Javeriana. Docente asociada de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas y directora Grupo de investigación Neurociencias (Ginud), de la misma universidad. Es autora de los libros *Efectos del glifosato en el sistema Nervioso del pez eléctrico Apterionotus albifrons*, *Manual de Histología*, *Manual de Fisiología*, *Manual de Inmunología* y *Manual de Biología celular*, coautora del *Manual de laboratorio de Biología básica de organismos multicelulares*, y del capítulo titulado “Contaminación de las aguas con glifosato y sus efectos tóxicos en ictiofauna nativa de Colombia”. Es coinvestigadora del proyecto Prevención del consumo de sustancias psicoactivas en cuatro grupos de estudiantes de educación básica de instituciones educativas de Bogotá, a través de la implementación de una propuesta didáctica de la enseñanza de la biología.

Ivone Castelblanco

Licenciada en Biología de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Perteneció al Grupo de Investigación Neurociencias (Ginud) de la Universidad Distrital; docente Liceo Cervantes Norte.

Katherine Peña

Licenciada en Biología de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas; candidata a magíster en Gestión Ambiental de la Pontificia Universidad Javeriana. Consultora de Conservación Internacional (CI).

Mayra Sandoval

Licenciada en Biología de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas y estudiante de la Maestría en Neuropsicología y Educación de la Universidad Internacional de la Rioja. Docente del Gimnasio Campestre Marie Curie y perteneciente al Grupo de Investigación Neurociencias (Ginud) de la Universidad.

Jairo Zamudio

Licenciado en Biología de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Perteneció al Grupo de Investigación Neurociencias (Ginud) de la Universidad Distrital.

Ahixa Prieto

Licenciada en Biología de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Perteneció al Grupo de Investigación Neurociencias (Ginud) de la Universidad Distrital.

Este libro se
terminó de imprimir
en marzo de 2016
en la Editorial UD
Bogotá, Colombia