Efectos de la marihuana "*Cannabis sativa*" sobre los niveles de Noradrenalina y Adrenalina en jóvenes consumidores, con edades de 18-30 años.

Trabajo de grado para optar al título de Licenciatura en Biología

Ahixa Jinet Prieto Ramos

Director: Carmen Helena Moreno

Universidad Distrital Francisco José de Caldas
Facultad de Ciencias y Educación
Licenciatura en Biología
Bogotá D.C.
2016

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN. 4
2. OBJETIVOS. 6
   2.1. Objetivo General 6
   2.2. Objetivos específicos. 6
3. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES 7
   3.1. Cannabis sativa 7
      3.1.1 Absorción. 7
      3.1.2 Distribución. 8
   3.2 Antecedentes de consumo en Colombia 8
   3.3 Neurotransmisores 10
      3.3.1. Catecolaminas 11
      3.3.2. Dopamina 13
      3.3.2.1. Receptores dopaminergico y adicción 14
      3.3.3 Noradrenalina 14
      3.3.4. Adrenalina 16
   3.4 Mecanismos acción en la adicción a la marihuana 18
   3.5 Circuito de recompensa 20
   3.6 Diferenciación sexual 21
      3.6.1 Núcleo ventromedial del hipotálamo (NVM). 22
      3.6.2 Núcleo supraquiasmatico (NSQ) 22
      3.6.3 Área preóptica (APO) 22
      3.6.4 Amígdala 23
   3.7 Técnicas de detección de catecolaminas en orina 23
4. METODOLOGIA. 27
   4.1. POBLACION DE ESTUDIO. 27
   4.2. IDENTIFICACIÓN DE NORADRENALINA, ADRENALINA, MEDIANTE PRUEBAS DE ORINA. 27
5. TRATAMIENTO DE LOS DATOS. 30
6. **RESULTADOS** 32
7. **DISCUSIÓN Y ANALISIS DE RESULTADOS** 36
   7.1 Norepinefrina en hombres y mujeres 36

7.2 Epinefrina en hombres y mujeres 40
7.3 Norepinefrina y epinefrina en mujeres con estrés y sin estrés 42
8. APORTES 45
9. RECOMENDACIONES 45
10. BIBLIOGRAFIA. 46

1. INTRODUCCIÓN.

Estudios realizados en Colombia demuestran que la mayor droga de uso juvenil en el país es la marihuana, Alcaldia Mayor de Bogotá D.C., Secretaria Distrital de Salud de Bogotá D.C., (2010) y Dirección Nacional de Estupefacientes, (2009). El mayor uso de marihuana (prevalencia de último año) está entre los universitarios de 25 años y más (13,1%), y la menor tasa en los universitarios de 18 años y menos (9,8%) (Dirección Nacional de Estupefacientes, 2009).

Con la finalidad de complementar los diversos estudios que se han realizado en el país, se realizo una investigación que va más allá de las causas, consecuencias, tendencias, percepción y disponibilidad con respecto al consumo de la marihuana. En este trabajo se tuvo en cuenta algunos neurotransmisores de interés clínico – adrenalina y noradrenalina, - por sus funciones integradoras en el sistema nervioso simpático. Para el desarrollo de este estudio se realizó un análisis de los niveles de estos neurotransmisores por medio de la Cromatografía HPLC, en hombres y mujeres consumidores habituales, antes del consumo de marihuana, y durante el efecto de la misma; contrastado con los niveles de jóvenes control, proporcionando un alto grado de sensibilidad y especificidad. Para el diagnostico de los resultados se realizo un análisis cuantitativo basado en la medida de las alturas o áreas de los picos cromatográficos relacionados con la concentración de las muestras y un análisis cualitativo establecido en el aumento y/o disminución de los neurotransmisores estudiados y sus consecuencias a nivel fisiológico. Posteriormente se realizo una comparación estadística, de los resultados con el fin de establecer diferencias y similitudes entre las diferentes poblaciones.

Los resultados de este estudio se utilizaran como un medio de concienciación a la comunidad universitaria, media y básica escolar, sobre el efecto fisiológico que tiene la marihuana a nivel cerebral y endocrino, con respecto a la alteración en la liberación y concentración de los neurotransmisores. Este proyecto hace parte del macro proyecto titulado “Efectos del consumo del THC (Delta-9 Tetrahydrocanabinol) en el sistema nervioso, circulatorio, respiratorio, endocrino e influencia en la capacidad cognitiva de consumidores universitarios habituales”,

realizado por el grupo de investigación GINUD y financiado por el centro de investigaciones de la Universidad Distrital.

Actualmente la problemática del consumo de sustancias psicoactivas en los jóvenes colombianos se reconoce como un problema de salud pública debido al aumento de la población consumidora y a la aceptación que se ha tenido sobre estas prácticas como un acto social. Los estudios realizados alrededor de este acontecimiento, se han encaminado solamente a la problemática social delincuencial que esta ha desencadenado, la frecuencia de consumo y la tendencia al poli-consumismo, generando políticas de prohibición más no de prevención, especialmente para el empleo de *Cannabis sativa* y de Heroína, siendo estas las drogas más utilizadas por la población juvenil colombiana. Los estudios basados en la neuroquímica y la neurobiología de la adicción, han avanzado en el desarrollo y en el entendimiento de como las sustancias psicoactivas interaccionan de diferentes formas con los neurotransmisores y otros mensajeros químicos en el cerebro, especialmente en el sistema dopaminergico generando efectos fisiológicos en los sistemas naturales tales como el placer y la satisfacción, lo que conlleva al abuso de estas sustancias y a diferentes efectos fisiológicos como la afectación de tareas cognitivas complejas, el razonamiento, la memoria y las respuestas condicionadas, además de cambios emocionales y motivacionales.

Con este proyecto de investigación se busca implementar nuevas alternativas para el estudio de los efectos del consumo del *Cannabis sativa*, en jóvenes residentes de la ciudad de Bogotá D.C. con edades de 18 a 30 años, a nivel del sistema neuro-endocrino, analizando los niveles de neurotransmisores (Norepinefrina y Epinefrina) en muestras de orina. Los resultados de este estudio serán un medio de concienciación para los estudiantes de básica media y superior, además de aportar al plan estratégico de la Universidad Distrital y la "política pública de prevención y atención del consumo, y prevención de la vinculación a la oferta de sustancias psicoactivas en Bogotá D.C" la cual plantea disminuir el uso y abuso de alcohol, tabaco y sustancias psicoactivas ilícitas en población menor de 25 años.

2. OBJETIVOS.

2.1. Objetivo General

Determinar las variaciones en los niveles de Norepinefrina y Epinefrina, producidos por el consumo de marihuana, *Cannabis sativa,* en jóvenes con edades de 18 a 30 años, mediante el análisis de orina en cromatografía HPLC.

2.2. Objetivos específicos.

5.2.1 Analizar las variaciones en la concentración de los niveles de neurotransmisores en jóvenes consumidores de *Cannabis sativa* (posterior y durante el consumo), y no consumidores de sustancias psicoactivas.

5.2.2 Relacionar las variaciones en los niveles de los neurotransmisores estudiados, con sus posibles efectos fisiológicos a nivel de sistema nervioso y endocrino.

5.2.3 Evidenciar las diferencias en los niveles de neurotransmisores, de acuerdo al tiempo y la frecuencia de consumo de los jóvenes participantes del estudio.

3. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

3.1. Cannabis sativa

La denominación de cannabis corresponde al nombre abreviado de la planta del cáñamo: *Cannabis sativa,* que contiene más de 60 cannabinoides psicoactivos, en los que el más abundante y potente es el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC). Este compuesto sufre una hidroxilación y se convierte en 11-hidroxi-delta-9-THC, que actúa en el sistema nervioso central (SNC) (Mendranda de Lázaro, 2006).

Las diversas partes de la planta contienen diferentes concentraciones de THC, que varía en gran manera dependiendo de las condiciones de crecimiento, aspectos genéticos y procesamiento tras su recogida. Así, un cigarrillo de marihuana que pesa 1 g puede contener desde 3 mg de THC hasta 150 mg o más (Mendranda de Lázaro, 2006). Los efectos conseguidos con ella dependen de la dosis consumida, frecuencia y la vía de administración.

La manera más común de consumir marihuana es en cigarrillos armados con picadura de la planta, donde la concentración típica de THC en un cigarrillo (porro) oscila entre 5 y 150 mg, cuya bio-disponibilidad (fracción de THC en el cigarrillo que pasa a sangre) está entre el 5 y el 24 por ciento (entre 0,25 mg y 30 mg), considerándose que para percibir un efecto significativo en consumidores ocasionales son suficientes de 2 a 3 mg (Sadock, 2007)

3.1.1 Absorción.

Tras el consumo por vía pulmonar (fumado), los niveles de THC aumentan rápidamente en sangre y alcanzan un pico máximo a los pocos minutos. Aunque los efectos de los cannabinoides son casi inmediatos (aproximadamente 30 segundos), su absorción en el organismo es lenta. La duración de los efectos se sitúa entre los 30 minutos y las tres horas. El THC tiene una vida media de cuatro horas, pero su metabolito activo, el 9 carboxi-11 nor delta 9 THC, (con vida media mucho mayor, aproximadamente una semana) se incorpora al tejido adiposo y al músculo, desde donde es excretado lentamente por orina (20%) y heces (80%); se puede detectar en

orina 1-5 días después de la abstención, aunque a veces se detecta semanas-meses después del consumo (Mendranda de Lázaro, 2006).

3.1.2 Distribución.

Se ha encontrado que el THC sigue un modelo de distribución multicompartimental, que, junto con sus metabolitos, no requiere un tipo específico de transporte. El 90% de THC en la sangre se distribuye al plasma, y el 10%, a los glóbulos rojos. Entre el 95% y el 99% del THC en el plasma se une a las proteínas, principalmente lipoproteínas, y en menor proporción a la albúmina (Escobar, Berrouet, & González, 2009).

El volumen de distribución es alto, de aproximadamente 2,5 a 3 l/kg. Por ser lipofílica, esta sustancia se distribuye ampliamente a los tejidos altamente vascularizados, como hígado, corazón, grasa, pulmón, yeyuno, riñón, bazo, glándula mamaria, placenta, corteza adrenal, músculos, glándulas tiroides e hipófisis (Escobar, Berrouet, & González, 2009).

3.2 Antecedentes de consumo en Colombia

El "Estudio Epidemiológico Andino Sobre Consumo de Drogas Sintéticas en la Población Universitaria de Colombia", elaborado con el concurso de la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas CICAD/OEA, expresa que el 29,3% de los estudiantes universitarios colombianos declara haber usado alguna droga ilícita o lícita de uso indebido alguna vez en la vida. El 13,5% ha usado alguna droga recientemente (en el último año). Las sustancias más consumidas son la marihuana, con 11,5%, seguido de algún tipo de cocaína (clorhidrato, bazuco o crack) con 2,9% y en tercer lugar por algún tipo de droga sintética con 1,7%, principalmente LSD y éxtasis. En cuarto lugar se ubican los inhalables con prevalencia año de 1,4%. El 2% de los consumidores pertenece a un grupo donde no está presente el consumo de marihuana, sino sólo de las demás drogas y el 27,7% de los estudiantes presenta signos de abuso o dependencia asociados con el consumo de estas drogas, es decir uno de cada cuatro estudiantes. A ello debe agregarse que 12% de los estudiantes que ha

bebido alcohol en el último año, presenta signos de dependencia alcohólica, es decir uno de cada ocho estudiantes (Dirección Nacional de Estupefacientes, 2009).

En cuanto a otras drogas ilícitas (más allá de las sintéticas), el estudio revela que la droga de mayor uso entre los estudiantes universitarios del país es la marihuana. El 26,4% de ellos, declara haberla usado alguna vez en la vida, el 11,5% alguna vez en el último año y el 5,3% en el último mes. En cualquier caso, el uso entre los hombres es mayor que entre las mujeres y, en particular, con prevalencia de último año de 14,6% y 8,2% respectivamente. El mayor uso de marihuana (prevalencia de último año) está entre los universitarios de 25 años y más (13,1%), y la menor tasa en los universitarios de 18 años y menos (9,8%) (Dirección Nacional de Estupefacientes, 2009).

La edad promedio del primer uso de marihuana es de 18 años. El percentil 25 es de 16 años y el percentil 75 de 19 años. Esto implica que 50% de quienes han consumido marihuana alguna vez en su vida, lo hicieron por primera vez entre los 16 y los 19 años. La percepción de gran riesgo del uso experimental de marihuana (consumir una o dos veces) es manifestada por 31,5% de los entrevistados. En cambio, cuando se consulta sobre el uso frecuente de esta droga, el gran riesgo es percibido por el 71,4% de ellos. En cualquiera de las dos circunstancias, hay mayor percepción de gran riesgo entre las mujeres (Dirección Nacional de Estupefacientes, 2009).

Entre los consumidores de marihuana del último año se observa que 25,8% califican para los criterios de abuso (6,9%) o dependencia (18,9%), siendo mayor entre los consumidores hombres (29%) que entre las mujeres (19,4%). No hay grandes diferencias globales por edad. Sin embargo, hay mayor abuso en el grupo de 18 años y menos (11,7%) y mayor porcentaje de dependientes en el grupo de 25 años y más (21,1%). Finalmente El 60% de los universitarios declara que les resultaría fácil conseguir marihuana, 64,6% en los hombres y 54,3% en las mujeres. Mientras que 27,5% declara haber recibido ofertas de esta droga en el último año, ya sea para probar o comprar, cifra que se reduce a 12,1% para la oferta en los últimos 30 días. En ambos casos las cifras demuestran que los hombres están más expuestos a la oferta de marihuana (Dirección Nacional de Estupefacientes, 2009).

3.3 Neurotransmisores

Los neurotransmisores son mensajeros químicos que se encuentran almacenados en vesiculas sinápticas en los terminales de los axones. Algunas de estas vesiculas se dedican al almacenamiento, mientras que otras, más cercanas a los terminales axónicos, estan preparadas para su liberación. Por la acción de un potencial de acción, se induce la apertura de los canales iónicos que permiten la entrada de calcio (Ca2+), la cual activa una serie de enzimas que actuan sobre una gran variedad de proteinas presinapticas, las cuales se asocian a otras, produciendose una fusión con la membrana, abriendose y liberando al mensajero químico al exterior de los axones (Asociación Britanica de Neurociencias, 2003).

Este mensajero químico se difunde a través del espacio sináptico. Las vesiculas sinápticas se vuelven a formar una vez sus membranas son recicladas hacia el interior del terminal axonico y se vuelven a rellenar con el nuevo neurotransmisor, para su subsiguiente liberación, constituyendo un proceso de reciclaje continuo. Una vez el neurotransmisor recorre el espacio sináptico (en menos de un milisegundo), interacciona con estructuras moleculares especializadas, llamadas receptores, en la membrana de la siguiente neurona (Asociación Britanica de Neurociencias, 2003).

La interacción de los neurotransmisores con los receptores causa, generalmente, la apertura de los canales iónicos, llamados receptores ionotrópicos. Si el canal iónico permite la entrada de iones positivos (Na^+ o $Ca2^+$), produce una corriente positiva que conduce a una excitación, lo que produce un cambio en el potencial de membrana llamado potencial postsináptico excitatorio (ppse). Un gran número de sinapsis confluye en una neurona, siendo unas activas y otras no. Si la suma de estos ppse llega al umbral necesario para transmitir un impulso, se origina un nuevo potencial de acción y las señales son transmitidas hacia el axón de la neurona receptora (Asociación Britanica de Neurociencias, 2003).

3.3.1. Catecolaminas

Las catecolaminas son hormonas derivadas de la glándula suprarrenal (adrenalina y noradrenalina) y los nervios periféricos (noradrenalina y dopamina). Son un intensamente vasoconstrictoras (moléculas que actúan sobre los vasos sanguíneos 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 su 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 aromatico 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 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, 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 sinapticas, 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 fluorimetria (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 estas, 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 adrenalina 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 estimulo 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. Inhibidores de la enzima que inactiva al neurotransmisor para prolongar su acción natural, provocando efecto 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).

3.3.2. 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, y otros, 2010).

Los receptores dopaminergicos 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 proteina 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 cardiaca 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 homovanilico (Peaston & Weinkove, 2004).

3.3.2.1. Receptores dopaminergico y adicción

Las vías dopaminérgicas, especialmente, las proyecciones ascendentes del área ventrotegmental 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, y otros, 2010).

3.3.3 Noradrenalina

Denominada 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 adrenérgico, se activa cuando el individuo encuentra algo interesante o para permitirle la huída 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 hacia la melancolía (Marquez, 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 (Gomez, 2013).

La noradrenalina se sintetiza a partir de la dopamina B-hidroxilasa, 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, que son las enzimas responsables de la inactivación de catecolaminas. 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 adrenérgicos α1, α2 y β1. Entre sus acciones farmacológicas encontramos: Aumento de la presión sistólica y disminución de la frecuencia cardiaca. 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 α1 (post-sinápticos en el sistema simpático), α2 (pre-sinápticos en el sistema simpático y post-sinápticos en el cerebro), β1(en el corazón) y β2 (en otras estructuras inervadas por el simpático). La activación de los receptores α1 produce una lenta despolarización relacionada con los canales de K^+, mientras que la activación de los receptores α2, 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).

A dosis habituales carece de actividad β2, mantiene la actividad β1 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 β2 aumenta la resistencia periférica y la presión diastólica. Aumenta la frecuencia cardiaca, 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).

3.3.4. 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 bio-disponibilidad 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).

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 β1, 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 β1. Produce vasodilatación de las arteriolas del área muscular, de las coronarias por acción de receptores β2, aumentando el flujo sanguíneo y reduce la presión diastólica que, por mecanismo reflejo, produce taquicardia. A dosis altas de adrenalina activa los receptores α1 y α2 de las arteriolas de la piel, la mucosa y el área asplácnica, 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 β2. 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 trígono, 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 α2) (Meana & García, 2010).

En los hepatocitos, la activación de los β-adrenoceptores con la producción de AMPc y la activación de los α1-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). El incremento de la glucogenolisis produce además, un aumento de la gluconeogénesis, y la secreción de insulina en el páncreas, puede ser facilitadora (por acción de los β2) o inhibidora (por acción de los α2), 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 ion 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 receptores 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).

3.4 Mecanismos acción en la adicción a la marihuana

El THC es una sustancia de carácter lipofilico que posee un volumen de distribución aproximadamente de 2,5 a 3 l/kg., se encuentra 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, dándose procesos de hidroxilación, glucuronidación y oxidación por las enzimas del sistema citocromo P450 y la subfamilia involucrada es la CYP2C principalmente. (Escobar, Berrouet, & González, 2009). Aproximadamente 60 de los 400 componentes de *Cannabis Sativa* que han sido identificados son cannabinoides, siendo el THC el más importante, debido a su concentración y a los efectos psicotrópicos que presenta (Segarra, Torrez, Tejero, Campo, & Pérez, 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 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; 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 & 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. Otro de los cambios de estas neuronas inducidos por la administración aguda de cannabinoides es una reducción en la actividad eléctrica espontanea de las neuronas dopaminérgicas durante la abstinencia a los cannabinoides, este 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).

3.5 Circuito de recompensa

Denominado también circuito 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 circuito 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 ansía de consumir (Tirapu, Landa, & Lorea, 2004). Según lo planteado por Volkow, Fowler, & Wang, en el 2004, en el circuito de recompensa se activa el sistema mesocortiolímbico, que integra el área tegmental ventral (ATV) y la sustancia negra, estructuras del cerebro medio, además de la amigdala, 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 amigdala y el hipotálamo lateral, recibe proyecciones del locus coeruleus, los nucleos del rafe, del hipotalamo lateral y la corteza pre-frontal, a los cuales envie eferencias, además el ATV envía proyecciones al nucleo accumbens (NAc), que se conecta con el hipotálamo lateral y la corteza pre-frontal mediante eferencias y aferencias, influyendo en las secreciones neuroendocrinas. Este nucleo tiene como función convertir las señales recibidas en acciones motivacionales e integrar funciones motor-viscerales 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 euforio 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 presena una alteración en los recepores de dopamina D1 y D2, en donde los primeros se ven incrementados, mientras que los segundos se reducen, lo que clinicamente puede traducirse como un proceso de tolerancia y neuradaptación, 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 actua sobre el hipotalamo; 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).

3.6 ***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 a 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 espontanea 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).

3.6.1 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 en 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).

3.6.2 Núcleo **supraquiasmatico (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 antiestrógenos, 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).

3.6.3 **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).

3.6.4 **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).

3.7 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., Espectrofometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas, 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., Espectrofometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas, 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)

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 y después del consumo, durante 24 horas pues en este tiempo el sistema nervioso libera una cantidad suficiente de 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 ºC., 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.

El estudio de la influencia del *Cannabis sativa* sobre los niveles de neurotransmisores y sus consecuencias a nivel fisiológico se realiza, ya que Gardner y Vorel, citado por Escobar, Berrouet, & Gonzales en 2009, mostraron una estimulación de la actividad dopaminérgica mesolímbica aumentando la actividad de las neuronas dopaminérgicas y estimulando liberación de la dopamina, sugiriendo la activación y modulación de catecolaminas bajo el efecto de marihuana, lo cual concuerda con Charbonneya, Sztajzel, Poletti, & Rutschmann, 2005, quienes argumentan que el cannabis tiene un efecto directo sobre la liberación de catecolaminas postganglionares, del mismo modo, expresan que los cannabinoides tienen una acción directa sobre los centros reguladores cardiovasculares y sobre el

sistema periférico autónomo, 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 & Korniyenko, 2012).

4. METODOLOGIA.

4.1. POBLACION DE ESTUDIO.

Para la realización de este estudio se conto con la participación de 40 jóvenes consumidores habituales de *Cannabis sativa* y 40 jóvenes no consumidores, como muestra control, con edades entre 18 y 30 años. De los 80 participantes se escogieron aleatoriamente, un total de 10 hombres y 10 mujeres consumidores habituales de marihuana. Además, se contará con la participación de 5 mujeres y 5 hombres voluntarios no consumidores de marihuana o algún otro tipo de psicoactivo, con un rango de edad entre 18 a 30 años. Los 30 participantes elegidos para este estudio fueron seleccionados de la muestra inicial de 40 consumidores y 40 no consumidores, pero, debido a los altos costos de las pruebas y los recursos limitados con los que se cuenta, fue necesaria una reducción en la cantidad de personas que realizaron esta parte del estudio

A cada uno de los participantes se les entregó un consentimiento informado según el decreto 2164 de 1992 y la Ley 10 de 1990 en la Resolución 008430 de 1993 en el Articulo No. 11 ***investigación con riesgo mayor que el mínimo***, en el cual se les informó sobre el estudio, sus finalidades, propósitos, alcances, procedimientos, características del proyecto a ejecutar; y en donde se estableció un acuerdo de anonimato y confidencialidad, con respecto a los registros tomados, debido a las consideraciones éticas que se deben tomar.

4.2. IDENTIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS DE NORADRENALINA, ADRENALINA, MEDIANTE LA RECOLECCION DE PRUEBAS DE ORINA.

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 sativa* antes de empezar a tomar la prueba. En los 20 participantes consumidores se tuvo en cuenta los años de consumo y la frecuencia de

consumo como variables de estudio. A continuación se presenta la tabla de la distribución por grupos (Tabla. 1-1).

Tabla 1-1. 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%)	
Edad (años)				
Hombres $\bar{X} \pm SD$	21 ± 0.5		26,75 ± 3,11	
Mujeres $\bar{X} \pm SD$	22,5 ± 0,71		24,125 ± 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 optima 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 0.5-1gramos en mujeres y en hombres de 1-1.5gramos de *Cannabis sativa* tipo Corinto.

Para el caso de los controles, se les solicitó únicamente una muestra de 24 horas. En el caso de los voluntarios consumidores se les pidió una primera muestra en la que no debían estar bajo la influencia del consumo de cannabis durante al menos 48 horas antes de la prueba, y una segunda muestra, posterior al consumido de un cigarrillo de 2 gr de marihuana, tipo Corinto, la cual, según un estudio realizado en el 2009 por la Universidad Nacional de Colombia y el Departamento Administrativo de Seguridad (DAS), posee una alta concentraciones de THC (10.98%). De acuerdo con los investigadores, los altos contenidos de THC presentes en las muestras vegetales de cannabis podrían indicar que se están cultivando variedades de *Cannabis sativa* mejoradas, es decir, manipuladas genéticamente para crear semillas híbridas.

La manera más común de consumir marihuana es en cigarrillos armados con picadura de la planta, donde la concentración típica de THC oscila entre 5 y 150 mg por cigarrillo, cuya biodisponibilidad (fracción de THC en el cigarrillo que pasa a sangre) está entre el 5 y el 24 por ciento (entre 0,25 mg y 30 mg), considerándose que para percibir un efecto significativo en consumidores ocasionales deben ser suministrados alrededor de 2 a 3 mg (Sadock, Kaplan, & Sadock, 2007). Para la toma de las muestras se le entregó a cada uno de los participantes un instructivo sobre las condiciones y recomendaciones que se debían tener para la recolección de las muestras.

5. TRATAMIENTO DE LOS DATOS.

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 fluorimetrica.

Para el análisis estadístico se hizo una diferenciación entre los sexos (masculino y femenino), debido a las diferencias fisiológicas 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 estandarizo 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 $p<0,05$.

El análisis de los cromatogramas se realizará Off Line, provenientes de los registros obtenidos con el Cromatografo HPLC, donde se identificará la concentración de las muestras con la interpretación del área en una curva de calibración.

Para el análisis de los datos obtenidos en las muestras de orina de cada participante, se realizará en primera medida, una comparación entre los controles y los consumidores sin consumo, en donde se empleará un análisis estadístico empleando la distribución de probabilidad *t-student*, esto con el fin de determinar las diferencias entre dos medias muéstrales (consumidores y control), construyendo un intervalo de confianza que permita establecer las diferencias entre medias de las dos poblaciones

anteriormente mencionadas; (Walpole, Myers, & Ye, 2006). Se tomaron dos grupos el primero, consumidores comparados con consumidores sin el efecto de consumo y el segundo consumidores sin el efecto del consumo y con el efecto de consumo

Posteriormente, se compararon los datos obtenidos en los voluntarios consumidores (previo y posterior al consumo de marihuana), en donde se tuvieron en cuenta tres variables estadísticas a analizar, **a.** número de cigarrillos consumidos al día, frecuencia y años de consumo significativos; **b.** pocos años de consumo con elevada frecuencia de consumo y número de cigarrillos consumido; **c.** pocos años de consumo, frecuencia de consumo y cigarrillos consumidos al día; estos grupos poblaciones se clasificaron de acuerdo a la encuesta realizada inicialmente a los 40 voluntarios consumidores. El análisis estadístico de estas variables se realizó mediante la distribución de probabilidad *t*-student, como en el caso de los controles y los consumidores sin consumo, y además, se analizó la varianza, moda, mediana y desviación de los valores cuantitativos de los cromatogramas.

6. 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. 1-4*). 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 1-5*). 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 1-4 y 1-5*).

Tabla 1-2. 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 ± 5,86	73,05 ± 8,04	82,66 ± 4,72
Epinefrina	6,64 ± 0,38	6,98 ± 1,806	9,38 ± 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 1-3. 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 ± 7,64	74,36 ± 8,35	79,91± 2,69
Epinefrina	6,98 ± 0,76	7,72 ± 1,62	8,88 ± 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 1-4. 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 1-5. 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 1-6. 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

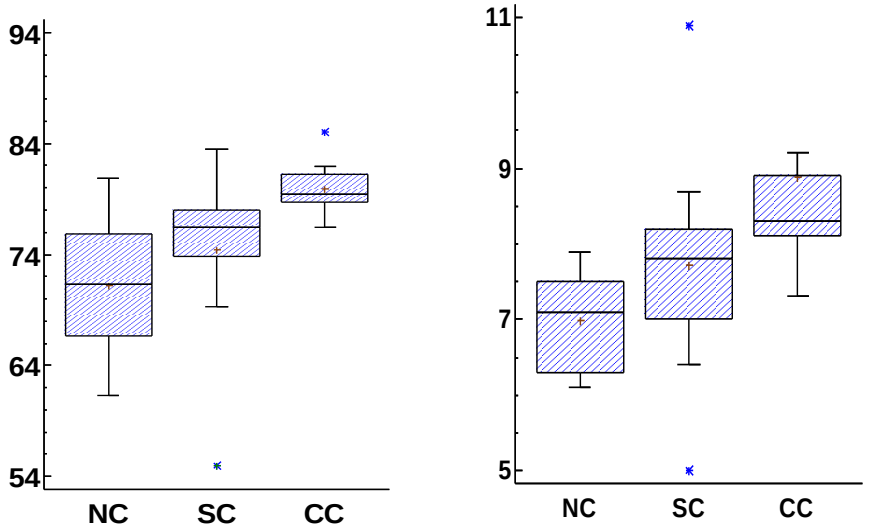
La tabla presenta los resultados de la significancia para los valores de Epinefrina y Norepinefrina de las poblaciones contrastadas en el estudio: no consumidores comparado con consumidores sin consumo; consumidores sin consumo y consumidores con consumo. Los valores de significancia con un p<0.05, se señalan con un *.

Tabla 1-7. Resultados de significancia para la prueba ANOVA de un factor, en Mujeres no Consumidoras y Consumidoras. Valores de norepinefrina y epinefrina

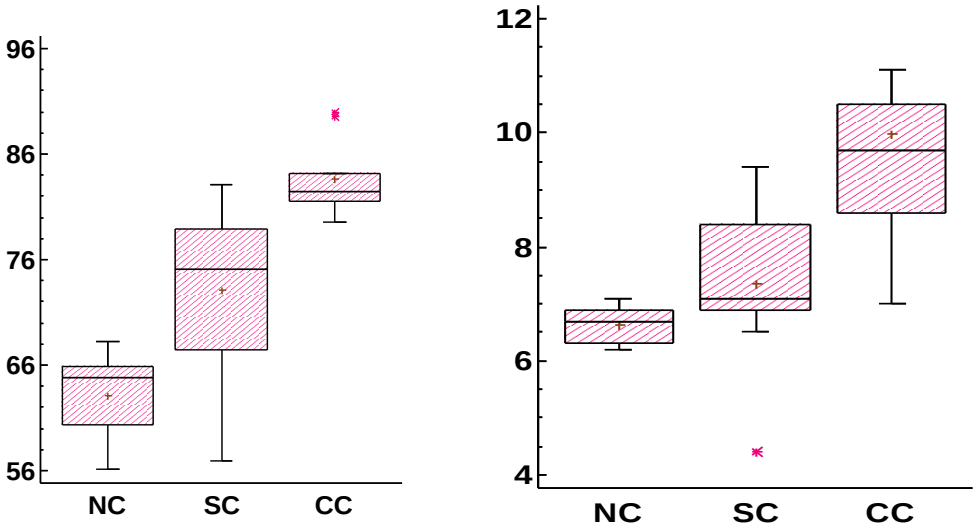
Variables	Mujeres	
	Años de consumo	Frecuencia de consumo
Norepinefrina	0,206	0,087
Epinefrina	0,375	0,074

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 1- 1 y 1-2. 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 1- 3 y 1-4. 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)

una vez analizados los resultados, se observa un 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

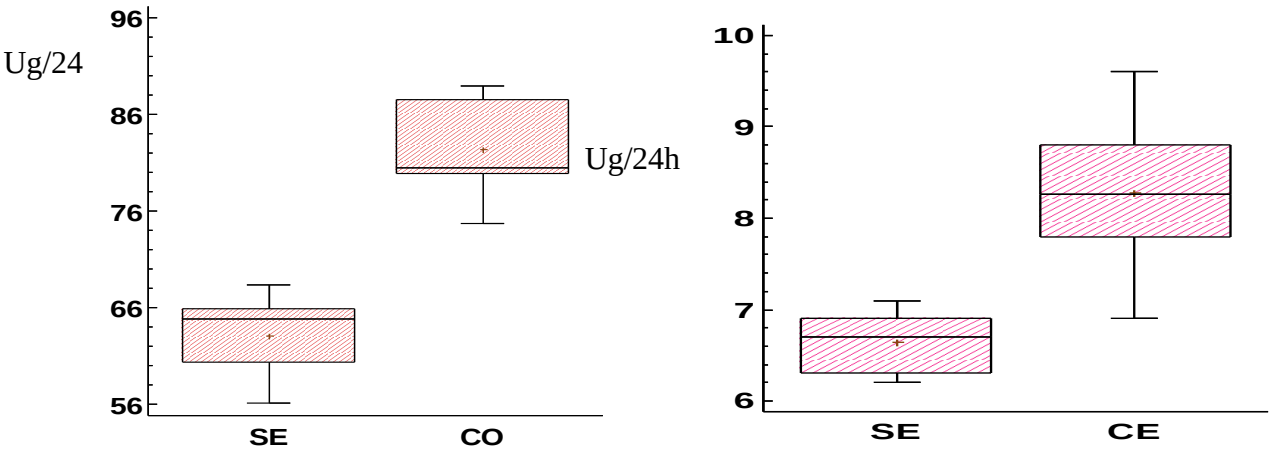
En la tabla 1-8, se muestran los valores de la media y la significancia de la comparación entre el grupo de mujeres "sin estrés" y "con estrés", en el cual se presentan diferencias significativas para los valores de norepinefrina con un p<0,05 en el análisis con la prueba de *t-student* para muestras independientes.

Tabla 1-8. 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 ± 4,86	82,30 ± 5,86	<0,001*
Epinefrina	6,64 ± 0,38	9,70 ± 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 1- 5 y 1-6. 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).

7. DISCUSIÓN Y ANALISIS DE RESULTADOS

Son pocos los estudios realizados sobre los efectos del Cannabis en la medula 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.

7.1 ***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 1-4*), mostrando un aumento leve de 3,16 ug/24h en los valores de la media de los consumidores sin consumo (*tabla 1-3*), 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 excluyo 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 1-4*), 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 1-3*), los valores obtenidos para los sujeto 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, el primer grupo control (con estrés) presentó niveles muy altos de norepinefrina y epinefrina, comparada con las mujeres consumidoras sin consumo (SC) y con consumo (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 1-5*). Siendo mayor los niveles de las mujeres consumidoras SC en un rango de 9,97 ug/24h, en los valores de la media (*tabla 1-2*). 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 tomo 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 1-5*), observándose un aumento de 9,61 ug/24h en los valores de la media (*tabla 1-2*), 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 optimo de las catecolaminas por parte del laboratorio ANALIZAR, por lo que se considero 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 nuestro 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 cronico 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 un disminución en los valores de norepinefrina en muestras de orina a sujetos voluntarios no consumidores, a quienes se les administro aceite de Cannabis que se fumaba mezclado con tabaco, esto debido 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 Δ9-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 dopáminergico 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, 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.

7.2 ***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 1-4*), 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 1-3*). 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 1-4*), 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 1-3*), 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 Δ9-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 1-5*). Siendo mayor los niveles de las mujeres consumidoras SC en un rango de 0,34 ug/24h en los valores de la media (*tabla 1-2*). 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 tomo 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 (*tabl*a *1-5*), observándose un aumento de 2,4 ug/24h en los valores de la media (*tabla 1-2*), 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 optimo de las catecolaminas por parte del laboratorio ANALIZAR, por lo que se considero que la participante del estudio no había realizado la prueba según las indicaciones y condiciones proporcionadas.

Los 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 Δ9-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, demostro una inhibición en la secreción de adrenalina en las glándulas suprarrenales de conejo, sugiriendo un mecanismo inhibitorio en células pre-sinapticas activado por el receptor CB1 de la liberación de acetilcolina en las neuronas simpáticas pre-ganlionares. 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 Δ9-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 medula suprarrenal para sintetizar las catecolaminas, la reducción del contenido de catecolaminas probablemente podría indicar una influencia inhibidora del Δ9-THC en el almacenamiento de las catecolaminas, lo que podría disminuir la capacidad de la médula suprarrenal para responder a situaciones de estrés. (Rodriguez de Fonseca, Fernandez, J, Eldridge, Stege, & Bartke, en 1991; Patel, Borysenko, & Kumar, en 1985[1]; y Patel, Borysenko, Kumar, & Millard, en 1985[2]). Por otro lado, estudios relacionados con los efectos del Δ9-THC han desmostrado una estimulacion temporal, seguida de una acción ihibitoria de la medula suprarrenal en la producción de catecolaminas, produciendo en el sujeto consumidor bradicardia, disminución del gasto cardiaco y otros efectos autonomos (McMillan, Dewey, & Harris, en 1971; y Mitra, Poddar, & Ghosh, en 1976).

7.3 ***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 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 responda 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 1-8*), siendo más elevados los valores de las mujeres "con estrés", con un aumento de 19,22 ug/24h en la media (*tabla 1-8*). 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 1-8*); 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, Kruyt, & Sandi, en 2003; y Mikkelsen, Søderman, 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 noradrénergicos de dopamina D1 y α1, 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 α1 durante el estrés afecta a la memoria de trabajo PFC a través de las vías de señalización intracelular PKC. (Birnbaum, Gobeske, 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. (ffrench-Mullen, 1995). Uno de los estudios realizados en modelos animales por Shansky, Glavis-Bloom, Lerman, McRae, Benson, & Miller en 2004, utilizo una droga anxigenica 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.

8. APORTES

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 sido 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.

9. RECOMENDACIONES

En importante considerar en las próximas investigaciones que durante el proceso de toma y recolección de la muestra, los particpantes 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 para lo cual se debe tener en cuenta que no estén en situaciones relacionadas con el estudio o trabajo, que sean propensas a generar esta situación, en el caso particular de las mujeres se recomienda que sean solteras y sin 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 de las pruebas.

10.BIBLIOGRAFIA.

Abril Díaz, N. J., Bárcena Ruiz, A., Fernández Reyes, E., Galván Cejudo, A., Jorrín Novo, J., Peinado Peinado, J., et al. (2008). Espectrofometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas. *Departamento de bioquimica y biologia molecular* , 4-12.

ANALIZAR laboratorio clinico. (2011). *ANALIZAR Laboratorio clinico*. Obtenido de Catalogo de pruebas: http://www.analizarlab.com/pa_catalogo_pruebas_resultado.php?&idioma=&id=102

Arias, F., Barreiro, C., Berdullas, J., Iraurgui, I., Llorente, J. M., López, A., y otros. (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., & and Paspalas, C. (2012). Neuromodulation of thought: flexibilities and vulnerabilities in prefrontal cortical network synapses. *Neuron* , 223–239.

Bahena, T., Florez, G., & Arias, M. (2000). Catecolaminas. *Fisiologia Medica* , 3.8.

Bardo, M. (1998). Neuropharmacological mechanisms of drug reward: Beyond dopamine in the nucleus accumbens . *Critical reviews in Neurobiology* , 37-67.

Belin, D., Mar, A., Dalley, J., Robbin, T., & Everit, B. (2008). High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking . *Science* , 1352-1355.

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.

Birnbaum, S., Gobeske, 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.

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

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.

Cordero, M., Venero, C., Kruyt, N., & Sandi, C. (2003). Priorexposure to a single stress session facilitates subsequent contextual fear condi- tioning in rats. Evidence for a role of corticosterone. *Horm. Behav* , 338–345.

Dalley, J., Fryer, T., Brichard, L., Robinson, E., Theobald, D., Lääne, K., y otros. (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.

de la Serna, F. (2007). El sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático catecolaminas barorreceptores. 22-43.

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. *Quimica Analitica* , 3-9.

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.

Everitt, B., & Robbins, T. (2005). Neural systems of reinforcement for drug adicction: From actions to habits to compulsion . *Nature neurocience* , 1481-1489.

Fanjul, M. L. (1997). El cerebro y sus drogas endógenas. *Ciencias* , 12-15.

ffrench-Mullen, J. (1995). Cortisol inhibition of calcium currents in guinea pig hippocampal CA1 neu- rons via G-protein-coupled activa- tion of protein kinase . *Journal Neuroscience* , 903–911.

Gardner, E. L., & Vorel, R. (1998). Cannabinoid Transmission and Reward-Related Events. *Neurobiology of Disease* , 502-533.

Gomez, J. (2013). rol de la noradrenalina en la adicción. *Adicciones* , 3-15.

Herrera, H., Vergara, M., Rosado, A., & Rosales, A. (2005). Diferenciación sexual en el sistema nervisos central. *vet. mex.*, 341.360.

Kelley, A. (2004). Memory ans addiction: Shared neural circuitry and molecular mechanism. *Neuron* , 161-179.

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 i the basal ganglia of patients with Parkinson´s syndrome and of MPTP.treated marmosets. *Journal Neuroscience* , 1827-1832.

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). Fisiologia de la Noradrenalina . *Fisiología* , 54-67.

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.

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.

Meana, J., & García, J. (2010). Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. *Farmacologia básica* , 235-260.

Merck. (2010). Cromatografia Liquida de Alta Resolucion. *Solid Converse* .

Mikkelsen, J., Søderman, A., Kiss, A., & Mirza, N. (2005). Effects of benzodiazepines receptor agonists on the hypothalamic- pituitary-adrenocortical axis. *Journal Pharmacology* , 223–230.

Mirochnick, M., Meyer, J., Frank, D., Cabral, H., Tronick, E., & Zuckerman, B. (1997). Elevated plasma norepinephrine after in utero exposure to cocaine and marihuana . *Pediatrics* , 555-559.

Mitra, G., Poddar, M., & Ghosh, J. (1976). Delta-9-tetrahydrocannabinol: Effect on adrenal catecholamines. *Toxicology Applied Pharmacology* , 517-524.

Moal, M. L., & Hervé, S. (1991). Mesocorticolimbic dopaminergic network functional and regulatory roles. *Physiological reviews* , 155-234.

Myland, D. (2008). Neurotransmisores y abuso de sustancias . En D. Myland, *Neurología clasica para psiquiatras* (págs. 513-526). Barcelona: Elsevier Doyma, S.L.

Nestler, E. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? . *Nature neuroscience* , 1445-1449.

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.

Oviedo, A., Glowa, J., & Herkenhem, M. (1993). Chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain: a quantitative autodiagraphic study . *Brain* , 293-302.

Patel, V., Borysenko, M., & Kumar, M. (1985). Effect of Δ9-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 subchronic 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 cathecolamines in urine. *Physiology* , 2-8.

Purves, R. (2006). Catecolaminas. *Fisiología general* , 23- 30.

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.

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.

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.

Romero, J., Berrendero, F., Pérez, A., Manzanares, J., Rojo, A., Fernández, J. Y., y otros. (2000). Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of nigrostriatal dopaminergic neurons increased CB1 receptors mRNA levels in the caudate-putamen . *Life sciences* , 485-494.

Rosano, T., Swift, T., & and Hayes, L. (1991). Advances in Catecholamine and Metabolite Measurements for Diagnosis of Pheochromocytoma. *CLIN. CHEM.* , 1854-1867 .

Rothlin, R. P. (2004). Niveles de catecolaminas . *Fisiología* , 2-7.

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.

Schlicker, E., & Kathmann, M. (2001). Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends in Pharmacological Sciences* , 565-572.

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.

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.

Tirapu, J., Landa, N., & Lorea, I. (2004). *Cerebro y adicción: una guía comprensiva* . Pamplona: Gobierna de navarra. Departamento de salud.

Twitchell, W., Brown, S., & Mackie, K. (1997). Cannabinoids Inhibit N- and P/Q-Type Calcium Channels in Cultured. *Journal of Neurophysiology* , 43-50.

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.

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.