



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

Programa de Doctorado en
Neurociencias

TESIS DOCTORAL

Modificación de la respuesta de estrés y desregulación del eje hipotalámico pituitario adrenal por un patrón de consumo binge drinking en adolescentes

Presentada por:

Milton Rodrigo Ramírez Piña

Directores:

Dra. Concepción Vinader Caerols

Dr. Santiago Monleón Verdú



Valencia, Octubre 2022



Departamento de Psicobiología



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

Programa de Doctorado en
Neurociencias

[ϕΨ] **Departamento de Psicobiología**

TESIS DOCTORAL

Modificación de la respuesta de estrés y desregulación del eje hipotalámico pituitario adrenal por un patrón de consumo binge drinking en adolescentes

Presentada por:

Milton Rodrigo Ramírez Piña

Directores:

Dra. Concepción Vinader Caerols

Dr. Santiago Monleón Verdú

Valencia, Octubre 2022

AGRADECIMIENTOS

Quisiera dedicar unas palabras de agradecimiento a todas las personas que me han acompañado durante este largo y especial proceso, que llega a su final con la realización de esta Tesis Doctoral, ya que sin la ayuda de estas personas tan indispensables no lo hubiera logrado.

Primeramente, quisiera dar mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis. La profesora Concepción Vinader y el profesor Santiago Monleón. Gracias a los dos por brindarme la oportunidad de ser parte de su proyecto de investigación. Gracias por haber tenido la paciencia de soportar todo lo que ha incluido mi formación como investigador, ya que, a pesar de mis errores, ambos me han orientado siempre en la dirección correcta y con la mejor disposición de ayudar. Gracias por su conocimiento, experiencia, puntos de vista y apoyo a lo largo de todo este proceso. Además, debo decir que son de las personas más amables y con un corazón grande y cálido que he conocido en mi transcurso por España.

También quiero expresar mi profundo agradecimiento a mis padres Edmundo Ramírez Rodríguez y M^a Guadalupe Piña Maldonado, que siempre me han apoyado incondicionalmente en todos mis proyectos para superarme profesional y personalmente. A mis hermanos, Edmundo y Paloma, que siempre están para escucharme y sacarme una sonrisa. Y quisiera agradecer a Ema, mi compañera de vida, su apoyo incondicional en todo lo que hago ha sido fundamental en todo este proceso.

Quisiera agradecer a los jóvenes que han participado en los experimentos de esta tesis doctoral, ya que sin ellos no hubiera sido posible la realización de esta investigación.

Finalmente hago una distinción a la Universidad Autónoma de Nayarit, por el impulso otorgado para mi desarrollo en uno de los mejores espacios de aprendizaje como lo es la Universitat de València; fortaleciendo con ello mis conocimientos y habilidades de mi carrera profesional.

RESUMEN

El consumo de alcohol se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial. Un grupo especialmente afectado por dicho consumo es el de los adolescentes y los jóvenes adultos. En esta población predomina un patrón de consumo denominado *Binge Drinking* (BD). Su mantenimiento durante la adolescencia predice una respuesta de cortisol atípica al estrés en la edad adulta joven. Además, este tipo de consumo suele hacerse junto con otras sustancias psicoactivas, especialmente el tetrahidrocannabinol (THC).

El estudio de las interacciones entre el consumo de alcohol y los sistemas biológicos de estrés se ha centrado en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y en la principal hormona de estrés, cortisol. Es importante evaluar las disfunciones del eje HPA, ya que es el principal mediador a corto y largo plazo de los efectos del alcohol sobre el organismo. Son necesarios más estudios experimentales que evalúen los efectos del alcohol sobre el eje HPA, siendo este tipo de experimentos muy escasos en población adolescente. Así, la presente tesis doctoral pretendió establecer la relación entre la historia de consumo BD o BD+THC (consumo de alcohol + fumar cannabis) y/o los efectos agudos del alcohol (dosis de riesgo o dosis BD) sobre la funcionalidad del eje HPA, mediante el registro de cortisol y otras variables de la respuesta de estrés, como la presión arterial (PA), la frecuencia cardíaca (FC) y la percepción de estrés (PE), en 402 estudiantes adolescentes sanos de 18 a 19 años (169 varones y 233 mujeres) de la *Universitat de València* y la *Universitat Politècnica de València*.

Esta muestra de población adolescente fue clasificada de acuerdo con su historial de consumo y teniendo en cuenta el género en: adolescentes sin historia de consumo, con historia BD y policonsumidores (BD+THC). Todos ellos tomaron un refresco o una dosis de alcohol (dosis de riesgo o dosis BD) como parte del tratamiento experimental y formaron parte de uno de los 6 experimentos realizados en esta investigación. Las variables independientes fueron: Experimentos 1 y 2: Historia y Tratamiento; Experimento 3: Historia, Tratamiento y Género; Experimento 4: Condición experimental y Género; Experimento 5: Historia y Género; y Experimento 6: Historia, Índice alcohólico (IA) y Género.

Los efectos del alcohol fueron evaluados sobre la respuesta fisiológica (Cortisol, PA y FC) y la respuesta psicológica (PE) de estrés. Los datos fueron analizados mediante un

ANOVA de una vía para cada una de las variables dependientes (Cortisol al minuto 0, PAS, PAD, FC y PE). Además, se realizó un ANOVA de medidas repetidas para cortisol al minuto 20 y 50. Para las comparaciones post-hoc se realizaron pruebas *t* de Student.

Los principales resultados fueron:

- Mantener una historia de consumo BD incrementó los niveles de cortisol en ambos géneros, la PAS en varones y la FC en mujeres.
- Mantener una historia de policonsumo (BD+THC) incrementó los niveles de cortisol en ambos géneros y la PAS en varones.
- Los niveles de cortisol de los participantes aumentaron al inicio de cada experimento (minuto 20) y disminuyeron al final del mismo (minuto 50).
- El consumo agudo de alcohol incrementó los niveles de cortisol y la FC en mujeres adolescentes; e incrementó la FC en varones.
- Se observaron diferencias de género en los niveles de cortisol (mayores niveles en varones), la FC (mayores niveles en reposo en mujeres), la PAS (mayores niveles en varones) y la PE (mayores niveles en mujeres).
- Se observó una mayor vulnerabilidad a los efectos de la historia de consumo BD sobre el incremento de la FC en las mujeres.
- Se encontró tolerancia en la activación del sistema cardiovascular (FC) en los varones con historia BD durante el consumo agudo de alcohol.
- Se observó un efecto sinérgico del BD y el THC, con mayores niveles de cortisol en policonsumidores.
- Los efectos del alcohol sobre el cortisol fueron dependientes del IA obtenido: disminuyeron en binge drinkers y policonsumidores bajo un IA0, pero se mantuvieron estables bajo un IAR o un IABD.
- La FC aumentó de forma dependiente del IA obtenido (tanto en binge drinkers como en policonsumidores).
- La PAD no se vio afectada ni por la historia de consumo ni por el consumo agudo de alcohol.

- La PE no se vio afectada por la historia de consumo BD, pero sí por la historia de policonsumo (mayor PE en los policonsumidores).
- Se encontraron correlaciones positivas entre cortisol y PAS. También se obtuvieron correlaciones positivas entre las variables cardiovasculares (PAS, PAD y FC).

Considerando los resultados obtenidos, la conclusión general de esta tesis es que mantener una historia de consumo BD o BD+THC, durante al menos 1 año, desregula la funcionalidad del eje HPA al alza a corto plazo (incrementando los niveles de cortisol) y produce una hiperactividad cardíaca (incrementando la PAS y la FC) en adolescentes.

ABSTRACT

Alcohol consumption has become a public health problem worldwide. A group especially affected by such consumption is adolescents and young adults. In this population, a pattern of consumption called Binge Drinking (BD) is prevalent. Its maintenance during adolescence predicts an atypical cortisol response to stress in young adulthood. In addition, this kind of consumption is usually done together with other psychoactive substances, especially tetrahydrocannabinol (THC).

The study of interactions between alcohol consumption and biological stress systems has focused on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the main stress hormone, cortisol. It is important to evaluate the dysfunctions of the HPA axis, since it is the main short- and long-term mediator of the effects of alcohol on the body. More experimental studies evaluating the effects of alcohol on the HPA axis are needed, as these kinds of experiments are very scarce in adolescent population. Thus, this doctoral thesis aimed to establish the relationship between the history of consumption BD or BD+THC (alcohol consumption + cannabis smoking) and/or the acute effects of alcohol (risk dose or BD dose) on the HPA axis functionality, by measuring cortisol and other stress response variables, such as blood pressure (BP), heart rate (HR) and perceived stress (PS), in 402 healthy adolescent students aged 18 to 19 years (169 men and 233 women) from the University of Valencia and the Polytechnic University of Valencia.

This adolescent population sample, according to their consumption history and taking into account gender, was classified into: adolescents without history of consumption, adolescents with BD history and polydrug users (BD+THC). All of them drank a soft drink or a dose of alcohol (risk dose or BD dose) as part of the experimental treatment and were part of one of the 6 experiments carried out in this investigation. The independent variables were: Experiments 1 and 2: History and Treatment; Experiment 3: History, Treatment and Gender; Experiment 4: Experimental condition and Gender; Experiment 5: History and Gender; and Experiment 6: History, Alcoholic index (AI) and Gender.

The effects of alcohol on the physiological response (cortisol, BP and HR) and the psychological response (PS) to stress were evaluated. Data were analyzed by one-way

ANOVA for each dependent variable (0-minute cortisol, SBP, DBP, HR and PE). In addition, a repeated measure ANOVA was performed for cortisol at 20 and 50 minutes. Student's t-tests were performed for post-hoc comparisons.

The main results were:

- Maintaining a BD history increased cortisol levels in both genders, SBP in males and HR in females.
- Maintaining a polyconsumption history (BD+THC) increased cortisol levels in both genders and SBP in males.
- Participants' cortisol levels increased at the beginning of each experiment (minute 20) and decreased at the end of the experiment (minute 50).
- Acute alcohol consumption increased cortisol levels and HR in adolescent females; and increased HR in males.
- Gender differences in cortisol levels (higher levels in males), HR (higher resting levels in females), SBP (higher levels in males) and PS (higher levels in females) were observed.
- A greater vulnerability to the effects of BD consumption history on HR increase was observed in women.
- Tolerance in cardiovascular system (HR) activation was found in males with a BD history during acute alcohol consumption.
- A synergistic effect of BD and THC was observed, with higher cortisol levels in polydrug users.
- The alcohol effects on cortisol were dependent on the obtained AI: they decreased in binge drinkers and polydrug users with AI-0, but remained stable with AI-R or AI-BD.
- HR increased dependently on the obtained AI (in both binge drinkers and polydrug users).
- DBP was not affected by either consumption history or acute alcohol consumption.
- PS was not affected by BD consumption history, but it was affected by poly-consumption history (higher PS in polydrug users).

- Positive correlations between cortisol and SBP were found. Also, positive correlations were obtained between cardiovascular variables (SBP, DBP and HR).

Considering the results obtained, the main conclusion of this thesis is that maintaining a BD or BD+THC consumption history, for at least 1 year, deregulates HPA axis functionality in the short term (increasing cortisol levels) and produces cardiac hyperactivity (increasing SBP and HR) in adolescents.

ABREVIATURAS

ABD = Alcohol dosis BD

ACTH = Hormona Adrenocorticotrópica

AD = Adrenalina

ADH = Alcohol Deshidrogenasa

AI = Angiotensina I

AII = Angiotensina II

AR = Alcohol dosis Riesgo

AUDIT = *Alcohol Use Disorder Identification Test* (Prueba de Identificación de Trastornos Relacionados con el Consumo de Alcohol)

BD = Binge Drinking

CAE = Concentración de Alcohol por Volumen de Aire Espirado

CAS = Concentración de Alcohol en Sangre

CAST = *Cannabis Abuse Screening Test* (Prueba de Detección de Abuso de Cannabis)

COR0' = Cortisol a los 0 minutos

COR20' = Cortisol a los 20 minutos

COR50' = Cortisol a los 50 minutos

CORT = Hormonas Glucocorticoides Cortisol y/o Corticosterona

CPF = Corteza Prefrontal

CRF = Factor de Liberación de Corticotropina

EDADES = Encuesta Domiciliaria sobre Drogas y Alcohol

ESTUDES = Encuesta Sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España

EE. UU. = Estados Unidos de América

FA = Fibrilación Auricular

FC = Frecuencia Cardíaca

HPA = Hipotalámico Pituitario Adrenal

IA = Índice Alcohólico

IMC = Índice de Masa Corporal

NAD = Noradrenalina

NIAAA = Instituto Nacional de Alcohol y Alcoholismo

OMS = Organización Mundial de Salud

PA = Presión Arterial

PAS = Presión Arterial Sistólica

PAD = Presión Arterial Diastólica

PE = Percepción de Estrés

PVN = Núcleo Paraventricular Hipotalámico

RAAS = Renina Angiotensina Aldosterona

SAM = Simpático Adreno Medular

PSS = *Perceived Stress Scale* (Escala de Estrés Percibido)

THC = Tetrahidrocannabinol

TCA = Trastorno por Consumo de Alcohol

TSST = *Trier Social Stress Test* (Tarea de Estrés Psicosocial)

UBE = Unidad de Bebida Estándar

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	
2. LA ADOLESCENCIA Y EL CONSUMO DE ALCOHOL	7
2.1. El cerebro vulnerable del adolescente	9
2.2. El consumo de alcohol.....	13
2.2.1. Dosis de riesgo	13
2.2.2. Binge Drinking.....	16
2.2.3. Policonsumo: BD y THC	18
2.3. Diferencias de género	22
3. LA RESPUESTA DE ESTRÉS Y EL CONSUMO DE ALCOHOL.....	27
3.1. Qué es la respuesta de estrés.....	29
3.2. Efectos del consumo de alcohol sobre la respuesta de estrés	35
3.2.1. El rol del alcohol en la activación del eje HPA.....	35
3.2.2. El rol del alcohol en la actividad cardiovascular	37
3.2.3. El rol del alcohol en la percepción de estrés	42
4. LA RESPUESTA DE ESTRÉS Y EL POLICONSUMO (BD+THC).....	45
4.1. Efectos del policonsumo (BD+THC) sobre la respuesta de estrés.....	47
4.2. Efectos del THC sobre la respuesta de estrés	50
4.2.1. El rol del THC en la activación del eje HPA.	50
4.2.2. El rol del THC en la actividad cardiovascular	53
4.2.3. El rol del THC en la percepción del estrés.....	55
MARCO EXPERIMENTAL	
5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
6. MATERIAL Y MÉTODOS	65
6.1. Muestra	67
6.2. Materiales	71
6.2.1. Aparatos	73
6.2.2. Test psicológicos	75
6.2.3. Tratamiento	77
6.3. Procedimiento.....	78
6.4. Análisis estadísticos.....	82

7. EXPERIMENTO 1. Efectos de una dosis de riesgo (IA: 0,34 ± 0,01 g/L) sobre la respuesta de estrés en varones adolescentes sin y con historia de consumo BD.	85
7.1. Diseño experimental.....	87
7.2. Resultados.....	88
7.3. Discusión.....	93
8. EXPERIMENTO 2. Efectos de una dosis de riesgo (IA: 0,53 ± 0,12 g/L) sobre la respuesta de estrés en mujeres adolescentes sin y con historia de consumo BD	97
8.1. Diseño experimental.....	99
8.2. Resultados.....	100
8.3. Discusión.....	105
9. EXPERIMENTO 3. Efectos de una dosis de riesgo (IA: 0,38 ± 0,01 g/L) sobre la respuesta de estrés en varones vs mujeres adolescentes sin y con historia de consumo BD	107
9.1. Diseño experimental.....	109
9.2. Resultados.....	111
9.3. Discusión.....	119
10. EXPERIMENTO 4. Efectos de una dosis BD (IA: 0,76 ± 0,20 g/L) sobre la respuesta de estrés en varones vs mujeres adolescentes con historia de consumo BD	123
10.1. Diseño experimental.....	125
10.2. Resultados.....	127
10.3. Discusión.....	132
11. EXPERIMENTO 5. Relación de la historia de consumo (sin historia de consumo, con historia de consumo BD y con historia de policonsumo BD+THC) con la respuesta de estrés en varones y mujeres adolescentes	135
11.1. Diseño experimental.....	137
11.2. Resultados.....	138
11.3. Discusión.....	143
12. EXPERIMENTO 6. Efectos de diferentes IAs sobre la respuesta de estrés en varones y mujeres adolescentes con historia de consumo BD y policonsumidores BD+THC... ..	147
12.1. Diseño experimental.....	149
12.2. Resultados.....	152
12.3. Discusión.....	160
13. DISCUSIÓN GENERAL	163
13.1. La transición del eje HPA y la respuesta de estrés ocasionada por el BD	165
13.2. Fortalezas, limitaciones y consideraciones futuras.....	171

14. CONCLUSIONES	173
15. REFERENCIAS	177
16. ANEXO	201
16.1. Tablas con resumen de estadísticos descriptivos.....	203
16.2. Documentación.....	211
16.3. Certificado del Comité Ético de Investigación en Humanos.....	225
17. FUENTES DE FINANCIACIÓN	227

CAPÍTULO 1



INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El consumo de alcohol es una de las costumbres más populares en todo el mundo desde la antigüedad, sin embargo, siempre han existido los excesos en su consumo y se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial. Un grupo especialmente afectado por dicho consumo son los adolescentes y los jóvenes adultos. En España y otros países, en este grupo de personas predomina un patrón de consumo denominado *Binge Drinking* (BD) o consumo intensivo de alcohol. Según el Instituto Nacional de Abuso de Alcohol y Alcoholismo (NIAAA), este patrón BD se caracteriza por alcanzar una concentración de alcohol en sangre (CAS) igual o superior a 0,8 g/L (NIAAA, 2004). Este tipo de consumo requiere que se ingieran grandes cantidades de alcohol de alta graduación en un periodo breve de tiempo (aproximadamente dos horas), con periodos de abstinencia entre consumos y con una variabilidad entre una semana y un mes.

El BD es una práctica consolidada en España entre los jóvenes: según la última Encuesta sobre uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España, ESTUDES, el 32,3 % de los alumnos de 14 a 18 años reconoció haber realizado ese tipo de consumo en los últimos 30 días al momento de contestar la encuesta (OEDA, 2021); dicho resultado supone una prevalencia establecida con anterioridad en los datos de 2014 y 2016 (OEDA, 2018). Este patrón se asocia comúnmente con un deterioro agudo de la coordinación motora y el funcionamiento cognitivo. Asimismo, su mantenimiento durante la adolescencia predice una respuesta de cortisol atípica al estrés en la edad adulta joven (Hagan y cols., 2019). Además, este tipo de consumo suele hacerse junto con otro tipo de sustancias psicoactivas, especialmente el tetrahidrocannabinol (THC). Las estadísticas en España indican que el 91,7% de consumidores de cannabis son también consumidores de alcohol (OEDA, 2019).

El alcohol puede ser considerado como un estresor en sí mismo, pues activa algunos sistemas cerebrales de estrés (Keyes y cols., 2012), aunque también puede ser consumido para aliviar el estrés (Becker, 2017). El estudio de las interacciones entre el consumo de alcohol y los sistemas biológicos de estrés se ha centrado en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) (Weera y Gilpin, 2019) y en la principal hormona de estrés, cortisol (Hellhammer y Schubert, 2012), que es usada como un biomarcador en la respuesta de estrés (González-Cabrera y cols., 2014). Teniendo esto en cuenta, se debe prestar atención a las

disfunciones del eje HPA, ya que es el principal mediador a corto plazo de los efectos del alcohol en el organismo y es la principal vía por la cual el alcohol puede ejercer sus efectos a largo plazo (Hagan y cols., 2019). Existe una gran necesidad de estudiar experimentalmente los efectos del alcohol sobre el eje HPA y su excitación autónoma, siendo este tipo de experimentos muy escasos entre la población adolescente.

De esta manera, en la presente tesis doctoral se plantea el siguiente objetivo general: Establecer la relación entre la historia de consumo tipo BD o BD+THC (consumo de alcohol + fumar cannabis) y/o los efectos agudos del alcohol (dosis de riesgo o dosis BD) sobre la funcionalidad del eje HPA, a través del registro de cortisol y otras variables de la respuesta de estrés como la presión arterial (PA), la frecuencia cardiaca (FC) y la percepción de estrés (PE), en varones y mujeres adolescentes. En el apartado de hipótesis y objetivos de la presente tesis doctoral se explica este objetivo de forma más detallada.

Se ha elaborado un marco teórico donde se revisan los elementos más importantes y relevantes del tema de estudio. Por una parte, se describen las características de la adolescencia y del consumo de alcohol, revisando el cerebro vulnerable del adolescente y diferentes consumos de alcohol (dosis de riesgo, dosis BD y policonsumo), además de las diferencias de género en el consumo de alcohol y de otras variables que se producen durante la adolescencia. Los tópicos que siguen se centran en los efectos que tiene el consumo de alcohol sobre la respuesta de estrés, examinando los efectos fisiológicos sobre el eje HPA (cortisol), la PA y la FC; y los efectos psicológicos sobre la PE. Posteriormente se analiza el patrón de policonsumo BD junto con THC y los efectos que este tipo de consumo provoca en el eje HPA y en las variables anteriormente mencionadas.

A continuación, se presenta el marco experimental en el que se plantean las hipótesis y los objetivos, se describe la muestra, los materiales utilizados, el procedimiento seguido y los análisis estadísticos efectuados.

Asimismo, se exponen los 6 experimentos realizados. En ellos, la población adolescente, teniendo en cuenta el género, fue clasificada de acuerdo con su historial de consumo en: adolescentes sin historia de consumo, con historia BD y policonsumidores. Todos ellos tomaron un refresco o una dosis de alcohol (dosis de riesgo o dosis BD) como parte del tratamiento experimental y acorde con el experimento en el que participaron. Sus efectos

fueron registrados sobre la respuesta fisiológica de estrés (registro de cortisol, PA y FC) y sobre la respuesta psicológica (PE).

En el Experimento 1, “Efectos de una dosis de riesgo (IA: $0,34 \pm 0,01$ g/L) sobre la respuesta de estrés en varones adolescentes sin y con historia de consumo BD”, y en el Experimento 2, “Efectos de una dosis de riesgo (IA: $0,53 \pm 0,12$ g/L) sobre la respuesta de estrés en mujeres adolescentes sin y con historia de consumo BD”, se administró refresco o una dosis de riesgo de alcohol (120 ml) diluida en refresco, a varones y mujeres sin y con historia de consumo BD. Debido a que varones y mujeres presentaron índices alcohólicos (IAs) significativamente diferentes bajo la misma cantidad de alcohol no se pudieron realizar los análisis conjuntamente, por tal motivo se estudiaron y analizaron por separado.

En el Experimento 3, “Efectos de una dosis de riesgo (IA: $0,38 \pm 0,01$ g/L) sobre la respuesta de estrés en varones *vs* mujeres adolescentes sin y con historia de consumo BD”, se seleccionaron varones y mujeres sin y con historia de consumo BD a los que se administró refresco o una dosis de riesgo de alcohol (120 ml) diluida en refresco y que tras ingerir la bebida presentaron IAs similares sin diferencias estadísticamente significativas. De esta manera, los análisis estadísticos pudieron ser realizados de forma conjunta teniendo en cuenta la variable Género.

En el Experimento 4, “Efectos de una dosis BD (IA: $0,76 \pm 0,20$ g/L) sobre la respuesta de estrés en varones *vs* mujeres adolescentes con historia de consumo BD”, se administró una dosis BD de alcohol diluido en refresco en función del peso corporal (0,9 g de alcohol/kg en varones y 0,8 g de alcohol/kg en mujeres) a varones y mujeres con historia de consumo BD. En este experimento los IAs fueron similares en ambos géneros de modo que, a diferencia de los Experimentos 1 y 2, se pudieron comparar directamente varones y mujeres. Cabe señalar que, en este experimento, por motivos éticos, no se administró alcohol a aquellos sujetos sin historia de consumo de alcohol.

En el Experimento 5, “Relación de la historia de consumo -sin historia de consumo, con historia de consumo BD y con historia de policonsumo BD+THC- con la respuesta de estrés en varones y mujeres adolescentes”, se recoge una investigación cuasi experimental enfocada en identificar la forma en la que se relaciona la historia de consumo con la respuesta de estrés en adolescentes.

En el Experimento 6, “Efectos de diferentes IAs sobre la respuesta de estrés en varones y mujeres adolescentes con historia de consumo BD y policonsumidores BD+THC”, los participantes, varones y mujeres adolescentes, tuvieron un IA 0, un IA de Riesgo o un IA BD, acorde al tratamiento recibido (Refresco, dosis de Alcohol Riesgo o dosis de Alcohol BD). Tras ingerir la bebida alcohólica se seleccionaron varones y mujeres con tasas de alcoholemia similares sin diferencias estadísticamente significativas. De esta manera, se pudo analizar el IA sobre la respuesta de estrés, teniendo en cuenta la variable Género, en sujetos con historia BD y con historia de policonsumo BD+THC.

Después de la exposición de los experimentos, se realiza una discusión general en la que se argumentan también las principales fortalezas, limitaciones y consideraciones futuras. El apartado siguiente presenta las principales conclusiones derivadas de esta investigación. Para finalizar se presentan las referencias bibliográficas, un Anexo con las tablas de los estadísticos descriptivos de cada experimento, junto con la documentación utilizada y los certificados del comité de ética de experimentación en humanos. Y un último apartado recoge las fuentes de financiación utilizadas para la elaboración de esta tesis doctoral.

CAPÍTULO 2



LA ADOLESCENCIA Y EL CONSUMO DE ALCOHOL

MARCO TEÓRICO

2. LA ADOLESCENCIA Y EL CONSUMO DE ALCOHOL

2.1. El cerebro vulnerable del adolescente

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adolescencia como la etapa que transcurre entre los 10 y 19 años (OMS, 2022). Este periodo se inicia con la pubertad, término que proviene del latín “pubere” que significa pubis con vello. Es un proceso biológico en el que se produce el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, la maduración completa de las gónadas y glándulas suprarrenales, así como la adquisición del pico de masa ósea, masa muscular y se logra la talla adulta. Usualmente empieza a los 8-13 años en las niñas y a los 9-14 en los niños (Sawyer y cols., 2018). Según la OMS, la adolescencia se divide en dos fases: adolescencia temprana, de 12 a 14 años, y adolescencia tardía, de 15 a 19 años. Este periodo incluye cambios fisiológicos, emocionales, cognitivos, sociales y de comportamiento (Sawyer y cols., 2018). La característica más distintiva del cerebro del adolescente es la capacidad de formación y modelado de las estructuras y funciones de las redes neurales que conectan varios centros, e incluso esferas enteras de la corteza cerebral y centros subcorticales. Esta característica del cerebro tiene como resultado la adaptación al medio ambiente. La plasticidad del cerebro condiciona la cognición, la adaptación y la adquisición de habilidades para responder al entorno y sus cambios. Esto permite al adolescente asumir una actitud activa, un pensamiento y actuación creativos y, en consecuencia, socializar (Giedd, 2015).

Durante la adolescencia surgen muchos cambios estructurales, dentro de los cuales los más importantes ocurren en la corteza cerebral, ganglios basales y sistema límbico. En este proceso muchas de las áreas corticales del cerebro engrosan a medida que hay una proliferación de conexiones neurales. Posteriormente, las conexiones poco utilizadas se podan selectivamente haciendo que el cerebro sea más eficiente al permitirle cambiar estructuralmente en respuesta a las demandas del entorno (Wright y Kutcher, 2016). Esta poda durante la adolescencia puede contribuir al ajuste de la conectividad cerebral necesaria para la aparición de redes de actividad cerebral típicas de los adultos (Wright y Kutcher, 2016). Las conexiones neuronales que sobreviven al proceso de poda se vuelven más hábiles

en la transmisión de información a través de la mielinización. La mielina, una vaina de material celular graso que envuelve los axones neuronales, actúa como “aislante” de las conexiones neuronales. Esto permite que los impulsos nerviosos se desplacen de forma más rápida y eficaz y facilita una mayor integración de la actividad cerebral (Monje, 2018). Se ha descrito que el consumo de alcohol puede alterar la plasticidad cerebral y causar cambios estructurales y funcionales importantes en la corteza prefrontal (CPF) (Montesinos y cols., 2015). Además, las alteraciones de las trayectorias del neurodesarrollo inducidas por el alcohol en la adolescencia incluyen: disminuciones aceleradas en el volumen de la materia gris, aumentos atenuados de la materia blanca, y una menor integridad de la materia blanca. Los estudios longitudinales informan de cambios estructurales del cerebro tras el consumo de alcohol en la adolescencia (p. ej. Pfefferbaum y cols., 2018).

El Consorcio Nacional sobre alcohol y neurodesarrollo en la adolescencia (NCANDA) realiza un estudio longitudinal prospectivo representativo a nivel nacional que se lleva a cabo en EE. UU., diseñado para desentrañar las complejas relaciones entre el consumo de alcohol en la adolescencia y la neuromaduración (Brown y cols., 2015). En la evaluación de seguimiento de dos años, 356 participantes eran consumidores sin/con poco alcohol, 65 habían iniciado un consumo moderado de alcohol, y 62 habían iniciado el consumo excesivo (Pfefferbaum y cols., 2018). Los adolescentes que seguían teniendo bajo consumo de alcohol sirvieron como grupo de control para estimar las trayectorias de desarrollo típicas en el mismo rango de edad que los bebedores. Los jóvenes que se iniciaron en el consumo excesivo de alcohol mostraron trayectorias de neurodesarrollo anormales en comparación con los que lo hacían continuamente, mostrando una disminución acelerada del volumen de materia gris frontal. También se observaron diferencias marginales en la materia gris frontal en los bebedores moderados (Pfefferbaum y cols., 2018). En la evaluación de tres a cuatro años, 328 jóvenes eran bebedores nulos/bajos, 120 eran bebedores moderados y 100 eran bebedores BD (Sullivan y cols., 2020). Los bebedores moderados y BD siguieron mostrando trayectorias de desarrollo neurológico alterado, incluyendo una aceleración de la materia gris, la expansión de la materia blanca y la expansión del volumen del líquido cefalorraquídeo en relación con los controles. En otra muestra de 113 adolescentes de 11 a 16 años que no habían consumido alcohol, 45 de ellos practicaron BD antes de cumplir los 21 años. El consumo tipo BD a lo largo de la adolescencia reveló un desarrollo microestructural frontoestriatal

alterado de la materia blanca en comparación con las trayectorias de desarrollo de los adolescentes sanos no consumidores (Jones y Nagel, 2019).

En general, el consumo excesivo de alcohol parece afectar a las trayectorias normales de desarrollo de la maduración de la materia gris y blanca durante la adolescencia, especialmente en los lóbulos frontal y temporal, y en las redes de interconexión (Lees y cols., 2020). Los patrones observados entre los jóvenes que consumen alcohol pueden representar una poda acelerada pero no beneficiosa de la materia gris, una eficiencia conectiva atenuada de los tractos de la materia blanca o, alternativamente, un declive prematuro de la materia gris cortical similar a los descensos de volumen relacionados con el envejecimiento acelerado en los alcohólicos adultos (Pfefferbaum y cols., 2018). Teniendo en cuenta estas investigaciones, podemos concluir que el cerebro en desarrollo del adolescente es más vulnerable a los efectos que puede provocar el alcohol, causando cambios estructurales y que comprometen al cerebro del adulto joven.

Adicionalmente a los efectos mencionados, hay un desequilibrio natural en la manera en la que el cerebro se desarrolla, con un desarrollo más temprano de los sistemas mesolímbicos de recompensa que los prefrontales y áreas de control cognitivo (Casey y cols, 2019; Conrod y Nikolaou, 2016; Koob y Volkow, 2010; Sturman y Moghaddam, 2011). La red neuronal emocional, ubicada en el sistema límbico, se desarrolla más temprano, más rápido y más intensamente que la llamada red del juicio, ubicada en la CPF, que cumple el papel de control e inhibición de reacciones emocionales. El dominio de la red emocional en la adolescencia se manifiesta por la hiperactividad del sistema límbico, acompañado por la realización intensificada de acciones valientes, imprudentes, arriesgadas o incluso peligrosas (Chwedorowicz y cols., 2017). Las diferencias en el desarrollo no lineal de estos dos sistemas de respuesta se cree que hace que los adolescentes sean más vulnerables a practicar comportamientos de riesgo como el abuso de alcohol u otras drogas (Somerville y cols., 2010; Spear, 2015).

El cerebro del adolescente es único y difiere del de los jóvenes y adultos en numerosas regiones (CPF, amígdala, núcleo accumbens) incluidas las sensibles al estrés que son críticas para modular el valor percibido de los estímulos de refuerzo. Por este motivo los eventos estresantes y la percepción de sucesos estresantes son mayores en los adolescentes en

comparación con los adultos (Casement y cols., 2015; Fassett-Carman y cols., 2022). Así, el estrés acumulado durante la adolescencia puede reducir el control de los mecanismos neuronales que ayudan a regular la motivación por el alcohol, siendo los circuitos de recompensa especialmente vulnerables a los factores estresantes durante la adolescencia debido a la remodelación de la CPF (Casement y cols., 2015). De esta manera las características del cerebro adolescente pueden predisponer a esta población a realizar ciertos comportamientos, aumentando su sensibilidad a los factores estresantes y su propensión a iniciarse en el consumo de alcohol (Spear, 2015).

Por otro lado, mientras que los procesos cognitivos básicos se establecen durante la infancia (Campbell y cols., 2016), las funciones cognitivas más complejas, como el control inhibitorio, se desarrollan durante la adolescencia (Aïte y cols., 2018; Bouhours y cols., 2021; Luna y cols., 2015; Malagoli y Usai, 2018). Un control inhibitorio eficiente parece estar relacionado con los cambios anatómicos y funcionales que se desarrollan en la CPF durante la adolescencia y la juventud. Dentro de estos cambios destacan cambios madurativos importantes del cerebro, como la mielinización y una remodelación sustancial de las conexiones entre las neuronas: se pierden algunas conexiones y se añaden otras, siendo el CPF la última región en alcanzar la madurez, de esta manera se generan cambios funcionales en la velocidad de procesamiento, la supresión de la respuesta voluntaria y desarrollándose más la memoria de trabajo (Luna y cols., 2015). El retraso relativo en el control inhibitorio podría implicar una gran predisposición al consumo excesivo de alcohol, debido a la habilidad reducida de prevenir o parar el comportamiento relacionado con el consumo de alcohol y debido a la alteración o interrupción de un desarrollo normal de una función inhibitoria (López-Caneda y cols., 2014b).

Finalmente, hay que destacar que desde los primeros años de la adolescencia existe una mayor sensibilidad y vulnerabilidad a la presión social, al tiempo que surge la necesidad de aceptación y afiliación grupal, asociada con la consecución simultánea de autonomía y distanciamiento de padres y adultos. Durante este periodo, tienen lugar la formación de redes neuronales y procesos de plasticidad cerebral, estas alteraciones subyacen a muchos de los cambios del comportamiento observados en los adolescentes, aumentando la importancia del refuerzo social derivado de los compañeros y provocando la búsqueda de nuevos estímulos potencialmente gratificantes, una búsqueda que puede conducir a un aumento del consumo

de drogas y otros comportamientos de riesgo (Harakeh y de Boer, 2019; Kantawong y cols., 2022; Kolb y Gibb, 2011; Larsen y Luna, 2018). Del mismo modo, internet y las redes sociales (*Facebook, YouTube, Twitter*) publicitan el consumo de alcohol con una percepción disminuida de los efectos peligrosos que su consumo implica, ejerciendo un efecto negativo en el entorno de los adolescentes (Kantawong y cols., 2022; Winpenny y cols., 2014).

2.2. El consumo de alcohol

2.2.1. Dosis de riesgo

Se utiliza la palabra “alcohol” cuando se refiere al alcohol etílico o etanol ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$) (Figura 2.1), líquido incoloro, volátil e inflamable. Se entiende por bebida alcohólica aquella bebida en cuya composición está presente el etanol en forma natural o adquirida, y cuya concentración sea igual o superior al 1 % de su volumen. Existen dos tipos de bebidas alcohólicas: las fermentadas y las destiladas. La fermentación de azúcares es el proceso más común para la obtención de alcohol a partir de macerados de granos, jugos de frutas, miel, leche, papas o melazas, utilizando levaduras que contienen enzimas catalizadoras que transforman los azúcares complejos a sencillos y a continuación en alcohol y dióxido de carbono (Raj y cols., 2014; Ronald, 2020). Por otro lado, la destilación implica calentar el líquido fermentado dentro de un recipiente cerrado hasta que el alcohol (con un punto de ebullición menor al del agua) se evapore. Las gotas de alcohol se concentrarán en el centro del techo del recipiente y se condensarán escurriendo por un tubo hacia otro recipiente. De esa forma, el nuevo recipiente contendrá alcohol de mayor pureza, dejando atrás agua y otros compuestos. El principio básico de esta acción reside en que el alcohol se evapora a 78 °C y el agua a 100 °C, por consiguiente, las bebidas destiladas contienen más alcohol que las bebidas fermentadas, alcanzando entre 30-50 grados % (Zeki, 2013).

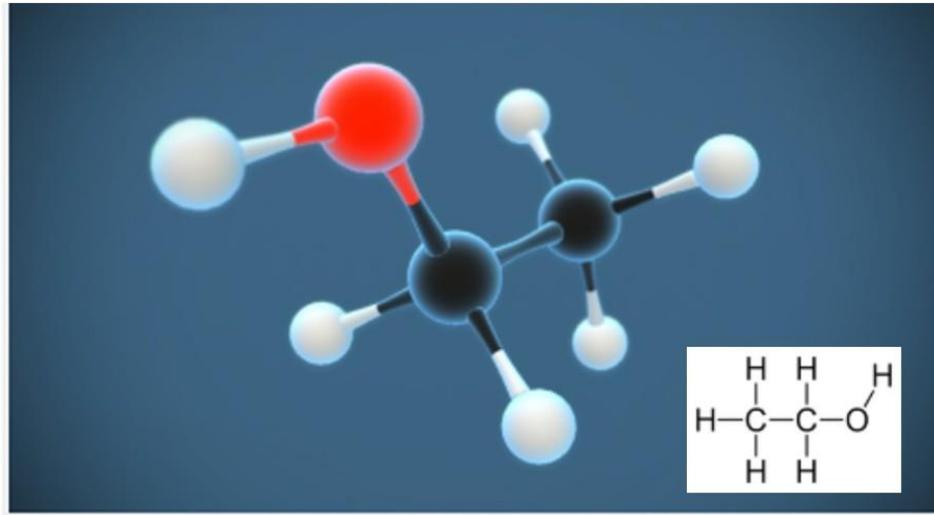


Figura 2.1. Molécula de etanol ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$).

Las bebidas alcohólicas son un conjunto complejo de productos que están disponibles en la mayoría de los países con cientos de marcas diferentes, distintos tamaños y con grandes variaciones en la concentración, en términos de porcentaje de alcohol por volumen. Las estadísticas sobre producción y venta de alcohol generalmente solo están disponibles en litros (o galones) y, por lo tanto, los cálculos del consumo de alcohol requieren que se hagan estimaciones con respecto al porcentaje típico de alcohol por volumen de estas variedades de bebidas.

La OMS estipuló su medida a través de la Unidad de Bebida Estándar (UBE). Una UBE equivale a 10 g de etanol en Europa, sin embargo, en Estados Unidos de América (EE.UU.) una UBE equivale a 14 g de etanol (Figura 2.2).



Figura 2.2. Definición de unidad de bebida estándar (UBE) en EE. UU. y Europa.

Existe gran variabilidad en cómo las diferentes naciones y sus gobiernos definen lo que es una UBE y las características que definen un consumo de bajo y alto riesgo. Una investigación realizada en 2016 estudió información de diferentes agencias gubernamentales en 37 países diferentes y concluyó que la UBE promedio es de 10 g de etanol puro, pero con variaciones de 8 a 20 g, además de una variabilidad significativa para el consumo de bajo riesgo en varones y mujeres, con pautas que van de 10 a 56 g por día para los varones y 10 a 42 g por día para las mujeres, también de 150 a 280 g a la semana para los varones y 98 a 140 g por semana para las mujeres (Kalinowski y Humphreys, 2016).

Sin embargo, de acuerdo con la OMS (2018) se considera consumo de riesgo de 40 a 60 g de etanol en varones y de 20 a 40 g en mujeres en un día (4 UBEs en varones y 2 UBEs en mujeres), mientras que se considera consumo de alto riesgo la cantidad de 60 a 70 g de etanol en varones y de 50 a 56 g en mujeres en un día (6 UBEs en varones y 5 UBEs en mujeres) (Figura 2.3).

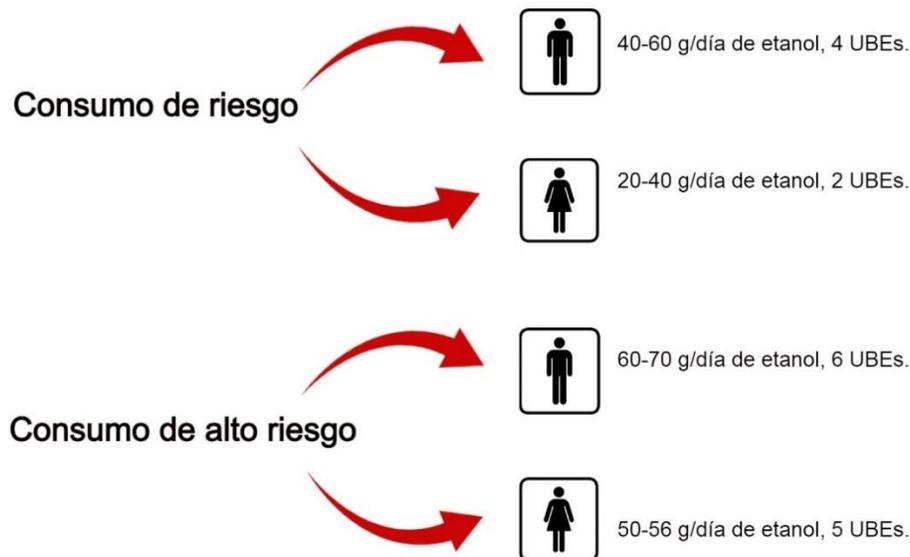


Figura 2.3. Definición de consumo de riesgo y alto riesgo de etanol según la OMS (2018).

En esta tesis se diferencia entre el consumo de una dosis de riesgo y de una dosis BD, la dosis de riesgo utilizada se encuentra en torno al consumo de riesgo según la OMS y la dosis BD en el consumo de alto riesgo según la OMS. Además, se tiene en cuenta que el patrón BD tiene unas características propias que son explicadas en el siguiente punto.

2.2.2. Binge drinking

En España sinónimos de este patrón de consumo BD son consumo intensivo de alcohol o consumo en atracón, aunque en esta tesis nos referiremos siempre como BD. Según la OMS, un episodio de BD se define como un patrón de ingesta de grandes cantidades de alcohol concentrado en un período de tiempo corto, que se reserva expresamente para este fin (una sesión de bebida), y que comporta con frecuencia una intoxicación alcohólica (OMS, 2018). Por lo tanto, ya que este tipo de consumo ha sido definido de varias maneras, la definición más aceptada por diversas investigaciones es la del NIAAA, que se refiere al BD como un patrón de bebida en el que la CAS es igual o superior a 0,8 g/L, (NIAAA, 2004). CAS de más de 0,8 g/L ocurren típicamente en varones después de consumir ≥ 5 UBES y ≥ 4 en mujeres acorde con los EE. UU. y ≥ 6 UBES en hombres y ≥ 5 en mujeres para Europa (Figura 2.4).

En España una UBE corresponde a 10 g de alcohol, por lo tanto, una aproximación más adecuada a los criterios de la NIAAA en España sería el de 6 o más UBEs (60 g) para varones y 5 o más (50 g) para mujeres en un intervalo aproximado de 2 horas, consumo que resulta, aproximadamente, en una CAS de 0,8 g/L (López-Caneda y cols., 2014a). Este patrón requiere que se ingieran grandes cantidades de alcohol de alta graduación en un periodo breve de tiempo (aproximadamente dos horas), con periodos de abstinencia entre consumos (con una variabilidad entre una semana y un mes) y manteniendo este patrón de manera estable en el tiempo (Vinader-Caerols y Monleón, 2019) (Figura 2.4).



Figura 2.4. Criterio de patrón BD (adaptado de Vinader-Caerols y Monleón, 2019).

En España el consumo BD es una práctica muy habitual que se refleja en la Encuesta Domiciliaria sobre Drogas y Alcohol (EDADES). Este tipo de registro se lleva a cabo en población general de 15 a 64 años y es realizada por el Plan Nacional Sobre Drogas (PNSD) cada dos años desde el año 1995 (ver <https://pnsd.sanidad.gob.es>). Sin embargo, no fue hasta el 2003 cuando se hizo la primera estimación para el consumo de alcohol tipo BD. En su última versión publicada (EDADES 2021) las prevalencias más elevadas de BD fueron para el grupo de 20 a 24 años con 33,8 % en hombres y 19,2 % en mujeres, disminuyendo progresivamente hasta las prevalencias más bajas de la franja entre 60 y 64 años. Desde el año 1994, el PNSD también realiza la encuesta ESTUDES, con la diferencia de que esta encuesta solo es en población escolar de 14 a 18 años (ver <https://pnsd.sanidad.gob.es>). En 2021, el 32,3 % de los alumnos de 14 a 18 años reconoció realizar este tipo de consumo en los últimos 30 días, lo que supone un descenso respecto a la encuesta anterior y, sobre todo, es el valor más bajo de toda la serie histórica desde que se recoge esta información (OEDA, 2021). También se observa que, entre los adolescentes, la prevalencia es más elevada entre

las mujeres en dos tramos temporales cuando se realizó la encuesta: Primero durante un año (67,8 % varones vs 73,3 % mujeres) y segundo durante los últimos 30 días (51,5 % varones vs 55,8 % mujeres).

Conociendo el contexto actual de consumo de alcohol tipo BD, se puede decir que el BD constituye la forma de consumo problemático más común durante la adolescencia y juventud y que está asociado a un amplio rango de efectos adversos a corto y largo plazo, como los efectos sobre la respuesta de estrés, que serán estudiados en la presente tesis doctoral.

2.2.3. Policonsumo: BD y THC

En comparación con los adultos, es más probable que los adolescentes se involucren en el consumo simultáneo de drogas o llamado también policonsumo (Jongenelis y cols., 2019; McClure y cols., 2020; Swann y cols., 2017; Winters y cols., 2014). Adicionalmente, los sujetos con historia de consumo tipo BD son más propensos a consumir otro tipo de drogas (Khan y cols., 2014; O'Hara y cols., 2016) como el cannabis, la sustancia ilegal más consumida en España (OEDA, 2021). Analizando la prevalencia de consumo de cannabis en el último año en función del sexo y de la edad, el consumo de esta sustancia es más común entre los hombres que entre las mujeres (14,6 % y 6,3 %, respectivamente), situación que se repite en todos los tramos de edad. Así, se observa que la máxima prevalencia para ambos géneros se da en el grupo de los jóvenes de 15 a 24 años, donde el 22,1 % refiere haber consumido cannabis en los últimos 12 meses.

Se cree que el cannabis deriva su nombre de antiguos textos sánscritos y hebreos, donde significa “caña fragante”, y la planta ha sido de interés medicinal durante milenios. El primer estudio clínico con cannabis se realizó en el siglo XIX en Calcuta por el médico irlandés Sir William O'Shaughnessy, quien presentó el cáñamo de la India a la medicina victoriana. Sin embargo, no fue hasta la década de 1960 (Mechoulam y cols., 1970) cuando se identificó en Israel el principal cannabinoide psicoactivo: THC (Figura 2.5), que condujo al descubrimiento de un extenso sistema de señalización de lípidos endógenos (Hosking y Zajicek, 2014).

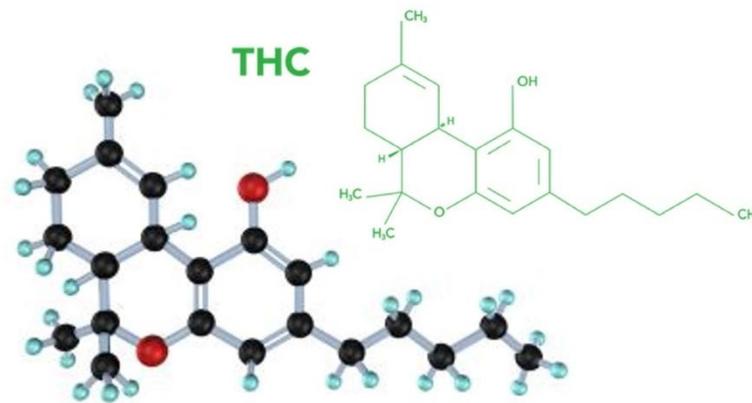


Figura 2.5. Molécula de THC (C₂₁-H₃₀-O₂).

Las preparaciones de cannabis se derivan en gran medida de la planta hembra de *Cannabis Sativa*. El contenido de THC es más alto en la parte superior de la planta, disminuyendo en las hojas inferiores, tallos y semillas de la planta (Figura 2.6). La marihuana (contenido de THC = 0,5-5,0 %) se prepara con la parte más alta de las plantas y de las hojas secas; el hachís (contenido de THC = 2-20 %) consiste en resina de cannabis seco y flores comprimidas; y el aceite de hachís (su contenido de THC puede variar según la variedad del vegetal y las condiciones de elaboración) es un producto resinoso y pegajoso que se obtiene al eliminar el solvente de los extractos que contienen los cannabinoides de las flores (cogollos) de la planta y que se preparan con diferentes solventes (butano, alcohol isopropílico, etanol o hexano) (León, 2017).

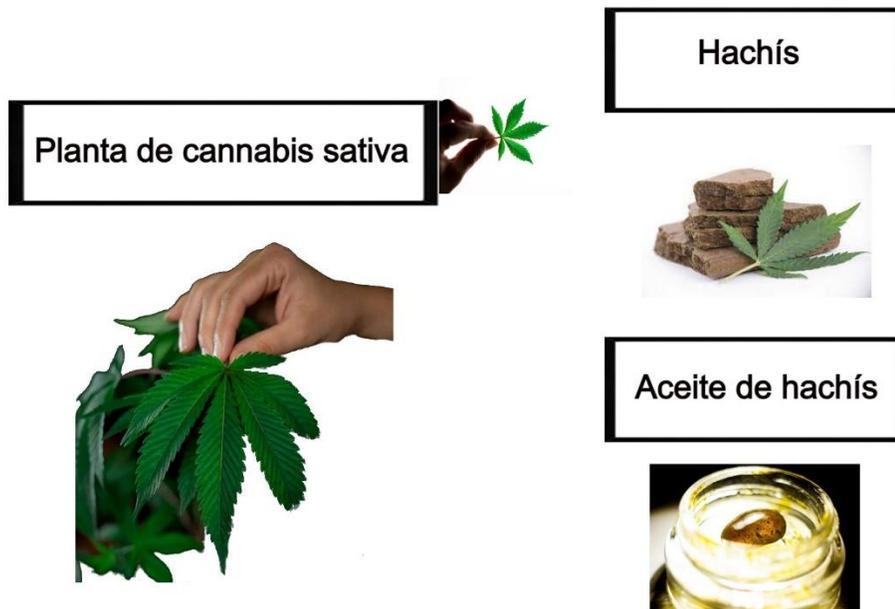


Figura 2.6. Planta de cannabis y sus derivados.

El cannabis se puede fumar en un porro, que es del tamaño de un cigarrillo, o inhalar en una pipa de agua. Se puede agregar tabaco para ayudar a quemar (Macleod y cols., 2015). Los fumadores suelen inhalar profundamente y aguantar la respiración para maximizar la absorción de THC por los pulmones. También se puede comer marihuana y hachís, pero el cannabis se fuma principalmente porque es la forma más fácil para lograr los efectos psicoactivos deseados (Figura 2.7). Un porro típico contiene entre 0,5 g y 1,0 g de cannabis. Con tan sólo 2-3 mg de THC se produce una sensación de subidón en usuarios ocasionales, pero los usuarios habituales pueden fumar cinco o más porros al día. Los cannabinoides actúan sobre dos receptores específicos, el receptor CB1 que se encuentra ampliamente distribuido en las regiones del cerebro involucradas en la cognición, recompensa, percepción del dolor y coordinación motora (Ford y cols., 2017) y el receptor CB2 que desempeña un papel activo en actividades neurológicas, como la nocicepción, la drogadicción y la neuroinflamación (Zou y Kumar, 2018).

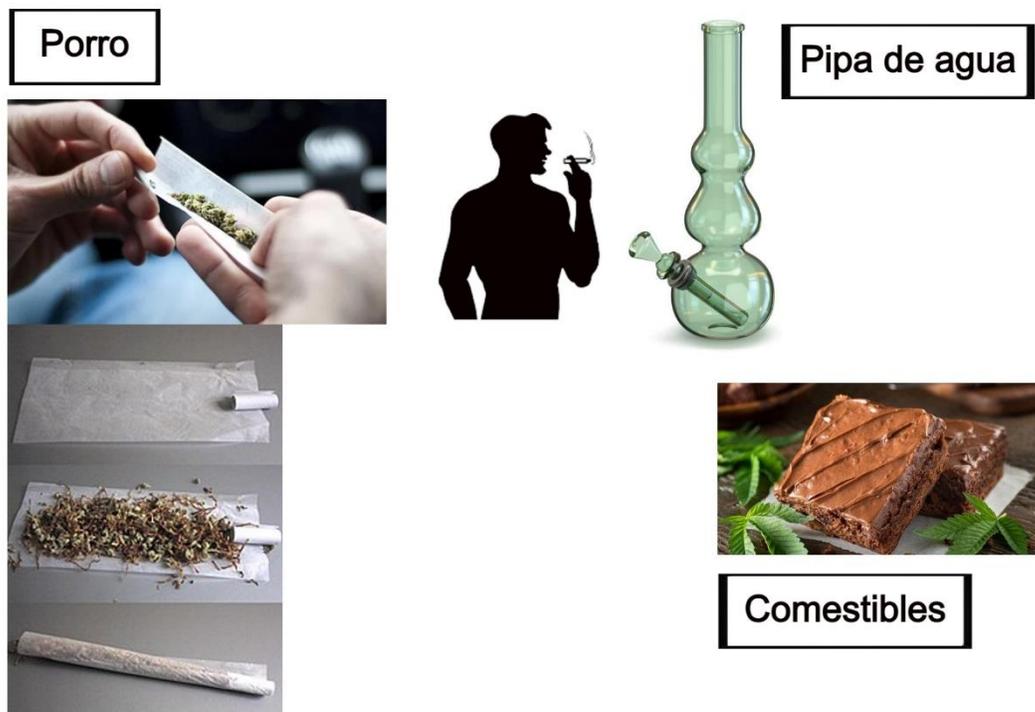


Figura 2.7. Principales vías de consumo de cannabis.

El cannabis es la sustancia psicoactiva ilegal con mayor prevalencia entre los estudiantes de 14 a 18 años, siendo un 33,0 % el porcentaje de alumnos que han consumido esta sustancia alguna vez en la vida, el 27,5 % de los estudiantes admite haber consumido cannabis en los últimos 12 meses y analizando el tramo temporal de los últimos 30 días, los estudiantes que confirman un consumo de cannabis representan el 19,3 % (OEDA, 2020).

El consumo de cannabis junto con alcohol es la combinación de sustancias psicoactivas que más se utiliza (Linden-Carmichael y Wardell; 2021; Yurasek y cols., 2017). En España, el policonsumo está más extendido entre aquellos jóvenes que han practicado BD o se han emborrachado en los 30 días anteriores de haber contestado a la encuesta. 4 de cada 10 jóvenes con historia de consumo tipo BD en edades de 14 a 18 años declararon haber consumido cannabis en el mismo periodo en el que hicieron BD (OEDA, 2020). Dicha información es similar a los datos de otros países en lo que se refiere a la práctica de BD y cannabis en una misma ocasión (Yurasek y cols., 2017). Otras investigaciones sugirieron que el consumo habitual de cannabis predice un mayor consumo de alcohol en un día de uso

simultáneo de las dos sustancias. Adicionalmente, beber más alcohol durante el día predice un uso de cannabis más frecuente, lo que sugiere que un mayor consumo de cannabis predice un mayor consumo de alcohol y viceversa (Gunn y cols., 2018, 2021; Metrik y cols., 2018).

2.3. Diferencias de Género

En España, acorde a la encuesta ESTUDES (OEDA, 2020) y haciendo referencia al BD en función del sexo y la edad de los estudiantes, se observa que, entre los adolescentes de 14 y 15 años, la prevalencia es más elevada entre las chicas, mientras que, entre los adolescentes de 16 a 18 años, la prevalencia es más mayor entre los chicos. Exceptuando la franja de 14-15 años, hay que mencionar que existe una gran cantidad de investigaciones que demuestran que las mujeres consumen menos alcohol que los varones, y experimentan menos problemas sociales resultantes debidos al consumo de alcohol que los varones, sin embargo, estas diferencias de género varían cultural, demográfica e históricamente (Erol y Karpyak., 2015; Keyes y cols., 2011; Pedroni y cols., 2021). Al ser varias las diferencias que pueden existir entre los géneros, en este apartado nos vamos a centrar en aquellas diferencias que tengan consecuencias para la salud y que sean relevantes para el objeto de estudio de esta tesis doctoral.

Una de las principales diferencias se encuentra en la metabolización del alcohol. La evidencia sugiere que las mujeres presentan una mayor tasa de eliminación del alcohol, es decir, eliminan significativamente más alcohol por unidad de masa corporal magra por hora, en comparación con los hombres (Jones, 2019). Sin embargo, las mujeres al tener menor proporción de agua corporal que los hombres, alcanzan mayores concentraciones de alcohol en sangre tras consumir cantidades equivalentes de alcohol (Benelam y Wyness, 2010; Greaves y cols., 2022; Jones, 2019). Un volumen de distribución más pequeño en las mujeres, en comparación con los hombres, también se asocia con una mayor persistencia de niveles elevados de etanol en sangre (Erol y Karpyak., 2015; Greaves y cols., 2022; Jones, 2019; Komáreková y cols., 2013).

Las mujeres difieren de los hombres en varios parámetros del metabolismo del alcohol: En la mujer, existe un menor metabolismo de primer paso en el hígado (antes de que pueda ser transportado a todo el organismo) asociado a una menor actividad de la enzima formaldehído deshidrogenasa en el estómago, que aumenta la biodisponibilidad del etanol.

Otro parámetro es un menor volumen de distribución del etanol, que contribuye a aumentar los niveles de alcohol en sangre; además de una mayor oxidación del etanol en el hígado y una tasa más lenta de vaciado gástrico del alcohol, lo que hace más evidente las diferencias de género en las concentraciones de alcohol en sangre (Erol y Karpyak, 2015; Greaves y cols., 2022; Jones, 2019; Komáreková y cols., 2013).

También hay evidencia de que existen diferencias entre hombres y mujeres en los niveles hormonales, que pueden contribuir a la variabilidad en la absorción, distribución y metabolismo del alcohol (Erol y Karpyak, 2015; Greaves y cols., 2022; Jones, 2019). Por ejemplo, el aumento de los niveles de progesterona en suero se asoció con tasas de eliminación de alcohol más rápidas en las mujeres, pero no en los hombres (Dettling y cols., 2008; Greaves y cols., 2022). El uso de anticonceptivos orales se asoció a una disminución de los niveles de acetaldehído en algunos estudios (Eriksson, 2007; Sarkola y cols., 2006). Por otra parte, la testosterona incrementa la actividad hepática de la enzima ADH, de esta manera, un menor nivel de expresión de esta enzima en mujeres proporciona mayores concentraciones de alcohol ya que no se elimina tan rápidamente, así se les confiere a los hombres mayor protección frente a los efectos neurotóxicos del alcohol con respecto a las mujeres (Erol y Karpyak, 2015; Greaves y cols., 2022; Jones, 2019; Komáreková y cols., 2013).

Por otro lado, en general el BD ha sido asociado con un mayor riesgo de presentar desordenes cardiovasculares; siendo los riesgos de los varones que practican BD mayores que los riesgos de las mujeres en desórdenes como la cardiopatía coronaria, la hipertensión, la muerte por enfermedad cardiovascular y el accidente cerebrovascular isquémico (Barbería-Latasa y cols., 2022; Goel y cols., 2018; Graff-Iversen y cols., 2013; Roerecke, 2021). Sin embargo, también hay que tener en cuenta que existen diferencias de género cardiovasculares sin tomar en cuenta el consumo BD, como en el caso de la PA y la FC. Estas diferencias existen en poblaciones humanas y animales debido a factores biológicos y de comportamiento (Connelly y cols., 2021; Mensah y Fuster, 2022; Sandberg y Ji, 2012). Entre los factores biológicos se incluyen las hormonas sexuales y las diferencias cromosómicas que protegen contra la hipertensión a las mujeres (Greaves y cols., 2022; Sandberg y Ji, 2012; Vitale y cols., 2010). Los efectos de los estrógenos sobre la presión arterial apoyan la conclusión de que el estradiol tiene un efecto reductor de la presión arterial en las mujeres,

ya que, durante el ciclo menstrual, la presión arterial es más baja durante la fase lútea (cuando es el pico de los niveles de estradiol) que durante la fase folicular (Hongwei y cols., 2020). En consecuencia, la PA de las mujeres jóvenes suele ser más baja que la de los varones jóvenes, incluso entre personas normotensas sanas (Charkoudian y cols., 2017; Hart y Charkoudian, 2014; Hongwei y cols., 2020; Joyner y cols., 2016). Sin embargo, a partir de la mediana edad y, sobre todo, tras el cese de la función ovárica, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica comienzan a aumentar en las mujeres, para acabar siendo mayores que en los hombres (Hongwei y cols., 2020; Sandberg y Ji, 2012). Por otro lado, específicamente hablando de la PAS, a la edad de 16 a 18 años los varones tienen una presión sistólica alrededor de 10 a 14 mm/Hg más altos que las mujeres, (125 ± 12 vs 111 ± 9 mm/Hg). Estos datos apoyan que, durante la adolescencia y pubertad se genera un incremento en los niveles de andrógenos, lo que ocasiona que la PAS sea mayor en los varones (Ewald y cols., 2016; Hongwei y cols., 2020; Le-Ha y cols., 2013; Tu y cols., 2009), diferencia de género que también se estudiará en esta tesis. Por otro lado, la FC es significativamente mayor en las mujeres, ya que las mujeres tienen una FC en reposo mayor que los hombres (Koenig y Thayer, 2016; Williams y cols., 2022).

Otra de las variables en las cuales se observa una diferencia de género importante en la relevancia de esta tesis, es el cortisol. Uno de los hallazgos más consistentes al emplear tareas de estrés psicológico (por ejemplo, discurso libre, aritmética mental, acoso experimental) es la respuesta de cortisol salival significativamente mayor en hombres adultos sanos en comparación con las mujeres (Clow y Smith, 2020; Paris y cols., 2010; Singer y cols., 2021). Los niveles de cortisol en saliva son hasta dos veces más altos en los varones que en las mujeres (Clow y Smith, 2020; Kudielka y cols., 2009; Singer y cols., 2021). La respuesta media típica en los varones varía de 2 a 4 veces más con respecto a la línea base de ese mismo individuo cuando se somete a un estresor fisiológico, mientras que en las mujeres se observan cambios de 1 a 1,5 más con respecto a la línea base (Clow y Smith, 2020; Kudielka y cols., 2009; Singer y cols., 2021). Además, en los hombres, la sola anticipación de una tarea de estrés psicosocial provoca una respuesta significativa de cortisol en saliva, incluso cuando no se da la tarea estresante. En las mujeres no se observa una respuesta endocrina anticipatoria similar (Clow y Smith, 2020; Kudielka y cols., 2009; Singer y cols., 2021).

Mientras tanto, observamos esta diferencia de género en la respuesta adrenocortical en otros estudios (p. ej. Clow y Smith, 2020; Kajantie y Phillips, 2006; Singer y cols., 2021).

Por último, existen otras diferencias de género en las que el patrón de consumo BD puede alterar la anatomía del cerebro joven. Hay estudios que muestran evidencia de una disminución de materia blanca en múltiples áreas del cerebro, en adolescentes y estudiantes universitarios que presentan una historia de consumo BD (Shen y cols., 2019; Zhao y cols., 2021). Dicho efecto se encontró principalmente en varones y en áreas del cerebro relacionadas con la función cognitiva y procesos de atención (Smith y cols., 2017). Los estudios también muestran reducciones en la materia blanca y gris del cerebelo (para ambos géneros) (Greaves y cols., 2020; Lisdahl y cols., 2013) y cambios en la corteza frontal (más gruesa en las mujeres) (Greaves y cols., 2020; Squeglia y cols., 2012). Otro estudio reporta que las mujeres son más vulnerables a los efectos neurotóxicos del alcohol que los hombres, ya que el efecto de tolerancia cognitiva del alcohol sobre la memoria se desarrolla en las mujeres con historia BD, pero no en los hombres con historia BD (Vinader-Caerols y cols., 2017).

Las pruebas también apoyan las diferencias entre hombres y mujeres al estudiar los efectos agudos del alcohol en el cerebro. La intoxicación alcohólica aguda provocó un aumento bilateral de la perfusión arterial en las regiones frontales cerebrales de los varones, ocasionando un incremento en el flujo sanguíneo cerebral de estas regiones, sin embargo, esto no ocurrió con las mujeres, lo que puede contribuir a diferencias en los mecanismos de intoxicación, vasculares o metabólicos (Greaves y cols., 2020; Rickenbacher y cols., 2011). También se observó una disminución del volumen de materia gris en todo el cerebro y por separado en los hemisferios izquierdo y derecho que fue más pronunciada en las mujeres en comparación con los varones (Greaves y cols., 2020; Momenan y cols., 2012).

CAPÍTULO 3



LA RESPUESTA DE ESTRÉS Y EL CONSUMO DE ALCOHOL

3. LA RESPUESTA DE ESTRÉS Y EL CONSUMO DE ALCOHOL

3.1. Qué es la respuesta de estrés

La respuesta de estrés es una respuesta adaptativa que prepara al organismo para hacer frente a los retos presentados por un desafío ambiental interno o externo (factor estresante); por ejemplo, las respuestas fisiológicas del organismo a los traumatismos y a las intervenciones quirúrgicas invasivas sirven para atenuar el daño tisular posterior. Pero si la exposición a un factor estresante es realmente o se percibe como intensa, repetitiva (estrés agudo repetido) o prolongada (estrés crónico), fisiológicamente la respuesta de estrés se vuelve desadaptativa y perjudicial; por ejemplo, la exposición a factores estresantes crónicos puede causar reacciones desadaptativas, como depresión, ansiedad, deterioro cognitivo y enfermedades cardíacas (Ketchesin y cols., 2017).

Cuando un cuerpo está en equilibrio homeostático, varias medidas, como la temperatura, los niveles de cortisol, la PA, la FC, la sudoración, la estimulación de los músculos estriados y el nivel de glucosa, están muy cerca de lo que podría considerarse ideal. Un estresor es cualquier situación en el medio ambiente de un individuo que cambie este equilibrio (Lu y cols., 2021), es una situación que un individuo percibe como aversiva y potencialmente dañina. De este modo, los estresores son altamente individualizados y el impacto infligido por un estresor puede ser diferente en función de los conocimientos previos, la experiencia y las capacidades cognitivas. Por ejemplo, un hombre que agita una pistola puede ser un factor estresante para un adulto, pero para un bebé puede no constituir un factor estresante en absoluto (Ketchesin y cols., 2017). De la misma manera, un ruido fuerte e inesperado puede provocar una respuesta similar en todos los sujetos, debido a un reflejo innato de que la situación podría ser potencialmente aversiva o peligrosa (Ketchesin y cols., 2017). Por lo tanto, cualquier estímulo físico o psicológico que altere la homeostasis da lugar a lo que se denomina una respuesta de estrés (Lu y cols., 2021).

La respuesta de estrés está mediada por una compleja interacción de mecanismos nerviosos, endocrinos e inmunitarios que implica la activación del eje simpático-adrenomedular (SAM), el eje HPA y el sistema inmunitario (Mifsud y Reud, 2018). Los cambios rápidos en respuesta al estrés se producen como consecuencia de la activación del SAM, provocando un aumento del riego sanguíneo en los órganos que necesitan responder

con rapidez ante la situación estresante (como el corazón, los músculos o el cerebro) y generando una serie de cambios fisiológicos generales. Este sistema se activa durante lo que nuestro cerebro considera una emergencia. Su activación aumenta la vigilancia, la motivación y la activación general. Cuando se activa este sistema el hipotálamo desencadena la activación de las glándulas adrenales que liberan catecolaminas: adrenalina (AD) y noradrenalina (NAD) (también llamadas epinefrina y norepinefrina). La descarga de AD y NAD segregadas por la médula suprarrenal hace que casi todas las partes del sistema simpático se activen simultáneamente como un efecto de descarga masiva generalizado en todo el cuerpo (Chu y cols., 2021). Los cambios fisiológicos de este efecto de descarga masiva incluyen un aumento de la presión arterial, más flujo sanguíneo a los músculos activos y menos flujo sanguíneo a los órganos que no se necesitan para la actividad motora rápida, un aumento de la tasa de coagulación de la sangre, un aumento de las tasas de metabolismo celular a través del cuerpo, un aumento de la fuerza muscular, un aumento de la actividad mental, un aumento de la concentración de glucosa en sangre y un aumento de la glucólisis en el hígado/músculo. El resultado de todos estos efectos permite a la persona realizar una actividad más extenuante de lo normal. Además, la activación de la SAM provoca una activación del comportamiento (aumento de la excitación, del estado de alerta, de la vigilancia, de la cognición, de la atención focalizada y de la analgesia) (Okuneva y cols., 2009). Una vez que la amenaza percibida desaparece, el cuerpo vuelve a los niveles previos a la excitación (Chu y cols., 2021).

Además del proceso de acción del eje SAM, se produce la activación del eje HPA provocando la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) desde el núcleo paraventricular del hipotálamo a la circulación sanguínea. La CRH liberada estimula entonces la glándula pituitaria anterior para que libere la hormona corticotropina u hormona adrenocorticotropa (ACTH) que estimulará la corteza suprarrenal, liberando a la circulación hormonas glucocorticoides como el cortisol (Chu y cols., 2021). Estas hormonas glucocorticoides, el cortisol en humanos y la corticosterona en animales (CORT) (Spencer y Deak, 2017), son consideradas como poderosas reguladoras de todos los sistemas fisiológicos de los mamíferos, incluido el sistema nervioso central. La síntesis y secreción de estas hormonas es controlada por el eje HPA (Figura 3.1). La CORT se libera a la circulación sistémica y afecta a las células de todo el cuerpo, incluido el cerebro. Aunque no se tiene

control voluntario sobre la actividad del eje HPA y la secreción de CORT, esa secreción está ligada a eventos circunstanciales y ambientales. Las experiencias consideradas estresantes, por ejemplo, suelen ser un estímulo eficaz para la secreción de CORT, y debido a esto la hormona es denominada frecuentemente como la hormona del estrés. Sin embargo, otros estímulos que muchos no considerarían estresantes también pueden provocar secreción de CORT (por ejemplo, hacer ejercicio físico o ingerir psicofármacos ansiolíticos) (Chu y cols., 2021; Koolhaas y cols., 2011). La secreción de CORT tiene unos niveles diurnos muy prominentes y es un mediador clave de la regulación circadiana de la función fisiológica (Dickmeis y cols., 2013). Debido a que la molécula CORT es soluble en lípidos, cruza fácilmente la barrera hematoencefálica. En consecuencia, el cerebro es un objetivo directo importante para esta hormona, en contraste con muchas otras hormonas, incluida la otra hormona importante relacionada con el estrés, la AD.CH₂OH

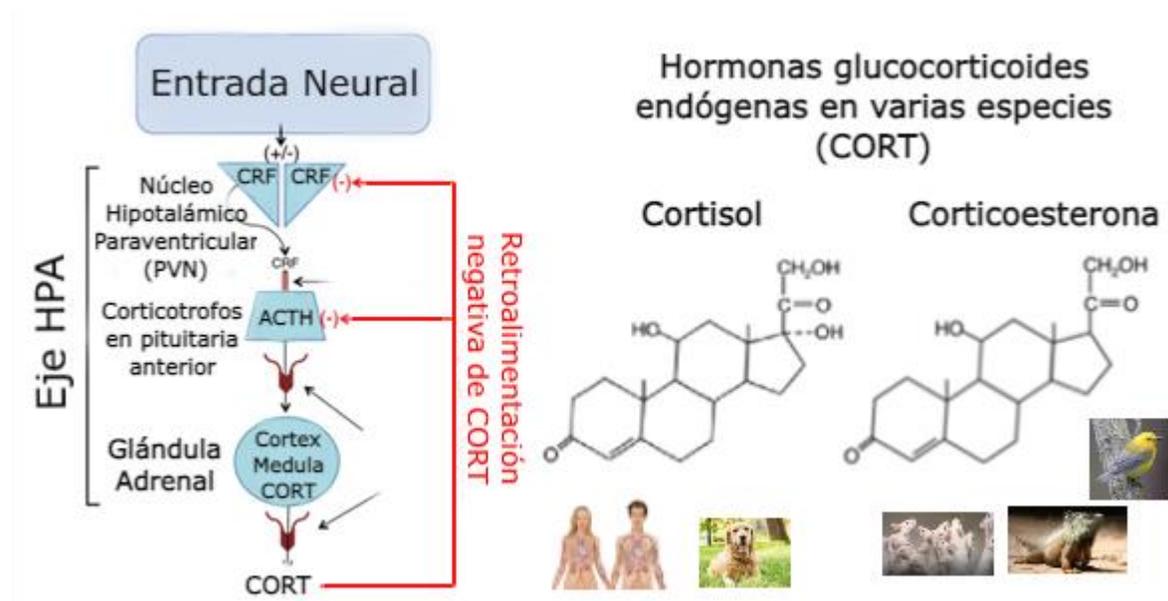


Figura 3.1. Eje HPA y hormonas glucocorticoides endógenas (CORT) (adaptado de Spencer y Deak, 2017).

Por último, el sistema inmunitario también tiene su importancia en la respuesta de estrés, la actividad del sistema inmune se incrementa durante los casos de urgencias donde el organismo requiera reaccionar a diferentes situaciones, por ejemplo, una respuesta de huida o prepararse para una pelea (Dhabhar, 2018; Frank y cols., 2013). También, es una respuesta

adaptativa ante una infección inminente. No obstante, el estrés a largo plazo conduce a reacciones inmunes deprimidas (Dhabhar, 2018).

Tomando en cuenta los sistemas de la respuesta de estrés hay que resaltar que el eje HPA es el principal ejecutor de la respuesta de estrés, es crucial para mantener una homeostasis basal y pertenece a un sistema fundamental para la supervivencia, además exhibe una plasticidad considerable en todos los niveles. La corteza suprarrenal se encuentra en la circunferencia de la parte externa de las glándulas suprarrenales, donde se producen tres tipos de esteroides: los glucocorticoides, los mineralocorticoides y los esteroides sexuales (andrógenos y estrógenos), por lo tanto, la corteza suprarrenal es responsable de cambios marcados en crecimiento, actividad y sensibilidad. La fisiología normal de los glucocorticoides se puede resumir en tres roles principales. El primero es preparar a nivel metabólico, autonómico, psicológico, hemostático y cardiovascular a los componentes de la respuesta al estrés para reaccionar a los diferentes estresores que pueden ocurrir durante el día (Sapolsky, 2021). Estas acciones facilitan los efectos vasculares y metabólicos de otras hormonas del estrés, como las catecolaminas glucagón y angiotensina-II. El segundo papel de los glucocorticoides es supresor. Los glucocorticoides previenen la inflamación y promueven la proliferación celular y los procesos de reparación de tejidos para proteger al organismo de una autolesión o colapso circulatorio (Coutinho y Chapman, 2011; Sapolsky, 2021). Un tercer papel de los glucocorticoides es preparar al cuerpo para una privación nutricional prolongada al facilitar los procesos de degradación de proteínas y resistencia a la insulina a nivel del músculo (Kuo y cols., 2013).

El registro de cortisol en el organismo puede realizarse de diferentes maneras: 1) registro de cortisol en plasma (Fox y cols., 2013; Somaini y cols., 2012); 2) registro de cortisol en saliva (Clow y Smith, 2020; Singer y cols., 2021); 3) registro de cortisol en pelo (Cuttler y cols., 2017; Gonzalez y cols., 2019); 4) registro de cortisol en orina (Tull y cols., 2016; Turpeinen y Hämäläinen, 2013). Estas diferentes formas de cuantificar la hormona hay que tenerlas en cuenta a la hora de interpretar resultados (King y cols., 2011; Van Leeuwen y cols., 2011) al igual que la hora del día de la medición de cortisol, ya que su liberación sigue una ritmicidad circadiana presentando los niveles más altos por la mañana (Mohd y cols., 2021; Yamanaka y cols., 2019). Los valores que se consideran normales dependen de la hora del día en que una muestra de cortisol sea tomada, por ejemplo, de 1-3 ng/ml desde las 16:00

p.m. hasta las 20:00 p.m. (Maidana y cols., 2013; Aardal y Holm, 1995). Hay que tener en cuenta que ligeras desviaciones por encima de la media de los niveles de glucocorticoides en 24 horas tienen consecuencias patológicas (Herman y cols., 2016). El cortisol extremadamente excesivo o una secreción alterada puede afectar negativamente a muchas funciones corporales causando varias condiciones patológicas asociadas con perfiles de actividad del eje HPA alterados.

La deficiencia de glucocorticoides (resultante de una disfunción pituitaria o suprarrenal) puede provocar hipotensión, pérdida de peso, hipoglucemia y muerte, especialmente en situaciones de estrés. Por el contrario, el exceso de glucocorticoides (resultante de adenomas endocrinos, consumo excesivo de alcohol o del tratamiento farmacológico con glucocorticoides) pueden contribuir al desarrollo de hipertensión, resistencia a la insulina, hiperglucemia y ganancia de peso (Herman y cols., 2016; Scherthaner y cols., 2021; Swarbrick y cols., 2021). La desregulación de la actividad del eje HPA está fuertemente asociada con algunos trastornos de salud mental (p. ej. depresión, trastorno de estrés postraumático, esquizofrenia) (Herman y cols., 2016; Walker y cols., 2018). Los efectos adversos para la salud que tiene el estrés psicológico o fisiológico persistente se manifiesta en los perfiles de hormonas glucocorticoides alterados (Herman y cols., 2020). Estos perfiles alterados pueden manifestarse por cambios en los patrones de secreción de la hormona glucocorticoide basal y/o alteraciones en la respuesta a un estresor agudo (Herman y cols., 2020).

Por último, es importante cómo los seres humanos perciben esta serie de fenómenos. El estrés percibido son los sentimientos o pensamientos que un individuo tiene sobre la cantidad de estrés que está padeciendo en un momento dado o durante un periodo de tiempo (Salomon y Karlsdóttir, 2013). El estrés percibido incorpora sentimientos sobre la inmanejable e imprevisible vida de las personas, con qué frecuencia se tiene que lidiar con molestias irritantes, cambios en el estilo de vida y la confianza en la capacidad de lidiar con problemas o dificultades. No mide los diferentes tipos de eventos estresantes o la frecuencia en que le han pasado a una persona, sino más bien cómo un individuo siente sobre el estrés general de su vida y su capacidad para manejar tal estrés. Las personas pueden sufrir sucesos de vida negativos que sean similares, pero la evaluación del impacto o la gravedad de estos son de diferentes grados acorde a factores como personalidad, recursos de afrontamiento y apoyo.

De esta manera, el estrés percibido refleja la interacción entre un individuo y su entorno, el cual valora como amenazante o abrumador para su bienestar (Cano-Vindel, 2010; Salomon y Karlsdóttir, 2013). Independientemente de que estas amenazas o peligros sean reales, los seres humanos reaccionan al estrés en una combinación de respuestas cognitivo-subjetivas, fisiológicas y expresivo motoras para preparar al organismo para la acción y facilitar el afrontamiento de éstas (Cano-Vindel, 2010) (ver Tabla 1).

Tabla 1. Manifestaciones de la reacción de estrés (Adaptado de Cano-Vindel, 2010).

<p>Cognitivo-subjetivas: Se refieren a pensamientos, ideas e imágenes de carácter subjetivo, así como su influencia sobre el funcionamiento complejo.</p>
<p>Preocupación, pensamientos negativos: inferioridad, incapacidad, inseguridad, dificultad para tomar decisiones, miedo o temor, anticipación de peligro o amenaza, aprensión, dificultad para concentrarse y sensación general de desorganización o pérdida de control sobre el ambiente acompañada de dificultad para pensar con claridad.</p>
<p>Fisiológicas: Son consecuencia de la actividad de los distintos sistemas orgánicos.</p>
<p>Síntomas cardiovasculares: palpitaciones, pulso rápido o errátil, tensión arterial elevada, accesos de calor.</p>
<p>Síntomas respiratorios: sensación de sofoco, disnea, respiración rápida y superficial, opresión torácica.</p>
<p>Síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, aerofagia, molestias digestivas.</p>
<p>Síntomas genitourinarios: micciones frecuentes, enuresis, eyaculación precoz, frigidez, impotencia.</p>
<p>Síntomas neuromusculares: tensión muscular, temblores, hormigueo, dolor de cabeza tensional, fatigabilidad excesiva.</p>
<p>Síntomas neurovegetativos: sequedad de boca, sudoración excesiva, mareo, lipotimia</p>
<p>Motoras: Se refieren a comportamientos observables y son consecuencia de la actividad cognitiva y fisiológica.</p>
<p>Hiperactividad</p>
<p>Movimientos torpes y desorganizados</p>
<p>Paralización motora</p>
<p>Tartamudeo y otras dificultades de expresión verbal</p>
<p>Movimientos repetitivos</p>
<p>Conductas de evitación</p>

3.2. Efectos del consumo de alcohol sobre la respuesta de estrés

3.2.1. El rol del alcohol en la activación del eje HPA

Aunque el alcohol se consume a menudo para aliviar el estrés (Keyes y cols., 2012), activa algunos sistemas de estrés cerebral y puede ser un factor estresante en sí mismo (Becker, 2017). El estudio de las interacciones entre la respuesta de estrés fisiológica y el consumo de alcohol se ha centrado en el eje HPA (Weera y Gilpin, 2019) y la principal hormona del estrés, el cortisol (Fogelman y Canli, 2018; Hellhammer y Schubert, 2012), que se utiliza como un marcador bioquímico en la investigación del estrés (Fogelman y Canli, 2018; González-Cabrera y cols., 2014). Ante esto, es necesario realizar estudios que evalúen la disfunción del eje HPA, ya que este es el principal mediador de los efectos a corto plazo del alcohol en el organismo y una vía potencial por la cual el alcohol ejerce efectos a largo plazo sobre los sistemas biológicos (Hagan y cols., 2019).

La creciente evidencia sugiere que el alcohol estimula directamente el eje HPA y tiene efectos sobre los receptores de glucocorticoides en los circuitos extra-hipotalámicos, prosencéfalo límbico y corteza prefrontal medial que contribuyen al desarrollo de los trastornos por consumo de alcohol (TCA) y a su progresión, cronicidad y riesgo de recaída (Blaine y Sinha, 2017). El efecto agudo del alcohol sobre las hormonas del estrés se ha estudiado a través del consumo voluntario de alcohol por parte de humanos y animales. Este consumo agudo tiene un efecto estimulante sobre el eje HPA e incrementa la producción de cortisol en humanos y corticosterona en animales (Lu y Richardson, 2014; Price y cols., 2019; Rachdaoui y Sarkar, 2017). Por lo tanto, se puede observar este efecto de aumento inicial en la producción de cortisol en los adolescentes (Magrys y cols., 2013).

La literatura también muestra que el BD durante la adolescencia predice una respuesta atípica al estrés que se manifiesta con anomalías en los niveles de cortisol en la edad adulta joven. A corto plazo, los sujetos con antecedentes de BD exhiben niveles basales de cortisol significativamente más altos, lo que indica un eje HPA sobrerregulado (Adam y cols., 2006; Badrick y cols., 2008; Boschloo y cols., 2011; Thayer y cols., 2006; Wem y cols., 2013). Por el contrario, a largo plazo, el BD durante la adolescencia se asocia con una respuesta al estrés de cortisol significativamente más baja en la edad adulta joven (Hagan y cols., 2019) (Figura 3.2).



Figura 3.2. Activación del eje HPA y su manifestación en los niveles de cortisol por el consumo de alcohol tipo BD a corto (adolescentes) y largo plazo (adultos jóvenes).

Los estudios que evalúan la relación entre el consumo agudo de alcohol y el historial de BD han asociado BACs por debajo de 0,8 g/L en consumidores con antecedentes de consumo de alcohol bajo a moderado (no binge drinkers) con una mayor respuesta del eje HPA (niveles más altos de cortisol en sangre). Sin embargo, se ha relacionado una respuesta reducida del eje HPA con estos BACs cuando los sujetos son binge drinkers (Allen y cols., 2011; Blaine y Sinha, 2017) (Figura 3.3).



Figura 3.3. Efectos en la respuesta del eje HPA por consumo agudo de alcohol con BAC < 0,8 g/L en consumidores sin y con historial BD.

3.2.2. El rol del alcohol en la actividad cardiovascular

Además de los efectos del alcohol en el cerebro, otros efectos importantes que se evalúan en esta tesis son los efectos del alcohol sobre la actividad cardiovascular, concretamente sobre las variables FC y PA.

La FC es definida como las veces que el corazón realiza un ciclo, este ciclo es la secuencia de eventos que se producen durante un latido cardiaco, por el cual se bombea la sangre a todo el cuerpo. El corazón late a un ritmo de alrededor de 75 veces por minuto (60/100 latidos por minuto en adolescentes), de modo que cada ciclo cardiaco dura unos 0,8 segundos. Este periodo de latido cardiaco se divide en dos fases, llamadas sístole y diástole. En la sístole, el músculo cardiaco se contrae, y durante la diástole se relaja. Cuando se contraen las paredes musculares de las cavidades cardiacas, el volumen de estas cámaras disminuye, lo cual aumenta la presión de la sangre allí contenida y fuerza su salida hacia una región donde la presión sea menor (Netter, 2016). Si nos centramos en el rol del alcohol en la FC, los efectos agudos incluyen un debilitamiento de la capacidad de contracción del corazón (efecto inotrópico negativo) (Piano, 2017). Este efecto es dependiente de la dosis y rápidamente reversible al eliminarlo (Lim y Koh, 2021). Así, a los 5 minutos de retirar la exposición a etanol se comprueba una total normalización de la contractilidad cardíaca. Sin embargo, los efectos en animales y en humanos han sido muy dispares. Ello puede ser debido al efecto cronotrope positivo (incremento de la FC) por la liberación de catecolaminas que el etanol puede conllevar y que enmascararía el efecto inotrópico negativo (Day y Rudd, 2019). Además, diferentes estudios han informado un aumento de la FC tras la ingesta de alcohol debido a alteraciones del sistema nervioso autónomo (SNA) y un aumento de la actividad simpática (Hu y cols., 2017; Sagawa y cols., 2011; Spaak y cols., 2008).

Conociendo los efectos del alcohol sobre la FC, debido a la contractilidad y actividad simpática del corazón, existen varios estudios que han demostrado un aumento de la FC como consecuencia de una ingesta aguda de alcohol (Bau y cols., 2011; Deng y cols., 2022; Kirkpatrick y de Wit, 2013; Tasnim y cols., 2020; Vinader-Caerols y cols., 2012; Voskoboinik y cols., 2021). El aumento de la actividad simpática que se produce durante el consumo agudo de alcohol tipo BD es relevante porque explica la elevación de la FC. En un estudio con 3.028 participantes voluntarios sometidos a un registro electrofisiológico durante

el Oktoberfest, hubo una relación dosis respuesta significativa con taquicardia sinusal (Brunner y cols., 2017). Los metabolitos del alcohol, como el acetaldehído, inhiben selectivamente el tono vagal cardíaco (Hu y cols., 2017) y estimulan la activación del sistema nervioso simpático, dando lugar a una mayor FC. Otro estudio observacional con 50 participantes binge drinkers, encontró alteraciones en la FC 48 horas después de un episodio BD, esto quiere decir que durante el episodio y las siguientes 24 horas hay una dominancia de la actividad simpática caracterizada por una elevada FC y pasadas las 24 horas (periodo entre 24-48 horas del episodio BD), hay un fenómeno de rebote, con una actividad parasimpática elevada que se caracteriza con una FC más lenta (Voskoboinik y cols., 2021). Sin embargo, también hay estudios en los que no se observó una elevación de la FC al ingerir diferentes dosis de alcohol, probablemente porque en alguno de estos estudios las dosis fueron bajas (0,5 l de cerveza) en la investigación de Fratini y cols. (2013).

En cuanto a los efectos de consumo de una manera habitual en la FC, Pop y cols. (2021) observaron que en sujetos adultos jóvenes que mantenían un BD sostenido obtuvieron una media en la medida de FC menor que los abstemios o los grupos de bebedores compulsivos de alcohol. Otra investigación mostró que los consumidores de 2 UBEs semanales tenían una FC más alta en comparación con los que tenían 3 UBEs o más a la semana (Evans y cols., 2012). Evans y su equipo explicaron que este resultado se realizó de forma transversal y que no podían diferenciar si ese efecto se debía a una variación subyacente del SNA, o si el consumo de alcohol ya había afectado el SNA en esos adolescentes. Sin embargo, debido a la edad de los adolescentes de esa muestra (14-20 años), y que habían consumido relativamente poco alcohol, se consideró poco probable que las diferencias observadas en el SNA se debían al consumo de alcohol y, por tanto, posiblemente se debían a una diferencia subyacente en la regulación general del SNA. Los resultados de ese estudio fueron respaldados por otros hallazgos anteriormente, en la misma muestra, de una menor actividad del eje HPA en adolescentes que comenzaron a beber a una edad más temprana (Evans y cols., 2012).

Teniendo en cuenta los efectos del alcohol sobre la FC descritos, es común que estos estén asociados a la inducción de otras anomalías, como las arritmias cardíacas, ya que el alcohol tiene un efecto directo sobre el ritmo cardíaco e incluso ingestas relativamente modestas de alcohol dan lugar a una taquicardia rítmica (Day y Rudd, 2019). Dichas

alteraciones de manera crónica pueden dar lugar a problemas más serios, por ejemplo, los pacientes alcohólicos crónicos pueden presentar un gran número de arritmias, especialmente tras intoxicaciones agudas de alcohol ya que este tipo de personas presentan adicionalmente enfermedades cardíacas (miocardiopatía), trastornos neuro-hormonales y alteraciones electrolíticas (sodio Na^+ , calcio K^+ , potasio PO_4^- y magnesio Mg^{++}) (Day y Rudd, 2019). Un tercio de los pacientes atendidos en un servicio de urgencias por una crisis de fibrilación auricular referían una sobreingesta de etanol las horas previas (Day y Rudd, 2019). Además, hace décadas se sugirió el apelativo de “corazón de vacaciones” para las arritmias cardíacas agudas, típicamente la fibrilación auricular (FA), que se observa comúnmente en personas que beben en exceso durante las fiestas (O’Keefe y cols., 2014). Sin duda, el consumo excesivo de alcohol ya sea a corto o largo plazo, puede precipitar arritmias (Menezes y cols., 2013).

La segunda variable de la que vamos a hablar es la PA, que se entiende como la cantidad de presión que ejerce la sangre al ser bombeada por el corazón en las arterias y en los vasos sanguíneos. Esta medida tiene en cuenta la PAS y la PAD. La PAS es la presión dentro de las arterias del corazón cuando éste se contrae, y la PAD se refiere a la presión más baja en las arterias cuando el corazón se relaja entre contracciones o latidos (Whelton y cols., 2018). La unidad de medida de la PA son los milímetros de mercurio (mm/Hg). Se expresa como PAS/PAD. Una PA normal es inferior o igual a 120/80 mm/Hg, lo que sea superior o igual a 130/80 mm/Hg se considera alto (Whelton y cols., 2018). Una PA entre 140/80 mm/Hg y 159/99 mm/Hg se clasifica como hipertensión en estadio 1, la hipertensión en estadio 2 es una presión entre 160/100 mm/Hg y 179/109 mm/Hg y la urgencia hipertensiva describe una presión arterial superior a 180/120 mm/Hg que se refiere a una PA muy alta que provoca síntomas potencialmente mortales y daños a los órganos. La hipotensión, por otro lado, es una PA inferior a 90/60 mm/Hg (Whelton y cols., 2018).

El alcohol puede afectar a la presión arterial a través de una variedad de posibles mecanismos. Las investigaciones sugieren que el consumo agudo de alcohol afecta al sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) al aumentar la actividad de la renina plasmática (Husain y cols., 2014). El RAAS es responsable de mantener el equilibrio de fluidos y electrolitos. Un aumento de la renina plasmática da lugar a incrementos de angiotensina I (AI), que se convierte en angiotensina II (AII) por la enzima convertidora de angiotensina.

La AII es un potente vasoconstrictor que estimula la secreción de aldosterona y vasopresina de la glándula suprarrenal, promoviendo la retención de sodio y agua (Husain y cols., 2014; Rouette y cols., 2022). Como resultado, la resistencia periférica y el volumen sanguíneo se incrementan, lo que lleva a un incremento de PA.

Varios ensayos clínicos en humanos y estudios realizados en modelos animales han informado de la estimulación del sistema nervioso simpático y el aumento de la NAD tras el consumo de alcohol (Barden y cols., 2013; Becker, 2012; Marchi y cols., 2014; Rouette y cols., 2022). Cuando la NAD estimula los receptores adrenérgicos localizados en los músculos del corazón, la frecuencia cardíaca y la presión arterial aumentan. Se ha informado de que el alcohol disminuye la sensibilidad de los barorreceptores, que es un factor clave en la regulación de la presión arterial (Husain y cols., 2014; Man, 2021). Los barorreceptores están situados en el arco de la aorta y en el seno carotídeo. Pueden detectar cambios en la presión arterial y pueden mantener la presión arterial controlando el ritmo cardíaco, la contractilidad y la resistencia periférica.

Otro posible mecanismo es el aumento de los niveles de cortisol en plasma tras el consumo excesivo de alcohol (Orio y cols., 2018). Varios estudios han sugerido un papel del cortisol en la hipertensión inducida por el alcohol (Gurvinder y Melvin, 2019; Husain y cols., 2014). El cortisol es un tipo de hormona esteroidea, y la presencia de un exceso de cortisol se ha asociado con una presión arterial elevada en individuos normotensos (Li y cols., 2020).

La relación entre la hipertensión arterial (HTA) y el consumo de alcohol se basa en un gran número de estudios epidemiológicos en los que se ha observado claramente que el consumo de alcohol eleva la PA. La prevalencia de HTA es el doble en los grandes bebedores comparado con los moderados, mientras que con la abstinencia se observa el efecto contrario, una reducción de unos 8 mm/Hg en la PAS y de 6 mm/Hg en la PAD (Day y Rudd, 2019). El efecto del alcohol sobre la PA también se ha estudiado en individuos normotensos e hipertensos. En ambos grupos, la ingestión de alcohol a dosis elevadas (entre 0,75 y 1 g de etanol/kg de peso) producía una elevación de la PAS y PAD, y también de la FC. La elevación tensional causada por la ingestión de alcohol varía entre 5 y 8 mm de Hg. En los pacientes alcohólicos crónicos también se ha hallado una prevalencia de HTA superior a la población general y también se ha observado una reducción de las cifras tensionales al cesar la ingesta

de alcohol (Day y Rudd, 2019). En términos generales, tanto en varones como en mujeres, el consumo de alcohol por encima de 1 o 2 UBEs al día está asociado a HTA (Piano, 2017).

En lo que se refiere al consumo BD y la PA, los datos sugieren que el consumo BD se asocia con aumentos transitorios de la PA que oscilan de 4 a 7 mm/Hg para la PAS y 4 a 6 mm/Hg para la PAD (Hayibor y cols., 2019; Kodavali y Townsend, 2006; Piano y cols., 2018). También se ha observado que el BD frecuente durante la adolescencia puede aumentar el riesgo de desarrollar hipertensión arterial en adultos jóvenes (Hayibor y cols., 2019), al presentar una presión de pulso elevada constante inducida por rigidez de arterias grandes que afecta a las arterias distales más pequeñas, induciendo una hipertrofia de células de músculo liso, que contribuye a la resistencia periférica y conduce finalmente a una HTA establecida (Day y Rudd, 2019), independientemente de otros factores de riesgo como el hábito de fumar o la obesidad (Hayibor y cols., 2019).

Para finalizar este punto, cabe comentar el efecto bifásico que tiene el alcohol en la PA y FC. En 2020 se realizó una revisión sobre los efectos a corto plazo de diferentes bebidas alcohólicas en comparación con las bebidas no alcohólicas sobre la PA y la FC en adultos (≥ 18 años) con tensión normal y alta (Tasnim y cols., 2020). En esta revisión se cuantificaron los efectos del alcohol sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca dentro de las 24 horas posteriores al consumo. Se incluyeron 32 ensayos controlados aleatorizados con 767 participantes publicados hasta marzo de 2019. Aunque estos ensayos incluyeron a adultos de 18 a 96 años con diversos problemas de salud, la mayoría de los participantes en el estudio eran hombres jóvenes y sanos. Con dosis bajas de alcohol, no se encontró efecto en la PA, aunque sí se observó un aumento de la FC en las seis horas posteriores a la ingesta. Una dosis mediana de alcohol (14 a 28 g) redujo la PA y aumentó la FC dentro de las seis horas posteriores al consumo. No se observó ningún cambio significativo en PA ni en la FC después de eso, pero la evidencia fue limitada. Una dosis alta de alcohol (>30 g) disminuyó la PA en las seis horas posteriores, y el efecto duró hasta 12 horas. Después de eso, se observó que la PA aumentó. La frecuencia cardíaca aumentó significativamente después del consumo de alcohol y se mantuvo alta en todos los momentos medidos. Por lo tanto, el alcohol disminuye la PA inicialmente (hasta 12 horas después de la ingestión) y la aumenta después. El alcohol aumenta constantemente la FC en todo momento dentro de las 24 horas posteriores a su consumo (Tasnim y cols., 2020). La conclusión de ese estudio fue que el alcohol en altas

dosis tiene un efecto bifásico en la PA; disminuye la PA hasta 12 horas después del consumo y aumenta la PA a partir de las 13 horas después del consumo. Una dosis alta de alcohol aumenta la FC en todo momento hasta 24 horas. Los hallazgos de esta revisión son relevantes, principalmente para los hombres sanos, ya que sólo se incluyó un pequeño número de mujeres (Tasnim y cols., 2020).

Teniendo en cuenta lo comentado en este punto, esta tesis quiere esclarecer y contribuir a los trabajos realizados de los efectos del alcohol sobre el eje HPA y sobre todo en las variables PA y FC en sujetos adolescentes sanos, prestando gran importancia a las diferencias entre varones y mujeres, ya que es una carencia en un gran número de investigaciones.

3.2.3. El rol del alcohol en la percepción de estrés

Al revisar la literatura sobre el rol del alcohol en la percepción de estrés (PE) se observa cierta escasez de investigaciones realizadas en este tema, pues acotando los resultados a las publicaciones realizadas desde el año 2000 a la actualidad se obtuvieron 32 resultados en *Pubmed* y 129 en *ScienceDirect* de los que se seleccionaron 6 artículos para escribir este apartado.

La PE se ha asociado con el riesgo de abuso de alcohol en adolescentes y adultos jóvenes (Tavolacci y cols., 2013). En consonancia con esto, los niveles altos de las hormonas del estrés circulando en el sistema y la PE han sido asociadas a un mayor consumo de sustancias (BD o policonsumo) a través del tiempo (Barton y cols., 2018). Así mismo, se ha encontrado que los estudiantes con un marcado patrón de consumo de alcohol tipo BD obtienen casi el doble de puntajes que la población adulta en general en la escala de PE (Bidwal y cols., 2015). Otro estudio realizado en el 2018 observó una asociación entre el estrés percibido ocasionado por experiencias discriminatorias raciales y el consumo de alcohol tipo BD, aunque esta asociación no se observó en individuos con baja PE en respuesta a la discriminación racial (Metzger y cols., 2018). Sin embargo, hay también estudios que no encuentran ninguna asociación entre altos niveles de PE y el consumo tipo BD (p. ej. Fruehwirth y cols., 2021; García y cols., 2020). En el estudio de Fruehwirth y cols. (2021) se medía la PE en estudiantes durante la pandemia de COVID-19 y su asociación con un consumo de alcohol tipo BD, no encontrándose ninguna relación, los estudiantes BD no bebían más por el estrés ocasionado por la pandemia (Fruehwirth y cols., 2021). En

conclusión, la mayoría de los estudios, aunque no todos, parece que confirman una asociación entre diferentes estresores, el consumo de alcohol tipo BD y una mayor PE.

CAPÍTULO 4



LA RESPUESTA DE ESTRÉS Y EL POLICONSUMO (BD+THC)

4. LA RESPUESTA DE ESTRÉS Y EL POLICONSUMO (BD+THC)

4.1. Efectos del Policonsumo (BD+THC) sobre la respuesta de estrés

En la actualidad, se sabe poco sobre los efectos conjuntos del alcohol y el cannabis sobre el eje HPA y sobre variables cardiovasculares y de percepción de estrés. Los escasos estudios que se encuentran reportan diferentes hallazgos; en adultos, se observa que el consumo de alcohol junto con cannabis incrementa los niveles de THC en el plasma y la actividad cardiovascular, más que cuando se consume cannabis solo (Gunn y cols., 2022; Yurasek y cols., 2017). Los autores relatan que hay dos posibles explicaciones para este hallazgo. La primera fue que los cambios inducidos por el etanol en el músculo liso vascular pudieron haber aumentado la absorción de THC durante cada inhalación. La administración aguda de etanol provocó una vasodilatación y así, la dilatación de la microcirculación pulmonar permitiría que más THC atravesara la membrana del saco alveolar/capilar con cada inhalación. La segunda explicación posible para esos resultados fue que el alcohol pudo haber alterado la topografía del cannabis al fumarlo o la profundidad de la inhalación durante la fumada, esto quiere decir que a mayor profundidad de inhalación por calada podría dar lugar a mayores niveles de THC en plasma. En conclusión, independientemente del mecanismo implicado, el aumento de los niveles de THC muy probablemente contribuyó a la aparición más rápida de los efectos que los sujetos consumidores relatan como placenteros. Así, el deseo de un “subidón” más intenso y placentero puede explicar por qué las combinaciones de THC + alcohol sean tan populares. Otro estudio sugiere que los efectos combinados en población adulta no son peores que los efectos del alcohol por sí solo en medidas de la respuesta de estrés como la PA y FC (Ballard y de Wit, 2011). En esta investigación utilizaron dosis combinadas de alcohol y THC por vía oral y detectaron que no producían efectos sinérgicos en humanos. No obstante, los autores de ese estudio expresaron que, a pesar de sus resultados, no descartan la posibilidad de que haya interacciones entre el alcohol y el cannabis, ya sea a través de otros componentes químicos del cannabis o relacionadas con la dosis o el tiempo de consumo y concluyeron que es posible que el sinergismo pudiera ser detectado con una muestra más grande, o si hubiera un mayor control de los niveles plasmáticos de THC, además es difícil encontrar sujetos que solo consuman cannabis y no alcohol.

En cuanto a la población adolescente, se han reportado diferentes resultados, enfocados principalmente sobre cambios neuroanatómicos y no sobre la respuesta de estrés. Debido a la escasez de literatura en este sentido solo se comentará brevemente los principales resultados de estos estudios. Principalmente se observa que los adolescentes que consumen tanto cannabis como alcohol muestran una integridad de la sustancia blanca diferente a la de los adolescentes con un historial mínimo de consumo de sustancias, así como a la de los que solo beben alcohol (Bava y cols., 2010; Jacobus y cols., 2013). En un estudio prospectivo se encontró una disminución de la integridad de la materia blanca en los adolescentes que iniciaron el consumo excesivo de alcohol + cannabis durante un periodo de tres años (Jacobus y cols., 2013). También se ha observado que estudios sobre los efectos del cannabis y el alcohol en la sustancia gris sugieren que el cannabis puede ser protector contra los efectos deletéreos del consumo de alcohol en el volumen de sustancia gris entre los adolescentes (Infante y cols., 2018). Específicamente, este estudio siguió a adolescentes consumidores de diferentes sustancias (de 12 a 14 años, $n = 69$) durante 6 años y midió los cambios en la materia gris. Los consumidores moderados de solo alcohol, los consumidores moderados de cannabis + alcohol y los individuos con un consumo mínimo de sustancias, tuvieron todos ellos disminuciones equivalentes en la superficie cerebral durante 6 años. Sin embargo, se observó una disminución más sustancial en el grupo de sólo alcohol en comparación con los consumidores de cannabis + alcohol y con el de consumo mínimo de sustancias en la corteza orbitofrontal medial bilateral y en la ínsula derecha. Es importante destacar que no se encontraron diferencias significativas en el nivel de consumo de alcohol al comparar a los consumidores de cannabis + alcohol con los de solo alcohol (Infante y cols., 2018). Este estudio sugiere que el alcohol parece desempeñar un papel central en las diferencias observadas en el cerebro en desarrollo, pero estos cambios pueden depender de las interacciones con el cannabis. Estos resultados son paralelos a revisiones sistemáticas anteriores que han llegado a conclusiones similares (Feldstein y cols., 2015).

Los sujetos que tienen un consumo intenso y frecuente de cannabis y alcohol (media de días de consumo de cannabis a lo largo de la vida = 1.110; media de días de consumo de alcohol = 605) tienen un mayor grosor cortical en comparación con los controles, demostrando que los lóbulos frontales y parietales fueron los más afectados (Jacobus y cols.,

2015). Por otro lado, el consumo excesivo de alcohol se ha asociado con una disminución del grosor cortical.

En cuanto al desarrollo neuropsicológico y la funcionalidad del cerebro, los estudios reportan que el uso conjunto de cannabis y alcohol se asocia con un peor desempeño neuropsicológico (Infante y cols., 2018; Squeglia y cols., 2014), por ejemplo, codificación verbal. Concretamente en el aprendizaje verbal, los individuos muestran una mayor respuesta en la corteza frontal superior derecha y en la corteza parietal inferior bilateral, pero una menor respuesta en la corteza occipital durante la codificación verbal, lo que sugiere una mayor participación de los sistemas de memoria de trabajo (Schweinsburg y cols., 2010). También se observa un peor desempeño neuropsicológico en estas tareas. Sin embargo, otros estudios obtienen que los policonsumidores de cannabis y alcohol muestran un mejor rendimiento (Mahmood y cols., 2010) y mejores resultados de aprendizaje verbal y memoria (Infante y cols., 2018) que los que solo consumen alcohol. Esto podría deberse a que el sistema cannabinoide endógeno del cerebro parece disminuir los efectos perjudiciales del alcohol hacia las neuronas por su efecto de neuro protección debido a la modulación de la respuesta inmune y de la liberación de mediadores proinflamatorios, a través de su acción sobre receptores CB1, CB2 (Correa y cols., 2010; Vecchini y cols., 2021) como se observa en diversas patologías del sistema nervioso central (Parkinson, Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington) (Downer, 2022; Yazar, 2020). Existe evidencia de que el receptor CB1 tiene un papel sustancial en la neuroprotección (Cai y cols., 2017). El bloqueo de los receptores CB1 mediante antagonistas farmacológicos atenúa los efectos del abuso de drogas, los trastornos metabólicos y el proceso apoptótico en varias enfermedades neurológicas (Dang y cols., 2017; Sun y cols., 2016).

Las pruebas existentes hasta la fecha indican que el consumo excesivo de alcohol y el BD provocan efectos neurotóxicos entre adolescentes en edad temprana y tardía, pero en lo que se refiere al consumo de cannabis, existe diversidad de resultados, algunos muestran la vulnerabilidad del cerebro del adolescente a dichos efectos neurotóxicos (Ajmera y cols., 2021; Blest-Hopley y cols., 2021; Frolli y cols., 2021; Selamoglu y cols., 2021). Mientras que otros estudios sugieren que las vulnerabilidades pueden existir antes del inicio del consumo de sustancias, de manera que estas diferencias preexistentes pueden impulsar las diferencias en el rendimiento cognitivo a lo largo de la estructura del cerebro y / o la función

del cerebro en los consumidores de cannabis y alcohol frente a los consumidores de una sola sustancia o los no consumidores (Jacobus y Tapert, 2014; Squeglia y cols., 2014).

En cuanto a la PE, Claus y cols. (2022) proporcionan pruebas preliminares de que los individuos que han consumido alcohol y cannabis conjuntamente tienen una mayor reactividad a las señales de estrés, en particular las mujeres. Otro estudio de Smiley y cols. (2021) indica que la exposición de los adolescentes al THC y al alcohol conduce a una mayor sensibilidad a los estímulos del miedo tanto desde el punto de vista conductual como neuronal y el miedo siempre ha sido fuertemente ligado al estrés y la ansiedad.

La escasez de literatura en humanos y animales sobre los efectos del policonsumo (alcohol tipo BD+THC) sobre el eje HPA y otras variables de la respuesta de estrés, ha condicionado el hecho de que en este apartado se traten los efectos del THC solo (Cservenka y cols., 2018; Cuttler y cols., 2017; Frolli y cols., 2021; Glodosky y cols., 2021; King y cols., 2011; Micale y Drago, 2018; Nusbaum y cols., 2017; Somaini y cols., 2012; Van Leeuwen y cols., 2011) y no en policonsumo sobre el eje HPA y la respuesta de estrés.

4.2. Efectos del THC sobre la respuesta de estrés

4.2.1. El rol del THC en la activación del eje HPA

El eje HPA puede ser activado por estresores psicológicos (p. ej. miedo) y fisiológicos (p. ej. alcohol), ambos tipos de estresores inician respuestas adaptativas complejas, pero los estresores fisiológicos se dirigen directamente a los parámetros homeostáticos, transducidos a través de vías órgano sensoriales, en cambio los estresores psicológicos reclutan diversas aferencias somatosensoriales y nociceptivas, la información se procesa a través de complejos circuitos corticales y límbicos para incluir aprendizaje cognitivo y emocional (Chu y cols., 2021).

El sistema endocannabinoide ha sido reconocido como un importante sistema neuromodulador para mantener la homeostasis cerebral. Los endocannabinoides controlan la activación de varios circuitos neuronales, incluidos los involucrados en el procesamiento del estrés (Micale y Drago, 2018). En consecuencia, los cannabinoides exógenos, como el THC, activan el principal sistema de respuesta al estrés de los mamíferos, el eje HPA (Micale y Drago, 2018). Por lo tanto, el THC se une a los receptores CB1 y al ser el receptor acoplado

a proteína G más abundante en el cerebro, se expresa en el hipotálamo y la glándula pituitaria modulando la activación del eje HPA al alza (Micale y Drago, 2018).

Diversas investigaciones (Cservenka y cols., 2018; Cuttler y cols., 2017; King y cols., 2011; Kleinloog y cols., 2012; Klumpers y cols., 2012) han estudiado los efectos de la administración aguda de THC en la respuesta del eje HPA mediante el registro de los niveles de cortisol en un entorno de laboratorio, así siguiendo esta línea de investigación se observó que fumar cannabis eleva los niveles séricos de cortisol en sujetos experimentales en comparación con la línea base (Cuttler y cols., 2017). Resultados similares fueron informados en otro estudio (Kleinloog y cols., 2012), donde se reportó que la inhalación de THC incrementa el cortisol en sujetos que son fumadores habituales de THC en comparación con los valores basales de cortisol de sujetos no consumidores. Además, el aumento de los niveles de cortisol en respuesta a la exposición al THC se ha demostrado independientemente del tipo de administración (Cservenka y cols., 2018; Glodosky y cols., 2021; King y cols., 2011). La administración intravenosa muestra un aumento en los niveles plasmáticos de cortisol de una manera dosis dependiente en participantes sanos cuando se midió el cortisol antes y después de la exposición al cannabis (Cservenka y cols., 2018; Glodosky y cols., 2021; King y cols., 2011). Estos hallazgos se replican en otro estudio, mostrando que la administración de THC eleva los niveles de cortisol en comparación con el placebo (Klumpers y cols., 2012). En resumen, la mayoría de las investigaciones que examinan la administración aguda de THC (intravenoso o inhalado) han ido confirmando a lo largo del tiempo un aumento significativo en los niveles de cortisol en humanos (Cservenka y cols., 2018; Cuttler y cols., 2017; Kleinloog y cols., 2012; Klumpers y cols., 2012).

Los estudios realizados hasta la fecha, con adultos y consumo crónico de THC, sugieren una menor reactividad del eje HPA. Cuttler y cols. (2017) demostraron en su estudio que existía una fuerte correlación positiva entre los niveles de estrés percibido y la concentración de cortisol salival en los no consumidores. Sin embargo, esta correlación estuvo notablemente ausente en los consumidores crónicos de cannabis. Por lo tanto, a pesar de reportar de estrés subjetivo, los consumidores crónicos de cannabis no mostraron una reacción correspondiente de cortisol durante un estresor, sugiriendo que podría haber una discordancia entre las medidas de estrés subjetivo y fisiológico en los consumidores crónicos de cannabis, por lo tanto, concluyeron con la idea de que estos individuos tienen deficiencias

generales en la movilización de cortisol. Igualmente, con los resultados de Nusbaum y cols. (2017) hubo una interacción significativa entre el cannabis y el estrés en la reactividad del cortisol, que reveló una reactividad al estrés disminuida en los consumidores crónicos de cannabis. Por otro lado, en la investigación de Somaini y cols. (2012) los niveles basales de cortisol y ACTH basales fueron mayores en los consumidores activos de cannabis en comparación con los consumidores abstinentes y los controles. Sin embargo, en este estudio se le mostro a los participantes un set de diapositivas con imágenes neutras y otras desagradables, los niveles de cortisol y ACTH no aumentaron significativamente tras la visión de un juego de diapositivas neutro, pero sí lo hicieron tras la visión de una desagradable, especialmente entre los controles sanos y los consumidores de cannabis abstinentes, mientras que entre los consumidores regulares de cannabis el aumento fue mucho más limitado. Los autores de la investigación concluyeron que la alteración de los niveles plasmáticos hormonales observada en su estudio indicaba una posible hiperactividad persistente del eje HPA en los consumidores de cannabis, especialmente entre los fumadores de marihuana, y una reacción hormonal alterada ante emociones negativas, en comparación con los sujetos sanos.

En cuanto a los adolescentes, el uso intensivo de THC también se corresponde con una menor reactividad del eje HPA (Van Leeuwen y cols., 2011) esta investigación encontró que los adolescentes que eran consumidores intensivos de cannabis mostraban una actividad disminuida del eje HPA, ante un factor de estrés social, en comparación con los que nunca habían consumido tabaco o cannabis y los consumidores de tabaco intensivo. Los autores concluyeron que los consumidores de cannabis durante la adolescencia mostraron una menor reactividad del eje HPA al estrés en comparación con los consumidores de tabaco o cannabis a largo plazo o de toda la vida.

Estos resultados en conjunto sugieren una desregulación como consecuencia del uso mantenido de THC con una probable habituación del eje HPA (con menor reactividad del eje). En particular, los adolescentes que consumen o han consumido cannabis de manera intensa, se caracterizan por una baja reactividad al estrés, que se manifiesta con una respuesta atenuada del cortisol (Monteleone y cols., 2014).

4.2.2. El rol del THC en la actividad cardiovascular

El sistema cannabinoide afecta tanto al sistema nervioso simpático como al parasimpático (Ghosh y Naderi, 2019). Uno de los efectos más constantes del consumo agudo de THC se produce en el corazón, ya que causa un aumento del 20 % al 100 % en la frecuencia cardíaca y a menudo es acompañado de un ligero aumento en la presión arterial en decúbito supino. Los efectos sobre la frecuencia cardíaca pueden ocurrir dentro de los 10 minutos de la inhalación de marihuana y durar entre 2 y 3 h (Latif y Garg, 2020). El aumento de la frecuencia cardíaca está mediado principalmente por la activación del receptor CB1. En un estudio en el que se utilizó un antagonista del receptor CB1, el aumento medio de la frecuencia cardíaca máxima se redujo en un 59 % en voluntarios sanos que habían fumado marihuana durante 2 horas (Latif y Garg, 2020). Del mismo modo, el uso de propranolol (bloqueador noradrenérgico) antes de marihuana atenuó la taquicardia, apoyando aún más la idea de que la taquicardia inducida por el cannabis es atribuible a la activación del sistema nervioso simpático (Latif y Garg, 2020). Además, se ha planteado la hipótesis de que la vasodilatación inducida por la marihuana estimula la taquicardia refleja, lo que probablemente sea un mecanismo adicional para la taquicardia inducida por el cannabis (Franz y Frishman, 2016). Así mientras el consumo agudo incrementa la FC, el consumo crónico de THC está asociado con una disminución de la FC, aumento del volumen sanguíneo y disminución de las respuestas circulatorias al ejercicio que son consistentes con la disminución de la actividad simpática y aumento de la actividad parasimpática (Latif y Garg, 2020). En estudios con animales, el uso de un agonista cannabinoide provocó bradicardia, hipotensión y una reducción de las concentraciones de NAD, lo que indica una estimulación parasimpática por el sistema endocannabinoide (Latif y Garg, 2020). Es probable que el efecto bifásico de los cannabinoides dependa de la dosis, como indican algunos estudios, en los que las dosis más bajas provocaron una estimulación simpática y la liberación de NAD mientras que las dosis más altas provocaron una estimulación parasimpática (Latif y Garg, 2020). Los principales efectos fisiológicos de la marihuana podrían resumirse en un aumento de la frecuencia cardíaca, un mayor tono simpático, un aumento de los niveles de catecolamina en dosis bajas, y bradicardia/hipotensión asociada con mareos o desmayos en dosis altas (Kalla y cols., 2018; Latif y Garg, 2020; Sánchez y cols., 2019; Thomas y cols., 2014). Todos estos efectos podrían servir como mecanismos fisiopatológicos para los eventos

cardiovasculares comunes vinculados al uso de la marihuana (Latif y Garg, 2020) (Figura 4.1).

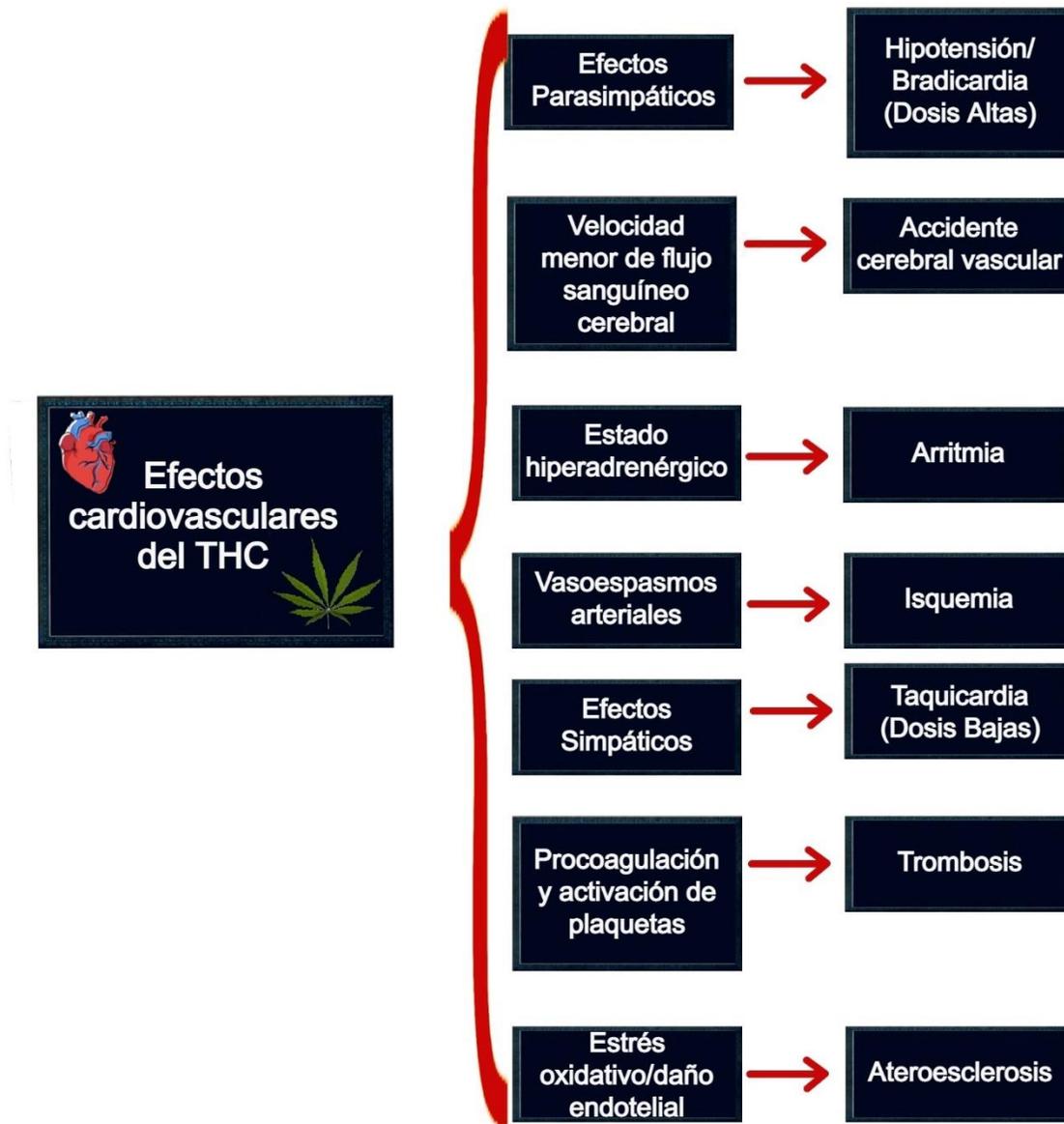


Figura 4.1. Posibles mecanismos patofisiológicos de la asociación de eventos cardiovasculares con el uso de THC (modificado de Latif y Garg, 2020).

Los efectos cardiovasculares del THC pueden ser especialmente pronunciados en las mujeres (Sholler y cols., 2020). Los estudios preclínicos sugieren que las hormonas ováricas pueden ser la causa del aumento de respuestas adversas a los cannabinoides en las mujeres

(Riebe y cols., 2010). También un estudio en el que participaron solamente mujeres jóvenes proporcionó un perfil novedoso de los efectos de THC en mujeres, demostrando cómo la respuesta fisiológica a la droga podría estar relacionada con la respuesta subjetiva, es decir la sensación de sentirse colocadas. El THC aumentó la FC, la actividad cardíaca simpática y los índices de intoxicación subjetiva, y redujo la actividad cardíaca parasimpática. Las mujeres que experimentaron mayores efectos intoxicantes del THC, exhibieron mayor disminución en la actividad cardíaca parasimpática (Pabon y cols., 2022).

En cuanto a los hallazgos de los efectos del THC sobre la PA, existen pocas investigaciones y con distintos resultados. Un estudio prospectivo de 15 años ha encontrado una asociación positiva entre el consumo de cannabis y la PAS (Rodondi y cols., 2006). Otra investigación de 2016, donde se evaluaron a sujetos consumidores de cannabis de 20-59 años (N = 12.426), detectó una modesta asociación entre el consumo reciente de cannabis y el aumento de la PAS. No detectó ninguna asociación entre el consumo de cannabis y los niveles de PAD, pero sí una asociación positiva estadísticamente robusta entre el consumo reciente de cannabis y la presión de pulso (diferencia entre PAS y PAD), mientras que no se detectó ninguna asociación entre el consumo de cannabis y la hipertensión o prehipertensión. De la misma manera, no se detectó ninguna asociación entre los antecedentes de consumo de cannabis a lo largo de la vida y los niveles de presión arterial (Alshaarawy y Elbaz, 2016). Finalmente, otro estudio realizado en 2011 detectó aumentos en la PA de los participantes durante los períodos de abstinencia de cannabis en comparación con los períodos de consumo de cannabis. La magnitud del aumento fue sustancial en un subconjunto de participantes, con aumentos medios de hasta 22,8 mm/Hg de PAS y 12,3 mm/Hg de PAD. Ninguno de los consumidores de cannabis tenía PA media en el rango de hipertensión durante los períodos de consumo de cannabis, pero 4 de 13 (31 %) y 2 de 13 (15 %) de los participantes tuvieron evaluaciones de la PA media en rangos de hipertensión para la PAS y la PAD, respectivamente, durante el periodo de abstinencia (Vandrey y cols., 2011).

4.2.3. El rol del THC en la percepción del estrés

Diversos estudios han encontrado asociaciones entre consumo de drogas y PE y/o eventos negativos en la vida (Filipkowski y cols., 2016; Garami y cols., 2019; Woerner y cols., 2020). Las asociaciones entre el malestar psicológico, la ansiedad social, la PE y/o los

acontecimientos vitales negativos y el consumo de drogas, así como el consumo de cannabis sobresalen en el contexto del afrontamiento del dolor emocional (Beck y cols., 2009; Hyman y Sinha, 2009; Vargas y Tujillo, 2012). En cuanto al THC, los hallazgos encontrados en una investigación realizada por Childs y cols. (2017) sugieren que una dosis baja de THC produce efectos subjetivos de alivio al estrés de acuerdo con los reportados comúnmente entre los consumidores de cannabis, pero que las dosis más altas pueden aumentar de manera no específica el estado anímico negativo. Una dosis baja de THC (7,5 mg) mitigó los efectos emocionales negativos de un estresor psicosocial entre los consumidores jóvenes y sanos que consumen cannabis diariamente. Usando una tarea de estrés psicosocial (TSST), se encontró que 7,5 mg de THC redujo la duración de las respuestas emocionales negativas al estrés psicosocial agudo y las evaluaciones posteriores a la tarea que los participantes opinaban sobre lo amenazante y desafiante que encontraron el factor estresante. Estos resultados son consistentes con la afirmación común de que el cannabis se usa para reducir el estrés subjetivo y aliviar la tensión y la ansiedad. Por el contrario, la dosis más alta de THC (12,5 mg) produjo aumentos pequeños pero significativos en la ansiedad, negativos en el estado de ánimo y angustia subjetiva al inicio del estudio antes de que comenzaran las tareas, y a lo largo de las tareas de TSST, lo cual es consistente con los efectos del THC previamente informados en estudios controlados de laboratorio en humanos (Bergamaschi y cols., 2014; Rabinak y cols., 2012). Juntos, estos hallazgos están en consonancia con los resultados clínicos e informes experimentales de que el THC puede influir negativamente en diferentes estados de ánimo (aumentando la ansiedad, angustia y estrés) (Mammen y cols., 2018). Sin embargo, diversos estudios no han podido demostrar que la PE estuviera correlacionada con el consumo de cannabis (Laatsch, 2019; Reed y cols., 2021; Tivolacci, 2013; Vargas y Tujillo, 2012).

Para concluir este apartado de los efectos del THC sobre la respuesta de estrés podemos decir que las investigaciones dentro de este campo son muy limitadas. Sin embargo, de acuerdo con lo que se ha reportado en la literatura con respecto al consumo de alcohol tipo BD y el consumo de cannabis de forma separada en relación con el eje HPA y la respuesta de estrés, se puede sugerir que el consumo agudo de ambas sustancias en conjunto podría tener un efecto sinérgico, ya que ambos activan el eje HPA y de este modo incrementan los niveles de cortisol y en consecuencia la actividad cardiovascular, también podría observarse

un efecto protector del cannabis (a dosis bajas) sobre el efecto desregulador del alcohol en la respuesta de estrés, debido a la modulación de la respuesta inmune y de la liberación de mediadores proinflamatorios (Correa y cols., 2010; Vecchini y cols., 2021) como se ha observado en diversas patologías (Downer, 2022; Yarar, 2020). Sobre todo, en la investigación de Yarar en 2020, donde el sistema endocannabinoide responde a la inflamación, a las desregulaciones del eje HPA y ayuda a muchos más desequilibrios en los pacientes con depresión mayor. Aunque no hay estudios que puedan corroborar el efecto protector del cannabis sobre el alcohol, sí se sugiere que ese efecto podría existir, como en la investigación de Mahmood y cols. en 2010. Este estudio confirma que el consumo excesivo de alcohol en los adolescentes está asociado con un menor rendimiento del aprendizaje verbal y la memoria, sin embargo, los sujetos que consumían alcohol + cannabis no mostraron esa disminución en el rendimiento. Un resultado similar se observó en el estudio de Vinader-Caerols y Monleón (2021), los sujetos experimentales tenían un año de consumo tipo BD+THC, durante el experimento se observó un efecto amortiguador del cannabis sobre los efectos deteriorantes del alcohol en la memoria de caras en los hombres. Después de recibir la bebida de control, los policonsumidores realizaron la tarea que evaluaba la memoria de caras tan bien como los abstemios, mientras que los participantes con un historial BD obtuvieron peores resultados que los abstemios y los policonsumidores.

Para finalizar el punto 4 de esta tesis, se resumirán los efectos que tiene el consumo de alcohol y cannabis individual y conjuntamente en el eje HPA. A corto plazo, los sujetos con antecedentes de BD exhiben niveles de cortisol significativamente más altos, lo que indica un eje HPA sobrerregulado (Adam y cols., 2006; Badrick y cols., 2008; Boschloo y cols., 2011; Thayer y cols., 2006; Wem y cols., 2013). Por el contrario, a largo plazo, el BD mantenido durante la adolescencia se asocia con una respuesta al estrés de cortisol significativamente más baja en la edad adulta joven (Hagan y cols., 2019). En lo que respecta al cannabis, una respuesta a la exposición de THC de forma aguda, se presenta con una mayor respuesta del eje HPA y un incremento en los niveles de cortisol, independientemente del tipo de administración (Cservenka y cols., 2018; Glodosky y cols., 2021; King y cols., 2011). En cuanto al consumo a largo plazo sugiere una desregulación a la baja como consecuencia del uso mantenido de THC con una probable habituación del eje HPA (con menor reactividad del eje). Los adolescentes que consumen o han consumido cannabis crónicamente, se

caracterizan por una baja reactividad al estrés, que se manifiesta con una respuesta atenuada del cortisol (Monteleone y cols., 2014). En cuanto a los efectos a corto y largo plazo producidos por mantener una historia de consumo BD+THC, sería previsible que se mantuviesen en la misma línea que los reportados por mantener una historia de consumo BD o THC por separado. Así el consumo agudo de ambas sustancias podría causar un efecto desregulador al alza mientras que a largo plazo disminuiría la actividad en el eje HPA, provocando una alteración en la respuesta de estrés como se ha demostrado en las diferentes investigaciones referentes a la historia de consumo BD y THC por separado (Figura 4.2).

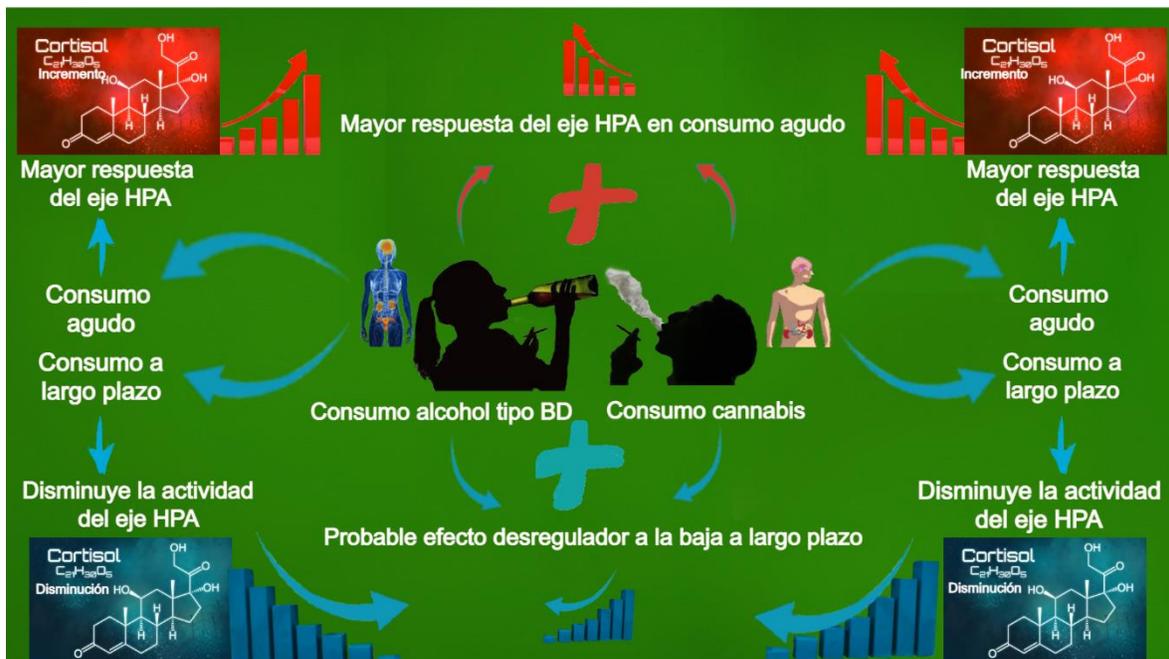


Figura 4.2. Efectos del BD y THC en la respuesta de estrés, por separado y en conjunto al consumirlo en forma aguda y a largo plazo.

CAPÍTULO 5



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

MARCO EXPERIMENTAL

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Basándonos en los estudios de la literatura presentados en el marco teórico de esta tesis, las hipótesis a contrastar son las siguientes:

Hipótesis 1. Si tener una historia de consumo tipo BD altera la respuesta normal de estrés en varones y mujeres adolescentes, entonces el mantenimiento de esa historia durante al menos 1 año desregulará la funcionalidad del eje HPA (incrementando los niveles de cortisol) y aumentará los niveles de la PA, la FC y la PE.

Hipótesis 2. Si el consumo agudo de alcohol en no consumidores modula la respuesta normal de estrés en varones y mujeres adolescentes, entonces el consumo de una dosis de riesgo en no consumidores activará la respuesta normal del eje HPA (incrementando los niveles de cortisol) y aumentará los niveles de la PA, la FC y la PE.

Hipótesis 3. Si los efectos de tener una historia de consumo tipo BD y los efectos agudos de diferentes dosis de alcohol (dosis de riesgo o dosis BD) sobre la respuesta de estrés estudiada son sinérgicos, entonces se observará en estos participantes una mayor alteración de la funcionalidad del eje y de los niveles de la PA, la FC y la PE.

Hipótesis 4. Si los efectos de la historia de consumo y/o de los efectos agudos de diferentes dosis de alcohol (dosis de riesgo o dosis BD) sobre la respuesta de estrés registrados en varones y mujeres son dependientes de género, entonces las mujeres serán más vulnerables que los varones a estos efectos sobre la funcionalidad del eje y sobre los niveles de la PA, la FC y la PE.

Hipótesis 5. Si en los participantes con historia de consumo no se observan cambios en la funcionalidad del eje HPA y en los niveles de PA, FC y PE bajo los efectos agudos del alcohol (dosis de riesgo) y sí que se observan cuando no hay historia de consumo entonces podremos hablar de la existencia de tolerancia en consumidores habituales de alcohol tipo BD.

Hipótesis 6. Si la historia de consumo de THC altera la respuesta de estrés, entonces en los policonsumidores con historia de consumo BD+THC, el efecto del THC se sumará a los

efectos del BD y se observará una alteración sinérgica en la funcionalidad del eje HPA y en los niveles de la PA, la FC y la PE.

Hipótesis 7. Si la respuesta de estrés en varones y mujeres adolescentes (consumidores habituales BD y policonsumidores BD+THC) es sensible a los efectos agudos del alcohol (dosis de riesgo o dosis BD) entonces los efectos observados sobre la funcionalidad del eje HPA y los niveles de la PA, la FC y la PE serán dependientes del IA obtenido.

Con relación a las hipótesis planteadas, se formula el siguiente objetivo general y los siguientes objetivos específicos:

Objetivo general. Establecer la relación entre la historia de consumo tipo BD o BD+THC (consumo de alcohol + fumar cannabis) y/o los efectos agudos del alcohol (dosis de riesgo o dosis BD) sobre la funcionalidad del eje HPA, a través del registro de cortisol y otras variables de la respuesta de estrés como la presión arterial (PA), la frecuencia cardiaca (FC) y la percepción de estrés (PE), en varones y mujeres adolescentes

Objetivo específico 1. Estudiar en varones y mujeres adolescentes las consecuencias de presentar una historia de consumo BD o de policonsumo BD+THC, iniciada a edad temprana y mantenida al menos durante un año, sobre la funcionalidad del eje HPA (a través del registro de cortisol) y otras variables de la respuesta de estrés como la PA, la FC y la PE.

Objetivo específico 2. Estudiar en varones y mujeres adolescentes los efectos agudos del alcohol (dosis de riesgo o dosis BD) sobre la funcionalidad del eje HPA (a través del registro de cortisol) y otras variables de la respuesta de estrés como la PA, la FC y la PE.

Objetivo específico 3. Aclarar la relación entre la historia de consumo tipo BD y los efectos agudos del alcohol (dosis de riesgo o dosis BD) sobre la funcionalidad del eje HPA (a través del registro de cortisol) y otras variables de la respuesta de estrés como la PA, la FC y la PE en varones y mujeres adolescentes.

Objetivo específico 4. Determinar en varones y mujeres adolescentes (no consumidores, consumidores habituales BD y policonsumidores BD+THC) si los efectos del alcohol registrados sobre la funcionalidad del eje HPA (a través del registro de cortisol) y otras variables de la respuesta de estrés como la PA, la FC y la PE, son dependientes del género.

Objetivo específico 5. Determinar en varones y mujeres adolescentes (no consumidores, consumidores habituales BD) si existe tolerancia a los efectos del alcohol sobre la funcionalidad del eje HPA (a través del registro de cortisol) y otras variables de la respuesta de estrés como la PA, la FC y la PE.

Objetivo específico 6. Determinar en varones y mujeres adolescentes (consumidores habituales BD y policonsumidores BD+THC) los efectos de diferentes IAs sobre la funcionalidad del eje HPA (a través del registro de cortisol) y otras variables de la respuesta de estrés como la PA, la FC y la PE.

Para contrastar las hipótesis y alcanzar los objetivos mencionados se realizaron los siguientes experimentos:

Experimento 1. Efectos de una dosis de riesgo (IA: $0,34 \pm 0,01$ g/L) varones sobre la respuesta de estrés en adolescentes sin y con historia de consumo BD. En este experimento se contrastaron las Hipótesis 1, 2, 3 y 5.

Experimento 2. Efectos de una dosis de riesgo (IA: $0,53 \pm 0,12$ g/L) sobre la respuesta de estrés en mujeres adolescentes sin y con historia de consumo BD. En este experimento se contrastaron las Hipótesis 1, 2, 3 y 5.

Experimento 3. Efectos de una dosis de riesgo (IA: $0,38 \pm 0,01$ g/L) sobre la respuesta de estrés en varones vs mujeres adolescentes sin y con historia de consumo BD. En este experimento se contrastaron las Hipótesis 1, 2, 3, 4 y 5.

Los experimentos 1, 2 y 3 forman parte de la siguiente publicación, Ramírez-Piña, M., Monleón, S., & Vinader-Caerols, C. (2021). *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation initiated by a binge drinking pattern, but not by acute alcohol intake, in female and male adolescents*. *Adicciones*, 1665. <https://doi.org/10.20882/adicciones.1665>



Figura 5.1. Código QR de la publicación.

Experimento 4. Efectos de una dosis BD (IA: $0,76 \pm 0,20$ g/L) sobre la respuesta de estrés en varones *vs* mujeres adolescentes con historia de consumo BD. En este experimento se contrastaron las Hipótesis 1, 3 y 4.

Experimento 5. Relación de la historia de consumo (sin historia de consumo, con historia de consumo BD y con historia de policonsumo BD+THC) con la respuesta de estrés en varones y mujeres adolescentes. En este experimento se contrastaron las Hipótesis 1, 4 y 6.

Experimento 6. Efectos de diferentes IAs sobre la respuesta de estrés en varones y mujeres adolescentes con historia de consumo BD y policonsumidores BD+THC. En este experimento se contrastaron las Hipótesis 3, 4, y 7.

Todas las tareas programadas en humanos son viables de realizar en los Laboratorios de Conducta Humana (4º piso) de la Facultad de Psicología y Logopedia (Universitat de València). La investigación se ha realizado respetando los principios de la Declaración de Helsinki y del Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos. Así mismo se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal (incorporando el Reglamento General de Protección de Datos de la Unión Europea de 25 de mayo de 2018) y la bioética y contó con la aprobación del Comité Ético de la Investigación en Humanos de la Universitat de València (nº de procedimiento: H1485172642673 y nº de registro: 1638361) (ver Anexo).

CAPÍTULO 6



MATERIAL Y MÉTODOS

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Muestra

La muestra se conformó por 402 estudiantes adolescentes sanos de 18 a 19 años (169 varones y 233 mujeres) de la Universitat de València y de la Universitat Politècnica de València. Los voluntarios se reclutaron a través de un autoinforme que recoge sus hábitos de consumo y salud general (aplicado en aulas de la Universitat de València y de la Universitat Politècnica de València).

En el caso de la muestra de mujeres se tuvo en cuenta una representación contrabalanceada de éstas en las fases del ciclo menstrual (fase folicular y fase lútea), prestando especial atención a que la fase del ciclo menstrual de cada mujer fuese equitativa en cada grupo. No se incluyeron mujeres que utilizaron anticonceptivos orales en este estudio, con el fin de que las variables registradas no fueran afectadas por este factor.

Los participantes (varones y mujeres) se clasificaron de acuerdo con las siguientes características: 1) Sin historia de consumo, si nunca consumen bebidas alcohólicas (abstemios) o beben muy esporádicamente (consumidores ocasionales); 2) Consumidores de alcohol con patrón BD según los criterios NIAAA para España (López-Caneda y cols., 2014a), si bebe 6-5 UBEs (contenido de alcohol ≥ 40 % vol., según los hábitos de BD que refieren los sujetos) seguidas para varones o 5-4 UBEs seguidas para mujeres, con una frecuencia mínima de tres ocasiones por mes, durante los 12 meses anteriores (Vinader-Caerols y Monleón, 2019); 3) Policonsumidores, los participantes tienen que ser clasificados como consumidores de alcohol con patrón BD con los mismos criterios de la NIAAA para España y adicionalmente tener un consumo de cannabis (fumar un porro a la vez que se consume el alcohol) en la misma ocasión en la que se realizó el episodio BD y al menos realizar tres episodios conjuntamente (BD+cannabis) por mes, descartándose los sujetos que presentaban un patrón BD y consumían cannabis pero no de manera conjunta por ocasión, es decir que consumían el cannabis en otra ocasión en la que se produjo el episodio BD.

Un factor importante que se tuvo en cuenta en los participantes con historia de consumo previa fue el de la dependencia al alcohol. Los participantes de esta investigación presentaron una puntuación en la prueba de *Alcohol Use Disorder Identification Test* (AUDIT) inferior a

16, para garantizar la no dependencia alcohólica de los sujetos experimentales, por este motivo se excluyeron 3 sujetos. La puntuación AUDIT para considerar un consumo problemático es ≥ 8 en varones y en mujeres ≥ 6 . Con la finalidad de que el consumo problemático pudiera influenciar las variables registradas, todos los grupos con historia de consumo previa se contrabalancearon de manera que existiera una representación de los sujetos con consumo problemático como de los sujetos sin consumo problemático (según la puntuación de AUDIT), siendo la media de los varones de $7,80 \pm 0,01$, mientras que en las mujeres fue de $6,75 \pm 0,01$. En lo referente al grupo de policonsumidores, los participantes se ajustaron a los criterios del AUDIT antes mencionados y además debían tener una puntuación en la prueba de detección de abuso de cannabis (CAST) inferior a 4 para garantizar también la no dependencia al THC; así se excluyeron a 15 sujetos debido a esta razón. La puntuación CAST para considerar un consumo problemático es ≥ 4 en varones y mujeres, según la puntuación de la escala CAST la media de los varones fue de $2,68 \pm 0,04$; mientras que en las mujeres fue de $2,22 \pm 0,01$.

De un total de 2.150 autoinformes verificados se seleccionaron 608 autoinformes y se descartaron 1542 sujetos que no cumplieron los criterios de inclusión o los criterios de exclusión. Los criterios de inclusión y exclusión que se aplicaron a la muestra de esta investigación son los siguientes:

Criterios de inclusión

► Tener 18-19 años (\bar{x} de edad de la muestra seleccionada = $18,31 \pm 0,46$). La mayoría de los participantes iniciaron su consumo a temprana edad (\bar{x} de edad en los participantes = $14,69 \pm 1,38$ en varones y $\bar{x} = 14,58 \pm 1,26$ en mujeres) aunque la legislación española vigente no permite tomar alcohol hasta cumplir los 18 años. Por este motivo se limitaron las edades de los sujetos a 18 y 19 años para formar parte de la investigación.

► Presentar un índice de masa corporal (IMC) saludable según las tablas de percentiles específicas para adolescentes (\bar{x} del IMC en los participantes = $22,51 \pm 0,10$ en varones y $\bar{x} = 21,39 \pm 0,15$ en mujeres).

► No padecer o haber padecido alguna enfermedad física o mental que pudiera enmascarar los resultados de los experimentos. Los participantes manifiestan estar en buen estado físico y mental, sin haber sido diagnosticados de algún tipo de enfermedad.

► En el caso de los consumidores de alcohol, deben presentar un patrón de consumo BD con las siguientes características:

- Un consumo mínimo de 6-5 UBEs en varones y 5-4 UBEs en mujeres por ocasión.
- Una frecuencia media de consumo de 3 fines de semana al mes.
- Las UBEs debían consumirse en un transcurso de tiempo breve, alrededor de 2-3 horas.
- Mantener un patrón de consumo BD al menos durante un año.
- La edad de inicio del consumo de alcohol debe ubicarse aproximadamente entre los 14-16 años (la media del inicio de consumo fue de $\bar{x} = 14,54 \pm 1,22$).
- No presentar medidas de PA o FC anormales.

► En caso de los sujetos policonsumidores, los criterios de inclusión fueron tener un patrón de consumo BD con los mismos criterios de inclusión antes mencionados y adicionalmente tener un consumo de THC (fumar un porro a la vez que se consume el alcohol) en la misma ocasión en la que se realizó el episodio BD y al menos tres episodios conjuntamente (BD+THC) por mes. Manteniendo este patrón de consumo al menos durante un año. No deben de consumir otras sustancias que no fueran cannabis y el consumo de THC siempre debe de ser fumándolo.

Criterios de exclusión

- Mantener cualquier patrón de consumo de alcohol que no se considerase del tipo BD.
- Poseer un historial de enfermedades físicas o mentales diagnosticadas por un profesional de la salud y/o presentar alguna sintomatología física o mental al momento de contestar el cuestionario (p. ej. mareos, ansiedad, dolor de cabeza, etc.).
- Tener pariente de primer grado con problemas de alcoholismo.
- Contar con una puntuación mayor a 16 en la prueba AUDIT en los casos en los que existía una historia de consumo previa tipo BD (este criterio se ejecutó al instante de realizar la prueba experimental).
- Tomar cualquier medicamento de manera habitual ya sea recetado o no.

► Mantener un historial de consumo de otras sustancias psicoactivas diferentes al alcohol (p. ej. cocaína, metanfetaminas, etc.) excluyendo tabaco (máximo de 10 cigarrillos diarios) y café u otras bebidas estimulantes (máximo 2 consumiciones al día).

► Haber experimentado un suceso extremadamente estresante en el último año.

► En el caso de policonsumidores, los sujetos son excluidos si el consumo de cannabis no es en conjunto con los episodios de BD y este consumo se realiza en otras ocasiones. Asimismo, se excluye también a los sujetos que cuentan con una puntuación mayor a 4 en la prueba CAST (este criterio se ejecuta al instante de realizar la prueba experimental).

Historia de consumo de la muestra

Sujetos sin historia de consumo de alcohol previa:

Participantes varones y mujeres sin historia de consumo de alcohol (abstemios y consumidores muy ocasionales de alcohol), que recibieron un tratamiento que consistía en refresco principalmente, o alcohol en casos determinados (ver detalles en apartado 6.2.3. Tratamiento). A los sujetos sin historia de consumo que se les administró alcohol, fue condición que su historia de consumo fuera muy esporádica, máximo una o dos veces al año, de no haber sido así, por razones éticas, no se les habría dado alcohol en el experimento.

Sujetos con historia de consumo de alcohol previa:

Participantes (varones y mujeres) con historia de consumo previa tipo BD y que recibieron refresco o alcohol. Estos presentaron una edad de inicio temprana en el consumo de alcohol (media de $\bar{x} = 14,54 \pm 1,22$), con un patrón de consumo tipo BD de 6-5 UBEs en varones y 5-4 UBEs en mujeres por ocasión, consumiendo una media de 3 fines de semana al mes. El patrón debía de mantenerse al menos durante el año previo a la realización del experimento.

Sujetos con historia de policonsumo de alcohol BD+THC:

Participantes (varones y mujeres) con historia de policonsumo previa tipo BD+THC y que recibieron refresco o alcohol. Estos debían presentar una edad de inicio temprana en el consumo del alcohol (media de $\bar{x} = 14,06 \pm 0,01$), con un patrón de consumo tipo BD ya especificado con anterioridad (6-5 UBEs en varones y 5-4 o más UBEs en mujeres por ocasión). El patrón debía de mantenerse previo a la realización del experimento y

adicionalmente tener un consumo de THC (fumar un porro a la vez que se consume el alcohol) en la misma ocasión en la que se realizó el episodio BD y realizar al menos tres episodios conjuntamente (BD+THC) por mes.

Reducción de la muestra

La muestra inicial estaba compuesta por un total de 608 sujetos, de los cuales se redujeron a 402 (169 varones y 233 mujeres) por diferentes motivos (AUDIT o CAST elevados, valores anormales de PA y FC, además de la no asistencia a las pruebas) (Figura 6.1). Se realizó una entrevista telefónica con cada sujeto seleccionado para verificar la información brindada en los autoinformes y asegurar que se cumplieran los criterios de inclusión y exclusión y para fijar la fecha y hora de la sesión de prueba. Un resumen de las características descriptivas de la población de estudio es resumido en la Tabla 2 (ver Anexo).

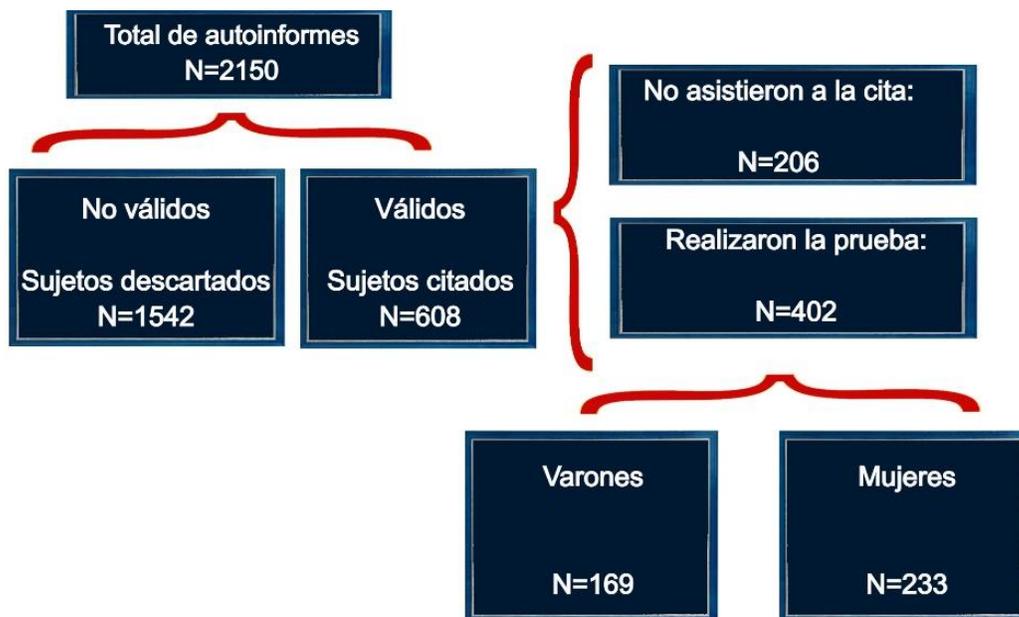


Figura 6.1. Esquema de la muestra experimental.

6.2. Materiales

Se utilizaron distintos materiales durante la ejecución de los experimentos. En la Figura 6.2 se detalla cada uno de ellos:

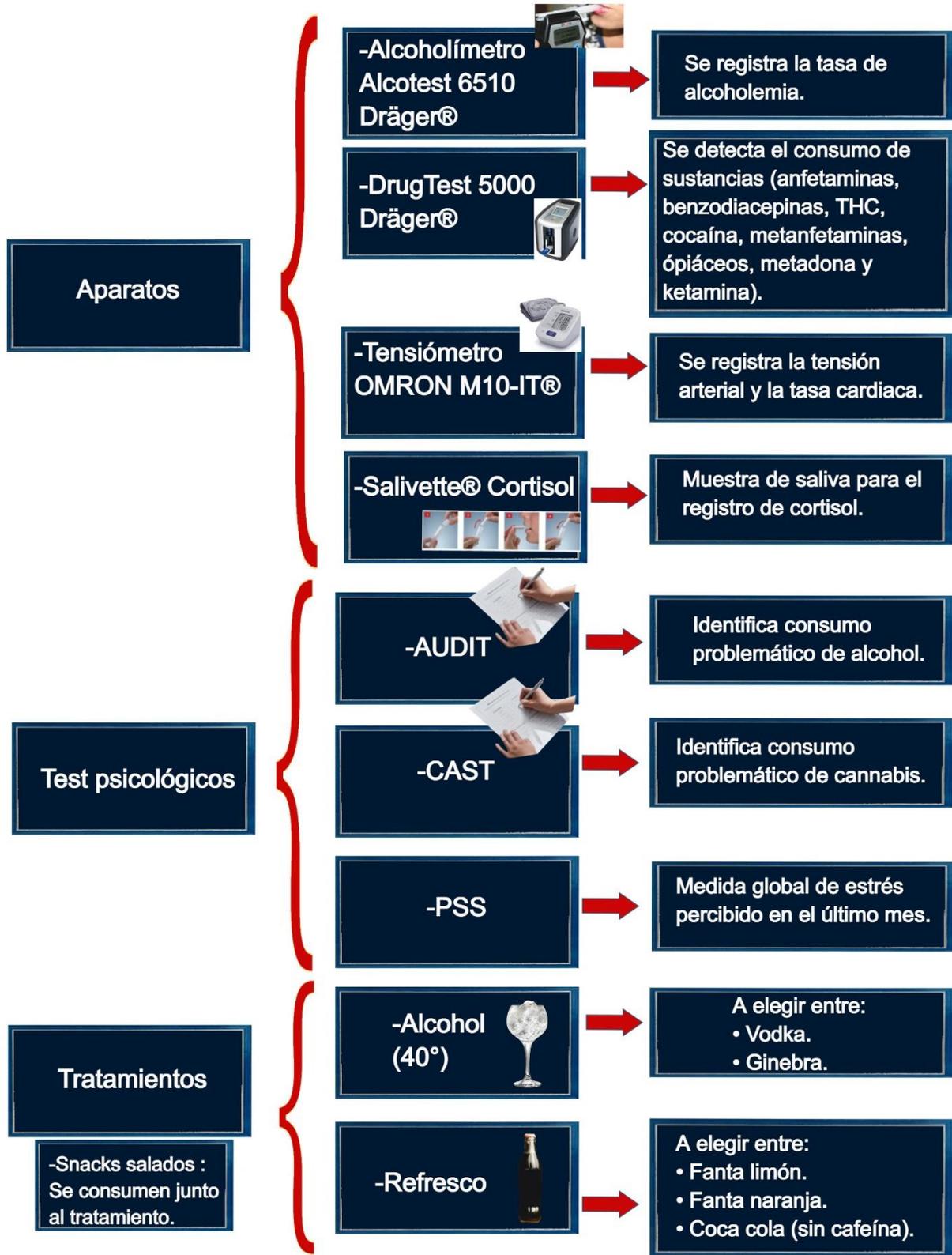


Figura 6.2. Esquema de los materiales utilizados.

6.2.1. Aparatos

Alcoholímetro

La tasa de alcoholemia o concentración de alcohol por volumen de aire espirado (CAE) fue medida en mg/L mediante un alcoholímetro Alcotest 6510 Dräger®. Se solicitó a los sujetos que realizaran un enjuague bucal con agua antes de la medición con la finalidad de eliminar los residuos de alcohol que quedaran en la mucosa bucal y de esta forma prevenir una equivocación en el registro y en la interpretación de los resultados. Las medidas de CAE se registraron de manera repetida en cada sujeto. La primera medida se registró en todos los participantes al iniciar la prueba experimental para verificar que no habían ingerido alcohol antes de la misma (0,0 mg/L). 10 minutos después del inicio del tratamiento (alcohol), se midió cada 5 minutos hasta el comienzo de los test. Al medir la CAE de manera repetida, se aseguró que los sujetos realizaran las pruebas con el nivel máximo de concentración de alcohol, ya que la CAE alcanzada ante una misma ingesta de etanol depende del metabolismo de cada sujeto, del género y de la grasa corporal. Al finalizar el experimento se tomó un último registro. Posteriormente se calculó la media de las tres medidas de CAE y se realizó la equivalencia del resultado para obtener la CAS de cada sujeto experimental.

Drug Test

El sistema de detección de drogas Drug Test 5000 Dräger® proporciona información al instante de personas que se encuentren bajo los efectos de sustancias psicoactivas. El sistema puede detectar las ocho sustancias/clases siguientes con límites de detección predefinidos:

- Anfetaminas
- Benzodiacepinas
- THC
- Cocaína
- Metanfetaminas
- Opiáceos
- Metadona
- Ketamina

La detección de la posible presencia de sustancias psicoactivas se inició tomando una muestra de saliva con un salivette, la muestra se recogió justo después de haber obtenido la

primera muestra de aire espirado con el alcoholímetro. Esta prueba la realizaron todos los participantes con historia de policonsumo. Posteriormente se introdujo la muestra en el Drug Test que realizó el análisis automáticamente. Tras unos minutos se visualizó el resultado, siendo negativo en todos los sujetos.

Tensiómetro OMRON M10-IT®

El tensiómetro OMRON M10-IT® es un monitor de presión arterial digital automático de brazo que mide la PA (en mm/Hg) y la FC (en pulsaciones/minuto). El monitor está clínicamente validado según el Protocolo Internacional de la Sociedad Europea de Hipertensión (Topouchian y cols., 2011).

Los registros de PA y FC se midieron en los sujetos transcurridos 20 minutos de la aplicación del tratamiento (cuando se alcanzan los niveles máximos de CAS en el caso del alcohol) y se realizaron tres veces seguidas para posteriormente obtener una media de las tres mediciones. Se consideran valores de PA normales cuando la PAS se encuentra por debajo de 139 y la PAD 89 mm/HG. Se considera una PA alta cuando la PAS está por encima de 140 y la PAD de 90 mm/Hg (Ramos, 2019). En el caso de la FC, se consideraron valores normales entre 60-100 pulsaciones/min (Avram y cols., 2019).

Salivette® Cortisol

Salivette® es un método excelente para la recogida higiénica de saliva. El paciente recoge fácilmente y de manera autónoma una muestra. El dispositivo Salivette contiene un cilindro de algodón al cual se accede al abrir la tapa del dispositivo y se retira con cuidado del cilindro. Se coloca en la lengua y se rota por encima y por debajo de la misma durante 2 minutos aproximadamente, para estimular la secreción de saliva. Al transcurrir este tiempo se devuelve el cilindro de algodón al dispositivo (tubo) y se tapa herméticamente.

Las muestras de cortisol se recolectaron en tres ocasiones durante la prueba. La primera muestra se tomó a la llegada de los sujetos, lo que sería el cortisol a los 0 minutos (COR0'). La segunda se recolectó a los 20 minutos de haber iniciado el tratamiento (COR20') y la última toma a los 50 minutos (COR50') de haber iniciado el tratamiento. El rango horario en el que se tomaron todas las muestras de cortisol fue entre las 16:00-20:00h. Posteriormente se enviaron para ser analizadas por Laboratorios Echevarne. Los niveles de cortisol

registrados se encontraron dentro del rango normal acorde con la franja horaria en que se recolectaron (2,7-8,1 nmol/L) (Aardal y Holm, 1995; Maidana y cols., 2013) y se clasificaron en tablas de Excel para su posterior análisis con el programa SPSS.

6.2.2. Test psicológicos

Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT)

El test AUDIT (Saunders y cols., 1993) es un cuestionario que identifica de manera fiable a los consumidores de riesgo, siendo una herramienta útil para la identificación de individuos que pudieran desarrollar conductas problemáticas derivadas del consumo de alcohol. Es el instrumento de detección mejor valorado y más utilizado, además de ser reconocido por la OMS y el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social español para identificar a las personas con un patrón de consumo de riesgo, perjudicial o dependiente de alcohol. Se trata de un cuestionario auto-administrado que consta de 10 preguntas. Las 3 primeras hacen referencia a la cuantificación del consumo alcohólico (cantidad, frecuencia); las preguntas 4 a la 6 hacen referencia al comportamiento o actitud ante la bebida; las preguntas 7 y 8 se refieren a reacciones adversas; y las dos últimas a problemas relacionados con el consumo de alcohol. El cuestionario investiga los hechos durante el último año. Las ocho primeras cuestiones tienen 5 posibles respuestas, que se puntúan de 0 a 4, y las dos últimas tienen 3 posibles respuestas que puntúan 0-2-4. El rango de puntuación total oscila entre 0 y 40. Nos encontramos ante un buen instrumento para detectar problemas leves y moderados relacionados con el alcohol, centrándose en el consumo perjudicial o abuso. Puntuaciones ≥ 8 en varones y ≥ 6 en mujeres indican un consumo de riesgo o perjudicial y por lo tanto la posibilidad de desarrollar problemas con el alcohol. Cuando la puntuación es superior a 16, independientemente del género, se relaciona con dependencia al alcohol. Se utilizó la versión en castellano de la prueba AUDIT (Contel-Guillamón y cols., 1999), aplicándola a los grupos con un historial de consumo de alcohol.

Cannabis Abuse Screening Test (CAST)

El test CAST (Legleye y cols., 2007) es un cuestionario de cribado de consumo problemático de cannabis, corto y fácil de administrar, recientemente validado en castellano. Está formado por 6 ítems y evalúa la frecuencia de los siguientes eventos en los últimos 12 meses:

- Uso recreativo
- Problemas de memoria
- Si le animan a reducir o dejar de consumir cannabis
- Intentos fallidos para dejarlo
- Problemas relacionados con el consumo de cannabis

Cada ítem se responde en una escala de 0 a 4 (0 “nunca”, 1 “raramente”, 2 “algunas veces”, 3 “bastante a menudo” y 4 “muy a menudo”). El rango de puntuación total oscila entre 0 y 6. En función de las respuestas se clasifica a los usuarios en tres grupos: consumidores no problemáticos (puntuación de 0-1), consumidores con riesgo bajo de tener problemas (puntuación de 2-3) y consumidores con riesgo elevado de tener problemas (puntuación de 4 o más). Se considera que un consumidor es problemático/de riesgo si en la escala CAST tiene una puntuación de 4 o superior.

Escala de estrés percibido (PSS-14)

La escala PSS-14 (Cohen y cols., 1983) proporciona una medida global de estrés percibido en el último mes, que evalúa el grado en que las situaciones de la vida son valoradas como estresantes por las personas. Concretamente: el grado de control subjetivo sobre las situaciones impredecibles o inesperadas y el malestar que acompaña a la falta de control percibido. La escala tiene 14 ítems (algunos de los cuales se formulan en negativo). La puntuación directa obtenida indica que a una mayor puntuación corresponde un mayor nivel de estrés percibido, con un máximo de 56 puntos.

La PSS-14 se relaciona más con una puntuación de impacto de eventos basada en la evaluación que hace el sujeto del evento, que en medidas más objetivas del número de eventos estresantes que ocurren en un determinado momento del ciclo vital. Se diferencia de las escalas que evalúan estos eventos estresantes en que mide un periodo más corto (un mes). Además, ha mostrado ser un predictor adecuado del estado de salud para periodos cortos de tiempo y permite determinar si el estrés evaluado es un factor etiológico o de riesgo para trastornos del comportamiento. También puede ser utilizada como variable dependiente, como una medida de los diferentes niveles de estrés que las personas experimentan en función de los eventos estresantes, las estrategias de afrontamiento y los factores de personalidad (Remor, 2006).

6.2.3. Tratamiento

Tratamiento refresco

Los refrescos se suministraron en envases de 330 ml de *Fanta* de naranja, *Fanta* de limón o *Coca-Cola* (sin cafeína). El tratamiento se administró a varones y mujeres con y sin historia de consumo. El refresco debían beberlo en su totalidad y en un tiempo máximo de 20 minutos. Se ofreció *Coca-Cola* sin cafeína para evitar las sustancias estimulantes y no alterar las variables de la respuesta de estrés, además de evitar las interacciones de la cafeína con los efectos del alcohol.

Tratamiento alcohol

Se administró el contenido de alcohol etílico o etanol en bebidas destiladas de 40° (Vodka o Ginebra) mezclado con 330ml de refresco. Los participantes escogieron libremente de acuerdo con sus preferencias, así como el refresco preferido para realizar la mezcla. Se decidió suministrar de esta manera el alcohol para recrear las condiciones en que los sujetos beben de manera habitual, ya que creemos que es el método más adecuado para evaluar los efectos de consumo de alcohol en este grupo de riesgo (Rigina y cols., 2021). El periodo para ingerir la bebida fue corto (alrededor de 20-30 minutos como máximo) para lograr en poco tiempo una CAS elevada. Los participantes debían comer también snacks salados mientras bebían. La dosis de alcohol que se administró a los participantes se determinó dependiendo del experimento:

Experimentos 1, 2 y 3: una dosis fija de 120 ml de bebida alcohólica (equivalente a 38,4 g de alcohol) junto con 330 ml de refresco. Tras la administración de alcohol la CAS en varones fue de $\bar{x} = 0,34 \pm 0,01$ g/L en el Experimento 1, en mujeres fue de $\bar{x} = 0,53 \pm 0,12$ g/L en el Experimento 2, y $\bar{x} = 0,38 \pm 0,01$ g/L en varones y mujeres juntos en el Experimento 3.

Experimento 4: una dosis BD de alcohol para varones de 0,9 g de alcohol/kg de peso corporal y para mujeres de 0,8 g de alcohol/kg de peso corporal. El alcohol se tomó con 330 ml de refresco. Tras la administración de alcohol la CAS en este experimento fue de $\bar{x} = 0,76 \pm 0,20$ g/L en varones y mujeres.

Experimento 5: No se administró tratamiento alcohol en este experimento.

Experimento 6: una dosis de riesgo fija de 120 ml de bebida alcohólica (equivalente a 38,4 g) o una dosis BD de alcohol para varones de 0,9 g de alcohol/kg de peso corporal y para mujeres de 0,8 g de alcohol/kg de peso corporal diluido en 330 ml de refresco. Tras la administración de alcohol, el IA de riesgo fue de $\bar{x} = 0,49 \pm 0,14$ g/L y el IA BD fue de $\bar{x} = 0,76 \pm 0,15$ g/L.

Snacks salados

No constituyen un tratamiento como variable a tener en cuenta, aunque todos los participantes consumieron un snack salado al mismo tiempo que tomaban la bebida. El snack podía variar entre papas fritas y cacahuetes, dependiendo de la preferencia del sujeto. Comer el snack tiene como finalidad evitar el estómago vacío y disminuir las náuseas que pueda producir el consumo de alcohol al igual que la sensación de hambre en el participante.

6.3. Procedimiento

La presente tesis doctoral “Modificación de la respuesta de estrés y desregulación del eje hipotalámico pituitario adrenal por un patrón de consumo *binge drinking* en adolescentes”, forma parte de la línea de investigación “Consecuencias del *binge drinking*, solo o en policonsumo con THC, sobre la memoria y la respuesta de estrés durante la adolescencia y la juventud: un estudio longitudinal”, cuyos investigadores principales son la Dra. Concepción Vinader-Caerols y el Dr. Santiago Monleón Verdú.

Los sujetos experimentales se seleccionaron a través de un autoinforme (ver Anexo) contestado en las aulas de la Universitat de València y de la Universitat Politècnica de València. Dicho autoinforme recogió información sobre los hábitos y el patrón de consumo de alcohol, por ejemplo, las UBEs que se consumen por ocasión, la frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas, los fines de semana que consumen y el tiempo en que se consumen (horas). Así mismo, se registraron datos epidemiológicos que pudieron formar parte de los criterios de exclusión de la muestra: edad de inicio de consumo de alcohol, policonsumo, prestando especialmente atención al cannabis y a su consumo en conjunto con los episodios de BD, además también se registró el consumo de otras sustancias psicoactivas (incluyendo medicamentos recetados o no) y el historial de enfermedades físicas o mentales, así como la existencia de familiares de primer grado con problemas de alcoholismo.

Después de recoger los autoinformes, aquellos participantes que cumplieron los criterios de inclusión, pero no los de exclusión y que confirmaron su asistencia a la prueba, fueron clasificados de acuerdo con su historia de consumo, género y tratamiento que recibieron.

Previamente a la ejecución de la prueba, con el fin de comprobar los datos del autoinforme y confirmar que los criterios de inclusión/exclusión se cumplieron, se realizó una pequeña entrevista por teléfono a cada sujeto garantizando la credibilidad de las respuestas. Todos los sujetos del estudio cumplieron los criterios de inclusión. Se les citó por la tarde para realizar el experimento, siempre confirmaron la cita un día antes de la sesión experimental y se les indicaron una serie de recomendaciones que debían seguir antes de ejecutar la prueba (dormir las horas habituales, abstenerse de beber bebidas alcohólicas y/o estimulantes 24 horas antes de la sesión, no realizar ejercicio físico intenso las 24 horas antes de la prueba y no ingerir ningún tipo de alimento en las 2 horas previas a la prueba).

El protocolo experimental (ver Anexo) se aplicó en sesiones individuales y siempre en una franja horaria de tarde (16:00-20:00 h) en los laboratorios de conducta humana de la Facultad de Psicología y Logopedia asignados a tal efecto. Tras la llegada de los participantes a las instalaciones se verificaron nuevamente los datos, se les explicó detalladamente en qué consistía la prueba, firmaron un documento de “Consentimiento Informado”, un “Acuerdo de confidencialidad de datos personales” y un “Compromiso de permanencia en las instalaciones” (ver Anexo). Este último documento solo lo firmaron los participantes que consumieron alcohol; y solo en caso de que la tasa de alcoholemia fuese superior al límite establecido por la ley para conducción de vehículos, los sujetos debían permanecer en las instalaciones hasta que dicha tasa descendiera hasta los límites permitidos. En España no se permite la conducción de vehículos si la tasa de alcoholemia supera los 0,5 g/L de alcohol en sangre (0,25 mg/L en aire espirado); en el caso de conductores noveles la cifra es de 0,3 g/L de alcohol en sangre (0,15 mg/L en aire espirado). Todos los documentos se explicaron detalladamente a los participantes y se resolvió cualquier duda que pudieran tener.

Posteriormente se registró la CAE a todos los participantes para comprobar que el sujeto no había ingerido alcohol en las horas previas a la prueba (siendo condición para comenzar que fuese de 0,0 mg/L). Ningún sujeto de la muestra fue excluido por este motivo. Posteriormente se anotó la hora y el tipo de comida que habían ingerido, ya que debían

transcurrir al menos dos horas desde la última comida. A continuación, se explicó a los policonsumidores cómo usar el material para la muestra del Drug Test; se les entregó una bolsa con un isopo en su interior y se les dijo que tenían que introducir el isopo en su boca durante dos minutos aproximadamente. Posteriormente se analizó y corroboró con el equipo del Drug Test que no habían consumido ningún tipo de sustancias psicoactivas antes del experimento. A continuación, se indicó a todos los participantes cómo utilizar el salivette para dar la primera muestra de saliva para el registro de la primera muestra de cortisol a los 0 minutos (COR0'). Seguidamente los sujetos con historia previa de consumo y los policonsumidores contestaron el cuestionario AUDIT (ver Anexo). A estos últimos también se les entregó el cuestionario CAST (ver Anexo) para que lo cumplimentaran. A continuación, se administró el tratamiento a todos los participantes (refresco, alcohol en dosis de riesgo o alcohol en dosis BD) según el grupo al que fueron asignados.

Una vez terminado el tratamiento, se entregó una botella de agua a los sujetos que recibieron alcohol para que se enjuagaran la boca (con la finalidad de que los residuos de alcohol en la mucosa bucal no interfiriesen con las mediciones de la CAE). Se dejó transcurrir 20 minutos desde la entrega de la botella de agua (fin del tratamiento), tiempo durante el que se registraron diversas mediciones de la CAE con el alcoholímetro (siempre se hace la conversión CAE a CAS de los diferentes registros), con la finalidad de asegurar que el participante alcanzase el pico de la CAE antes de pasar los test, lo que ocurre aproximadamente a los 20 minutos de finalizar el tratamiento. A continuación, se registró la percepción subjetiva (sensación de mareo o no) y se realizó un triple registro de la PA y FC con el tensiómetro. También se tomó la segunda muestra de saliva para el registro de cortisol (COR20'). Posteriormente se realizó el registro de la PE. Finalmente se tomó una última muestra de saliva para registrar el nivel de cortisol a los 50 minutos (COR50') después del tratamiento.

La duración aproximada de la prueba para cada participante fue aproximadamente de 2-3 horas. Al finalizar la sesión se compensó a cada participante con un pendrive por participar en el experimento (Figura 6.3).

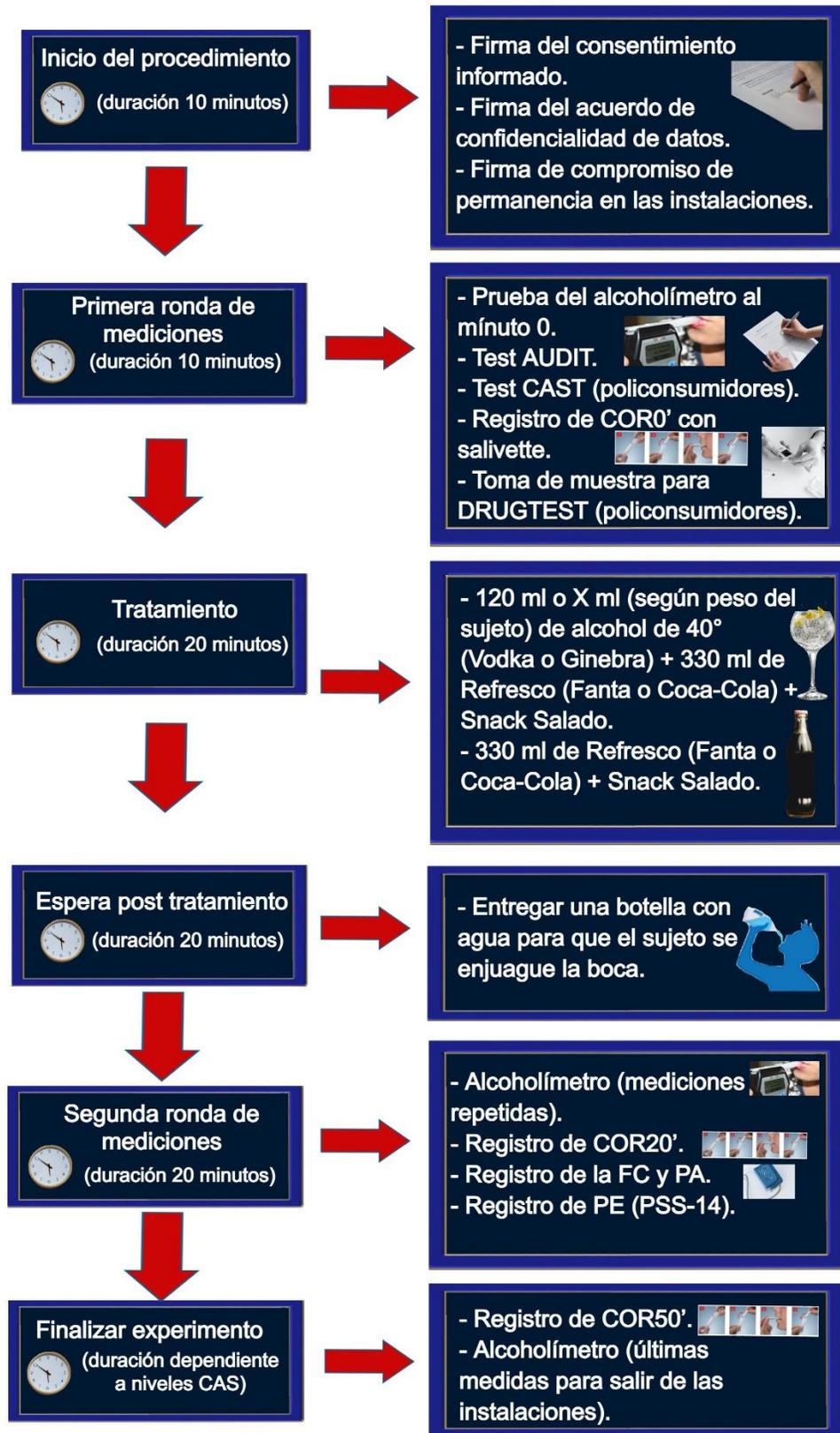


Figura 6.3. Diseño del protocolo experimental.

6.4. Análisis estadísticos

Para analizar los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 26 para Windows (IBM, 2019). Los datos se sometieron a análisis paramétricos al confirmar que cumplían los criterios de normalidad y homogeneidad de variancias; para ello se utilizó el test de Levene para igualdad de varianzas, que en ningún caso fue significativo.

El análisis del cortisol (Experimentos 1-6) se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas para COR20' y COR50' (COR0' no se incluyó porque el primer registro de cortisol se tomó antes de que el tratamiento de alcohol o refresco fuera administrado). Para analizar el resto de las variables dependientes (COR0', PAS, PAD, FC y PE) se realizó un ANOVA de una vía para cada una de ellas. Las variables independientes, en función del experimento, fueron las siguientes:

Experimentos 1 y 2. **Historia**, con dos niveles -sin historia de consumo y con historia de consumo-, y **Tratamiento**, con dos niveles -refresco y alcohol-.

Experimento 3. **Historia**, con dos niveles -sin historia de consumo y con historia de consumo-, **Tratamiento**, con dos niveles -refresco y alcohol-, y **Género**, con dos niveles -varones y mujeres-.

Experimento 4. **Condición experimental**, con tres niveles -sujetos sin historia de consumo que recibieron un refresco, sujetos con historia de consumo BD que recibieron un refresco y sujetos con historia de consumo BD que reciben una dosis de alcohol BD-, y **Género**, con dos niveles -varones y mujeres-.

Experimento 5. **Historia**, con tres niveles -sin historia de consumo, con historia de consumo BD y con historia de policonsumo-, y **Género** con dos niveles -varones y mujeres-.

Experimento 6. **Historia**, con dos niveles -con historia de consumo BD y con historia de policonsumo-, **IA**, con tres niveles -IA0, IAR e IABD-, y **Género** con dos niveles -varones y mujeres-.

Cuando la interacción entre las variables independientes fue estadísticamente significativa, se realizaron pruebas *t* de Student. Además, se exploraron todas las correlaciones registradas entre las variables dependientes por medio de correlaciones bivariadas de Pearson.

Los estadísticos descriptivos y los resultados de los ANOVAs y de las pruebas *t* realizados en cada uno de los experimentos para las variables de la respuesta de estrés se muestran en el Anexo.

Para determinar si los análisis estadísticos se debían realizar o no de manera conjunta en varones y en mujeres y así poder estudiar la variable género, se tomó en cuenta los registros de la CAE de cada participante, obtenidos tras ingerir la dosis correspondiente de alcohol (dosis de riesgo o dosis BD). Estos registros fueron transformados a sus valores equivalentes de CAS (g/L de sangre). Para evaluar si existían diferencias entre la CAS de varones y mujeres obtenida en cada uno de los experimentos se aplicó la prueba *t* de Student (con la variable dependiente CAS y la variable independiente Género). Estos análisis son concluyentes para comparar varones vs mujeres cuando las diferencias entre la CAS entre varones y mujeres no resultan significativas.

En los Experimentos 1 y 2 la CAS de varones y mujeres mostró diferencias estadísticamente significativas. Por este motivo los ANOVAs de cada una de las variables de la respuesta de estrés en estos experimentos se realizaron por separado en varones y mujeres. En el resto de los experimentos (Experimentos 3, 4 y 6) no se observaron diferencias en la CAS de varones y mujeres, pudiendo evaluar la variable Género.

CAPÍTULO 7



EXPERIMENTO 1. Efectos de una dosis de riesgo (IA: $0,34 \pm 0,01$ g/L) sobre la respuesta de estrés en varones adolescentes sin y con historia de consumo BD

7. EXPERIMENTO 1. Efectos de una dosis de riesgo (IA: $0,34 \pm 0,01$ g/L) sobre la respuesta de estrés en varones adolescentes sin y con historia de consumo BD

7.1. Diseño Experimental

En el presente experimento se estudiaron los efectos de una dosis de riesgo de alcohol sobre la respuesta de estrés (Cortisol, PAS, PAD, FC y PE) en varones sin y con historia previa de consumo BD. A estos participantes se les administró refresco o el tratamiento alcohol (120 ml de bebida alcohólica equivalente a 38,4 g de alcohol), obteniendo una CAS con $\bar{x} = 0,34 \pm 0,01$ g/L. Se trata de un diseño transversal con las siguientes variables:

- Variables independientes:

En el ANOVA de medidas repetidas realizado para cortisol se diferenciaron las variables independientes entre **Historia**, con dos niveles -sin historia de consumo y con historia de consumo-, y **Tratamiento**, con dos niveles -refresco y alcohol-; y la variable independiente intra **Registro**, con dos niveles -COR20' y COR50'-.

En el ANOVA de una vía realizado para cada una de las restantes variables de la respuesta de estrés -COR0', PAS, PAD, FC y PE- se diferenciaron las variables independientes entre **Historia**, con dos niveles -sin historia de consumo y con historia de consumo-, y **Tratamiento**, con dos niveles -refresco y alcohol-. En el caso de la variable COR0', se diferenció únicamente la variable independiente entre **Historia**, con dos niveles -sin historia de consumo y con historia de consumo-.

- Variables dependientes: las variables de la respuesta de estrés (**Cortisol, PAS, PAD, FC y PE**).

Los grupos experimentales fueron los siguientes (Figura 7.1):

- Sin-R: Varones sin historia de consumo que toman un refresco.
- Sin-AR: Varones sin historia de consumo y que beben de manera muy ocasional que reciben una dosis de alcohol riesgo (38,4 g) diluida en un refresco.
- Con-R: Varones con historia de consumo BD que toman un refresco.

- Con-AR: Varones con historia de consumo BD que reciben una dosis de alcohol riesgo (38,4 g) diluida en un refresco.

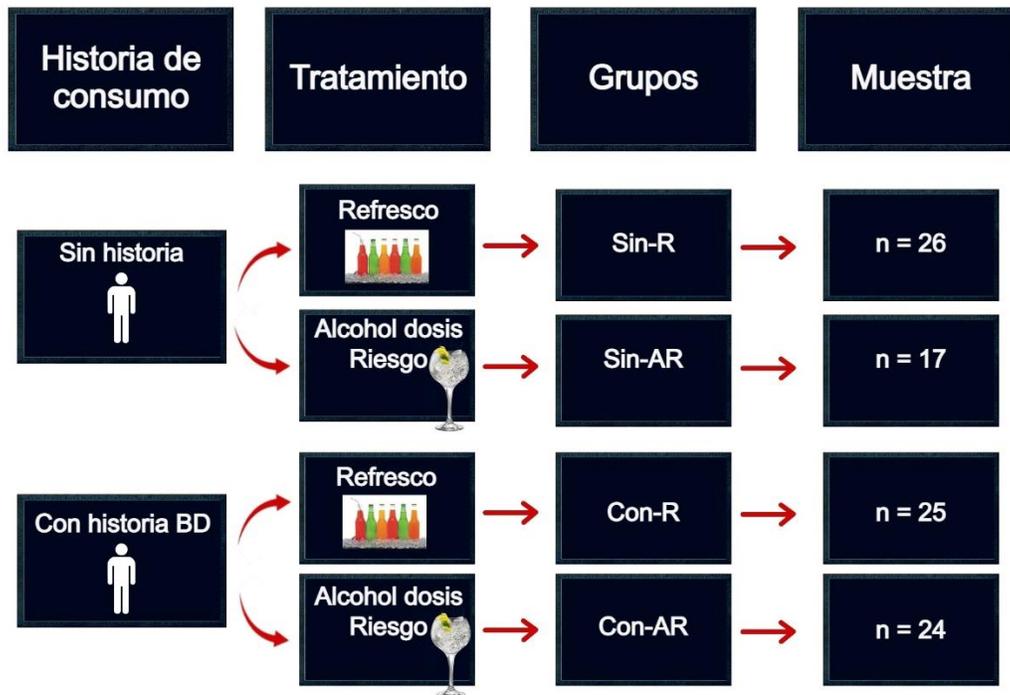


Figura 7.1. Diseño experimental del Experimento 1.

7.2. Resultados

En la Tabla 3 (ver Anexo) se muestra un resumen de los estadísticos descriptivos y resultados del Experimento 1 para las variables de la respuesta de estrés registradas en varones. A continuación, se explica de manera detallada los resultados obtenidos en cada variable representando gráficamente los resultados significativos.

Variabes de la respuesta de estrés

Cortisol (COR0', COR20' y COR50')

COR0': La variable Tratamiento no se incluyó en el análisis COR0' porque el tratamiento (refresco o alcohol) se administró después del primer registro de cortisol. El ANOVA para COR0' mostró que la única variable investigada, Historia, no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,53)} = 2,308, p = 0,135$).

COR20' y **COR50'**: En el ANOVA realizado la variable entre Historia fue estadísticamente significativa ($F_{(1,51)} = 4,071, p = 0,049$), mostrando los sujetos con historia BD niveles más altos de cortisol que los sujetos sin historia (Figura 7.2); mientras que la variable entre Tratamiento no fue significativa ($F_{(1,51)} = 2,151, p = 0,149$), ni la interacción Historia X Tratamiento ($F_{(1,51)} = 0,932, p = 0,339$).

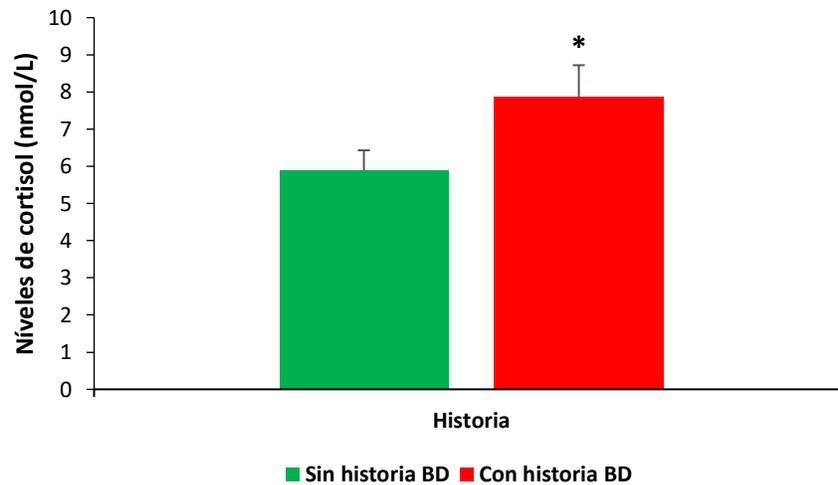


Figura 7.2. Media (+ETM) de concentraciones en saliva de cortisol en varones Sin historia BD y Con historia BD. * $p = 0,049$ vs Sin historia BD.

El ANOVA de medidas repetidas reveló que la variable intra Registro fue significativa ($F_{(1,51)} = 32,155, p = 0,001$), mostrando una disminución de COR50' respecto a COR20' (Figura 7.3). Las interacciones de la variable intra Registro con las variables entre mostraron que Historia X Registro, Tratamiento X Registro, e Historia X Tratamiento X Registro no fueron estadísticamente significativas ($F_{(1,51)} = 1,313, p = 0,257$; $F_{(1,51)} = 0,823, p = 0,369$; $F_{(1,51)} = 0,551, p = 0,461$; respectivamente).

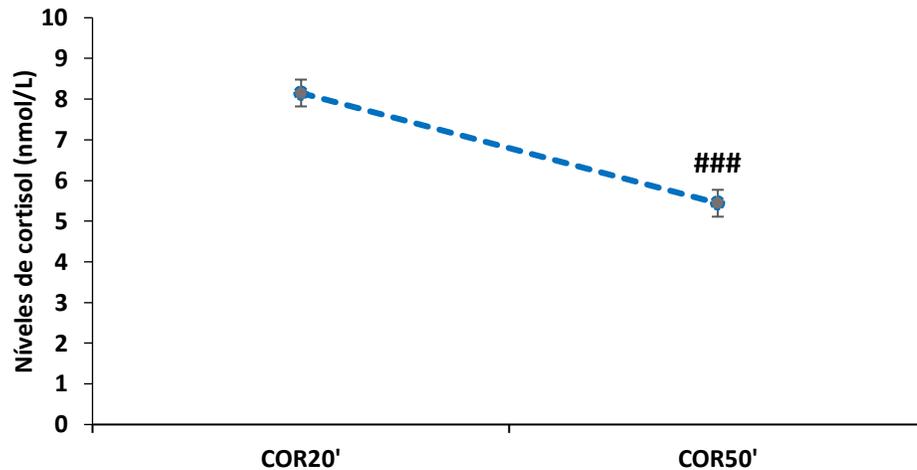


Figura 7.3. Media (\pm ETM) de concentraciones en saliva de cortisol a los 20 minutos (COR20') y 50 minutos (COR50') de la sesión experimental en varones. ### $p = 0,001$ vs COR20'.

Presión Arterial (PAS y PAD)

PAS: El ANOVA de una vía reveló que la variable Historia fue estadísticamente significativa ($F_{(1,82)} = 4,982$, $p = 0,003$), mostrando los sujetos con historia BD una PAS más alta que los sujetos sin historia (Figura 7.4). Ni la variable Tratamiento ni la interacción Historia X Tratamiento fueron estadísticamente significativas ($F_{(1,82)} = 0,660$, $p = 0,419$; $F_{(1,82)} = 0,256$, $p = 0,615$; respectivamente).

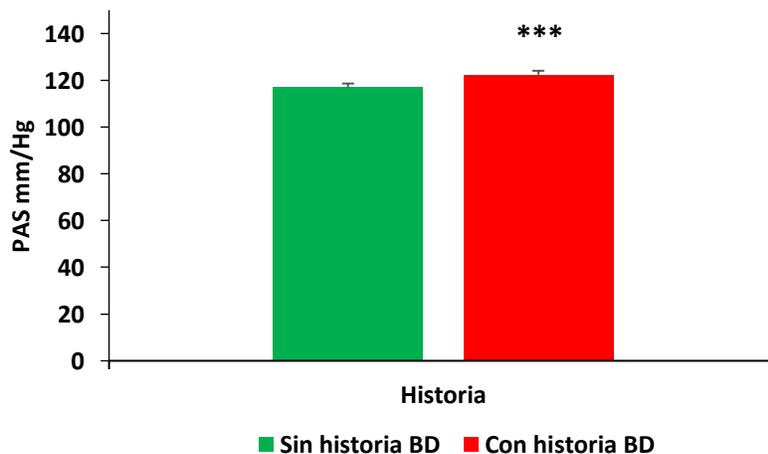


Figura 7.4. Media (\pm ETM) de la PAS en varones Sin historia BD y Con historia BD. *** $p = 0,003$ vs Sin historia BD.

PAD: El ANOVA realizado mostró que la variable Historia no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,82)} = 3,143$, $p = 0,080$), tampoco la variable Tratamiento ($F_{(1,82)} = 2,062$, $p = 0,155$), ni la interacción Historia X Tratamiento ($F_{(1,82)} = 0,323$, $p = 0,572$).

Frecuencia cardíaca (FC)

Los análisis revelaron que ni la Historia ($F_{(1,85)} = 2,319$, $p = 0,132$) ni el Tratamiento ($F_{(1,85)} = 0,605$, $p = 0,439$) fueron estadísticamente significativos, mientras que la interacción Historia X Tratamiento sí lo fue ($F_{(1,85)} = 4,877$, $p = 0,032$), siendo los sujetos sin historia que reciben alcohol en dosis riesgo los que mostraron una FC más alta que los grupos Sin-R [$t_{(16)} = 2,654$, $p = 0,053$], Con-R [$t_{(16)} = 2,197$, $p = 0,043$] y Con-AR [$t_{(16)} = 3,428$, $p = 0,003$] (Figura 7.5).

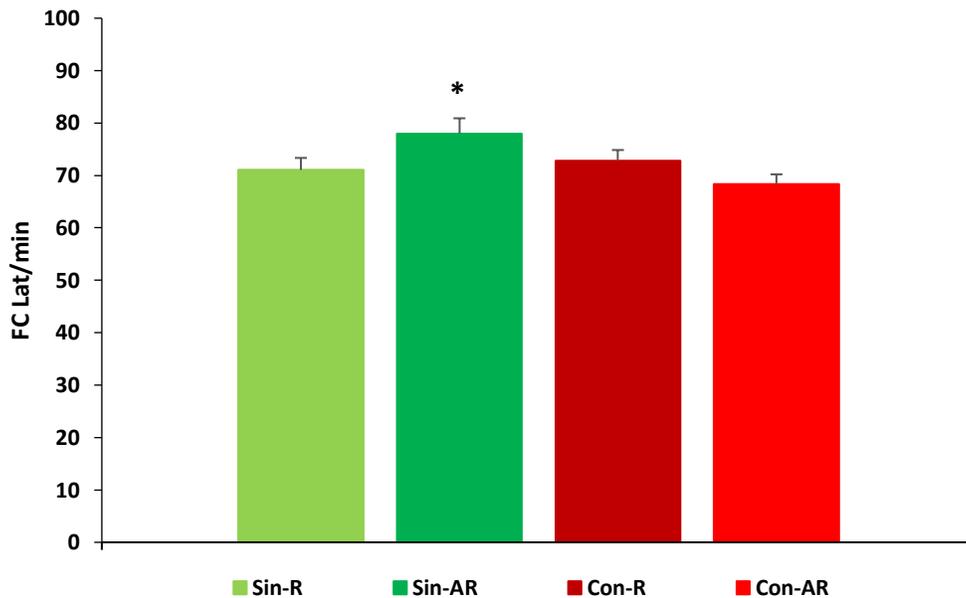


Figura 7.5. Media de la frecuencia cardíaca (FC) en varones (media + ETM). Sin-R: Sin historia que reciben Refresco; Sin-AR: Sin historia que reciben Alcohol Riesgo; Con-R: Con historia BD que reciben Refresco; Con-AR: Con historia BD que reciben Alcohol Riesgo. * $p = 0,032$ vs Sin-R, Con-R y Con-AR.

Percepción de estrés (PE)

En PE, ni la variable Historia ($F_{(1,88)} = 0,633$, $p = 0,428$), ni el Tratamiento ($F_{(1,88)} = 1,687$, $p = 0,197$) o su interacción ($F_{(1,88)} = 0,030$, $p = 0,862$) fueron estadísticamente significativas.

Correlaciones

Se realizaron correlaciones entre las diferentes medidas registradas a los 20 min de la ingestión de refresco o alcohol (COR20', PAS, PAD, FC y PE) y se observaron correlaciones bivariadas de Pearson positivas entre las variables COR20' y PAS ($r = 0,344$, $p = 0,013$), PAS y PAD ($r = 0,417$, $p = 0,002$); y PAD y FC ($r = 0,434$, $p = 0,001$) (Figuras 7.6, 7.7 y 7.8 respectivamente).

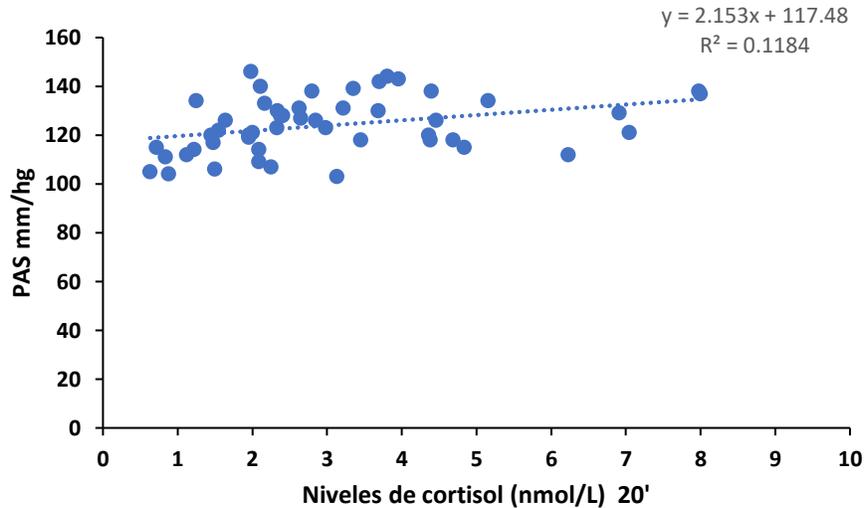


Figura 7.6. Relación lineal positiva en varones entre las variables COR20' y PAS; es decir, a medida que aumenta el valor de la variable COR20' aumenta también el valor de la variable PAS.

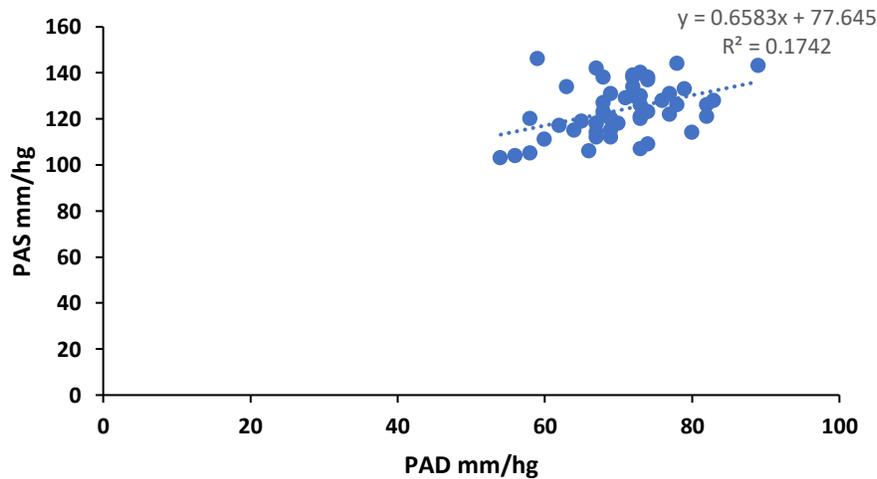


Figura 7.7. Relación lineal positiva en varones entre las variables PAS y PAD; es decir, a medida que aumenta el valor de la variable PAD aumenta también el valor de la variable PAS.

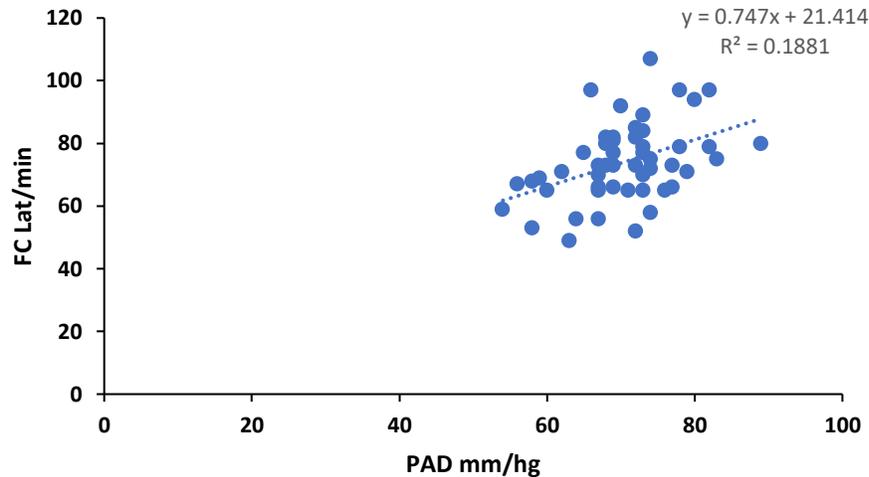


Figura 7.8. Relación lineal positiva en varones entre las variables PAD y FC; es decir, a medida que aumenta el valor de la variable PAD aumenta también el valor de la variable FC.

7.3. Discusión

En el Experimento 1, realizado en varones adolescentes, se contrastaron las Hipótesis 1, 2, 3 y 5 (ver Apartado 5). Dichas hipótesis fueron confirmadas en algunas de las variables registradas. La Hipótesis 1 (historia de consumo BD) se confirmó en las variables Cortisol y PAS. Las Hipótesis 2 (consumo agudo de alcohol) y 5 (tolerancia) se confirmaron con la variable FC. La Hipótesis 3 (sinergia: historia BD + consumo agudo de alcohol) no fue confirmada en ninguna de las variables registradas.

CORTISOL: El consumo de alcohol agudo en dosis de riesgo no afectó a los niveles de cortisol en varones, sin embargo, el mantenimiento de una historia de consumo tipo BD durante un año sí influyó en los niveles de cortisol. Analizando los resultados de cortisol obtenidos en esta investigación se pudo establecer la existencia de una relación entre presentar una historia de consumo de alcohol tipo BD con la alteración del eje HPA, el cual mostró una sobre-regulación en su funcionalidad (incrementando los niveles basales de cortisol) en los sujetos que tenían una historia de consumo BD. Las medidas de cortisol alteradas debido a una sobre-regulación del eje HPA en sujetos con historia de consumo BD ya se han demostrado en otro estudio anteriormente (Wemm y cols., 2013), en el que los estudiantes universitarios con historia de consumo tenían niveles basales significativamente más altos de cortisol, un indicador de sobre-regulación del eje HPA. Los resultados del

estudio de Wemm y cols. (2013) apuntan hacia una peligrosa retroalimentación positiva en la relación entre estrategias de afrontamiento disfuncionales (beber) y el afrontamiento del estrés. Beber puede conducir a una sobre-regulación del eje HPA (Chen y cols., 2020; Dai y cols., 2007), aumentando en última instancia el estrés general y, por lo tanto, motivando a los estudiantes a beber aún más. Los modelos animales también han mostrado que la exposición crónica al alcohol puede disminuir la capacidad de respuesta del eje HPA a los estímulos estresantes (Walker y cols., 2018; Weera y Gilpin, 2019). De manera similar, otro estudio (Boschloo y cols., 2011) realizado en Holanda con 2.497 personas demostró que consumidores de alcohol en exceso mostraron niveles de cortisol elevados y un incremento en la actividad cardíaca del simpático en comparación con los consumidores moderados de alcohol, lo que sugiere que mantener un consumo de alcohol excesivo, sin ser dependientes, se asocia con una hiperactividad del eje y un aumento del control simpático cardíaco (Boschloo y cols., 2011). Existen otras investigaciones con resultados similares a los nuestros, en las cuales se reportan niveles de cortisol elevados en sujetos con historia BD con una hiperreactividad del eje HPA; sin embargo, en esas investigaciones no toda la muestra son personas jóvenes (Adam y cols., 2006; Badrick y cols., 2008; Thayer y cols., 2006). Otros estudios, sin embargo, obtuvieron resultados opuestos a los nuestros, reportando niveles de cortisol más bajos -al igual que en FC y PA- en sujetos con historia de consumo BD (Hagan y cols., 2019; Orio y cols., 2018). La argumentación de estos autores fue que el sistema de respuesta de estrés se desregula a la baja por una historia sostenida de consumo tipo BD. Durante la adolescencia, la respuesta al estrés continúa sometiéndose a calibración a medida que el perfil hormonal cambia de la pre-pubertad a la post-pubertad. Este cambio puede hacer de la adolescencia un momento especialmente vulnerable a los efectos adversos en el sistema de respuesta al estrés. En el estudio de Orio y cols. (2018) se reportó una asociación significativa entre el consumo excesivo de alcohol durante la adolescencia y la reactividad del cortisol en la edad adulta joven. Los individuos que reportaron un consumo excesivo de alcohol exhibieron una disminución más rápida en cortisol que los que reportaron niveles más bajos de consumo de alcohol. Estos hallazgos indican que el consumo problemático de alcohol en la adolescencia puede conducir a una desregulación neuroendocrina en la edad adulta joven, manifestándose en una disminución en los niveles de cortisol. En nuestra investigación se observó una sobre-regulación en la funcionalidad del eje HPA

(incrementando los niveles de cortisol). Los sujetos de nuestro experimento tenían una historia de consumo BD mantenida en el tiempo de 1 año, con unas características de consumo BD fuertes (practican BD, mínimo 3 fines de semana al mes) pero desconocemos si estos resultados pudiesen cambiar con el paso del tiempo si mantienen la historia de consumo BD durante un periodo más prolongado, conduciendo a una desregulación neuroendocrina a la baja ocasionada por una habituación del eje HPA.

PA: Los resultados de nuestra investigación muestran que presentar una historia de consumo de alcohol tipo BD incrementa la PAS. Estos resultados son corroborados por otros estudios que muestran una variación al alza de la PAS (Brummet y cols., 2011; Wellman y cols., 2016). También se ha observado que durante la adolescencia se puede incrementar el riesgo de desarrollar hipertensión cuando aumenta la frecuencia de consumo BD (Hayibor y cols., 2019). Sin embargo, en nuestro estudio, la duración de la historia de consumo de los participantes solo nos orienta hacia una desregulación del eje HPA a corto plazo (se incrementan los niveles de cortisol y PAS); creemos que una duración mayor de la historia de consumo evidenciaría un mayor número de variables de la respuesta de estrés afectadas. Al contrario de lo reportado con la PAS, en nuestro estudio no se puede confirmar una relación entre presentar una historia de consumo BD y/o el consumo agudo de alcohol con la modulación de la PAD. En otras investigaciones previas también se puede observar en sujetos con historia de consumo BD una modulación al alza de la PAS, pero no de la PAD (Brummet y cols., 2011; Wellman y cols., 2016).

FC: En el caso de la frecuencia cardiaca, se ha observado que el consumo agudo de alcohol produce un incremento en la FC en sujetos sin historia de consumo, al igual que se ha reportado en otros estudios (Bau y cols., 2011; Deng y cols., 2022; Kirkpatrick y de Wit, 2013; Tasnim y cols., 2020; Vinader-Caerols y cols., 2012; Voskoboinik y cols., 2021). Esto puede ser debido a los metabolitos del alcohol como el acetaldehído que inhiben selectivamente el tono vagal cardíaco (Hu y cols., 2017) y estimulan la activación del sistema nervioso simpático, provocando un fenómeno de dominancia simpática caracterizada por una elevada FC (Cofresí y cols., 2020; Voskoboinik y cols., 2021). Este resultado está en línea con el de otras investigaciones anteriores que muestran que el consumo agudo de alcohol tiene una influencia directa en el eje HPA al elevar sus niveles hormonales (Lu y Richardson,

2014; Price y cols., 2019; Rachdaoui y Sarkar, 2017). Esta elevación de los niveles hormonales, en concreto estimula la liberación de glucocorticoides (cortisol en primates, corticosterona en roedores) aumenta la actividad cardiovascular, en este caso la FC, como han reportado otros grupos (Bau y cols., 2011; Kirkpatrick y de Wit, 2013; Tasnim y cols., 2020; Voskoboinik y cols., 2021). Por otro lado, los sujetos con historia de consumo BD que recibieron una dosis de alcohol agudo (Con-AR) y que no incrementaron su FC en comparación con los sujetos sin historia de consumo que recibieron una dosis de alcohol agudo (Sin-AR) y que sí incrementaron su FC, puede ser interpretado como un fenómeno de tolerancia (Bates y cols., 2020; Ralevski y cols., 2019), lo que podría indicar que los sujetos Con-AR podrían tener un eje HPA atenuado, por lo que necesitarían un mayor consumo de alcohol para activar su eje HPA y desencadenar todo el proceso necesario para incrementar su FC, como mostraron los sujetos sin historia de consumo.

PE: Aunque la PE se ha asociado con el riesgo de abuso de alcohol en adolescentes y adultos jóvenes (Barton y cols., 2018; Bidwal y cols., 2015; Metzger y cols., 2018; Tavoracci y cols., 2013), esta variable no resultó afectada por el mantenimiento de una historia de consumo BD y/o por el consumo agudo de alcohol en nuestra investigación, así como se ha reportado en otros estudios (Fruehwirth y cols., 2021; García y cols., 2020). En el estudio de Fruehwirth y cols. (2021) los sujetos participantes no presentaron ninguna asociación entre consumo de alcohol y la PE durante el transcurso de la pandemia COVID y en el estudio de García y cols. (2020) los participantes padecían de un trastorno de déficit de atención e hiperactividad sin embargo no presentaron una correlación entre la PE y el consumo agudo de alcohol.

Correlaciones: Si tomamos en cuenta la correlación entre las variables COR20' y PAS (aumento de la PAS a medida que se incrementa el COR20') se puede reforzar la teoría del comienzo de una desregulación en el eje HPA, incrementando el cortisol y por ende la modulación al alza de la PAS. Además, se presentaron correlaciones dentro de la actividad cardiaca (PAS y PAD, PAD y FC), lo que confirma una activación de la actividad cardiaca ocasionada por el consumo agudo de alcohol.

CAPÍTULO 8



EXPERIMENTO 2. Efectos de una dosis de riesgo (IA: $0,53 \pm 0,12$ g/L) sobre la respuesta de estrés en mujeres adolescentes sin y con historia de consumo BD

8. EXPERIMENTO 2. Efectos de una dosis de riesgo (IA: $0,53 \pm 0,12$ g/L) sobre la respuesta de estrés en mujeres adolescentes sin y con historia de consumo BD

8.1. Diseño Experimental

En este experimento se estudiaron los efectos de una dosis de riesgo de alcohol sobre la respuesta de estrés (Cortisol, PAS, PAD, FC y PE) en mujeres sin y con historia previa de consumo BD. A estos participantes se les administró refresco o el tratamiento alcohol (120 ml de bebida alcohólica equivalente a 38,4 g de alcohol), obteniendo una CAS con $\bar{x} = 0,53 \pm 0,12$ g/L. Se trata de un diseño transversal con las siguientes variables:

- Variables independientes:

En el ANOVA de medidas repetidas realizado para cortisol se diferenciaron las variables independientes entre **Historia**, con dos niveles -sin historia de consumo y con historia de consumo-, y **Tratamiento**, con dos niveles -refresco y alcohol-; y la variable independiente intra **Registro**, con dos niveles -COR20' y COR50'-.

En el ANOVA de una vía realizado para cada una de las restantes variables de la respuesta de estrés -COR0', PAS, PAD, FC y PE-, se diferenciaron las variables independientes entre **Historia**, con dos niveles -sin historia de consumo y con historia de consumo-, y **Tratamiento**, con dos niveles -refresco y alcohol-. En el caso de la variable COR0', se diferenció únicamente la variable independiente entre **Historia**, con dos niveles -sin historia de consumo y con historia de consumo.

- Variables dependientes: las variables de la respuesta de estrés (**Cortisol, PAS, PAD, FC y PE**).

Los grupos experimentales fueron los siguientes (Figura 8.1):

- Sin-R: Mujeres sin historia de consumo que toman un refresco.
- Sin-AR: Mujeres sin historia de consumo y que beben de manera muy ocasional que reciben una dosis de alcohol riesgo (38,4 g) diluida en un refresco.
- Con-R: Mujeres con historia de consumo BD que toman un refresco.

- Con-AR: Mujeres con historia de consumo BD que reciben una dosis de alcohol riesgo (38,4 g) diluida en un refresco.

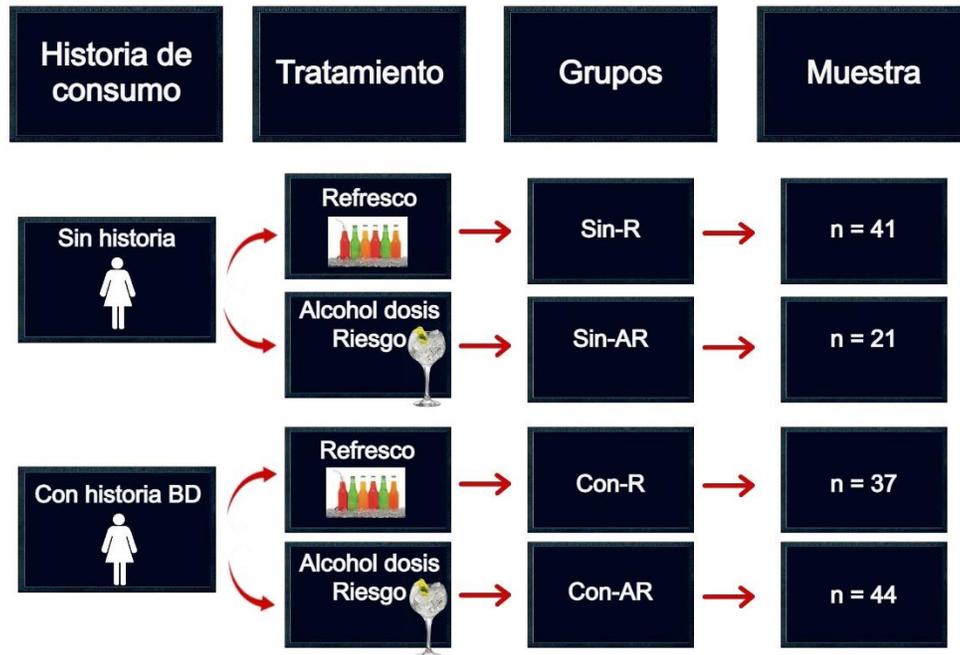


Figura 8.1. Diseño experimental del Experimento 2.

8.2. Resultados

En la Tabla 4 (ver Anexo) se muestra un resumen de los estadísticos descriptivos y resultados del Experimento 2 para las variables de la respuesta de estrés. A continuación, se explica de manera detallada los resultados obtenidos en cada variable representando gráficamente los resultados significativos.

Variables de la respuesta de estrés

Cortisol (COR0', COR20' y COR50')

COR0': Al igual que en el Experimento 1, la variable Tratamiento no se incluyó en este análisis porque la administración de alcohol o refresco se realiza después del primer registro de cortisol. El ANOVA para COR0' mostró que la variable Historia no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,79)} = 0,122, p = 0,727$).

COR20' y **COR50'**: La variable entre Historia del ANOVA no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,77)} = 0,629$, $p = 0,430$), mientras que la variable Tratamiento lo fue ($F_{(1,77)} = 6,222$, $p = 0,015$), mostrando un cortisol más elevado en los grupos que bebieron alcohol (Figura 8.2). La interacción Historia X Tratamiento no fue significativa ($F_{(1,77)} = 0,739$, $p = 0,393$).

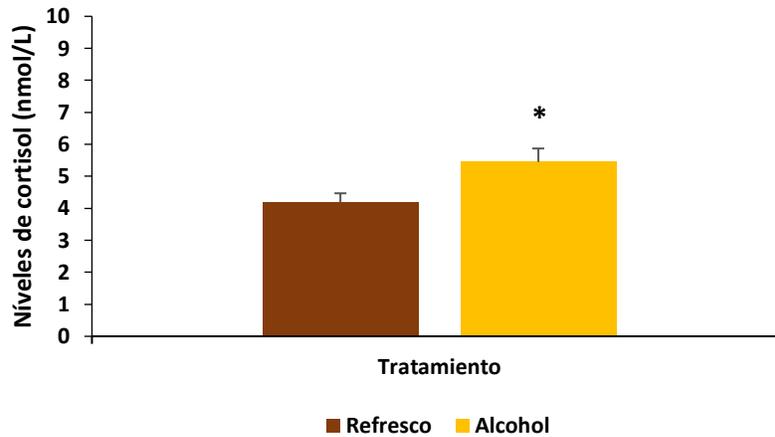


Figura 8.2. Media (+ETM) de concentraciones en saliva de cortisol en mujeres que reciben Refresco o Alcohol en dosis riesgo. * $p = 0,015$ vs Refresco.

Al igual que en el Experimento 1, el ANOVA de medidas repetidas realizado en mujeres reveló que la variable intra Registro fue significativa ($F_{(1,77)} = 16,842$, $p = 0,001$), mostrando en mujeres adolescentes una disminución de COR50' respecto a COR20' (Figura 8.3). Las interacciones Historia X Registro, Tratamiento X Registro, e Historia X Tratamiento X Registro no fueron estadísticamente significativas ($F_{(1,77)} = 0,790$, $p = 0,377$; $F_{(1,77)} = 0,472$, $p = 0,494$; $F_{(1,77)} = 0,014$, $p = 0,907$; respectivamente).

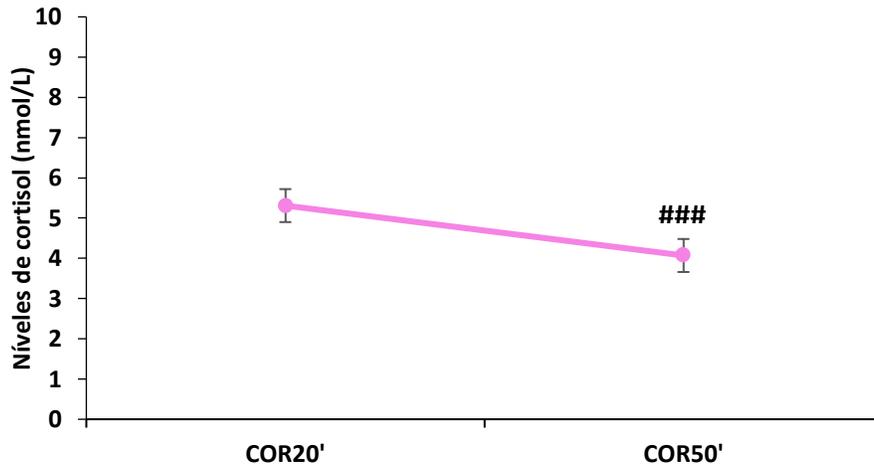


Figura 8.3. Media (\pm ETM) de concentraciones en saliva de cortisol a los 20 minutos (COR20') y 50 minutos (COR50') de la sesión experimental en mujeres. ### $p = 0,001$ vs COR20'.

Presión Arterial (PAS y PAD)

PAS: El ANOVA de una vía realizado mostró que las variables Historia ($F_{(1,139)} = 1,379$, $p = 0,242$) y Tratamiento ($F_{(1,139)} = 0,993$, $p = 0,321$) no fueron significativas y tampoco su interacción ($F_{(1,139)} = 1,491$, $p = 0,224$).

PAD: El ANOVA de una vía realizado no fue significativo para la variable Historia ($F_{(1,139)} = 0,165$, $p = 0,685$) ni para la variable Tratamiento ($F_{(1,139)} = 0,253$, $p = 0,616$) o su interacción ($F_{(1,139)} = 0,729$, $p = 0,395$).

Frecuencia cardiaca (FC)

El análisis realizado (ANOVA de una vía) mostró que la variable Historia fue estadísticamente significativa ($F_{(1,134)} = 5,625$, $p = 0,019$), mostrando las mujeres con historia BD una frecuencia cardiaca más alta que las mujeres sin historia (Figura 8.4). La variable Tratamiento también fue estadísticamente significativa ($F_{(1,134)} = 5,588$, $p = 0,002$), mostrando las mujeres que reciben alcohol una mayor FC (Figura 8.5). La interacción entre variables no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,134)} = 0,016$, $p = 0,898$).

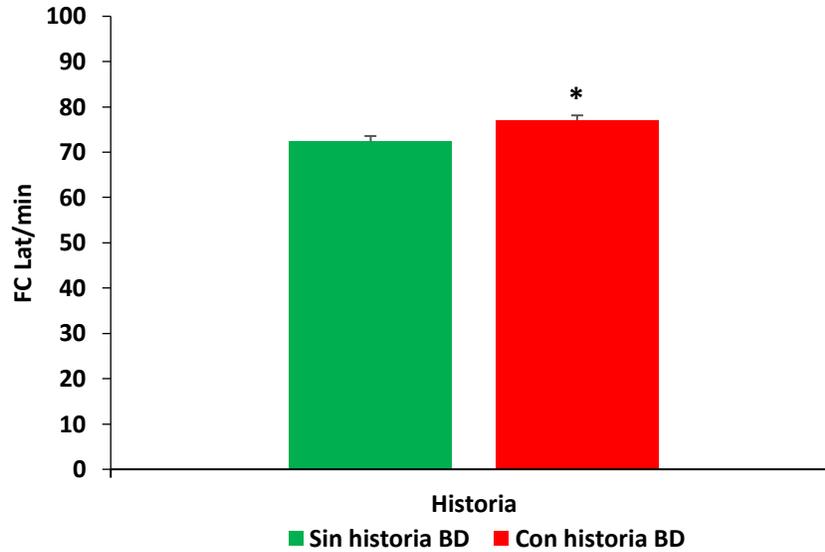


Figura 8.4. Media (+ETM) de los valores obtenidos en las mediciones de FC en mujeres Sin historia BD y Con historia BD. * $p = 0,019$ vs Sin historia BD.

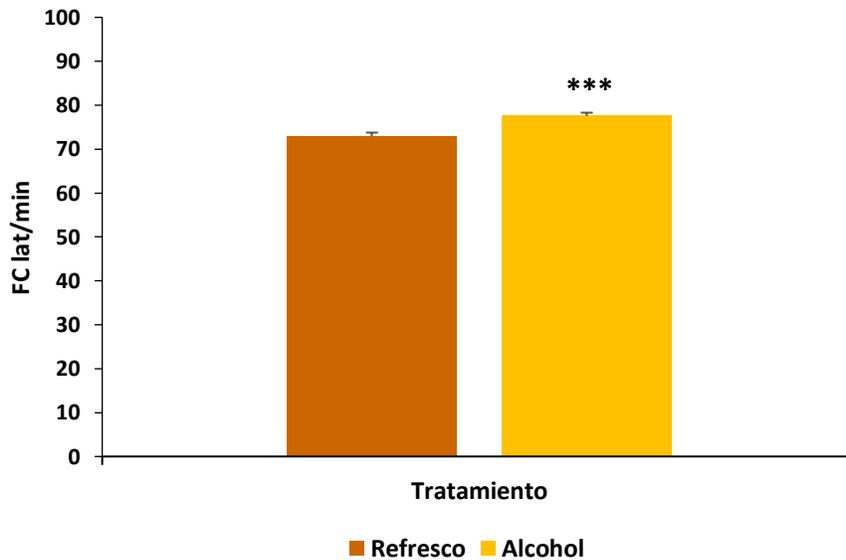


Figura 8.5. Media (+ETM) de la FC en mujeres que recibieron Refresco o Alcohol. *** $p = 0,002$ vs Refresco.

Percepción de estrés (PE)

El ANOVA reveló que ninguna de las variables Historia ($F_{(1,133)} = 0,508$, $p = 0,477$), Tratamiento ($F_{(1,133)} = 3,057$, $p = 0,083$) o su interacción ($F_{(1,87)} = 0,140$, $p = 0,709$) fueron estadísticamente significativas en la PE.

Correlaciones

Se realizaron correlaciones entre las diferentes medidas registradas a los 20 min de la ingestión de refresco o alcohol (COR20', PAS, PAD, FC y PE) y se observaron correlaciones bivariadas de Pearson positivas entre las variables PAS y PAD ($r = 0,617$, $p = 0,001$); PAD y FC ($r = 0,222$, $p = 0,046$) (Figuras 8.6 y 8.7 respectivamente).

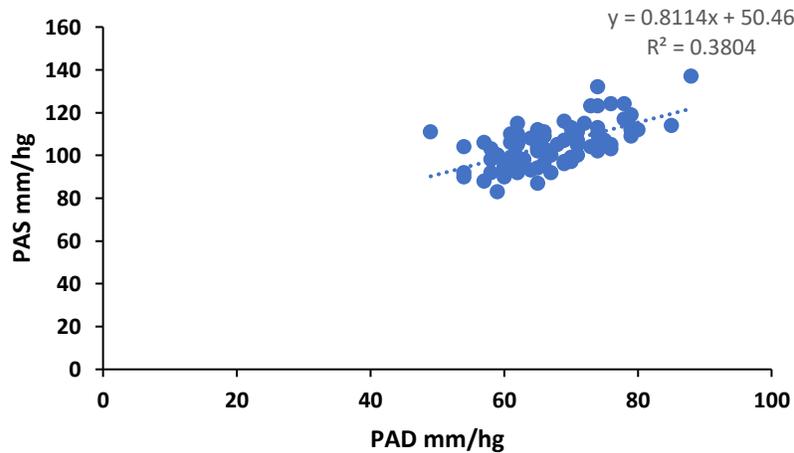


Figura 8.6. Relación lineal positiva en mujeres entre las variables PAS y PAD; es decir, a medida que aumenta el valor de la variable PAD aumenta también el valor de la variable PAS.

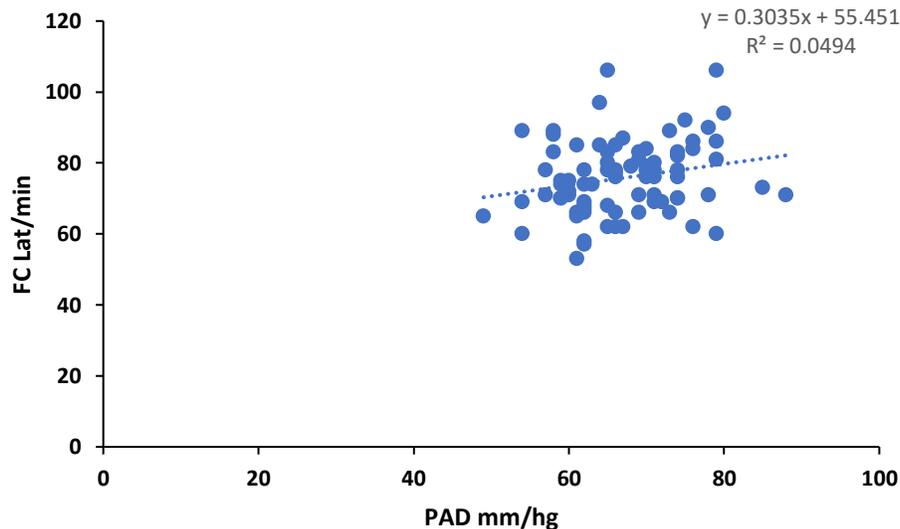


Figura 8.7. Relación lineal positiva en mujeres entre las variables PAD y FC; es decir, a medida que aumenta el valor de la variable PAD aumenta también el valor de la variable FC.

8.3. Discusión

En el Experimento 2, realizado en mujeres adolescentes, se contrastaron las Hipótesis 1, 2, 3 y 5 (ver Apartado 5). Dichas hipótesis fueron confirmadas en algunas de las variables registradas. La Hipótesis 1 (historia de consumo BD) se confirmó en la variable FC. La Hipótesis 2 (consumo de alcohol agudo) se confirmó en las variables Cortisol y FC. Las Hipótesis 3 (sinergia) y 5 (tolerancia) no se pudieron confirmar para ninguna de las variables registradas.

CORTISOL: En mujeres adolescentes, ninguno de los registros de cortisol realizados se ha visto afectado por el mantenimiento de la historia de consumo BD. A diferencia de lo observado en los varones en el Experimento 1, el registro de cortisol en las mujeres mostró una modulación de la respuesta normal de estrés ante el consumo agudo de alcohol, revelando un incremento en los niveles de cortisol en estas participantes, de forma similar a lo observado en otras investigaciones (Lu y Richardson, 2014; Price y cols., 2019; Rachdaoui y Sarkar, 2017) estos resultados se relacionan con un sistema de respuesta de estrés normal. Por otro lado, el descenso del cortisol al minuto 50 *vs* minuto 20, de forma similar a los varones en el experimento 1, podría interpretarse a una respuesta fisiológica normal debido a que los sujetos se encuentren menos estresados al final de la prueba, ya que este resultado se está presentando en el conjunto total de la muestra.

PA: El consumo BD está asociado con aumentos transitorios de la PA que oscilan de 4 a 7 mm/Hg para la PAS y 4 a 6 mm/Hg para la PAD (Hayibor y cols., 2019; Kodavali y Townsend, 2006; Piano y cols., 2018) y según el estudio de Tasnim y cols. (2020), las dosis altas de alcohol tienen un efecto bifásico en la PA: disminuye la PA hasta 12 horas después del consumo y aumenta la PA a partir de las 13 horas después del consumo. Sin embargo, los hallazgos de ese estudio fueron principalmente para los hombres sanos, y solo se incluyó un pequeño número de mujeres en los ensayos. En nuestra investigación no se ha podido confirmar, en mujeres adolescentes, que debido al mantenimiento de una historia de consumo BD y/o por el tratamiento agudo de alcohol se produzca una modulación en la PAS o en la PAD, a diferencia de lo observado en varones en el experimento 1.

FC: En este experimento realizado en mujeres adolescentes encontramos que presentar una historia de consumo de alcohol tipo BD o el consumo agudo de alcohol en dosis de riesgo

incrementa la FC en las participantes del estudio. Estos resultados difieren de otros obtenidos en investigaciones previas en las que no se observaron diferencias entre sujetos sin historia y con historia BD (Goslowski y cols., 2013; Montañés, 2016). En el estudio de Vinader-Caerols y cols. (2014) en el que los participantes del estudio eran bebedores sociales (Sin historia BD) no se observaron diferencias. El incremento de la FC observado en las mujeres que bebieron alcohol se relaciona con la respuesta de estrés normal que se obtiene al consumir alcohol de forma aguda con la actividad cardiaca, y están en la misma línea que los resultados obtenidos en otros estudios (Lu y Richardson, 2014; Price y cols., 2019; Rachdaoui y Sarkar, 2017).

PE: La PE siguió la misma línea de resultados que otros estudios (Fruehwirth y cols., 2021; García y cols., 2020) ya que no fue afectada por el mantenimiento de la historia de consumo BD y/o por el tratamiento agudo de alcohol en dosis de riesgo, por lo cual en mujeres no se confirmó ninguna de nuestras hipótesis en esta variable, a diferencia de otros estudios donde se ha asociado con el riesgo de abuso de alcohol en adolescentes y adultos jóvenes (Barton y cols., 2018; Bidwal y cols., 2015; Metzger y cols., 2018; Tavoracci y cols., 2013).

Correlaciones: A diferencia del Experimento 1, en este no hubo correlación entre COR20' y PAS, sin embargo, si se presentaron correlaciones entre las variables cardiovasculares (PAS y PAD; PAD y FC) confirmando una activación de este sistema ocasionado por el consumo agudo de alcohol.

CAPÍTULO 9



EXPERIMENTO 3. Efectos de una dosis de riesgo (IA: $0,38 \pm 0,01$ g/L) sobre la respuesta de estrés en varones vs mujeres adolescentes sin y con historia de consumo BD

9. EXPERIMENTO 3. Efectos de una dosis de riesgo (IA: $0,38 \pm 0,01$ g/L) sobre la respuesta de estrés en varones vs mujeres adolescentes sin y con historia de consumo BD

9.1. Diseño Experimental

En este experimento se estudiaron los efectos del alcohol sobre la respuesta de estrés (Cortisol, PAS, PAD, FC y PE) en varones y mujeres sin y con historia previa de consumo BD, y con similar CAS. Para ello se realizó una selección contrabalanceada de varones y mujeres de los Experimento 1 y 2 que presentaban una CAS similar ($\bar{x} = 0,38 \pm 0,01$) sin diferencias estadísticamente significativas tras la administración de una dosis alcohol riesgo (120 ml de bebida alcohólica equivalente a 38,4 g de alcohol). El objetivo de este experimento fue evaluar de manera adicional a las variables Historia de consumo y Tratamiento, la variable Género. Se trata de un diseño transversal con las siguientes variables:

- Variables independientes:

En el ANOVA de medidas repetidas realizado para cortisol se diferenciaron las variables independientes entre **Historia**, con dos niveles -sin historia de consumo y con historia de consumo-, **Tratamiento**, con dos niveles -refresco y alcohol-, y **Género**, con dos niveles -varones y mujeres-; y la variable independiente intra **Registro**, con dos niveles -COR20' y COR50'-.

En el ANOVA de una vía realizado para cada una de las restantes variables de la respuesta de estrés -COR0', PAS, PAD, FC y PE- se diferenciaron las variables independientes entre **Historia**, con dos niveles -sin historia de consumo y con historia de consumo-, **Tratamiento**, con dos niveles -refresco y alcohol-, y **Género**, con dos niveles -varones y mujeres-. En el caso de la variable COR0', al igual que en los Experimentos 1 y 2, se analizaron las variables independientes entre **Historia** y **Género**.

- Variables dependientes: las variables de la respuesta de estrés (**Cortisol, PAS, PAD, FC y PE**).

Los grupos experimentales fueron los siguientes (Figura 9.1):

- Sin-R-Varones: Varones sin historia de consumo que toman un refresco.

- Sin-R-M: Mujeres sin historia de consumo que toman un refresco.
- Sin-AR-V: Varones sin historia de consumo y que beben de manera muy ocasional que reciben una dosis de alcohol riesgo (38,4 g) diluida en un refresco.
- Sin-AR-M: Mujeres sin historia de consumo y que beben de manera muy ocasional que reciben una dosis de alcohol riesgo (38,4 g) diluida en un refresco.
- Con-R-V: Varones con historia de consumo BD que toman un refresco.
- Con-R-M: Mujeres con historia de consumo BD que toman un refresco.
- Con-AR-V: Varones con historia de consumo BD que reciben una dosis de alcohol riesgo (38,4 g) diluida en un refresco.
- Con-AR-M: Mujeres con historia de consumo BD que reciben una dosis de alcohol riesgo (38,4 g) diluida en un refresco.

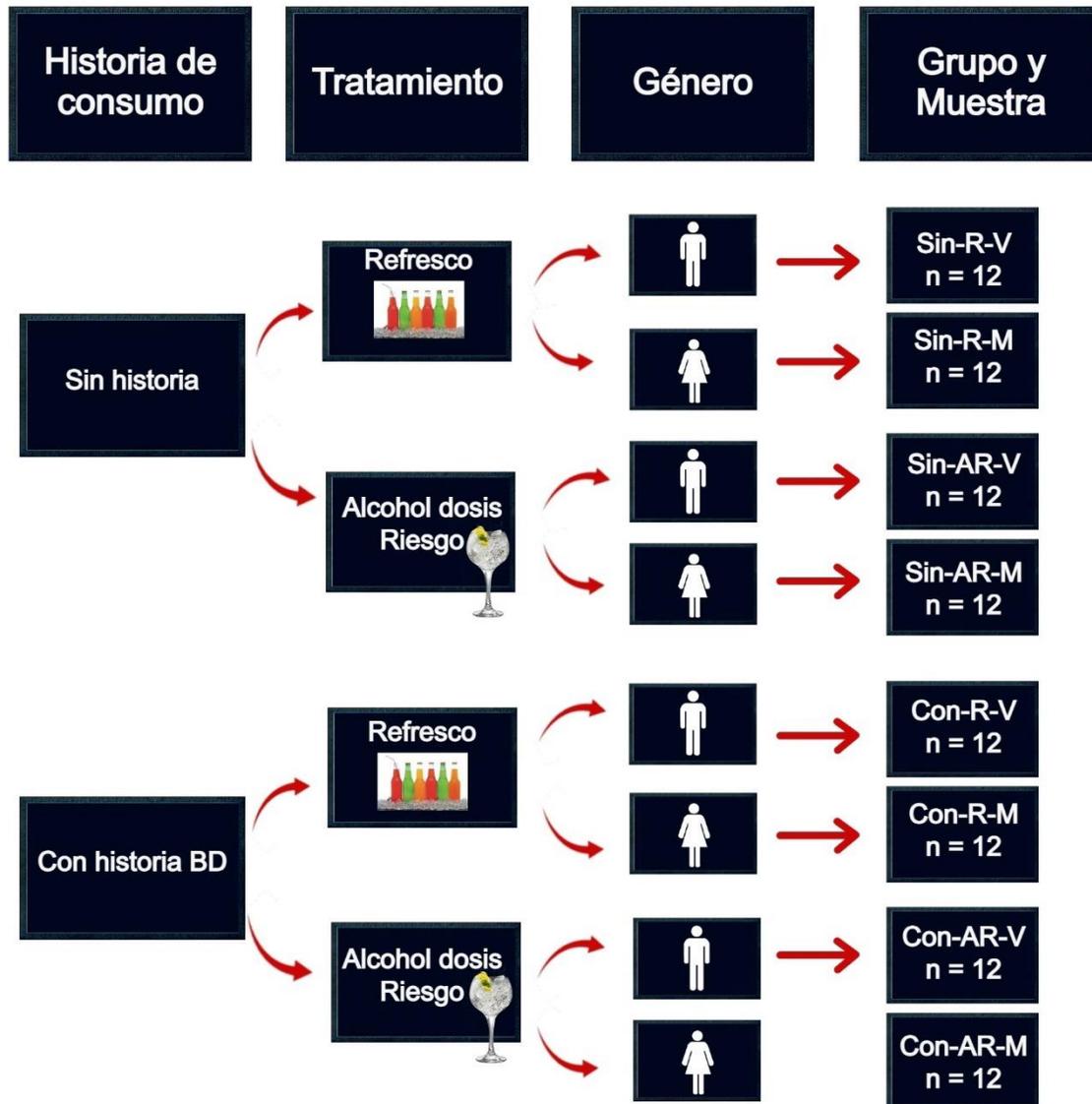


Figura 9.1. Diseño experimental del Experimento 3.

9.2. Resultados

En la Tabla 5 (ver Anexo) se muestra un resumen de los estadísticos descriptivos y resultados del Experimento 3 para las variables de la respuesta de estrés. A continuación, se explica de manera detallada los resultados obtenidos en cada variable y se representan gráficamente los resultados significativos.

VARIABLES DE LA RESPUESTA DE ESTRÉS

Cortisol (COR0', COR20' y COR50')

COR0': Al igual que en los Experimentos 1 y 2, la variable Tratamiento no se incluyó en el análisis COR0' porque el Tratamiento (refresco o alcohol) se administró después del primer registro de cortisol. Ni la variable Historia ($F_{(1,92)} = 1,647, p = 0,203$) ni la variable Género ($F_{(1,92)} = 0,057, p = 0,811$) fueron estadísticamente significativas. De manera similar, la interacción Historia X Género no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,92)} = 0,004, p = 0,948$).

COR20' y COR50': El ANOVA mostró que las variables entre Historia y Tratamiento no fueron estadísticamente significativas ($F_{(1,88)} = 2,584, p = 0,112; F_{(1,88)} = 0,460, p = 0,500$), mientras que la variable Género sí lo fue ($F_{(1,88)} = 4,538, p = 0,036$), mostrando los varones un cortisol más elevado que las mujeres (Figura 9.2).

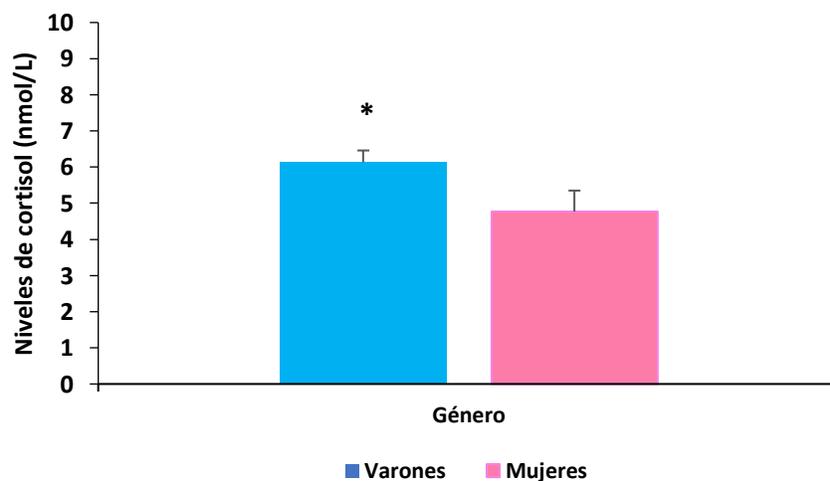


Figura 9.2. Media (+ETM) de concentraciones en saliva de Cortisol en Varones y Mujeres. * $p = 0,036$ vs Mujeres.

La interacción Historia X Tratamiento fue significativa ($F_{(1,88)} = 4,492, p = 0,037$), mostrando los sujetos con historia de consumo BD que recibieron un refresco mayores niveles de cortisol que los sujetos sin historia que recibieron refresco (Con-R vs Sin-R [$t_{(23)} = -2,859, p = 0,009$]) (Figura 9.3). El resto de las interacciones no fueron significativas (Historia X Género: $F_{(1,88)} = 0,116, p = 0,735$; Tratamiento X Género: $F_{(1,88)} = 3,578, p = 0,062$; e Historia X Tratamiento X Género: $F_{(1,88)} = 1,370, p = 0,245$).

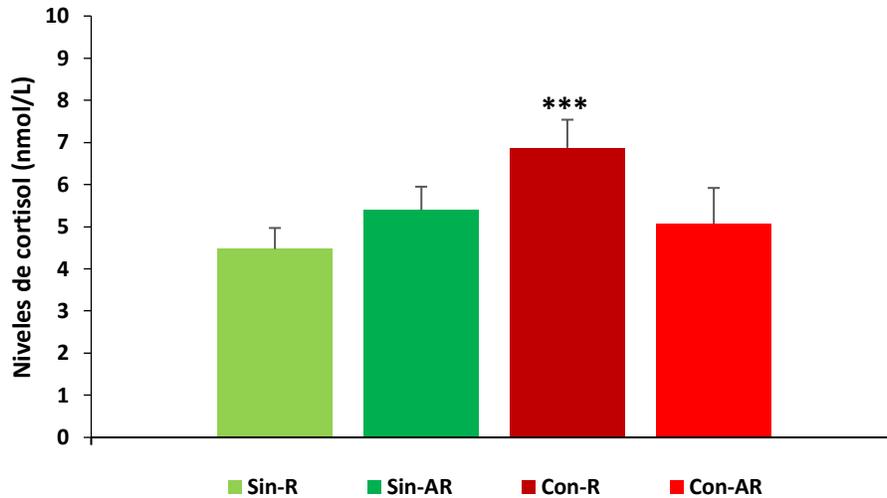


Figura 9.3. Media (\pm ETM) de concentraciones en saliva de Cortisol. Sin-R: Sin historia que reciben Refresco; Sin-AR: Sin historia que reciben Alcohol Riesgo; Con-R: Con historia BD que reciben Refresco; Con-AR: Con historia BD que reciben Alcohol Riesgo. *** $p = 0,009$ vs Sin-R.

De la misma manera que en los Experimentos 1 y 2, el ANOVA de medidas repetidas reveló que la variable intra Registro fue significativa ($F_{(1,88)} = 20,764$, $p = 0,001$), mostrando una disminución de COR50' respecto a COR20' (Figura 9.4).

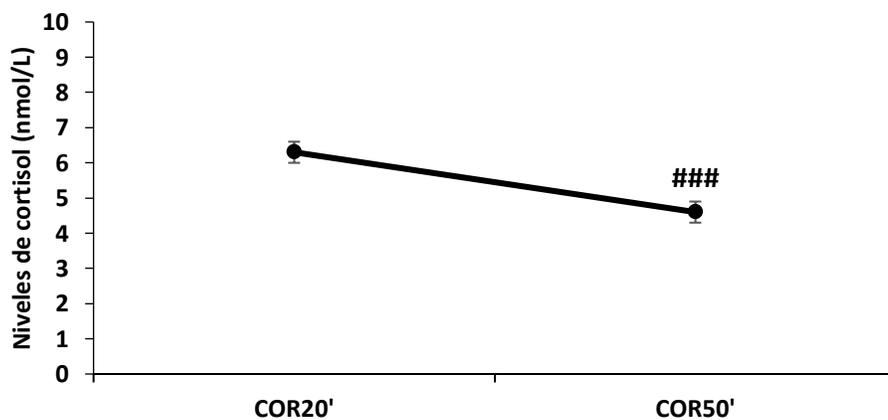


Figura 9.4. Media (\pm ETM) de concentraciones en saliva de cortisol a los 20 minutos (COR20') y 50 minutos (COR50') de la sesión experimental (varones y mujeres juntos). ### $p = 0,001$ vs COR20'.

Ninguna de las interacciones posibles entre Historia, Tratamiento, Género y Registro fueron estadísticamente significativas (Historia X Registro: $F_{(1,88)} = 0,033$, $p = 0,856$; Tratamiento X Registro: $F_{(1,88)} = 3,525$, $p = 0,064$; Género X Registro: $F_{(1,88)} = 3,529$, $p = 0,074$; Historia X Tratamiento X Registro: $F_{(1,88)} = 0,079$, $p = 0,780$; Historia X Género X Registro: $F_{(1,88)} = 2,121$, $p = 0,149$; Tratamiento X Género X Registro: $F_{(1,88)} = 0,272$, $p = 0,603$; Historia X Tratamiento X Género X Registro: $F_{(1,88)} = 0,001$, $p = 0,981$).

Presión Arterial (PAS y PAD)

PAS: No se observaron resultados significativos en el ANOVA de una vía para las variables Historia ($F_{(1,88)} = 0,006$, $p = 0,939$) o Tratamiento ($F_{(1,88)} = 0,418$, $p = 0,520$), pero la variable Género fue estadísticamente significativa ($F_{(1,88)} = 56,639$, $p = 0,001$), mostrando los varones una PAS más alta que las mujeres (Figura 9.5).

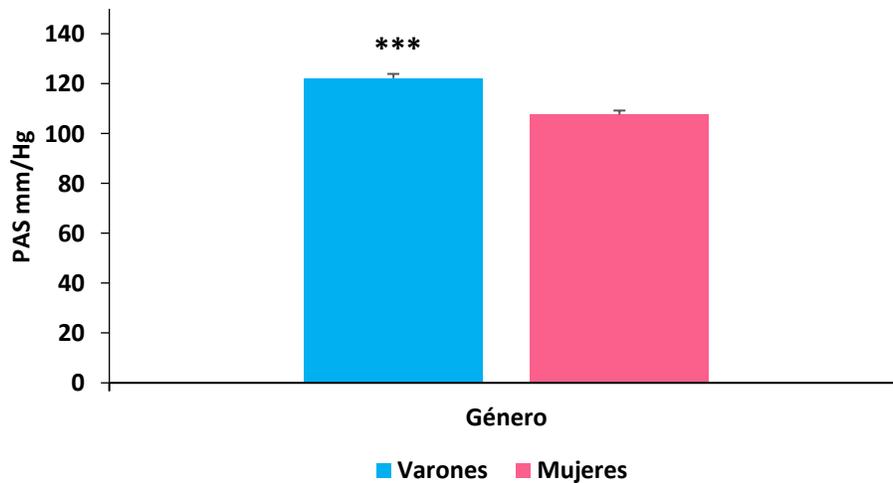


Figura 9.5. Media (+ETM) de la PAS en Varones y Mujeres. *** $p = 0,001$ vs Mujeres.

La interacción Historia X Género fue significativa ($F_{(1,88)} = 3,675$, $p = 0,005$), mostrando los varones sin historia de consumo BD [$t_{(23)} = 3,954$, $p = 0,001$], [$t_{(23)} = 5,196$, $p = 0,000$] y con historia de consumo BD [$t_{(23)} = -5,325$, $p = 0,000$], [$t_{(23)} = 6,337$, $p = 0,000$] una PAS más alta que ambos grupos femeninos (Figura 9.6). La interacción Historia X Tratamiento ($F_{(1,88)} = 1,273$, $p = 0,262$), Tratamiento X Género ($F_{(1,88)} = 0,640$, $p = 0,426$) y la Historia X Tratamiento X Género no fueron estadísticamente significativas ($F_{(1,88)} = 2,123$, $p = 0,149$).

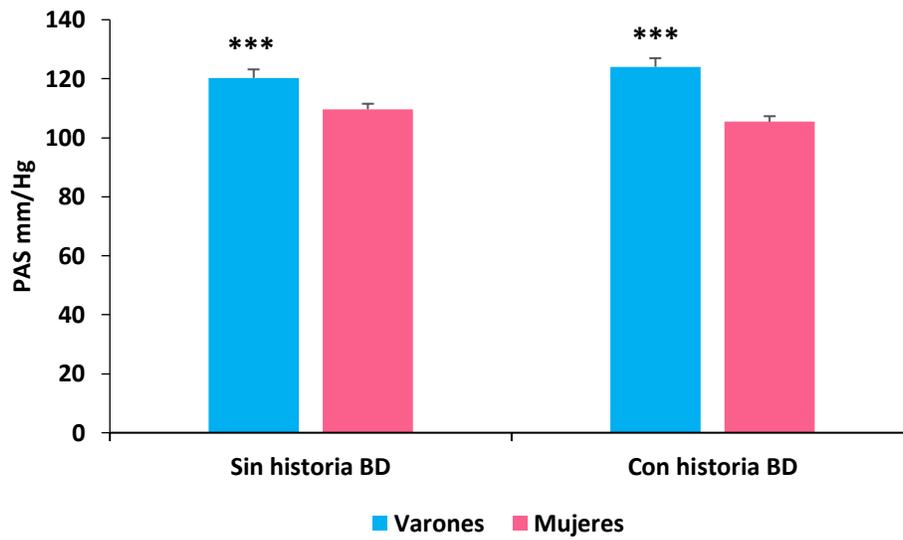


Figura 9.6. Media (+ETM) de los valores obtenidos en las mediciones de PAS en sujetos Sin historia BD y sujetos Con historia BD, Varones y Mujeres. *** $p = 0,005$ vs Mujeres.

PAD: No se obtuvieron resultados significativos para los factores principales Historia ($F_{(1,88)} = 0,007$, $p = 0,935$), Tratamiento ($F_{(1,88)} = 0,106$, $p = 0,746$) o Género ($F_{(1,88)} = 0,802$, $p = 0,373$). Las interacciones Historia X Tratamiento ($F_{(1,88)} = 3,816$, $p = 0,054$), Historia X Género ($F_{(1,88)} = 3,305$, $p = 0,072$), Tratamiento X Género ($F_{(1,88)} = 0,851$, $p = 0,359$), e Historia X Tratamiento X Género ($F_{(1,88)} = 0,027$, $p = 0,871$) tampoco fueron estadísticamente significativas.

Frecuencia cardiaca (FC)

En FC no fue estadísticamente significativa la variable Historia ($F_{(1,88)} = 1,915$, $p = 0,170$) ni la variable Género ($F_{(1,88)} = 2,590$, $p = 0,111$), pero sí la variable Tratamiento ($F_{(1,88)} = 9,902$, $p = 0,002$), observándose una FC más alta entre los sujetos que recibieron alcohol durante el experimento (Figura 9.7).

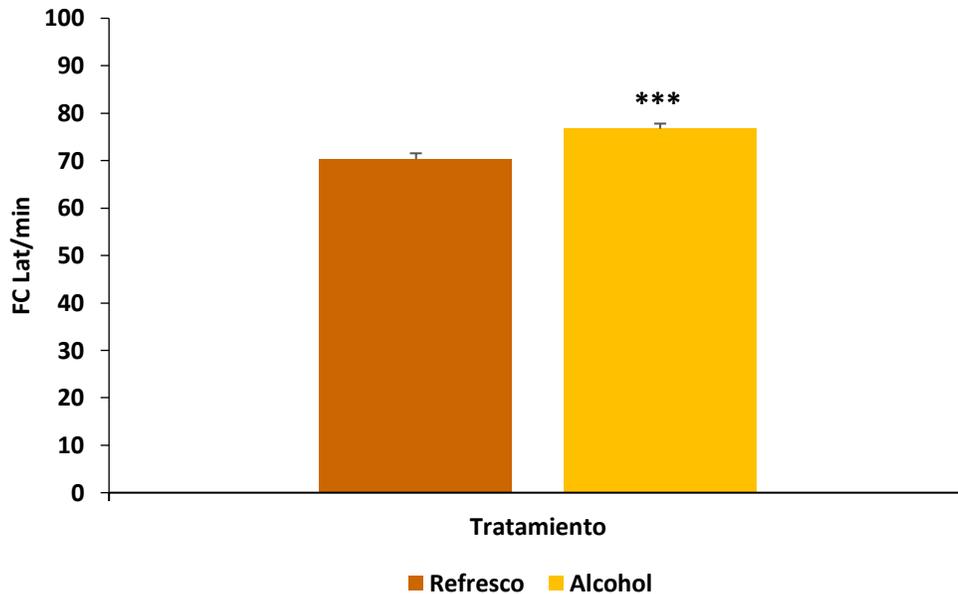


Figura 9.7. Media (+ETM) de la FC en los participantes que recibieron Refresco o Alcohol. *** $p = 0,002$ vs Refresco.

La interacción Historia X Género fue estadísticamente significativa ($F_{(1,88)} = 4,245$, $p = 0,042$), con una FC más alta en las mujeres con historia de consumo BD vs hombres sin historia de consumo [$t_{(23)} = -2,499$, $p = 0,020$], hombres con historia de consumo [$t_{(23)} = -2,209$, $p = 0,037$] y mujeres sin historia de consumo [$t_{(23)} = -2,668$, $p = 0,014$] (Figura 9.8). La interacción Historia X Tratamiento no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,88)} = 3,442$, $p = 0,067$), al igual que el resto de interacciones (Tratamiento X Género: $F_{(1,88)} = 0,318$, $p = 0,574$; Historia X Tratamiento X Género: $F_{(1,88)} = 1,342$, $p = 0,250$).

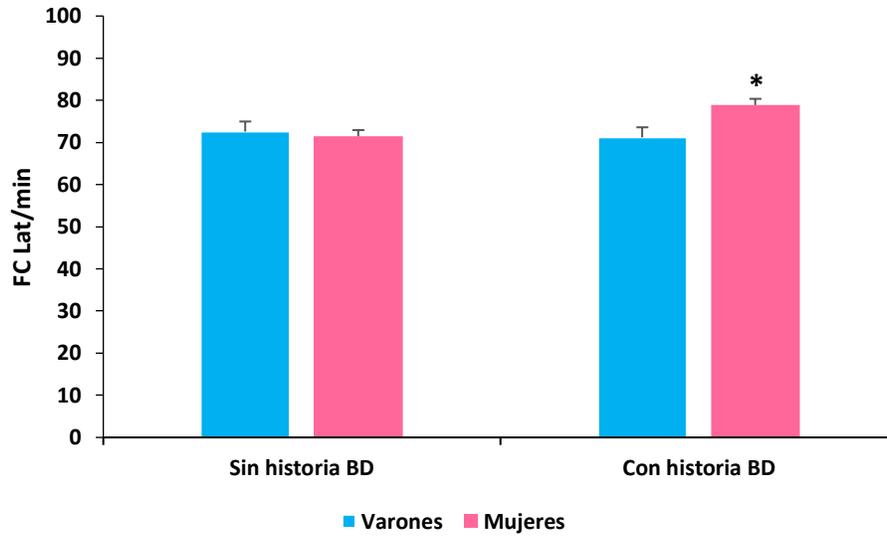


Figura 9.8. Media (+ETM) de la FC en Varones y Mujeres Sin y Con historia BD. * $p = 0,042$ vs resto de grupos.

Percepción de estrés (PE)

El ANOVA de una vía realizado para la PE, no mostró resultados significativos para Historia ($F_{(1,88)} = 0,488$, $p = 0,487$) o Tratamiento ($F_{(1,88)} = 0,800$, $p = 0,373$), pero sí para la variable Género ($F_{(1,88)} = 4,811$, $p = 0,031$), obteniendo las mujeres una puntuación de PE más alta que los varones (Figura 9.9).

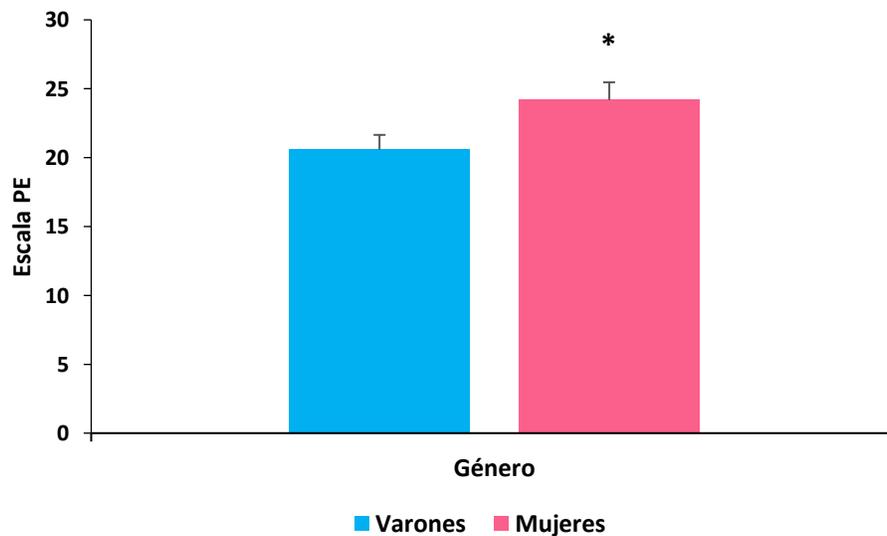


Figura 9.9. Media (+ETM) de PE en Varones y Mujeres. * $p = 0,031$ vs Varones.

Ninguna de las interacciones fueron estadísticamente significativas (Historia X Tratamiento: $F_{(1,88)} = 0,523$, $p = 0,472$; Historia X Género: $F_{(1,88)} = 0,025$, $p = 0,874$; Tratamiento X Género: $F_{(1,88)} = 0,109$, $p = 0,742$; Historia X Tratamiento X Género: $F_{(1,87)} = 1,243$, $p = 0,268$).

Correlaciones

Se realizaron correlaciones entre las diferentes medidas registradas a los 20 min de la ingestión de refresco o alcohol (COR20', PAS, PAD, FC y PE) y se observaron correlaciones bivariadas de Pearson positivas entre las variables COR20' y PAS ($r = 0,314$, $p = 0,002$), PAS y PAD ($r = 0,493$, $p = 0,000$), y PAD y FC ($r = 0,235$, $p = 0,021$) (Figuras 9.10, 9.11 y 9.12 respectivamente).

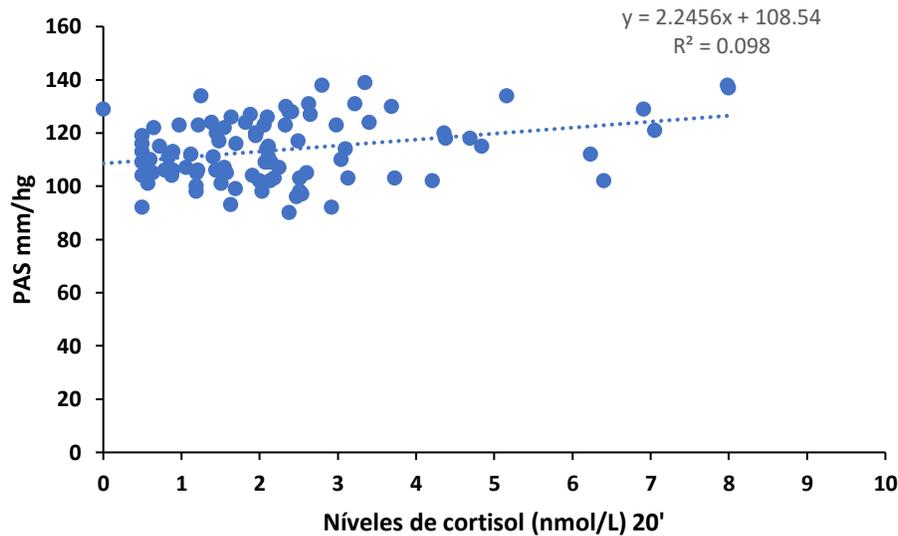


Figura 9.10. Relación lineal positiva entre las variables COR20' y PAS; es decir, a medida que aumenta el valor de la variable COR20' aumenta también el valor de la variable PAS.

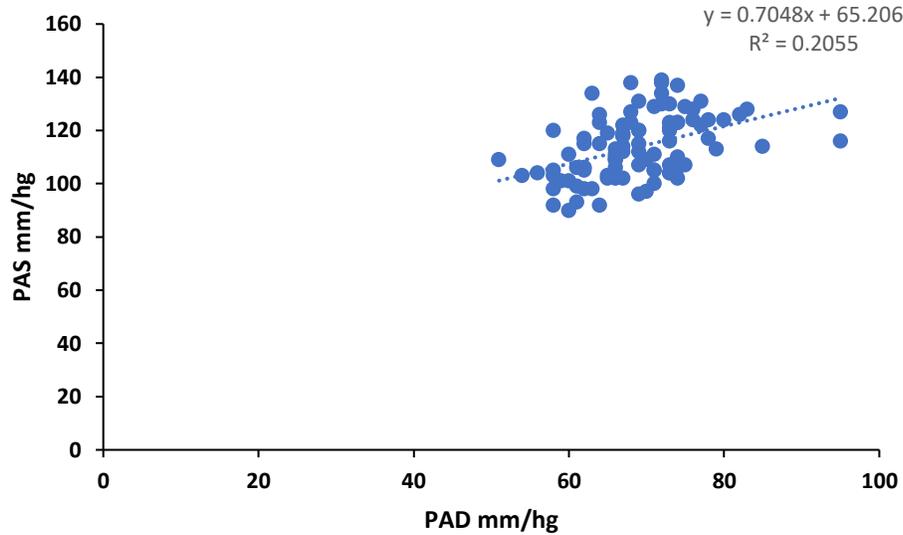


Figura 9.11. Relación lineal positiva entre las variables PAS y PAD; es decir, a medida que aumenta el valor de la variable PAD aumenta también el valor de la variable PAS.

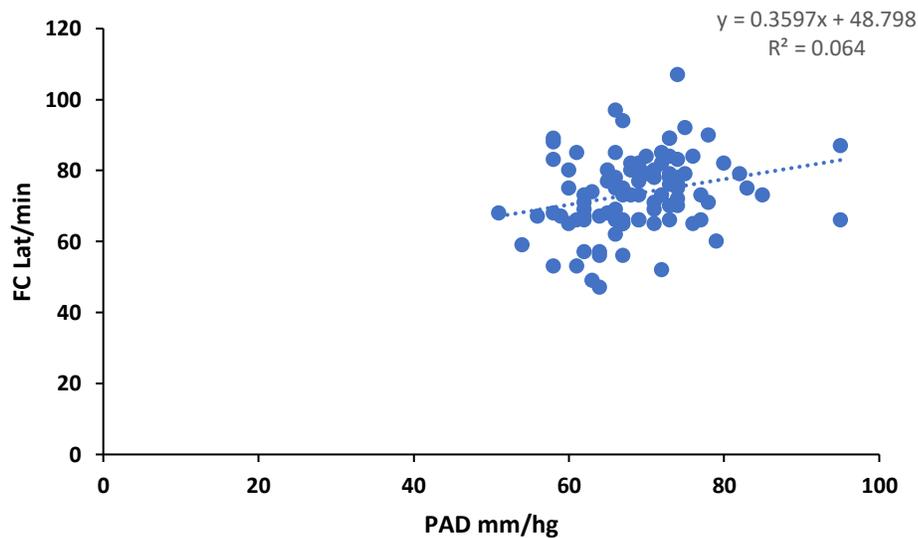


Figura 9.12. Relación lineal positiva entre las variables PAD y FC; es decir, a medida que aumenta el valor de la variable PAD aumenta también el valor de la variable FC.

9.3. Discusión

En el Experimento 3 se contrastaron las Hipótesis 1, 2, 3, 4 y 5 (ver Apartado 5). Dichas hipótesis fueron confirmadas en algunas de las variables registradas. La Hipótesis 1 (historia de consumo BD) se confirmó en la variable Cortisol con la interacción Historia x

Tratamiento. La Hipótesis 2 (consumo agudo de alcohol) se confirmó en la variable FC. La Hipótesis 4 (género: mayor vulnerabilidad de las mujeres) se confirmó en la variable FC donde la historia y/o tratamiento agudo afectó más a las mujeres vs varones, además se observaron diferencias de género en Cortisol, PAS y PE. Por último, las Hipótesis 3 (sinergia) y 5 (tolerancia) no se confirmaron en ninguna de las variables registradas.

CORTISOL: En el análisis de medidas repetidas la interacción Historia X Tratamiento mostró niveles de cortisol más altos en los participantes Con historia BD que consumen refresco vs Sin historia BD. Esto sugiere que los adolescentes con antecedentes de historia de consumo tipo BD (sin considerar ninguna ingesta aguda de alcohol) tienen niveles más altos de cortisol debido a la sobrerregulación del eje HPA, como se ha encontrado en otros estudios (Adam y cols., 2006; Badrick y cols., 2008; Boschloo, 2011; Thayer y cols., 2006; Wemm y cols., 2013). Por tanto, se confirma una relación entre la historia de consumo tipo BD y la alteración del eje HPA, al igual que se comentó en la discusión del Experimento 1 con varones.

En lo que respecta al género, se encontraron niveles más altos de cortisol en los varones. Este resultado es informado por la literatura (comentado en el marco teórico de esta tesis) e indica que la respuesta de cortisol salival es significativamente mayor en hombres adultos sanos en comparación con las mujeres (Clow y Smith, 2020; Kudielka y cols., 2009; Paris y cols., 2010; Singer y cols., 2021). Esta diferencia de género ha demostrado que la respuesta media típica en los varones varía de 2 a 4 veces más con respecto a la línea base, mientras que en las mujeres se observan generalmente cambios de 1 a 1,5 veces más con respecto a la línea base (Clow y Smith, 2020; Kudielka y cols., 2009). Esta diferencia de género se ha reportado consistentemente en otros estudios (Clow y Smith, 2020; Kajantie y Phillips, 2006; Singer y cols., 2021).

Por otra parte, se encontraron resultados similares respecto a las variaciones del cortisol a lo largo del tiempo en los Experimentos 1, 2 y 3: los participantes varones y mujeres mostraron una disminución del COR50' respecto al COR20' en todos los casos siendo pues un resultado consistente.

PA: En este experimento se observaron diferencias de género, que también han sido descritas en la literatura, siendo la PAS más alta en los varones que en las mujeres. Según

investigaciones anteriores, la PA de los varones jóvenes suele ser más alta que la de las mujeres jóvenes entre personas normotensas sanas (Charkoudian y cols., 2017; Hart y Charkoudian, 2014; Hongwei y cols., 2020; Joyner y cols., 2016). El incremento de los andrógenos durante la adolescencia estaría asociado a la regulación al alza de la presión sanguínea (Ewald y cols., 2016; Hongwei y cols., 2020; Le-Ha y cols., 2013; Tu y cols., 2009), específicamente hablando de la PAS, a la edad de 16 a 18 años los varones tienen una presión sistólica alrededor de 10 a 14 mm/Hg más que las mujeres. Mientras tanto los estrógenos en las mujeres juegan un papel compensatorio evitando la elevación de la PA debido a su efecto vasodilatador (Hongwei y cols., 2020). Además, se observó en la interacción Historia X Género, una PAS mayor entre nuestros participantes masculinos sin y con historia de consumo BD en comparación con los dos grupos de mujeres sin y con historia de consumo BD. Por lo tanto, la marcada diferencia entre la PAS de varones y mujeres en todos los resultados podría deberse a la diferencia normal en la PAS existente entre géneros en ese rango de edad (Ewald y cols., 2016; Hongwei y cols., 2020; Le-Ha y cols., 2013; Tu y cols., 2009); sin tener en cuenta la historia o el tratamiento, que en ciertos casos podrían contribuir a que esa diferencia se incremente más.

En lo que concierne a la PAD, los resultados de este tercer experimento van en la línea de los observados en los Experimentos 1 y 2. Al igual que en otras investigaciones (Brummet y cols., 2011; Wellman y cols., 2016), la PAD no se ha visto afectada.

FC: Nuestros resultados confirmaron la Hipótesis 2, al igual que en los Experimentos 1 y 2 en los que se observó un aumento de la FC por el consumo agudo de alcohol. Este resultado está en la línea de resultados que ya hemos comentado, donde la ingesta aguda de alcohol tiene una influencia directa en el eje HPA incrementando la actividad simpática del corazón y elevando los niveles de glucocorticoides (Lu y Richardson, 2014; Price y cols., 2019; Rachdaoui y Sarkar, 2017) lo que aumenta la contractilidad, dando lugar ambos fenómenos a un aumento de la FC (Bau y cols., 2011; Brunner y cols., 2017; Deng y cols., 2022; Kirkpatrick y de Wit., 2013; Tasnim y cols., 2020; Voskoboinik y cols., 2021). Finalmente, nuestras participantes femeninas con historia BD mostraron una FC más alta que el resto de participantes (mujeres sin historia y varones sin y con historia BD), lo que podría sugerir que las mujeres presentan de manera más temprana una sobrerregulación en el eje HPA, que en este caso se manifiesta con un incremento en la actividad cardiaca, de manera

similar este fenómeno se ve representado en el Experimento 2, ya que las mujeres con historia de consumo BD también tenían una FC incrementada, sin embargo en ese experimento no se evaluó la variable género.

PE: En este experimento se observó una mayor PE en las mujeres vs varones. Los niveles de PE generalmente son más altos en las mujeres que en los varones, tal como se ha informado en otros estudios (Anbumalar y cols., 2017; Michou y cols., 2021). En dichos estudios también las mujeres reportaron mayores sentimientos de ansiedad, miedo, llanto, depresión y culpa a los factores estresantes que los varones, mientras que los varones reportaron un mayor uso de la ira y consumo de tabaco.

Correlaciones: En este experimento, al igual que en el Experimento 1 con varones, se observó una correlación entre COR20' y PAS (aumento de la PAS a medida que se incrementa el COR20'). Este resultado consolida la teoría del comienzo de una desregulación en el eje HPA con una hiperreactividad de este, incrementando el cortisol y por ende la modulación al alza de la PAS, dando consistencia a los resultados en este aspecto, ya que en el presente Experimento se evaluaron a varones y mujeres juntos. Además, se presentaron correlaciones dentro de la actividad cardiaca, como en los Experimento 1 y 2 (PAS y PAD, PAD y FC), que confirman la activación del sistema cardiovascular.

CAPÍTULO 10



EXPERIMENTO 4. Efectos de una dosis BD (IA: $0,76 \pm 0,20$ g/L) sobre la respuesta de estrés en varones vs mujeres adolescentes con historia de consumo BD

10. EXPERIMENTO 4. Efectos de una dosis BD (IA: $0,76 \pm 0,20$ g/L) sobre la respuesta de estrés en varones vs mujeres adolescentes con historia de consumo BD

10.1. Diseño Experimental

En este experimento se estudiaron los efectos de un episodio agudo BD sobre la respuesta de estrés en varones y mujeres con historia previa de consumo BD. Para ello se administró una dosis BD de alcohol diluido en refresco en función del peso corporal (0,9 g de alcohol/kg en varones y 0,8 g de alcohol/kg en mujeres) a varones y mujeres con historia de consumo BD. En este experimento los IAs fueron similares entre ambos géneros de modo que se pudieron comparar, a diferencia de los Experimentos 1 y 2. Por motivos éticos en este experimento no se administró alcohol en dosis BD a aquellos sujetos sin historia de consumo de alcohol. Se trata de un diseño transversal con las siguientes variables:

- Variables independientes:

En el ANOVA de medidas repetidas realizado para cortisol se diferenciaron las variables independientes entre **Condición experimental**, con tres niveles -Sin-R (sin historia de consumo BD que ingieren un refresco), Con-R (con historia de consumo BD que ingieren un refresco) y Con-ABD (con historia de consumo BD que ingieren una dosis de alcohol BD)- y **Género**, con dos niveles -varones y mujeres-; y la variable independiente intra **Registro**, con dos niveles -COR20' y COR50'-.

En el ANOVA de una vía realizado para cada una de las restantes variables de la respuesta de estrés -COR0', PAS, PAD, FC y PE- se diferenciaron las variables independientes entre **Condición experimental**, con tres niveles -Sin-R (sin historia de consumo BD que ingieren un refresco), Con-R (con historia de consumo BD que ingieren un refresco) y Con-ABD (con historia de consumo BD que ingieren una dosis de alcohol BD) y **Género**, con dos niveles -varones y mujeres-. En el caso de la variable COR0', se analizaron las variables independientes entre **Condición experimental**, con dos niveles -sin historia de consumo y con historia de consumo BD- y **Género**, con dos niveles -varones y mujeres-.

- Variables dependientes: las variables de la respuesta de estrés (**Cortisol, PAS, PAD, FC y PE**).

Los grupos experimentales fueron los siguientes (Figura 10.1):

- Sin-R-V: Varones sin historia de consumo BD que toman un refresco.
- Sin-R-M: Mujeres sin historia de consumo BD que toman un refresco.
- Con-R-V: Varones con historia de consumo BD que toman un refresco.
- Con-R-M: Mujeres con historia de consumo BD que toman un refresco.
- Con-ABD-V: Varones con historia de consumo BD que reciben una dosis de alcohol BD (0,9 g de alcohol/kg) diluida en un refresco.
- Con-ABD-M: Mujeres con historia de consumo BD que reciben una dosis de alcohol BD (0,8 g de alcohol/kg) diluida en un refresco.

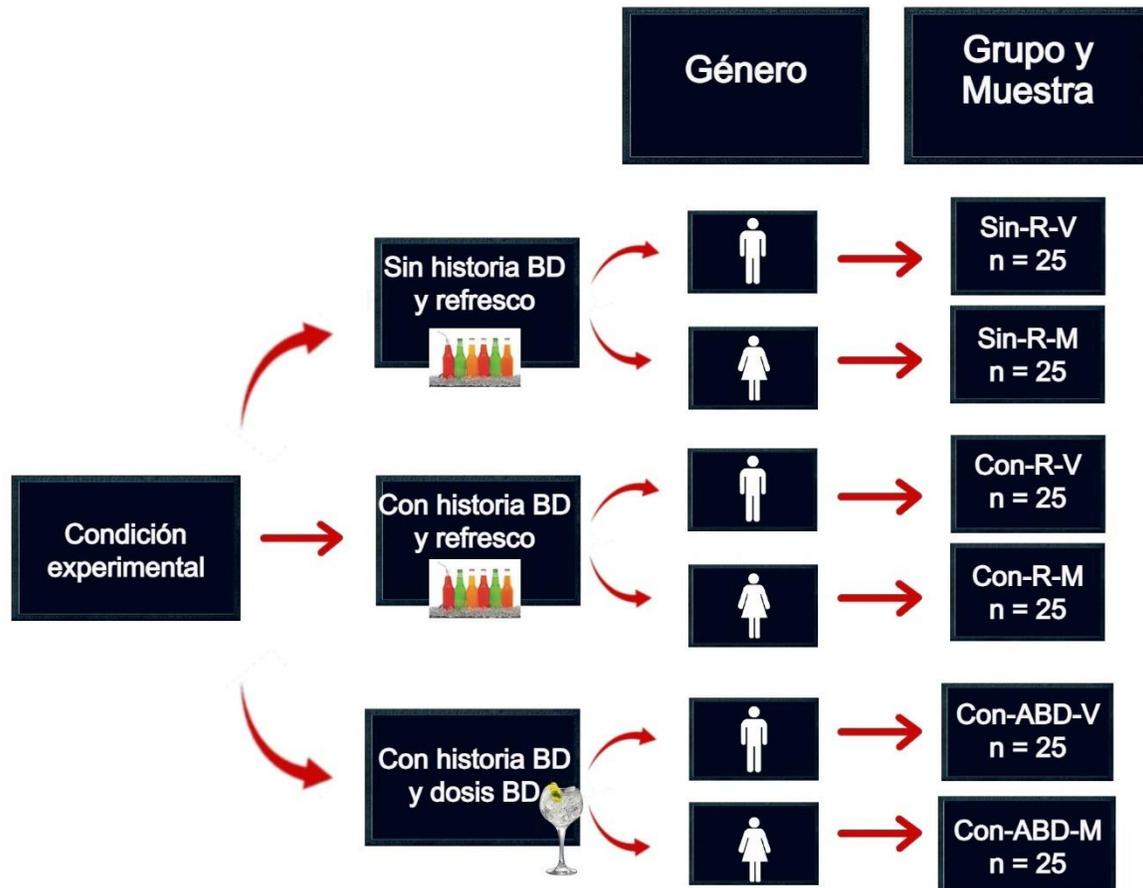


Figura 10.1. Diseño experimental del Experimento 4.

10.2. Resultados

En la Tabla 6 (ver Anexo) se muestra un resumen de los estadísticos descriptivos y resultados del Experimento 4 para las variables de la respuesta de estrés. A continuación, se explica de manera detallada los resultados que se obtuvieron en cada variable y se representan gráficamente los resultados significativos.

Variabes de la respuesta de estrés

Cortisol (COR0', COR20' y COR50')

COR0': En este experimento el ANOVA de una vía mostró que ni la variable Condición experimental ($F_{(1,52)} = 5,760$, $p = 0,251$) ni la variable Género ($F_{(1,52)} = 1,350$, $p = 0,452$) fueron estadísticamente significativas. La interacción Condición experimental X Género tampoco fue estadísticamente significativa ($F_{(1,52)} = 0,308$, $p = 0,581$).

COR20' y COR50': El ANOVA mostró que la variable entre Condición experimental no fue estadísticamente significativa ($F_{(2,78)} = 2,029$, $p = 0,138$). Por otro lado, la variable Género fue estadísticamente significativa ($F_{(1,78)} = 8,588$, $p = 0,004$), mostrando los varones mayores niveles de cortisol que las mujeres (Figura 10.2). La interacción Condición experimental X Género no fue significativa ($F_{(2,78)} = 15,742$, $p = 0,104$).

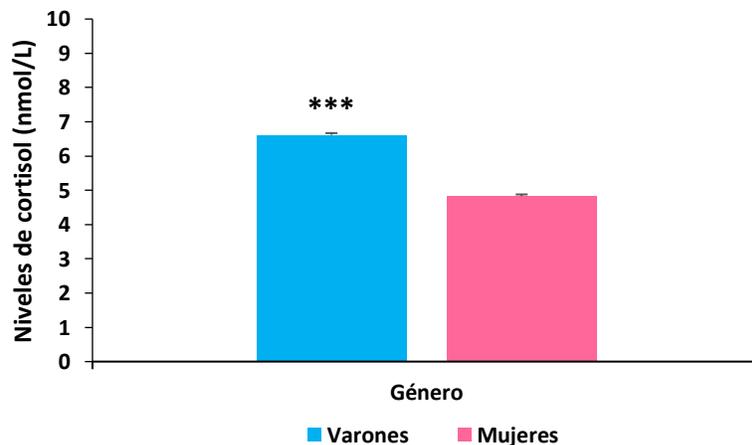


Figura 10.2. Media (+ETM) de concentraciones en saliva de Cortisol en Varones y Mujeres. *** $p = 0,004$ vs Mujeres.

Al igual que en los Experimentos 1, 2, y 3, el ANOVA de medidas repetidas mostró que la variable intra Registro fue significativa ($F_{(1,78)} = 45,011$, $p = 0,000$), revelando una disminución de COR50' respecto a COR20' (Figura 10.3).

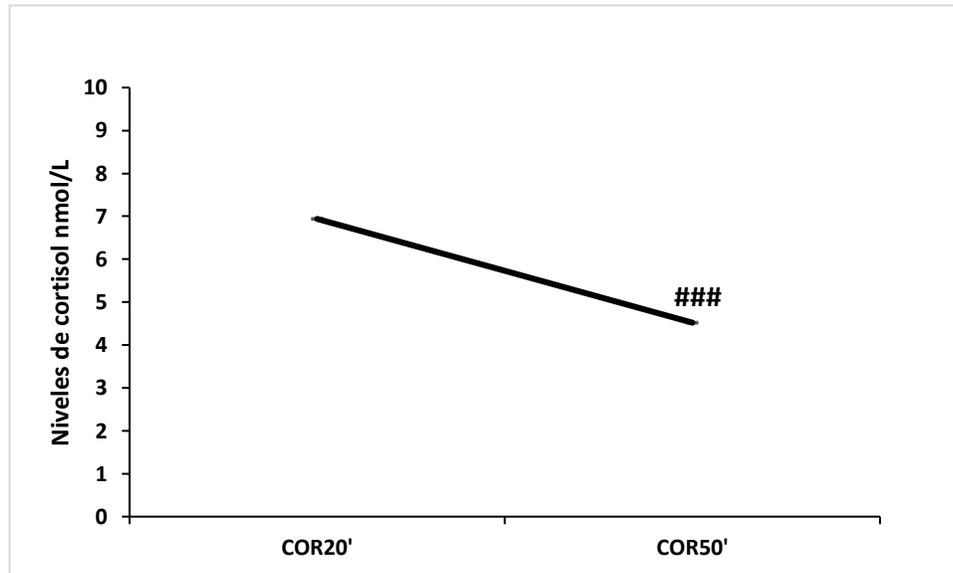


Figura 10.3. Media (\pm ETM) de concentraciones en saliva de cortisol a los 20 minutos (COR20') y 50 minutos (COR50') de la sesión experimental (Varones y Mujeres juntos). ### $p = 0,000$ vs COR20'.

Ninguna de las interacciones posibles entre Condición experimental X Registro ($F_{(2,78)} = 0,296$, $p = 0,471$), Género X Registro ($F_{(1,88)} = 3,525$, $p = 0,494$) y Condición experimental X Género X Registro ($F_{(2,78)} = 2,163$, $p = 0,122$) fueron estadísticamente significativas.

Presión Arterial (PAS y PAD)

PAS: No se observó un resultado significativo en el ANOVA de una vía para la variable Condición experimental ($F_{(2,144)} = 0,240$, $p = 0,787$), pero sí para la variable Género ($F_{(1,144)} = 67,825$, $p = 0,000$), mostrando los varones una PAS más alta que las mujeres (Figura 10.4). La interacción Condición experimental X Género no fue significativa ($F_{(2,144)} = 2,217$, $p = 0,113$).

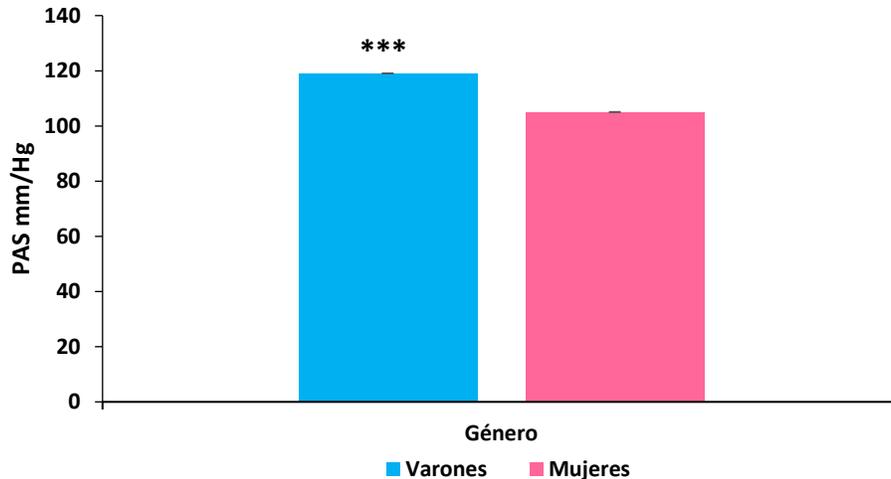


Figura 10.4. Media (+ETM) de la PAS en Varones y Mujeres. *** $p = 0,000$ vs Mujeres.

PAD: El ANOVA no fue significativo para la variable Condición experimental ($F_{(2,144)} = 0,464, p = 0,629$), la variable Género ($F_{(1,144)} = 0,003, p = 0,959$), o su interacción Condición experimental X Género ($F_{(2,144)} = 0,376, p = 0,688$).

Frecuencia cardiaca (FC)

En FC la variable Condición experimental fue estadísticamente significativa ($F_{(2,144)} = 12,866, p = 0,000$), observándose una FC más alta en los sujetos Con-ABD respecto a las otras dos condiciones experimentales [$t_{(98)} = -4,545, p = 0,000$], [$t_{(98)} = -3,384, p = 0,001$] (Figura 10.5). La variable Género no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,144)} = 0,872, p = 0,352$) y tampoco lo fue la interacción Condición experimental X Género ($F_{(2,144)} = 1,411, p = 0,247$).

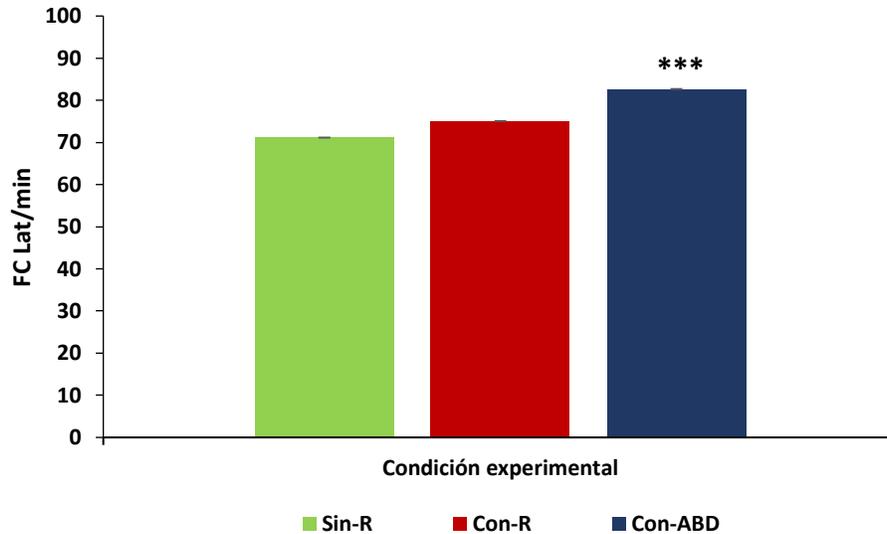


Figura 10.5. Media (+ETM) de la FC acorde a la condición experimental. Sin-R: sujetos Sin historia BD que reciben Refresco; Con-R: sujetos Con historia BD que reciben Refresco; Con-ABD: sujetos Con historia BD que reciben Alcohol BD. *** $p = 0,000$ vs Sin-R y Con-R.

Percepción de estrés (PE)

El ANOVA de una vía realizado con los datos de PE no mostró ser significativo para la variable Condición experimental ($F_{(2,144)} = 0,312$, $p = 0,733$), pero sí para la variable Género ($F_{(1,144)} = 14,419$, $p = 0,000$), obteniendo las mujeres una puntuación de PE mayor que los varones (Figura 10.6). La interacción Condición experimental X Género ($F_{(2,144)} = 0,483$, $p = 0,618$) no fue estadísticamente significativa.

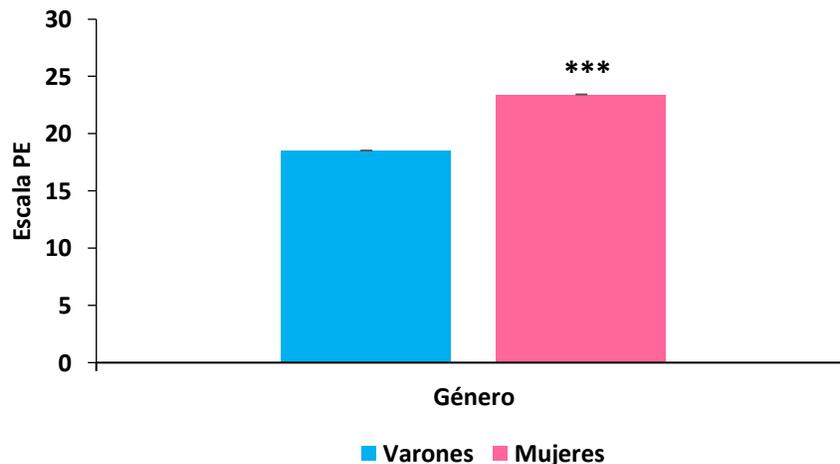


Figura 10.6. Media (+ETM) de PE en Varones y Mujeres. *** $p = 0,000$ vs Varones.

Correlaciones

Se encontraron correlaciones bivariadas de Pearson positivas entre COR20' y PAS ($r = 0,318$, $p = 0,003$), PAS y PAD ($r = 0,547$, $p = 0,000$), y PAD y FC ($r = 0,262$, $p = 0,016$) (Figuras 10.7, 10.8 y 10.9, respectivamente).

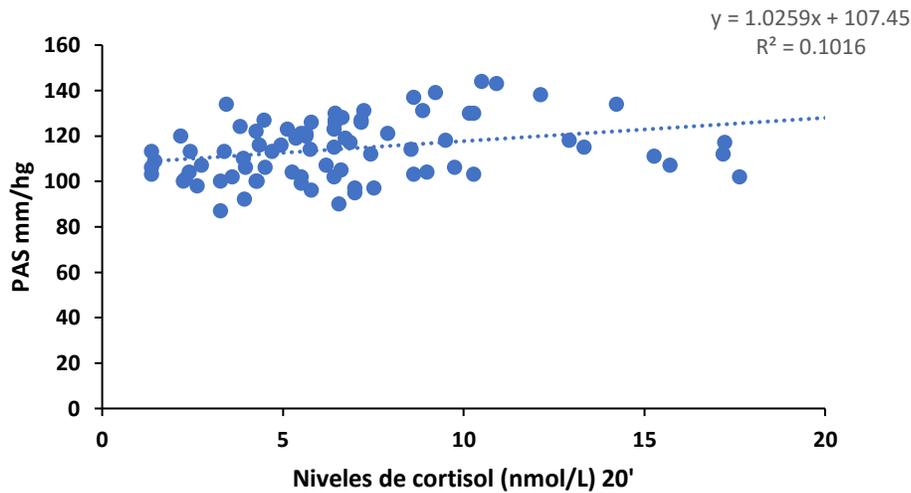


Figura 10.7. Relación lineal positiva entre las variables COR20' y PAS; es decir, a medida que aumenta el valor de la variable COR20' aumenta también el valor de la variable PAS.

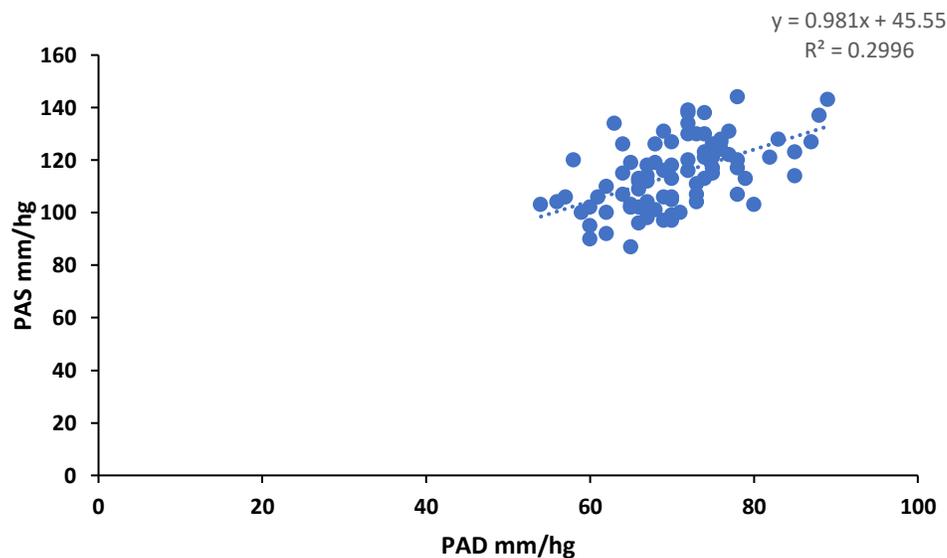


Figura 10.8. Relación lineal positiva entre las variables PAS y PAD; es decir, a medida que aumenta el valor de la variable PAD aumenta también el valor de la variable PAS.

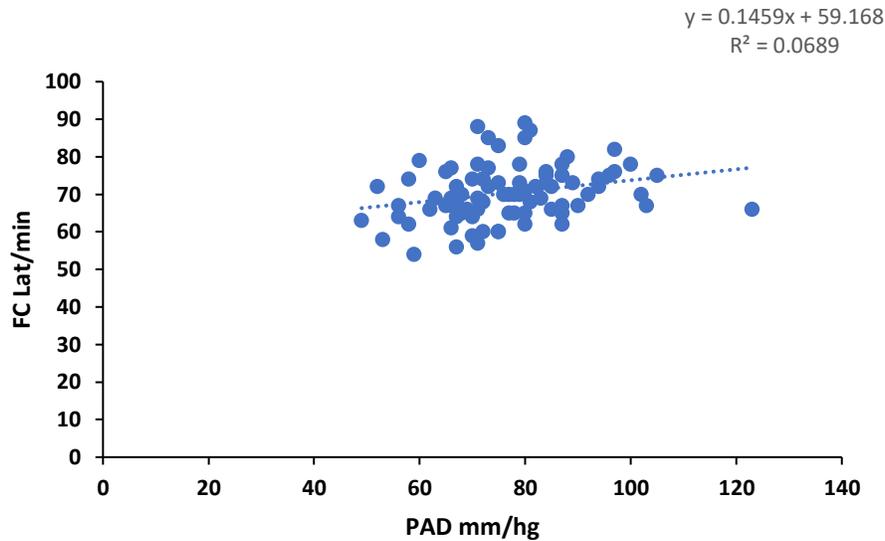


Figura 10.9. Relación lineal positiva entre las variables PAD y FC; es decir, a medida que aumenta el valor de la variable PAD aumenta también el valor de la variable FC.

10.3. Discusión

En el Experimento 4 se contrastaron las Hipótesis 1, 3 y 4 (ver Apartado 5). Las Hipótesis 1 (historia de consumo), 3 (sinergia) y 4 (género: mayor vulnerabilidad de las mujeres) no se confirmaron en ninguna de las variables.

CORTISOL: En el Experimento 4 los resultados mostraron la misma dirección en lo que respecta a las variaciones del cortisol a lo largo del tiempo como en los experimentos 1, 2 y 3; una disminución del COR50' respecto al COR20'. Consideramos que la condición experimental no es lo que genera el pico de cortisol a los 20' y que descienda a los 50', ya que ocurre en todos los participantes y se mantiene la interpretación dada en los experimentos anteriores. En cuanto a las diferencias de género se presentaron las mismas diferencias que en el Experimento 3, mostrando los varones niveles más altos de cortisol. Este resultado concuerda con la teoría de que la respuesta de cortisol salival es significativamente mayor en hombres *vs* mujeres (Clow y Smith, 2020; Kudielka y cols., 2009; Paris y cols., 2010; Singer y cols., 2021).

PA: En este experimento se observaron las mismas diferencias de género que en el Experimento 3, mostrando los varones una PAS más alta que las mujeres. Como se ha comentado en la discusión del Experimento 3, los varones de 16 a 18 años tienen la PAS de

10 a 14 mm/Hg más alta que las mujeres, lo que puede estar relacionado con un incremento de niveles de andrógenos que están asociados a la regulación de la presión sanguínea (Ewald y cols., 2016; Hongwei y cols., 2020; Le-Ha y cols., 2013; Tu y cols., 2009). Además, la PA de las mujeres jóvenes suele ser más baja que la de los varones jóvenes (Charkoudian y cols., 2017; Hart y Charkoudian, 2014; Hongwei y cols., 2020; Joyner y cols., 2016) y son los estrógenos los que podrían estar jugando un papel compensatorio evitando la elevación de la PA debido a su efecto vasodilatador (Hongwei y cols., 2020). Así pues, las diferencias de género observadas en la PAS en los Experimentos 3 y 4 podrían deberse a la diferencia fisiológica que existe en la PA debido al género y rango de edad (Ewald y cols., 2016; Hongwei y cols., 2020; Le-Ha y cols., 2013; Tu y cols., 2009). En cuanto a la PAD, no encontramos ninguna diferencia en este experimento, pero al igual que en otras investigaciones la PAD no suele estar afectada (Brummet y cols., 2011; Wellman y cols., 2016).

FC: Los resultados del Experimento 4 revelaron hallazgos similares a los de los Experimentos 1, 2 y 3, en los que se observó un aumento de la FC por el consumo agudo de alcohol, sin embargo. En esta ocasión el aumento de la FC se observa solo con la condición experimental Con-ABD, estos sujetos con historia de consumo BD recibieron una dosis de alcohol más alta (0,9 g de alcohol/kg en varones y 0,8 g de alcohol/kg en mujeres) que en los experimentos 1, 2 y 3. Este resultado está avalado por la literatura, planteándose la teoría de que al estimular la activación del sistema nervioso simpático por una ingesta aguda de alcohol la FC se eleva (Bau y cols., 2011; Brunner y cols., 2017; Deng y cols., 2022; Kirkpatrick y de Wit, 2013; Tasnim y cols., 2020; Voskoboinik y cols., 2021). No obstante, para estudiar los efectos sinérgicos tendría que haberse observado una diferencia significativa entre los sujetos con historia BD que ingirieron un refresco y los sujetos sin historia que ingirieron un refresco, al no ser así y únicamente presentar una diferencia con el grupo que ingirió alcohol no se puede determinar que exista un efecto sinérgico en la respuesta de estrés al tener una historia BD y un consumo agudo de alcohol. A diferencia del experimento 3 en este experimento la condición experimental X Género no resulto significativa.

PE: Los resultados de este experimento fueron congruentes con los del Experimento 3, donde se observó una mayor PE en las mujeres vs varones. Tal como se ha comentado en la discusión del Experimento 3, los niveles de estrés generalmente son más altos en las mujeres

que en los varones (Anbumalar y cols., 2017; Michou y cols., 2021). Sin embargo, la PE, de las mujeres no se vio incrementada por presentar una historia BD y/o por consumo agudo.

Correlaciones: En este experimento, al igual que en los experimentos 1 y 3, se observó una correlación entre COR20' y PAS (aumento de la PAS a medida que se incrementa el COR20'). Como ya habíamos comentado, independientemente de la condición experimental a la cual el sujeto formó parte, se observó un aumento en el cortisol a lo largo del tiempo en el minuto 20, probablemente porque los sujetos se encontraban nerviosos al inicio del experimento, entonces, al estar fuertemente ligada la liberación de glucocorticoides con la actividad cardíaca es normal que se observe esta correlación. Así mismo, se presentaron correlaciones dentro de la actividad cardíaca, al igual que en el experimento 1, 2 y 3 (PAS y PAD, PAD y FC), confirmando una activación del sistema cardiovascular.

CAPÍTULO 11



EXPERIMENTO 5. Relación de la historia de consumo (sin historia de consumo, con historia de consumo BD y con historia de policonsumo BD+THC) con la respuesta de estrés en varones y mujeres adolescentes

11. EXPERIMENTO 5. Relación de la historia de consumo (sin historia de consumo, con historia de consumo BD y con historia de policonsumo BD+THC) con la respuesta de estrés en varones y mujeres adolescentes

11.1. Diseño Experimental

En este experimento se estudió la relación de la respuesta de estrés en varones y mujeres adolescentes con diferentes historias de consumo: sin historia de consumo, con historia de consumo BD y con historia de policonsumo BD+THC. Se trata de una investigación cuasi experimental enfocada en identificar la forma en la que se relaciona la historia de consumo con la respuesta de estrés en adolescentes.

- Variables independientes:

En el ANOVA de medidas repetidas realizado para cortisol se diferenciaron las variables independientes entre **Historia**, con tres niveles -sin historia de consumo, con historia de consumo BD y con historia de consumo BD+THC-, y **Género**, con dos niveles -hombres y mujeres-; y la variable independiente intra **Registro**, con tres niveles -COR0', COR20' y COR50'-. En este caso la variable **Registro**, se pudo analizar con tres niveles porque la variable **Tratamiento** no formaba parte del análisis.

En el ANOVA de una vía realizado para cada una de las restantes variables de la respuesta de estrés -PAS, PAD, FC y PE-, se diferenciaron las variables independientes entre **Historia**, con tres niveles -sin historia de consumo, con historia de consumo BD y con historia de consumo BD+THC-, y **Género**, con dos niveles -hombres y mujeres-.

- Variables dependientes: las variables de la respuesta de estrés (**Cortisol, PAS, PAD, FC y PE**).

Los grupos experimentales fueron los siguientes (Figura 11.1):

- Sin-V: Varones sin historia de consumo.
- Sin-M: Mujeres sin historia de consumo.
- Con-V: Varones con historia de consumo BD.
- Con-M: Mujeres con historia de consumo BD.

- POLI-V: Varones con historia de consumo BD+THC.
- POLI-M: Mujeres con historia de consumo BD+THC.

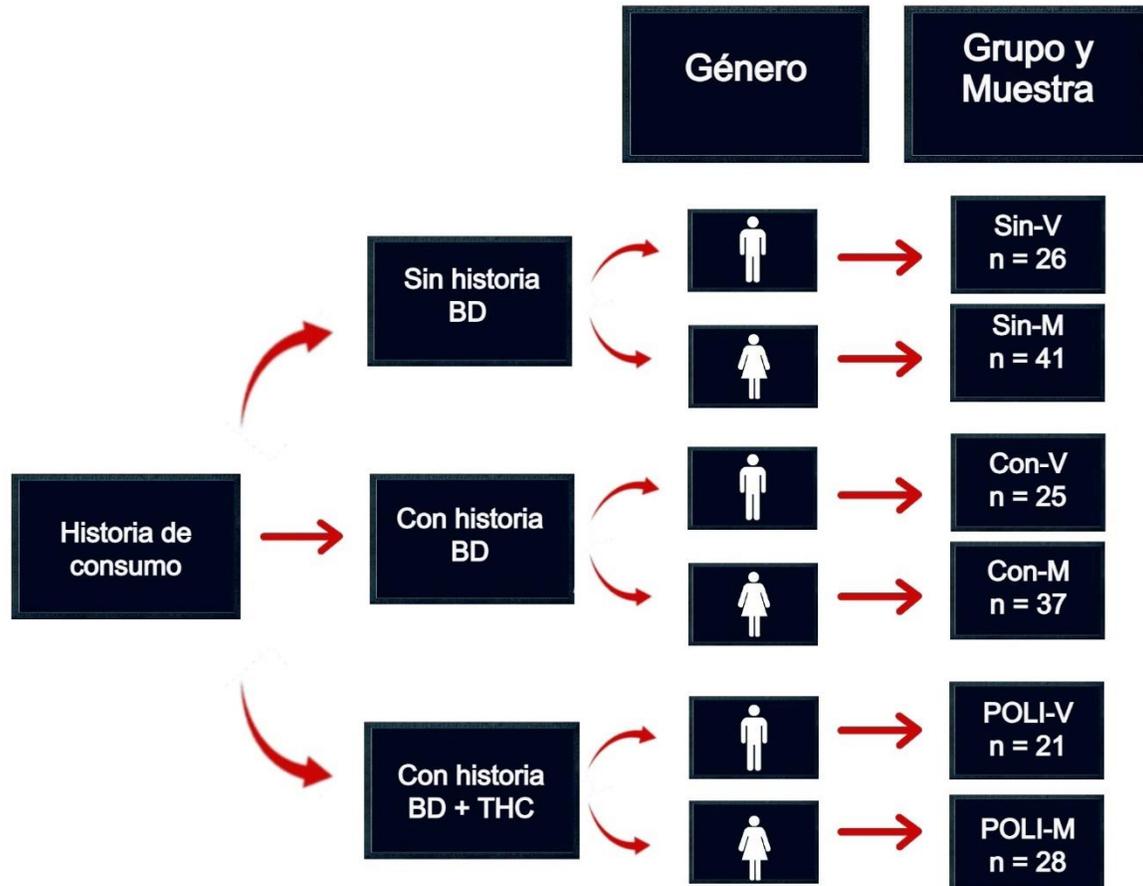


Figura 11.1. Diseño experimental del Experimento 5.

11.2. Resultados

En la Tabla 7 (ver Anexo) se muestra un resumen de los estadísticos descriptivos y resultados del Experimento 5 para las variables de la respuesta de estrés. A continuación, se comentan de manera detallada los resultados obtenidos en cada variable y se representan gráficamente los resultados significativos.

Variables de la respuesta de estrés

Cortisol (COR0', COR20' y COR50'): El ANOVA reveló que la variable entre Historia no fue estadísticamente significativa ($F_{(2,66)} = 1,557, p = 0,218$). En cuanto a la variable entre Género no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,66)} = 0,135, p = 0,714$) y la interacción Historia X Género tampoco fue estadísticamente significativa ($F_{(2,66)} = 1,282, p = 0,284$).

Al igual que en los Experimentos 1, 2, 3 y 4, el ANOVA de medidas repetidas mostró que la variable intra Registro fue significativa ($F_{(1,66)} = 13,631, p = 0,001$), revelando una disminución de COR50' respecto a COR20' (Figura 11.2).

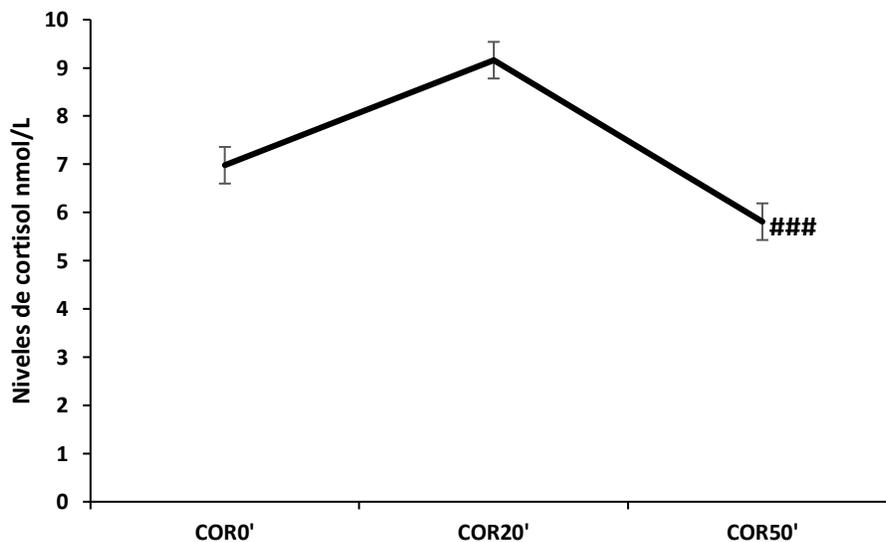


Figura 11.2. Media (\pm ETM) de concentraciones en saliva de cortisol a los 0 minutos (COR0'), 20 minutos (COR20') y 50 minutos (COR50') de la sesión experimental (Varones y Mujeres juntos).
$p = 0,001$ vs COR20'.

La interacción Historia X Registro fue estadísticamente significativa ($F_{(2,66)} = 4,470, p = 0,015$), mostrando los sujetos con historia BD+THC mayores niveles de COR20' que los sujetos sin y con historia BD [$t_{(46)} = -1,647, p = 0,038$; $t_{(46)} = -1,387, p = 0,05$; respectivamente] (Figura 11.3). En cambio la interacción Género X Registro no resultó ser significativa ($F_{(1,66)} = 0,501, p = 0,482$) y tampoco la interacción Historia X Género X Registro ($F_{(2,66)} = 3,018, p = 0,271$).

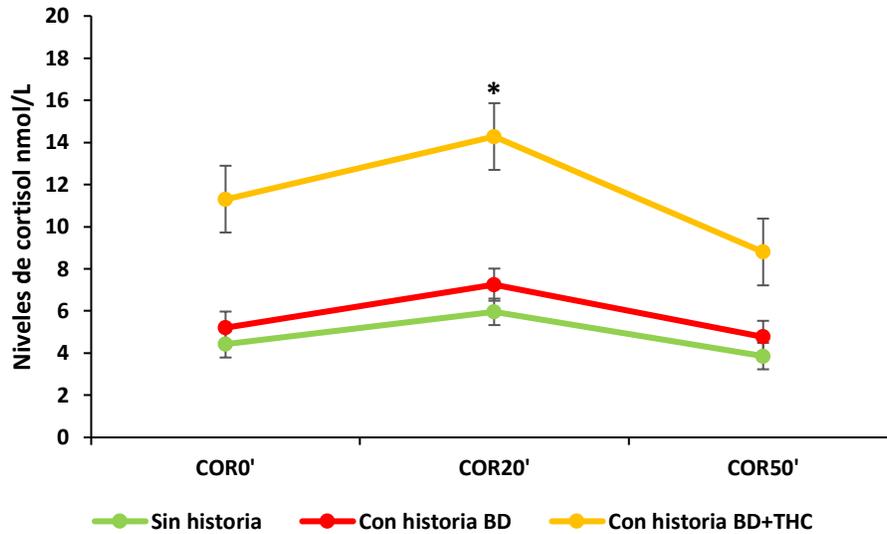


Figura 11.3. Media (\pm ETM) de concentraciones en saliva de cortisol a los 0 minutos (COR0'), 20 minutos (COR20') y 50 minutos (COR50') de la sesión experimental. * $p \leq 0,05$ vs COR20' Sin historia BD y Con historia BD.

Presión Arterial (PAS y PAD)

PAS: El ANOVA de una vía reveló que la variable Historia no fue estadísticamente significativa ($F_{(2,172)} = 0,047$, $p = 0,954$), pero sí lo fue la variable Género ($F_{(1,172)} = 61,917$, $p = 0,001$), mostrando los varones una PAS más elevada que las mujeres (Figura 11.4).

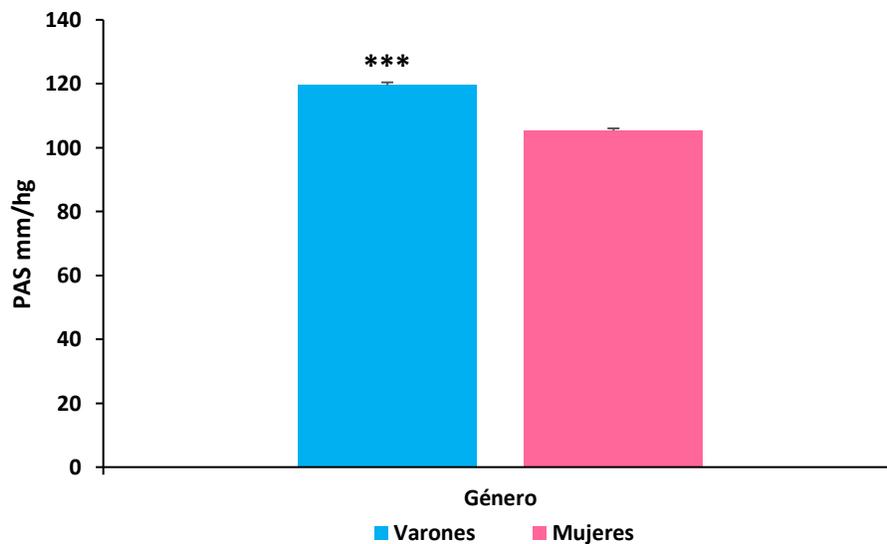


Figura 11.4. Media (\pm ETM) de la PAS en Varones y Mujeres. *** $p = 0,001$ vs Mujeres.

La interacción Historia X Género también resultó ser significativa ($F_{(2,387)} = 3,728$, $p = 0,025$), mostrando una PAS mayor en los varones en todos los grupos de estudio (Sin historia, Con historia BD y Con historia BD+THC) [$t_{(65)} = 4,032$, $p = 0,001$; $t_{(60)} = 7,229$, $p = 0,001$; $t_{(47)} = 2,252$, $p = 0,001$; respectivamente] (Figura 11.5).

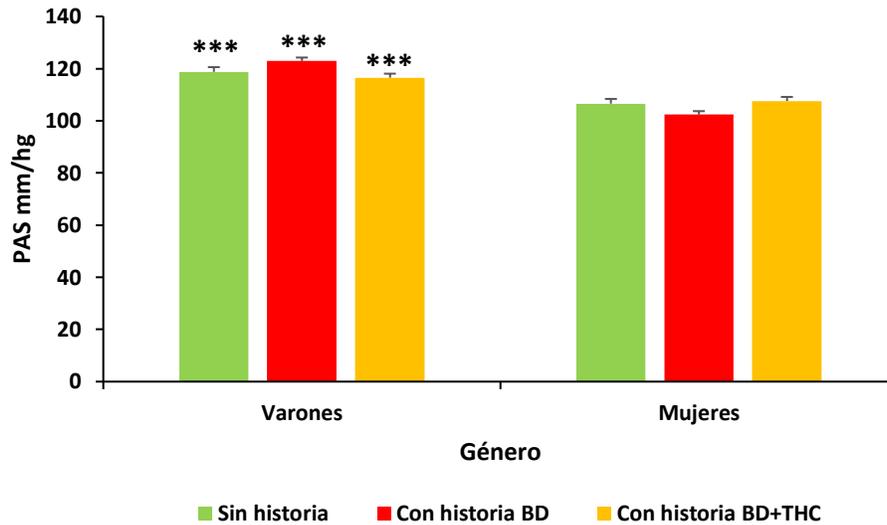


Figura 11.5. Media (+ETM) de la PAS en Varones y Mujeres. *** $p = 0,001$ vs respectivo grupo de Mujeres.

PAD: El ANOVA de una vía no fue significativo para la variable Historia ($F_{(2,172)} = 0,285$, $p = 0,752$), ni para la variable Género ($F_{(2,172)} = 0,501$, $p = 0,480$). La interacción Historia X Género tampoco fue significativa ($F_{(2,172)} = 2,084$, $p = 0,128$).

Frecuencia cardiaca (FC)

El ANOVA reveló que la variable Historia no fue estadísticamente significativa ($F_{(2,172)} = 0,745$, $p = 0,476$). La variable Género tampoco fue estadísticamente significativa ($F_{(1,172)} = 2,539$, $p = 0,113$) ni la interacción Historia X Género ($F_{(2,172)} = 1,381$, $p = 0,254$).

Percepción de estrés (PE)

El ANOVA de una vía reveló que la variable Historia no fue significativa ($F_{(2,172)} = 1,348$, $p = 0,262$), sin embargo, la variable Género sí que fue significativa ($F_{(1,172)} = 13,343$, $p = 0,001$), mostrando las mujeres una mayor PE que los varones (Figura 11.6). Por último, la interacción Historia X Género no fue estadísticamente significativa ($F_{(2,172)} = 74,464$, $p = 0,263$).

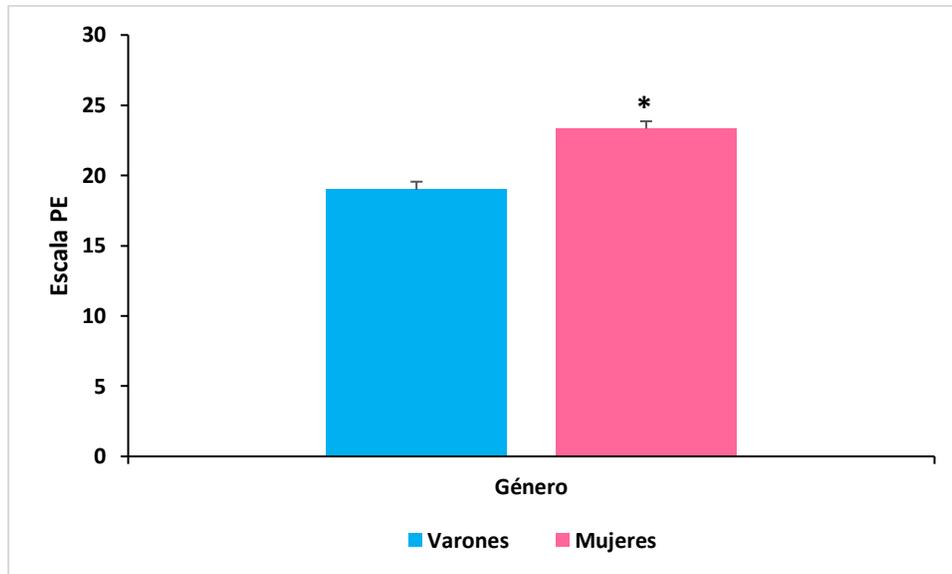


Figura 11.6. Media (+ETM) de PE en Varones y Mujeres. * $p = 0,014$ vs Varones.

Correlaciones

Se encontraron correlaciones bivariadas de Pearson positivas entre PAS y PAD ($r = 0,433$, $p = 0,000$), y PAD y FC ($r = 0,314$, $p = 0,000$) (Figuras 11.7 y 11.8).

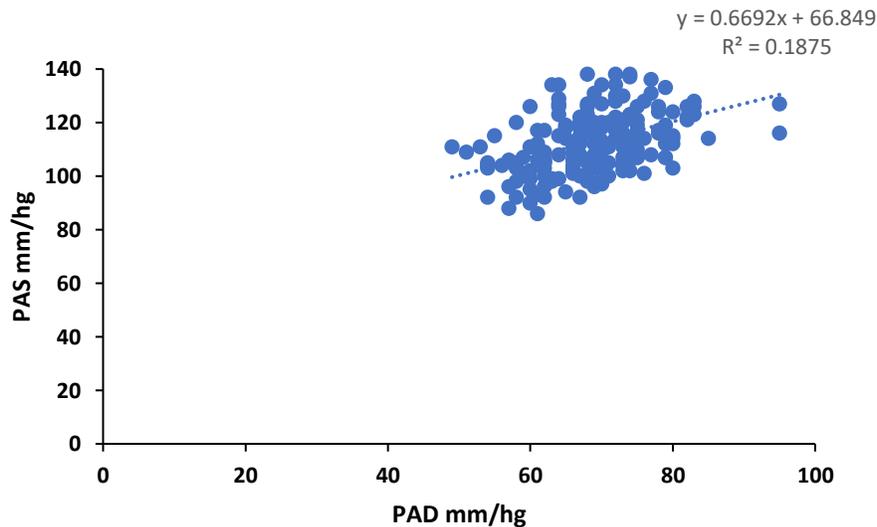


Figura 11.7. Relación lineal positiva entre las variables PAS y PAD; es decir, a medida que aumenta el valor de la variable PAD aumenta también el valor de la variable PAS.

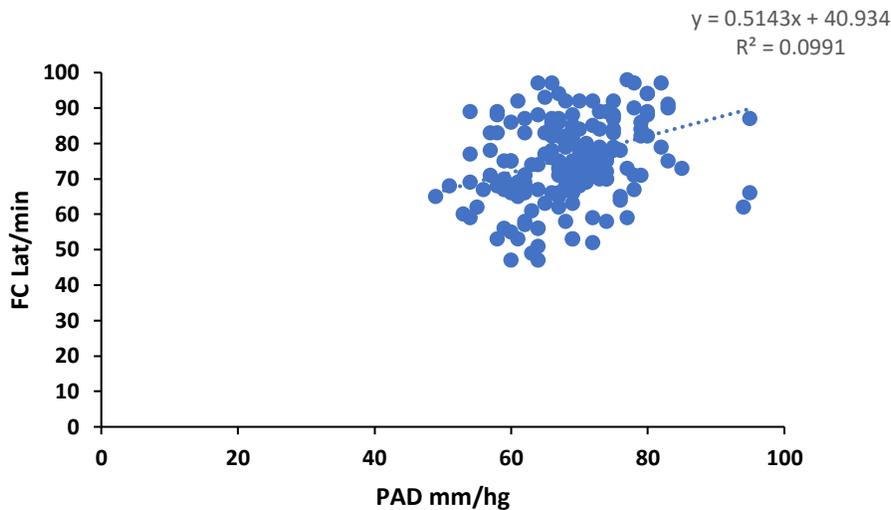


Figura 11.8. Relación lineal positiva entre las variables PAD y FC; es decir, a medida que aumenta el valor de la variable PAD aumenta también el valor de la variable FC.

11.3. Discusión

En el Experimento 5 se contrastaron las Hipótesis 1, 4 y 6 (ver Apartado 5). Dichas hipótesis fueron confirmadas en algunas de las variables registradas. La Hipótesis 1 (historia de consumo), no se confirmó en ninguna de las variables. La Hipótesis 4 (género: mayor vulnerabilidad de las mujeres), no se confirmó en ninguna de las variables. Sí se encontraron diferencias de género en PAS y PE, pero no demuestran una mayor vulnerabilidad de las mujeres. La Hipótesis 6 (sinergia de los efectos BD+THC) se confirmó en la variable cortisol.

CORTISOL: En el Experimento 5 los resultados mostraron la misma dirección en lo que respecta a las variaciones del cortisol a lo largo del tiempo: una disminución del COR50' respecto al COR20'. Un resultado interesante en los análisis de cortisol realizados en este experimento fue que el grupo con historia BD+THC mostró los mayores niveles al minuto 20 de las variaciones del cortisol a lo largo del tiempo. Estos resultados podrían indicar que en efecto existe una desregulación al alza del eje HPA, en este caso reflejada en el cortisol en los sujetos con historia de policonsumo. Aunque la literatura no nos informa sobre los efectos del policonsumo en el eje HPA, sí nos informa sobre los efectos del THC sobre el eje HPA y el cortisol: la administración aguda de THC produce un aumento significativo en los niveles de cortisol en humanos (Cservenka y cols., 2018; Cuttler y cols., 2017; Kleinloog y

cols., 2012; Klumpers y cols., 2012). Además, en otro estudio los niveles basales de cortisol fueron mayores en los consumidores activos de cannabis en comparación con los controles (Somaini y cols., 2012). Aunque no disponemos de un grupo de consumo de solo cannabis, consideramos que nuestros resultados indican que en los policonsumidores el consumo de cannabis tiene un efecto sinérgico junto con el del BD. A pesar de que no hubo diferencias entre los grupos sin historia y con historia BD en este experimento, en los experimentos 1 y 3 sí que se observó un mayor nivel de cortisol en los participantes con historia BD. Otras investigaciones enfocadas en el consumo a largo plazo de THC informan de una menor reactividad (habituaación) del eje HPA como consecuencia del uso mantenido (Monteleone y cols., 2014; Van Leeuwen y cols., 2011). Estos adolescentes se caracterizan por una baja reactividad al estrés, que se manifiesta con una respuesta atenuada del cortisol. En nuestro trabajo, los policonsumidores mantenían el patrón de consumo durante un año, puede que para observar una respuesta atenuada del cortisol estos sujetos necesiten prolongar ese periodo de consumo.

En cuanto a las diferencias de género en los niveles de cortisol, no se encontraron diferencias de base como las observadas en los Experimentos 3 y 4, donde los varones tenían niveles más altos de cortisol.

PA: En este experimento se encontraron también diferencias de género similares a las observadas en los Experimentos 3 y 4, mostrando los varones una PAS más alta que las mujeres. Incluso en la interacción Historia X Género se observó que los varones tenían una PAS mayor que su contraparte femenina en cada uno de los grupos. Como se ha comentado en las discusiones de los experimentos 3 y 4, las diferencias de género observadas en la PAS también podrían deberse a la diferencia fisiológica que existe en la PA debido al género y rango de edad (Ewald y cols., 2016; Hongwei y cols., 2020; Le-Ha y cols., 2013; Tu y cols., 2009). En cuanto a la PAD, no encontramos ninguna diferencia en este experimento, pero al igual que en otras investigaciones la PAD no suele estar afectada (Brummet y cols., 2011; Wellman y cols., 2016).

FC: Los resultados del Experimento 5 no reportaron ninguna diferencia significativa en cuanto a la historia, el género o su interacción, sin embargo, se observó una tendencia al alza en la FC de las mujeres en comparación con los varones. La literatura reporta que las mujeres

tienen una FC en reposo mayor que los hombres (Koenig y Thayer, 2016; Williams y cols., 2022), de manera que dicho hallazgo se consideraría dentro de la fisiología normal en FC.

PE: Los resultados de este experimento estuvieron en la misma línea que los de los Experimentos 3 y 4, donde se observó una mayor PE en las mujeres *vs* varones. Tal como se ha comentado en la discusión de los Experimentos 3 y 4, los niveles de estrés generalmente son más altos en las mujeres que en los varones (Anbumalar y cols., 2017; Michou y cols., 2021). En nuestros resultados no se han observado cambios en la PE debido a la historia BD o BD+THC.

Correlaciones: Se observaron correlaciones de la misma manera que en los experimentos 1, 2, 3 y 4, en la actividad cardiaca (PAS y PAD, PAD y FC). Este hallazgo confirma una activación del sistema cardiovascular.

CAPÍTULO 12



EXPERIMENTO 6. Efectos de diferentes IAs sobre la respuesta de estrés en varones y mujeres adolescentes con historia de consumo BD y policonsumidores BD+THC

12. EXPERIMENTO 6. Efectos de diferentes IAs sobre la respuesta de estrés en varones y mujeres adolescentes con historia de consumo BD y policonsumidores BD+THC

12.1. Diseño Experimental

En este experimento se estudió la respuesta de estrés en varones y mujeres, con historia de consumo BD o con historia de policonsumo BD+THC, bajo los efectos de diferentes IAs en sangre:

- Índice alcohólico 0 (IA0): 0,00 g/L.
- Índice alcohólico de riesgo (IAR): $0,49 \pm 0,15$ g/L.
- Índice alcohólico BD (IABD): $0,76 \pm 0,14$ g/L.

Los participantes tenían un IA0, un IAR o un IABD dependiendo del tratamiento recibido (Refresco, dosis Alcohol Riesgo o Dosis BD). De aquellos participantes varones y mujeres, que ingirieron una bebida alcohólica, fue condición necesaria para formar parte del estudio que no existieran diferencias en las tasas de alcoholemia entre ambos; ya sea en el grupo que recibe una dosis Alcohol Riesgo o una Dosis BD. De esta manera, se pueden analizar sobre la respuesta de estrés diferentes IAs teniendo en cuenta la variable género y la historia de consumo -Con historia BD o Con historia de consumo BD+THC-. Se trata de un diseño transversal con las siguientes variables:

- Variables independientes:

En el ANOVA de medidas repetidas realizado para cortisol se diferenciaron las variables independientes entre **Historia**, con dos niveles -con historia de consumo BD y con historia de consumo BD+THC-, **Índice Alcohólico**, con tres niveles -IA0, IAR e IABD-, y **Género**, con dos niveles -varones y mujeres-; y la variable independiente intra **Registro**, con dos niveles -COR20' y COR50'-.

En el ANOVA de una vía realizado para cada una de las restantes variables de la respuesta de estrés -PAS, PAD, FC, PE y COR0'-, se diferenciaron las variables independientes entre **Historia**, con dos niveles -con historia de consumo BD y con historia

de consumo BD+THC-, **Índice Alcohólico**, con tres niveles -IA0, IAR e IABD-, y **Género**, con dos niveles -varones y mujeres-.

- Variables dependientes: las variables de la respuesta de estrés (**Cortisol, PAS, PAD, FC y PE**).

Los grupos experimentales fueron los siguientes (Figura 12.1):

- Con-IA0-V: Varones con historia de consumo BD con un IA0.
- Con-IA0-M: Mujeres con historia de consumo BD con IA0.
- Con-IAR-V: Varones con historia de consumo BD con un IAR.
- Con-IAR-M: Mujeres con historia de consumo BD con IAR.
- Con-IABD-V: Varones con historia de consumo BD con un IABD.
- Con-IABD-M: Mujeres con historia de consumo BD con IABD.
- POLI-IA0-V: Varones con historia de consumo BD+THC con IA0.
- POLI-IA0-M: Mujeres con historia de consumo BD+THC con IAR0.
- POLI-IAR-V: Varones con historia de consumo BD+THC con IAR.
- POLI-IAR-M: Mujeres con historia de consumo BD+THC con IAR.
- POLI-IABD-V: Varones con historia de consumo BD+THC con IABD.
- POLI-IABD-M: Mujeres con historia de consumo BD+THC con IABD.

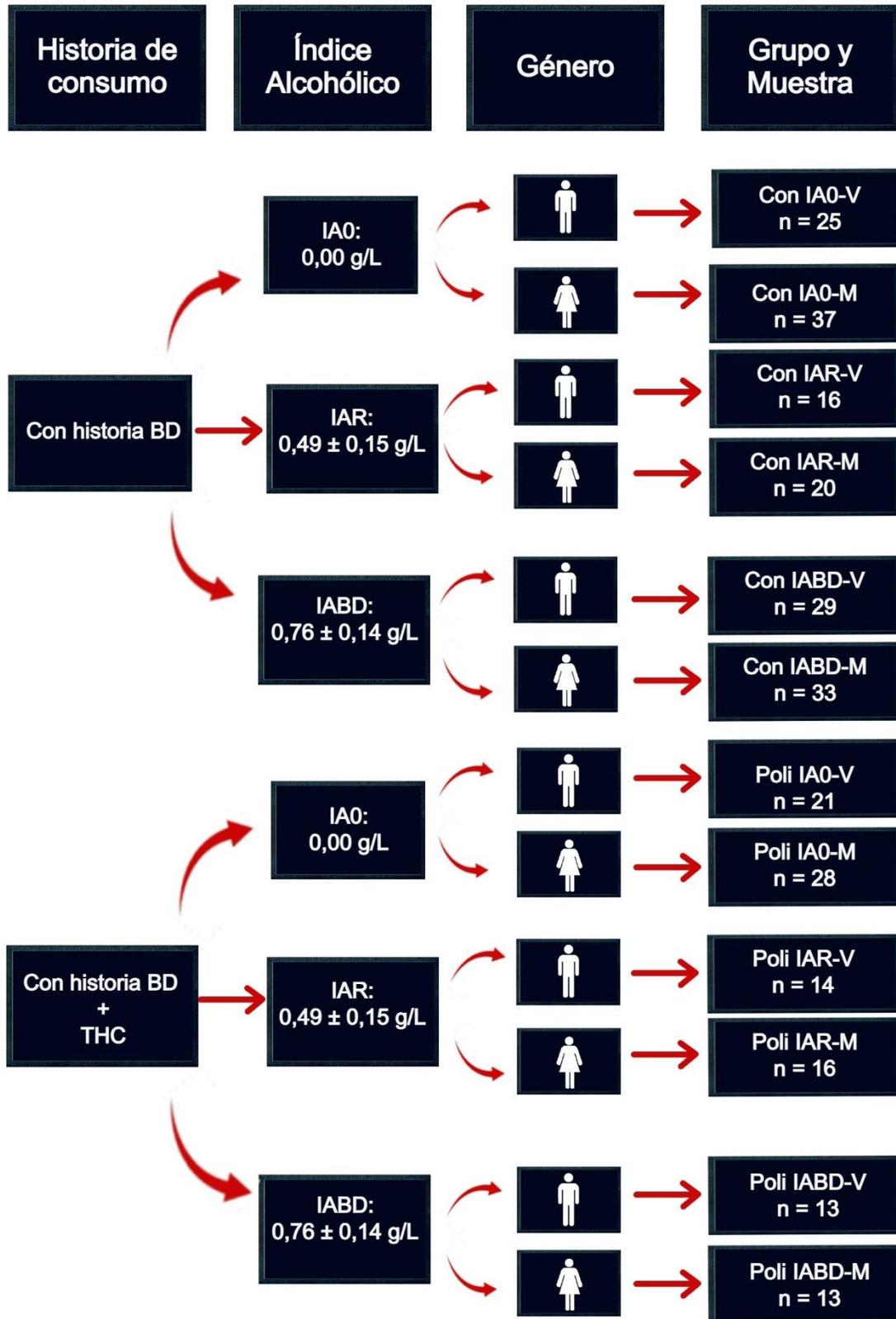


Figura 12.1. Diseño experimental del Experimento 6.

12.2. Resultados

En la Tabla 8 (ver Anexo) se muestra un resumen de los estadísticos descriptivos y resultados del Experimento 6 para las variables de la respuesta de estrés. A continuación, se explica de manera detallada los resultados que se obtienen en cada variable y se representan gráficamente los resultados significativos.

VARIABLES DE LA RESPUESTA DE ESTRÉS

Cortisol (COR0', COR20' y COR50')

COR0': El ANOVA de una vía demostró que la variable Historia (con historia de consumo BD vs con historia de consumo BD+THC) no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,128)} = 2,602, p = 0,353$). La variable IA no se evaluó en este experimento debido a que la administración de alcohol requerida para alcanzar los índices alcohólicos IAR e IABD fueron posteriores a la toma de la muestra COR0'. La variable Género ($F_{(1,128)} = 2,354, p = 0,368$) no fue estadísticamente significativa. De la misma manera, la interacción Historia X Género no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,128)} = 0,678, p = 0,173$).

COR20' y COR50': El ANOVA reveló que ninguna de las variables entre fueron estadísticamente significativas: Historia ($F_{(1,120)} = 2,314, p = 0,131$); IA ($F_{(2,120)} = 0,625, p = 0,537$) y Género ($F_{(1,120)} = 0,386, p = 0,757$). Por otra parte, el ANOVA no reveló resultados significativos en ninguna de sus interacciones posibles (Historia X IA: $F_{(2,120)} = 1,307, p = 0,274$; Historia X Género: $F_{(1,120)} = 2,681, p = 0,104$; IA X Género: $F_{(2,120)} = 1,563, p = 0,214$; Historia X IA X Género: $F_{(2,120)} = 1,356, p = 0,262$).

Al igual que en los Experimentos 1, 2, 3 y 4, el ANOVA de medidas repetidas mostró que la variable intra Registro fue significativa ($F_{(1,120)} = 34,748, p = 0,000$), revelando una disminución de COR50' respecto a COR20' (Figura 12.2).

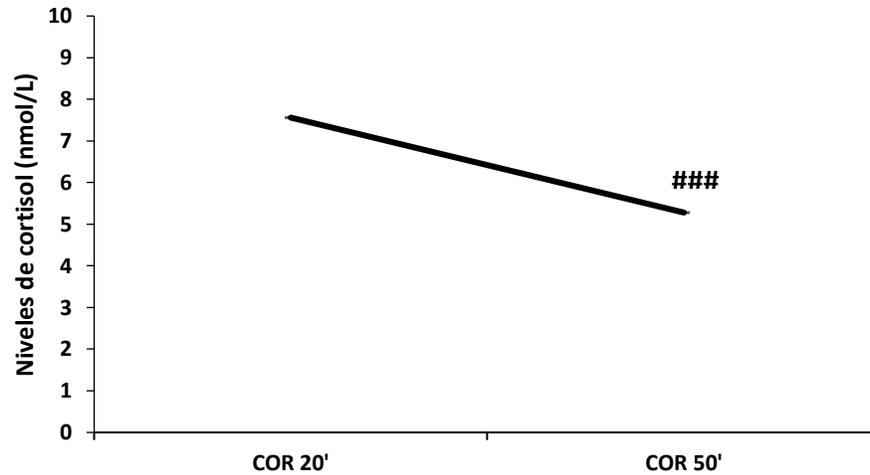


Figura 12.2. Media (\pm ETM) de concentraciones en saliva de cortisol a los 20 minutos (COR20') y 50 minutos (COR50') de la sesión experimental (Varones y Mujeres juntos). ### $p = 0,000$ vs COR20'.

La interacción Historia X Registro no fue significativa ($F_{(1,120)} = 1,987$, $p = 0,161$). En cambio la interacción IA X Registro sí resultó ser significativa ($F_{(2,120)} = 5,885$, $p = 0,004$), mostrando una disminución de COR50' respecto a COR20' en los sujetos con IA0 y una diferencia significativa en los niveles de COR20' entre los grupos IA0 e IAR [$t_{(86)} = 2,011$, $p = 0,047$] (Figura 12.3).

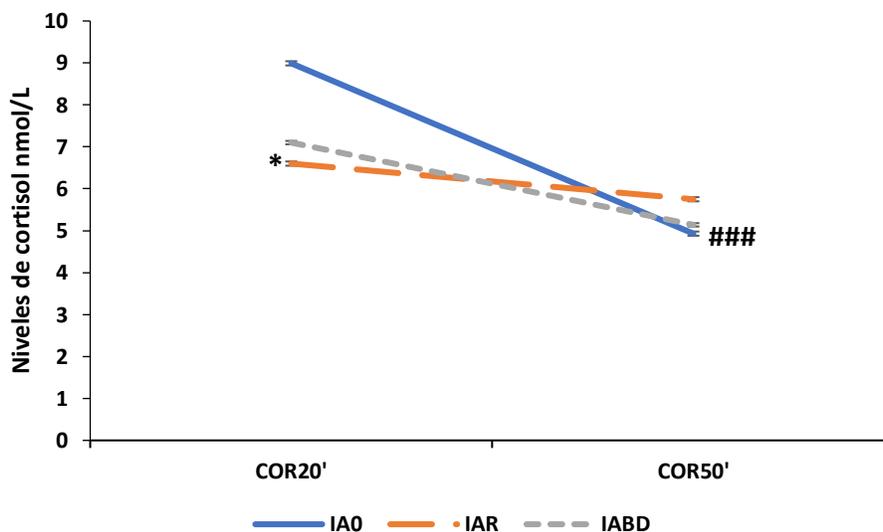


Figura 12.3. Media (\pm ETM) de concentraciones en saliva de cortisol a los 20 minutos (COR20') y 50 minutos (COR50') de la sesión experimental (Varones y Mujeres juntos). IA0: Sujetos con un Índice Alcohólico 0; IAR: Sujetos con un Índice Alcohólico de Riesgo; IABD: Sujetos con un Índice Alcohólico BD. ### $p = 0,004$ vs COR20' IA0. * $p = 0,047$ vs IA0.

El resto de las interacciones posibles entre Historia, IA, Género y Registro no fueron estadísticamente significativas (Género X Registro: $F_{(1,120)} = 2,895$, $p = 0,091$; Historia X IA X Registro: $F_{(2,120)} = 1,743$, $p = 0,179$; Historia X Género X Registro: $F_{(1,120)} = 0,406$, $p = 0,525$; IA X Género X Registro: $F_{(2,120)} = 0,138$, $p = 0,872$; Historia X IA X Género X Registro: $F_{(2,120)} = 1,142$, $p = 0,323$).

Presión Arterial (PAS y PAD)

PAS: El ANOVA de una vía no demostró ser significativo para la variable Historia ($F_{(1,253)} = 0,122$, $p = 0,728$) ni para la variable IA ($F_{(2,253)} = 0,432$, $p = 0,650$); sin embargo, la variable Género fue significativa ($F_{(1,253)} = 116,526$, $p = 0,000$), mostrando los varones una PAS más alta que las mujeres (Figura 12.4).

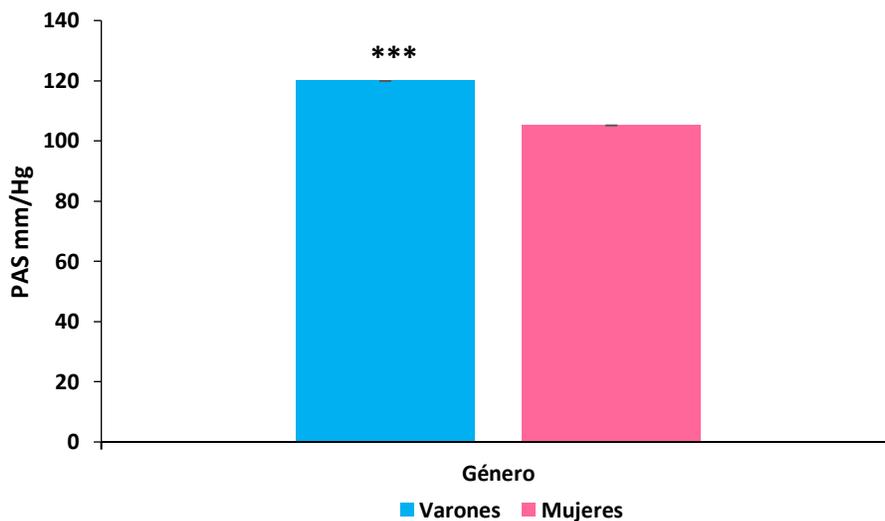


Figura 12.4. Media (+ETM) de la PAS en Varones y Mujeres. *** $p = 0,000$ vs Mujeres.

La interacción Historia X IA no fue significativa ($F_{(2,253)} = 0,270$, $p = 0,764$), ni la interacción Historia X Género ($F_{(1,253)} = 2,516$, $p = 0,114$), ni la interacción IA X Género ($F_{(2,253)} = 0,048$, $p = 0,953$) o Historia X IA X Género ($F_{(2,253)} = 2,279$, $p = 0,105$).

PAD: El ANOVA de una vía no fue significativo para la variable Historia ($F_{(1,253)} = 0,567$, $p = 0,452$), IA ($F_{(2,253)} = 0,313$, $p = 0,731$), ni para la variable Género ($F_{(1,253)} = 0,598$, $p = 0,440$). De la misma forma ninguna de las interacciones posibles fueron significativas

(Historia X IA: $F_{(2,253)} = 0,247$, $p = 0,782$; Historia X Género: $F_{(1,253)} = 3,058$, $p = 0,082$; IA X Género: $F_{(2,253)} = 0,421$, $p = 0,657$; Historia X IA X Género: $F_{(2,253)} = 1,040$, $p = 0,355$).

Frecuencia cardiaca (FC)

El ANOVA reveló que la variable Historia no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,253)} = 0,779$, $p = 0,378$); sin embargo, la variable IA sí lo fue ($F_{(2,253)} = 20,916$, $p = 0,000$), observándose diferencias significativas entre todos los grupos y mostrando una FC más alta en los sujetos con IABD [$t_{(197)} = -6,195$, $p = 0,000$] e IAR [$t_{(152)} = -2,868$, $p = 0,005$] que los sujetos con IA0 [$t_{(175)} = -2,690$, $p = 0,008$] (Figura 12.5).

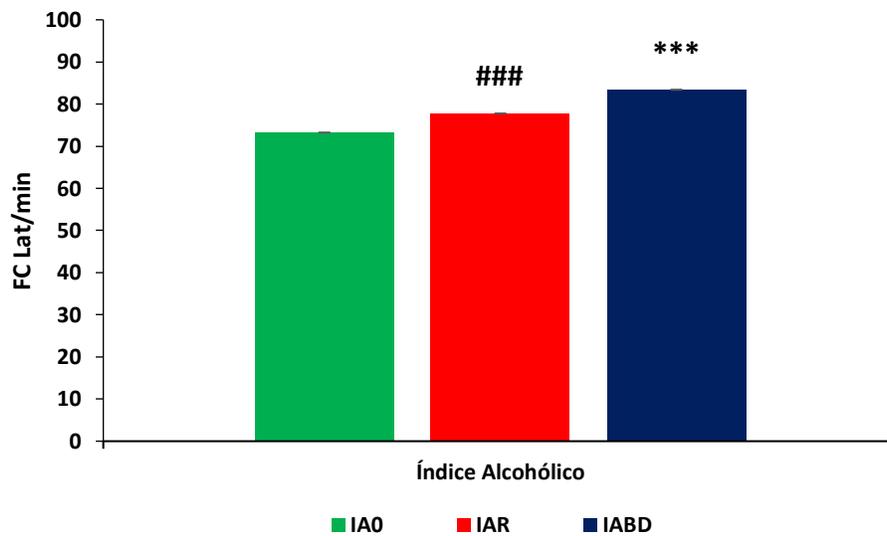


Figura 12.5. Media (+ETM) de la FC acorde al IA. IA0: Sujetos con un Índice Alcohólico 0; IAR: Sujetos con un Índice Alcohólico de Riesgo; IABD: Sujetos con un Índice Alcohólico BD. *** $p = 0,000$ vs IA0 e IAR. ### $p = 0,000$ vs IA0 e IABD.

La variable Género también fue significativa ($F_{(1,253)} = 8,061$, $p = 0,005$), presentando las mujeres una FC más alta (Figura 12.6).

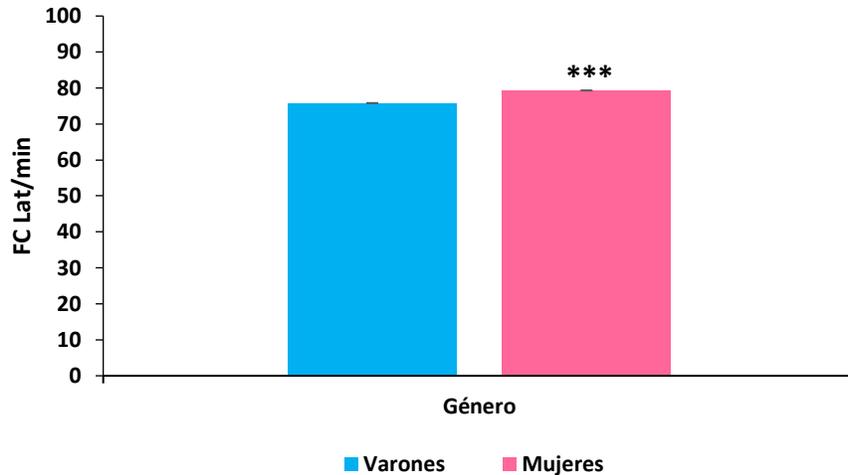


Figura 12.6. Media (+ETM) de FC en Varones y Mujeres. *** $p = 0,005$ vs Varones.

En cuanto a las interacciones, el ANOVA no reveló ninguna significación en cualquier combinación posible (Historia X IA: $F_{(2,253)} = 1,782$, $p = 0,170$; Historia X Género: $F_{(1,253)} = 0,033$, $p = 0,855$; IA X Género: $F_{(2,253)} = 0,309$, $p = 0,735$; Historia X IA X Género: $F_{(2,253)} = 0,453$, $p = 0,636$).

Percepción de estrés (PE)

El ANOVA de una vía reveló ser significativo para la variable Historia ($F_{(1,253)} = 6,123$, $p = 0,014$), mostrando los sujetos policonsumidores una mayor PE (Figura 12.7).

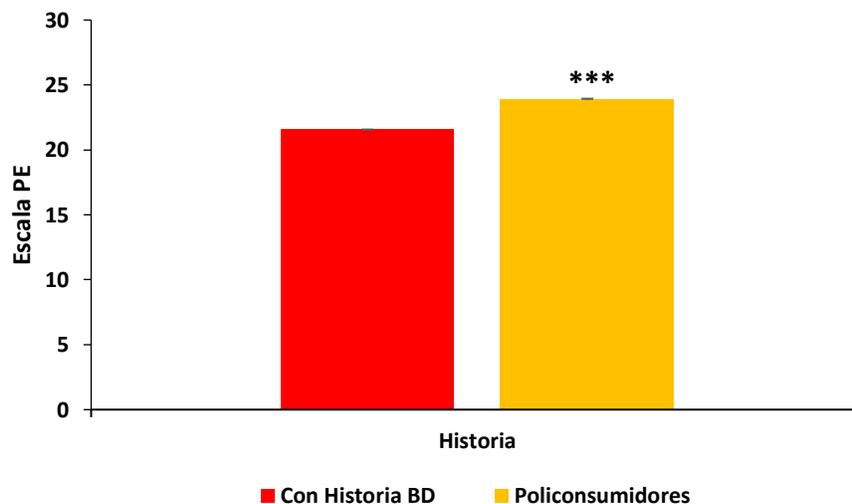


Figura 12.7. Media (+ETM) de PE en sujetos Con Historia BD y Policonsumidores. *** $p = 0,001$ vs Con Historia BD.

Sin embargo, la variable IA no fue significativa ($F_{(2,253)} = 2,014, p = 0,136$). En cuanto a la variable Género el ANOVA mostró un resultado significativo ($F_{(1,253)} = 10,715, p = 0,001$), obteniendo las mujeres una puntuación de PE más alta que los varones (Figura 12.8). La interacción Historia X IA no fue estadísticamente significativa ($F_{(2,253)} = 0,976, p = 0,378$), tampoco lo fue la interacción Historia X Género ($F_{(1,253)} = 0,329, p = 0,566$), ni la interacción IA X Género ($F_{(2,253)} = 0,203, p = 0,816$), ni la interacción Historia X IA X Género ($F_{(2,253)} = 1,303, p = 0,274$).

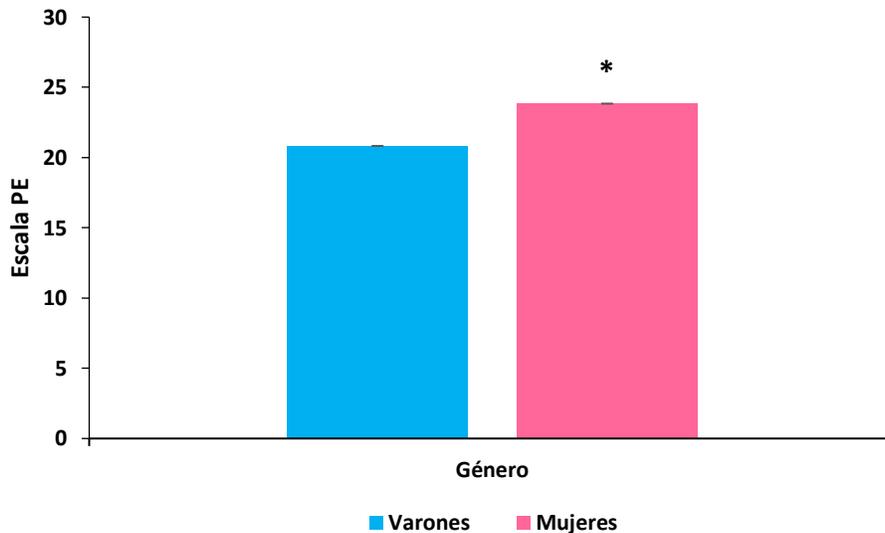


Figura 12.8. Media (+ETM) de PE en Varones y Mujeres. * $p = 0,014$ vs Varones.

Correlaciones

Se encontraron correlaciones bivariadas de Pearson positivas entre COR20' y PAS ($r = 0,189, p = 0,030$), PAS y PAD ($r = 0,434, p = 0,000$), y PAD y FC ($r = 0,236, p = 0,006$) (Figuras 12.9-12.11). Por otro lado, se encontró una correlación bivariada de Pearson negativa entre PAS y PE ($r = -0,177, p = 0,042$) (Figura 12.12).

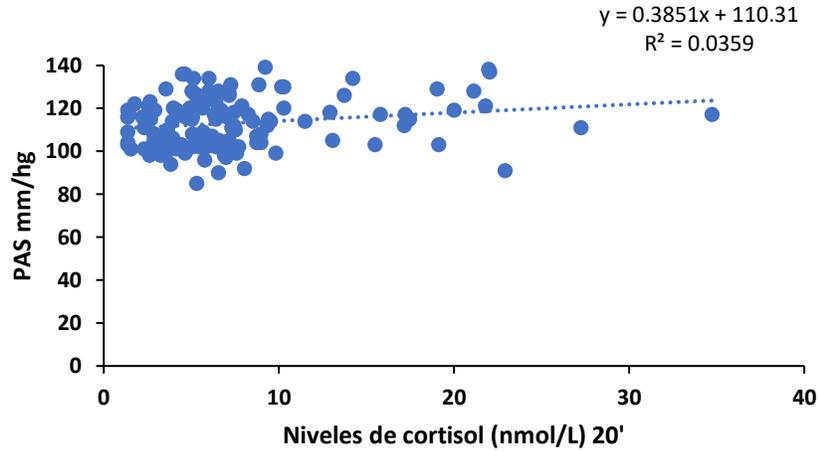


Figura 12.9. Relación lineal positiva entre las variables COR20' y PAS; es decir, a medida que aumenta el valor de la variable COR20' aumenta también el valor de la variable PAS.

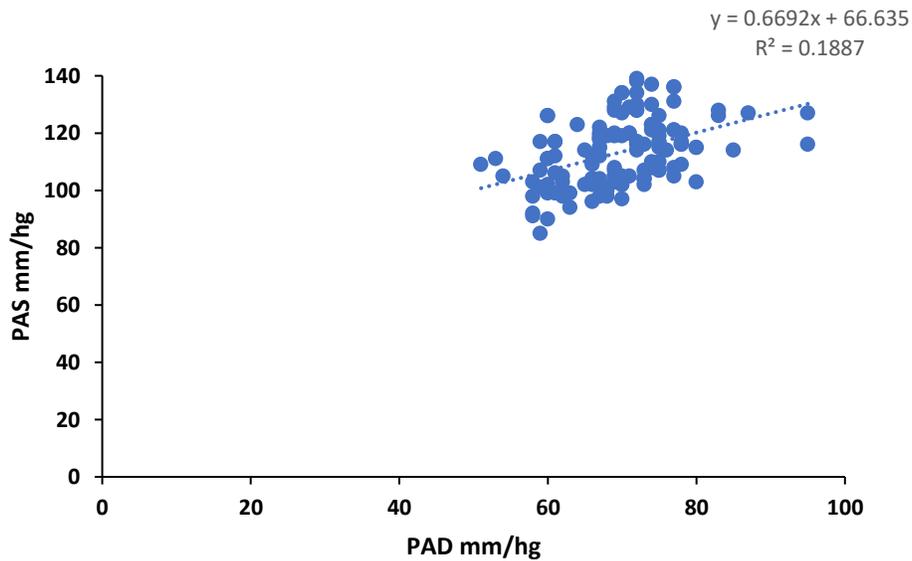


Figura 12.10. Relación lineal positiva entre las variables PAS y PAD; es decir, a medida que aumenta el valor de la variable PAD aumenta también el valor de la variable PAS.

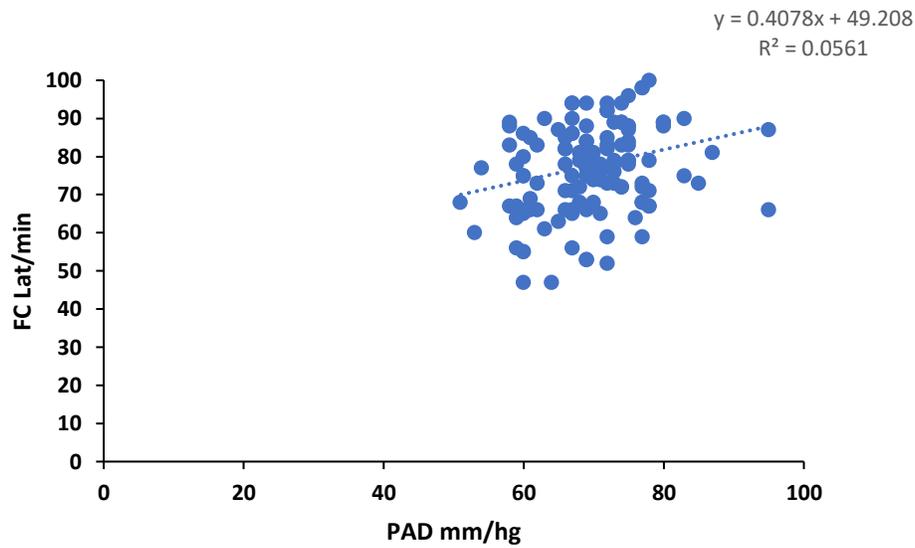


Figura 12.11. Relación lineal positiva entre las variables PAD y FC; es decir, a medida que aumenta el valor de la variable PAD aumenta también el valor de la variable FC.

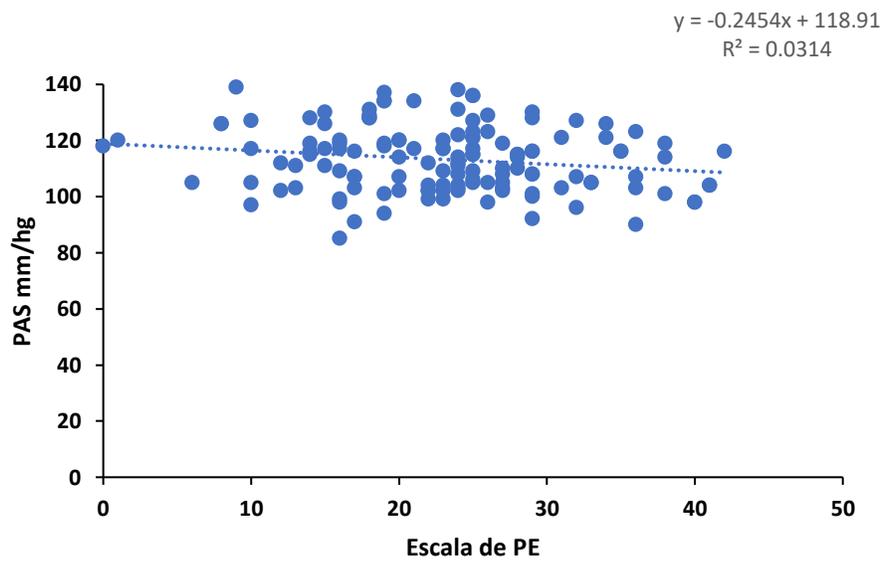


Figura 12.12. Relación lineal negativa entre las variables PAS y PE; es decir, a medida que disminuye el valor de la variable PAS aumenta el valor de la variable PE.

12.3. Discusión

En el Experimento 6 se contrastaron las Hipótesis 3, 4 y 7 (ver Apartado 5). La Hipótesis 7 (IA) se confirmó con la variable FC y en la variable Cortisol al minuto 20. Las Hipótesis 3 (sinergia) y 4 (género: mayor vulnerabilidad de las mujeres) no fueron confirmadas.

CORTISOL: En el Experimento 6 se sigue una línea de resultados similar a los Experimentos 1, 2, 3, 4 y 5 respecto a las variaciones del cortisol a lo largo del tiempo, mostrando una disminución del COR50' respecto al COR20', resultado que ha sido consistente a lo largo de la tesis. Sin embargo, en la interacción Registro X IA, los resultados reportaron una diferencia significativa entre IA0 e IAR, en los niveles de cortisol a los 20 minutos. En este experimento los resultados del IAR a los 20' se interpretan de manera diferente, ya que todos los sujetos de estudio formaban parte de un grupo con historia de consumo BD o BD+THC, no podíamos incluir un grupo abstemio en este experimento porque las dosis de alcohol para algunos sujetos eran muy altas y no sería ético aplicar esas dosis a los sujetos sin historia de consumo BD, por lo tanto interpretamos los resultados utilizando a los mismos consumidores con historia BD o BD+THC con IA0 como un grupo control. Tomando en cuenta que en los experimentos anteriores donde las variaciones de cortisol a lo largo del tiempo están presentes siempre, en el presente experimento se puede observar que hay un incremento en el COR20' de los grupos IA0, pero no del IAR o el IABD, en este caso los sujetos con IABD no reportaron diferencias significativas con IA0, pero sus niveles eran similares a los reportados por los sujetos IAR, por lo que el efecto que observamos en el grupo IABD podría ser similar al grupo IAR. Por lo tanto, en este tipo de población BD o BD+THC se puede observar que el consumo de alcohol desregula el eje HPA (los niveles de cortisol se mantienen sin cambios a lo largo del tiempo) resultado que respalda en parte la Hipótesis 7 ya que muestra que las variaciones en los niveles de COR20' a COR50', son dependientes del IA. En estudios que han avaluado la relación entre el consumo agudo de alcohol y el historial de BD, se observó que un BAC por debajo de 0,8 g/L en consumidores con antecedentes de consumo BD tenían una respuesta reducida del eje HPA (Allen y cols., 2011; Blaine y Sinha, 2017), este resultado se observa en este experimento 6 en el minuto 20.

En los Experimentos 1, y 3, el mantenimiento de una historia de consumo tipo BD durante un año influyó en los niveles de cortisol mostrando una sobreregulación en su funcionalidad (incrementando los niveles de cortisol) en los sujetos que tenían una historia de consumo BD (Adam y cols., 2006; Badrick y cols., 2008; Boschloo y cols., 2011; Thayer y cols., 2006; Wemm y cols., 2013), en este experimento no podemos concluir que la historia de consumo influyó para observar resultados similares a los experimentos 1 y 3, ya que no contábamos con un grupo control, sin embargo, los niveles de cortisol que se observan en esta población son más altos que los observados en población sin historia de consumo de experimentos anteriores.

PA: En el Experimento 6 se observó una diferencia que también fue reportada en los Experimentos 3, 4 y 5, esta diferencia consiste en que la PAS es más alta en los varones que en las mujeres. Como se comentó en la discusión de los Experimentos 3, 4 y 5, los resultados de la diferencia de la PAS entre varones y mujeres se debe a la diferencia fisiológica que existe en la PA debido al género y rango de edad (Charkoudian y cols., 2017; Hart y Charkoudian, 2014; Hongwei y cols., 2020; Joyner y cols., 2016). En cuanto a la PAD, no encontramos ninguna alteración, tal y como se ha descrito en otras investigaciones y en nuestros anteriores experimentos (Brummet y cols., 2011; Wellman y cols., 2016).

FC: En este experimento se observó un incremento de la FC dependiente del IA, obteniendo la mayor FC el grupo de los IABD. Estas alteraciones de la FC, como ya lo habíamos comentado en discusiones anteriores se debe a la activación del sistema nervioso simpático por una ingesta aguda de alcohol (Bau y cols., 2011; Brunner y cols., 2017; Deng y cols., 2022; Kirkpatrick y de Wit, 2013; Tasnim y cols., 2020; Voskoboinik y cols., 2021). Por otro lado, en lo que se refiere al género, los varones obtuvieron una FC significativamente menor que las mujeres. Como ya habíamos comentado antes, las mujeres tienen una FC en reposo mayor que los hombres (Koenig y Thayer, 2016; Williams y cols., 2022). Adicionalmente, otra investigación (Cofresí y cols., 2020) examinó los efectos agudos del alcohol en la fisiología cardiovascular en un grupo de hombres y mujeres (sanos y jóvenes) y sus resultados mostraron que la FC aumentó en los jóvenes que bebieron alcohol durante el experimento, aumentando a un ritmo más rápido en las mujeres en comparación con los hombres. Estos hallazgos sugieren que las mujeres pueden ser más sensibles a los aumentos de la FC inducidos por el alcohol, especialmente en entornos en los que hay un consumo alto

de alcohol. Por lo tanto, nuestros resultados y los de Cofresí y cols. son similares, mostrando a las mujeres con una vulnerabilidad mayor a los efectos agudos del alcohol en la FC, además de la diferencia fisiológica que ya existe por defecto entre ambos géneros.

PE: Esta variable, sí resultó afectada por el mantenimiento de una historia de consumo BD+THC, mostrando los policonsumidores una mayor PE que los que tienen solo un patrón BD. Este resultado difiere de lo obtenido en el experimento 5 donde no se observaron diferencias entre estos dos grupos. Un estudio realizado en el 2022 coincide con nuestros resultados, en dicho estudio los individuos que consumieron alcohol y cannabis conjuntamente tenían una mayor reactividad a las señales de estrés, en particular las mujeres (Claus y cols., 2022). En otro estudio la exposición de los adolescentes al THC y al alcohol condujo a una mayor sensibilidad a los estímulos del miedo, tanto desde el punto de vista conductual como neuronal (Smiley y cols., 2021). En cuanto al género, siguiendo la misma línea de resultados que en los Experimentos 3, 4 y 5, se confirmó una mayor PE en las mujeres vs varones, resultado que ha sido corroborado en otros estudios (Anbumalar y cols., 2017; Michou y cols., 2021).

Correlaciones: En este experimento, al igual que en los experimentos 1, 3 y 4 se produjo una correlación entre COR20' y PAS (aumento de la PAS a medida que se incrementa el COR20') y entre las variables cardiovasculares (PAS y PAD, PAD y FC) como habíamos comentado antes, la actividad cardíaca esta ligada a la generación de glucocorticoides y por lo tanto es normal que se observen correlaciones entre COR20' y las variables cardiovasculares. La única diferencia que se produjo en este experimento con los otros en lo que respecta a las correlaciones, fue una correlación negativa entre PAS y PE (disminución de la PAS a medida que aumenta la PE). Tomando en cuenta este resultado, hay estudios que apoyan esta correlación (Tanna y Khatri, 2021) y otros que difieren (Miguet y cols., 2021; Wiernik, 2013).

CAPÍTULO 13



DISCUSIÓN GENERAL

13. DISCUSIÓN GENERAL

Los resultados de cada experimento fueron discutidos por separado. En este capítulo se presenta una discusión general de los principales resultados de esta tesis, sus fortalezas y limitaciones y se sugieren algunas direcciones futuras basadas en los resultados de esta y de otras investigaciones.

13.1. La transición del eje HPA y la respuesta de estrés ocasionada por el BD

La presente tesis doctoral tiene como título “Modificación de la respuesta de estrés y desregulación del eje hipotalámico pituitario adrenal por un patrón de consumo binge drinking en adolescentes” y fue diseñada para clarificar una serie de objetivos que giran en torno a los efectos que tiene una historia BD o una historia BD+THC y/o los efectos del consumo agudo de alcohol sobre la funcionalidad del eje HPA y las variables de la respuesta de estrés Cortisol, PA, FC y PE.

Nuestra primera Hipótesis postulaba que, si tener una historia de consumo tipo BD altera la respuesta normal de estrés en varones y mujeres adolescentes, entonces el mantenimiento de esa historia durante al menos 1 año desregulará la funcionalidad del eje HPA (incrementando los niveles de cortisol) y aumentará los niveles de la PA, la FC y la PE. Nuestros resultados han confirmado esta hipótesis en las variables Cortisol (experimentos 1 y 3), PAS (Experimento 1) y FC (Experimento 2). Con respecto al cortisol, se demostró que los adolescentes con antecedentes de historia de consumo tipo BD (sin considerar ninguna ingesta aguda de alcohol) tienen niveles más altos de cortisol debido a la sobre-regulación del eje HPA. Las medidas de cortisol alteradas debido a una sobre-regulación del eje HPA en sujetos con historia de consumo BD ya se han reportado en otros estudios anteriormente (Adam y cols., 2006; Badrick y cols., 2008; Boschloo, 2011; Thayer y cols., 2006; Wemm y cols., 2013), aunque no siempre en una población adolescente como lo reportamos en esta investigación. Otros estudios, sin embargo, argumentan que los niveles de cortisol son más bajos en sujetos con historia de consumo BD (Hagan y cols., 2019; Orio y cols., 2018). La argumentación de estos autores fue que el sistema de respuesta de estrés se desregula a la baja por una historia sostenida de consumo tipo BD. Estos hallazgos indican que la práctica del consumo problemático de alcohol en la adolescencia puede conducir a una desregulación

neuroendocrina en la edad adulta joven, manifestándose en una disminución en los niveles de cortisol. Sin embargo, en nuestra investigación se observa una sobre-regulación en la funcionalidad del eje HPA (incrementando los niveles de cortisol). Nuestros participantes tenían una historia de consumo BD mantenida en el tiempo de 1 año, con unas características fuertes (practican BD mínimo 3 fines de semana al mes). Desconocemos si mantener la historia de consumo BD durante más años, conduce a una desregulación neuroendocrina a la baja ocasionada por una habituación del eje HPA, mientras tanto podemos sugerir que el eje HPA de estos sujetos se encuentra en un periodo de transición ocasionado por un patrón BD en el que sin duda hay una desregulación que establecerá su dirección con el tiempo.

En cuanto a los resultados de la PAS y FC, observamos que los sujetos con historia BD muestran una mayor PAS y una mayor FC, reforzando la teoría de que al inicio del consumo (historia BD de un año) se produce una hiperactividad del eje HPA, incrementando el cortisol y por ende la modulación al alza de la actividad cardíaca (PAS y FC). Estos resultados son corroborados por estudios similares que muestran una variación al alza de la actividad cardíaca cuando hay una historia de consumo de por medio (PAS y FC) (Brummet y cols., 2011; Wellman y cols., 2016). También se ha observado que durante la adolescencia (periodo crítico del desarrollo) se aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión a medida que aumenta la frecuencia de consumo BD (Hayibor y cols., 2019).

Nuestra segunda Hipótesis postulaba que, si el consumo agudo de alcohol en no consumidores modula la respuesta normal de estrés en varones y mujeres adolescentes, entonces el consumo de una dosis de riesgo en no consumidores activará la respuesta normal del eje HPA (incrementando los niveles de cortisol) y aumentará los niveles de la PA, la FC y la PE. Nuestros resultados confirmaron esta hipótesis en la variable Cortisol (Experimento 2) y en la variable FC (experimentos 1, 2, y 3). En el caso del cortisol, nuestra investigación llevada a cabo con mujeres (Experimento 2) demostró la influencia directa del alcohol en el eje HPA elevando sus niveles hormonales. Este resultado también se ha corroborado en población general en otros estudios, independientemente del género (Lu y Richardson, 2014; Price y cols., 2019; Rachdaoui y Sarkar, 2017). A su vez, esta elevación de los niveles hormonales estimula la actividad cardiovascular, en este caso la FC (Bau y cols., 2011; Kirkpatrick y de Wit, 2013; Tasnim y cols., 2020; Voskoboinik y cols., 2021). En el caso de la FC, se ha observado que el consumo agudo de alcohol produce un incremento al igual que

se ha reportado en otros estudios (Bau y cols., 2011; Deng y cols., 2022; Kirkpatrick y de Wit, 2013; Tasnim y cols., 2020; Vinader-Caerols y cols., 2012; Voskoboinik y cols., 2021), ocasionado por los metabolitos del alcohol como el acetaldehído (Hu y cols., 2017) que estimulan la activación del sistema nervioso simpático, provocando un fenómeno de dominancia simpática caracterizada por una elevada FC (Voskoboinik y cols., 2021).

Nuestra tercera Hipótesis afirmaba que, si los efectos de tener una historia de consumo tipo BD y los efectos agudos de diferentes dosis de alcohol (dosis de riesgo o dosis BD) sobre la respuesta de estrés estudiada son sinérgicos, entonces se observará en estos participantes una mayor alteración de la funcionalidad del eje y de los niveles de la PA, la FC y la PE. Nuestros resultados no confirmaron esta hipótesis en ninguna de las variables. No se encontró ninguna interacción que validara nuestra hipótesis en el sentido de que la historia de consumo y la administración de alcohol agudo potenciaran sinérgicamente una alteración en la funcionalidad del eje o los niveles de Cortisol, PA, FC y PE. O bien existía una respuesta de estrés normal al consumo agudo de alcohol (dosis de riesgo o dosis BD) o una alteración acorde a la historia de consumo de nuestros sujetos experimentales, pero nunca la suma de ambos efectos.

Nuestra cuarta Hipótesis sostenía que si los efectos de la historia de consumo y/o de los efectos agudos de diferentes dosis de alcohol (dosis de riesgo o dosis BD) sobre la respuesta de estrés registrados en varones y mujeres son dependientes de género, entonces las mujeres serán más vulnerables que los varones a estos efectos sobre la funcionalidad del eje y sobre los niveles de la PA, la FC y la PE. Los resultados de nuestra investigación mostraron diferencias fisiológicas de base entre varones y mujeres en los experimentos 3, 4, 5 y 6, en las mismas variables de la respuesta de estrés (Cortisol, PAS, FC y PE) que no responden a una mayor vulnerabilidad de la mujer frente al varón. En lo que respecta a la variable FC sí se obtuvieron resultados que confirman nuestra hipótesis. Tanto las diferencias fisiológicas encontradas en nuestra investigación como la que confirma nuestra hipótesis serán discutidas a continuación:

Una de las principales diferencias de género que se encontraron en nuestra investigación fueron los niveles más altos de cortisol en los varones *vs* mujeres. La respuesta de cortisol salival es significativamente mayor en hombres adultos sanos en comparación con las

mujeres (Clow y Smith, 2020; Kudielka y cols., 2009; Paris y cols., 2010; Singer y cols., 2021). Esta diferencia de género ha mostrado que la respuesta media típica en los varones varía de 2 a 4 veces más con respecto a la línea base, mientras que en las mujeres se observan generalmente cambios de 1 a 1,5 veces más con respecto a la línea base (Clow y Smith, 2020; Kudielka y cols., 2009). Esta diferencia de género se ha reportado consistentemente en otros estudios (Clow y Smith, 2020; Kajantie y Phillips, 2006; Singer y cols., 2021).

Otra importante diferencia de género que se encontró en nuestra investigación fue que la PAS de los varones era mayor que la de las mujeres adolescentes. La literatura informa que los varones jóvenes suelen tener una PA más alta que las mujeres jóvenes, incluso entre personas normotensas sanas (Charkoudian y cols., 2017; Hart y Charkoudian, 2014; Hongwei y cols., 2020; Joyner y cols., 2016). Tanto los estrógenos en las mujeres como los andrógenos en los varones actúan en diferentes direcciones durante este periodo de edad; los estrógenos estarían jugando un papel compensatorio evitando la elevación de la PA debido a su efecto vasodilatador (Hongwei y cols., 2020). Mientras que el incremento de los andrógenos durante este periodo estaría asociado a la regulación al alza de la presión sanguínea (Ewald y cols., 2016; Hongwei y cols., 2020; Le-Ha y cols., 2013; Tu y cols., 2009), específicamente hablando de la PAS, a la edad de 16 a 18 años los varones tienen una presión sistólica alrededor de 10 a 14 mm/Hg más que las mujeres.

Por otro lado, se observa una diferencia de género fisiológica de base en la FC en nuestra investigación (Experimento 6), en la que los varones obtuvieron una FC significativamente menor que las mujeres. Este resultado se ve respaldado por la literatura (Koenig y Thayer, 2016; Williams y cols., 2022). Además, se confirmó nuestra Hipótesis mostrando las mujeres una mayor vulnerabilidad a la historia de consumo y/o al consumo agudo *vs* varones (Experimento 3). En ese experimento las participantes femeninas con historia de consumo BD mostraron una FC más alta que las mujeres sin historia BD, y que los varones sin y con historia BD. Además este resultado es similar al de la investigación de Cofresí y cols., 2020 en donde se examinó los efectos agudos del alcohol en la fisiología cardiovascular en un grupo de hombres y mujeres sanos y jóvenes, mostrando que la FC aumentó en los jóvenes que bebieron alcohol durante el experimento, aumentando a un ritmo más rápido en las mujeres en comparación con los hombres, sus hallazgos sugieren que las mujeres pueden ser más sensibles a los aumentos de la FC inducidos por el alcohol, especialmente en entornos

en los que hay un consumo alto de alcohol, por lo tanto, nuestros resultados y los de Cofresí son similares, en los nuestros no se observó en los efectos agudos, pero si en la historia de consumo, lo que nos hace pensar que si podría existir una vulnerabilidad mayor a los efectos del alcohol en mujeres en lo que se refiere a la FC.

Por último, otra diferencia de género importante presente en todos los experimentos fue la PE, se observó una mayor PE en las mujeres *vs* varones. La literatura respalda los resultados de nuestra investigación puesto que informa que la PE es más alta en las mujeres que en los varones (Anbumalar y cols., 2017; Michou y cols., 2021).

Nuestra quinta Hipótesis plantea que, si en los participantes con historia de consumo no se observan cambios en la funcionalidad del eje HPA y en los niveles de PA, FC y PE bajo los efectos agudos del alcohol (dosis de riesgo) y sí que se observan cuando no hay historia de consumo entonces podremos hablar de la existencia de tolerancia en consumidores habituales de alcohol tipo BD. En nuestra investigación esta hipótesis solo se confirmó en el Experimento 1 en la variable FC. Durante este experimento los sujetos sin historia de consumo que recibieron una dosis de alcohol agudo (Sin-AR) incrementaron su FC debido a la respuesta fisiológica normal que se obtiene al ingerir alcohol, en cambio los sujetos con historia de consumo BD que recibieron una dosis de alcohol agudo (Con-AR) no incrementaron su FC, este fenómeno puede ser interpretado como tolerancia (Bates y cols., 2020; Ralevski y cols., 2019). Lo cual podría indicar que estos sujetos podrían tener un eje HPA atenuado, por lo que necesitarían un mayor consumo de alcohol para activar su eje HPA y desencadenar todo el proceso necesario para incrementar su FC, como mostraron los sujetos sin historia de consumo. Este fenómeno de tolerancia también se observa a nivel cognitivo en las mismas condiciones experimentales, pero solo en la población femenina (Vinader y cols., 2017).

Nuestra sexta Hipótesis que solo se pudo contrastar en el Experimento 5 plantea que, si la historia de consumo de THC altera la respuesta de estrés, entonces en los policonsumidores de alcohol tipo BD+THC, el efecto del THC se sumará a los efectos del BD y se observará una alteración sinérgica en la funcionalidad del eje HPA y en los niveles de la PA, la FC y la PE. Esta hipótesis fue confirmada en el experimento 5 en la variable cortisol, en donde se observó que el efecto de cannabis se sumó a los efectos del BD. En las variaciones de cortisol

a lo largo del tiempo, se observó que al minuto 20 los policonsumidores presentaban los niveles más altos de cortisol. Dicho acontecimiento nos hace pensar que en efecto existe una alteración sinérgica en este grupo de participantes ya que, aunque la literatura no nos informa sobre los efectos de policonsumo en el eje HPA, sí nos informa de un aumento significativo en los niveles de cortisol producido por el consumo de cannabis a corto plazo, en humanos (Cservenka y cols., 2018; Cuttler y cols., 2017; Kleinloog y cols., 2012; Klumpers y cols., 2012). Por otro lado, en el Experimento 6 aunque no se contrasta esta hipótesis ya que no se tenía un grupo control sin historia, los resultados sobre PE apuntan a una posible acción sinérgica en los policonsumidores, ya que este grupo mostró una mayor PE en comparación a los que tienen solo un patrón BD, los estudios sobre el tema reportan una asociación entre PE y el consumo de cannabis (Beck y cols., 2009; Hyman y Sinha, 2009; Vargas y Tujillo, 2012), además los individuos que consumen alcohol y cannabis conjuntamente tienen una mayor reactividad a las señales de estrés, en particular las mujeres (Claus y cols., 2022).

La Hipótesis 7 de nuestra investigación enuncia que: si la respuesta de estrés en varones y mujeres adolescentes (consumidores habituales de alcohol tipo BD y policonsumidores de alcohol tipo BD+THC) es sensible a los efectos agudos del alcohol (dosis de riesgo o dosis BD), entonces los efectos de diferentes dosis de alcohol observados sobre la funcionalidad del eje HPA y los niveles de la PA, la FC y la PE serán dependientes del IA obtenido. Esta hipótesis fue contrastada únicamente en el Experimento 6 y fue confirmada en el caso de la FC (incremento de la FC dependiente del IA). El experimento 6 es un gran ejemplo para comprobar y visualizar los diferentes efectos agudos del alcohol, ya que se han observado diferencias significativas en los grupos experimentales dependiendo de su IA. Otro resultado interesante fueron las diferencias que se observaron en la interacción Registro X IA en la variable Cortisol, esa interacción respalda en parte la Hipótesis 7 ya que muestra que las variaciones en los niveles de COR20' a COR50', es dependiente al IA (estos niveles disminuyen para IA0 mientras que para IAR e IABD se mantienen sin cambios a lo largo del tiempo).

Por último, tomando en cuenta las correlaciones, se observó en todos los experimentos un resultado consistente: El cortisol se incrementa en todos los participantes del estudio ante la incertidumbre de las tareas que tienen que realizar (incremento de COR20') y se correlaciona con una respuesta cardiovascular (incremento de PAS).

Teniendo en cuenta las hipótesis y los resultados obtenidos en esta investigación estamos seguros de que existe una desregulación del eje HPA y una modificación de la respuesta de estrés en los participantes con historia de consumo BD, y aunque no se ha confirmado en todas las variables de estudio, creemos que el mantenimiento del patrón de consumo BD durante más tiempo haría más evidente dicha desregulación.

Cabe señalar que en los experimentos en los que se contrastaron y no se confirmaron las Hipótesis nunca los resultados fueron opuestos a a las predicciones realizadas por las hipótesis.

13.2. Fortalezas, Limitaciones y Consideraciones Futuras

Fortalezas:

1. Existen pocos estudios experimentales sobre binge drinking en población adolescente, ya que los aspectos éticos y legales limitan su investigación. Una fortaleza de esta tesis es por lo tanto la inclusión de adolescentes, ya que, al ser mayores de edad pueden formar parte de la muestra experimental control y también de la que realiza un consumo agudo de alcohol en esta investigación.
2. Disponemos de una muestra experimental grande para obtener resultados consistentes en la investigación, aunque siempre es deseable un mayor tamaño muestral.
3. La inclusión de hombres y mujeres adolescentes en nuestra investigación permite estudiar las diferencias de género y es más representativa de la población general. Estas diferencias son importantes, ya que algunas de ellas son diferencias fisiológicas de base y otras son diferencias que se observan a los efectos del alcohol. Ambas diferencias se deben de tomar en cuenta para los análisis en estudios experimentales.
4. Realizar la investigación recreando el medio en el que suelen consumir alcohol los jóvenes se considera una fortaleza en este estudio, ya que en las pruebas experimentales se simulan las condiciones que normalmente ocurren al realizar este tipo de consumo.
5. Otra fortaleza es la homogeneidad de la muestra en nuestro estudio experimental, debido a los estrictos criterios de inclusión y exclusión aplicados.

Limitaciones:

1. Disponemos de los niveles de cortisol en una franja horaria de tarde, pero no tenemos registro del cortisol basal a primeras horas de la mañana, cuando los niveles son más elevados debido al ritmo circadiano de las variaciones de cortisol (Mohd y cols., 2021; Yamanaka y cols., 2019).
2. Los registros de las variables fisiológicas (PA y FC) se realizaron al minuto 20 de la sesión experimental, pero no disponemos de registros previos. Además, no contamos con el registro de variabilidad cardiaca para la variable FC.
3. Otra limitación es la dificultad que presenta reclutar a los sujetos experimentales y que cumplan todos los requisitos de estudio, ya que han de tener unas características muy específicas de consumo, sobre todo cuando se trata de policonsumidores, existiendo además mucha mortandad experimental.

Consideraciones futuras:

1. Un aspecto importante de esta investigación es la continuidad. Esta tesis forma parte de un estudio longitudinal en curso lo que podría permitir observar la evolución que tienen los sujetos experimentales y extraer conclusiones a largo plazo acerca de la transición del eje HPA y la respuesta de estrés.
2. En nuestra futura investigación se ampliarán las pruebas de registro fisiológico incluyendo la variabilidad cardiaca y teniendo en cuenta la presencia de arritmias en los sujetos experimentales, ya que aportarían más información y conclusiones al estudio.

CAPÍTULO 14



CONCLUSIONES

14. CONCLUSIONES

A continuación, se presentan las principales conclusiones que se pueden extraer de los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral:

1. Mantener una historia de consumo BD, durante al menos 1 año, desregula la funcionalidad del eje HPA al alza a corto plazo (incrementando los niveles de cortisol) en ambos géneros y produce una hiperactividad cardiaca, incrementando la PAS en varones y la FC en mujeres adolescentes.
2. Mantener una historia de policonsumo (BD+THC) incrementa los niveles de cortisol en ambos géneros y la PAS en varones.
3. La respuesta normal del eje HPA (niveles de cortisol) durante la condición experimental (COR20' y COR50') se incrementa al inicio en todos los participantes del estudio, ante la incertidumbre de las tareas a realizar, y disminuye al final de la condición experimental.
4. El consumo agudo de alcohol activa la respuesta normal del eje HPA en mujeres adolescentes, incrementando los niveles de cortisol y activando la actividad simpática del corazón y como consecuencia la elevación de la FC.
5. El consumo agudo de alcohol incrementa la FC en varones.
6. Se observan las siguientes diferencias de género:
 - a) Los varones presentan niveles más altos de cortisol que las mujeres durante la condición experimental.
 - b) Las mujeres tienen una FC en reposo mayor que los varones.
 - c) Los varones tienen una PAS mayor que las mujeres.
 - d) La PE es mayor en mujeres que en varones.
7. Las mujeres son más vulnerables que los varones a los efectos de la historia de consumo BD sobre el incremento de la FC.
8. Se produce una tolerancia en la activación del sistema cardiovascular (sobre la FC) en los varones con historia BD durante el consumo agudo de alcohol.
9. Se observa un efecto sinérgico del THC sobre el BD en la funcionalidad del eje HPA, con mayores niveles de cortisol en policonsumidores.
10. No se observa un efecto sinérgico del THC sobre el BD en las variables de la respuesta de estrés PA, FC y PE.

11. Los efectos observados sobre la funcionalidad del eje HPA (niveles de cortisol) y la FC son dependientes del IA obtenido:
 - a) Los niveles de cortisol disminuyen a lo largo de la condición experimental (COR20' y COR50') en los participantes BD y policonsumidores (BD+THC) bajo un IA0, pero se mantienen estables bajo un IAR o IABD.
 - b) El incremento de la FC es dependiente del IA obtenido.
12. La PAD no se ve afectada ni por la historia de consumo (BD o BD+THC) ni por el consumo agudo de alcohol.
13. La PE no se ve afectada por la historia de consumo BD, pero sí por la historia de policonsumo BD+THC, los policonsumidores manifiestan una mayor PE.
14. La respuesta del cortisol al minuto 20 se correlaciona positivamente con la PAS.
15. Existe una correlación positiva entre las variables cardiovasculares (PAS, PAD y FC).

CAPÍTULO 15



REFERENCIAS

15. REFERENCIAS

- Aardal, E., & Holm, A. C. (1995). Cortisol in saliva--reference ranges and relation to cortisol in serum. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, 33(12), 927–932. <https://doi.org/10.1515/cclm.1995.33.12.927>
- Ajmera, N., Collins, P. F., Weiss, H., & Luciana, M. (2021). Initiation of moderately frequent cannabis use in adolescence and young adulthood is associated with declines in verbal learning and memory: a longitudinal comparison of pre- versus post-initiation cognitive performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*: 27(6), 621–636. <https://doi.org/10.1017/S1355617721000631>
- Allen, C. D., Lee, S., Koob, G. F., & Rivier, C. (2011). Immediate and prolonged effects of alcohol exposure on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult and adolescent rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25 Suppl., S50-S60. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.01.016>
- Alshaarawy, O., & Elbaz, H. A. (2016). Cannabis use and blood pressure levels: United States national health and nutrition examination survey, 2005-2012. *Journal of Hypertension*, 34(8), 1507–1512. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000990>
- Adam, E. K., Hawkey, L. C., Kudielka, B. M., & Cacioppo, J. T. (2006). Day-to-day dynamics of experience--cortisol associations in a population-based sample of older adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(45), 17058–17063. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605053103>
- Aïte, A., Cassotti, M., Linzarini, A., Osmont, A., Houdé, O., & Borst, G. (2018). Adolescents' inhibitory control: keep it cool or lose control. *Developmental Science*, 21(1), 10.1111/desc.12491. <https://doi.org/10.1111/desc.12491>
- Anbumalar, C., Dorathy, A. P., Jaswanti, V. P., Priya, D., & Reniangelin, D. (2017). Gender differences in perceived stress levels and coping strategies among college students. *The International Journal of Indian Psychology*, 4(4), 22-33. <https://doi.org/10.25215/0404.103>
- Avram, R., Tison, G. H., Aschbacher, K., Kuhar, P., Vittinghoff, E., Butzner, M., & Olgin, J. (2019). Real-world heart rate norms in the health eHeart study. *NPJ Digital Medicine*, 2, 1-10. <https://doi:10.1038%2Fs41746-019-0134-9>
- Badrick, E., Bobak, M., Britton, A., Kirschbaum, C., Marmot, M., & Kumari, M. (2008). The relationship between alcohol consumption and cortisol secretion in an aging cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(3), 750–757. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0737>
- Ballard, M. E., & de Wit, H. (2011). Combined effects of acute, very-low-dose ethanol and delta (9)-tetrahydrocannabinol in healthy human volunteers. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 97(4), 627–631. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.11.013>
- Bau, P. F., Moraes, R. S., Bau, C. H., Ferlin, E. L., Rosito, G. A., & Fuchs, F. D. (2011). Acute ingestion of alcohol and cardiac autonomic modulation in healthy volunteers. *Alcohol*, 45, 123-129. <https://doi:10.1016/j.alcohol>
- Barbería-Latasa, M., Gea, A., & Martínez-González, M. A. (2022). Alcohol, drinking pattern, and chronic disease. *Nutrients*, 14(9), 1954. <https://doi.org/10.3390/nu14091954>
- Barden, A. E., Croft, K. D., Beilin, L. J., Phillips, M., Ledowski, T., & Puddey, I. B. (2013). Acute effects of red wine on cytochrome P450 eicosanoids and blood pressure in men. *Journal of Hypertension*, 31(11), 2195–2202. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328364a27f>

- Barton, A. W., Brody, G. H., Zapolski, T., Goings, T. C., Kogan, S. M., Windle, M., & Yu, T. (2018). Trajectory classes of cannabis use and heavy drinking among rural African American adolescents: multi-level predictors of class membership. *Addiction*, 113(8), 1439–1449. <https://doi.org/10.1111/add.14200>
- Bates, M. E., Mun, E. Y., Buckman, J. F., Vaschillo, E., Vaschillo, B., Lehrer, P., Udo, T., & Lesnewich, L. M. (2020). Getting to the heart of low sensitivity to alcohol: Context moderates low cardiovascular response to alcohol in persons with a family history of alcohol use disorder. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 44(3), 589–599. <https://doi.org/10.1111/acer.14293>
- Bava, S., Jacobus, J., Mahmood, O., Yang, T. T., & Tapert, S. F. (2010). Neurocognitive correlates of white matter quality in adolescent substance users. *Brain and Cognition*, 72(3), 347–354. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.012>
- Beck, K. H., Caldeira, K. M., Vincent, K. B., O'Grady, K. E., Wish, E. D., & Arria, A. M. (2009). The social context of cannabis use: relationship to cannabis use disorders and depressive symptoms among college students. *Addictive Behaviors*, 34(9), 764–768. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2009.05.001>
- Becker H. C. (2012). Effects of alcohol dependence and withdrawal on stress responsiveness and alcohol consumption. *Alcohol Research: Current Reviews*, 34(4), 448–458. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3860383/>
- Becker H. C. (2017). Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*, 122, 115-126. <https://doi:10.1016/j.neuropharm.2017.04.028>
- Benelam, B., & Wyness, L. (2010). Hydration and health: a review. *Nutrition Bulletin*, 35(1), 3-25. <https://doi.org/10.1111/j.1467-3010.2009.01795.x>
- Bergamaschi, M. M., Queiroz, R. H., Chagas, M. H., Linares, I. M., Arrais, K. C., de Oliveira, D. C., Queiroz, M. E., Nardi, A. E., Huestis, M. A., Hallak, J. E., Zuardi, A. W., Moreira, F. A., & Crippa, J. A. (2014). Rimonabant effects on anxiety induced by simulated public speaking in healthy humans: a preliminary report. *Human Psychopharmacology*, 29(1), 94–99. <https://doi.org/10.1002/hup.2374>
- Berk, Z. (2013). Distillation. In: Zeki Berk (Editor). *Food Process Engineering and Technology (Second Edition)*, Academic Press, Pages 329-352, ISBN 9780124159235. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415923-5.00013-7>.
- Bidwal, M. K., Ip, E. J., Shah, B. M., & Serino, M. J. (2015). Stress, drugs, and alcohol use among health care professional students: A focus on prescription stimulants. *Journal of Pharmacy Practice*, 28, 535-542. <https://doi:10.1177/0897190014544824>
- Blaine, S. K., & Sinha, R. (2017). Alcohol, stress, and glucocorticoids: From risk to dependence and relapse in alcohol use disorders. *Neuropharmacology*, 122, 136-147. <https://doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.037>
- Blest-Hopley, G., O'Neill, A., Wilson, R., Giampietro, V., & Bhattacharyya, S. (2021). Disrupted parahippocampal and midbrain function underlie slower verbal learning in adolescent-onset regular cannabis use. *Psychopharmacology*, 238(5), 1315–1331. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05407-9>
- Boschloo, L., Vogelzangs, N., Licht, C. M., Vreeburg, S. A., Smit, J. H., van den Brink, W., Veltman, D. J., de Geus, E. J., Beekman, A. T., & Penninx, B. W. (2011). Heavy alcohol use, rather than alcohol dependence, is associated with dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis

- and the autonomic nervous system. *Drug and Alcohol Dependence*, 116(1-3), 170–176. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.12.006>
- Bouhours, L., Camarda, A., Ernst, M., Osmont, A., Borst, G., & Cassotti, M. (2021). How does social evaluation influence hot and cool inhibitory control in adolescence? *Plos One*, 16(9), e0257753. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257753>
- Brown, S. A., Brumback, T. Y., Tomlinson, K., Cummins, K., Thompson, W. K., Nagel, B. J., & Tapert, S. F. (2015). The National Consortium on Alcohol and NeuroDevelopment in Adolescence (NCANDA): a multisite study of adolescent development and substance use. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 76(6), 895-908. <https://doi.org/10.15288/jsad.2015.76.895>
- Brunner, S., Herbel, R., Drobesh, C., Peters, A., Massberg, S., Kääh, S., & Sinner, M. F. (2017). Alcohol consumption, sinus tachycardia, and cardiac arrhythmias at the Munich Oktoberfest: results from the Munich Beer Related Electrocardiogram Workup Study (MunichBREW). *European Heart Journal*, 38(27), 2100–2106. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx156>
- Brummett, B. H., Babyak, M. A., Siegler, I. C., Shanahan, M., Harris, K. M., Elder, G. H., & Williams, R. B. (2011). Systolic blood pressure, socioeconomic status, and biobehavioral risk factors in a nationally representative US young adult sample. *Hypertension*, 58(2), 161–166. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171272>
- Cai, M., Yang, Q., Li, G., Sun, S., Chen, Y., Tian, L., & Dong, H. (2017). Activation of cannabinoid receptor 1 is involved in protection against mitochondrial dysfunction and cerebral ischaemic tolerance induced by isoflurane preconditioning. *British Journal of Anaesthesia*, 119(6), 1213–1223. <https://doi.org/10.1093/bja/aex267>
- Campbell, S. B., Denham, A. S., Howarth, G. Z., Jones, S. M., Whittaker, J. V., Williford, A. P., Willoughby, M. T., Yudron, M., & Darling-Churchill, K. (2016). Commentary on the review of measures of early childhood social and emotional development: Conceptualization, critique, and recommendations. *Journal of Applied Developmental Psychology*, Volume 45, Pages 19-41, ISSN 0193-3973. <https://doi.org/10.1016/j.appdev.2016.01.008>.
- Cano-Vindel, A. (2010). Ansiedad, estrés, emociones negativas y salud. Atrapados por el estrés. *Revista Crítica. Editorial: Fundación Castroverde*. Madrid (España). ISSN: 1131-6497. Disponible en: <http://www.revista-critica.com/archivo/29-atrapados-por-el-estres>
- Casement, M. D., Shaw, D. S., Sitnick, S. L., Musselman, S. C., & Forbes, E. E. (2015). Life stress in adolescence predicts early adult reward-related brain function and alcohol dependence. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10, 416–423. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu061>
- Casey, B. J., Heller, A. S., Gee, D. G., & Cohen, A. O. (2019). Development of the emotional brain. *Neuroscience Letters*, 693, 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.11.055>
- Charkoudian, N., Hart, E., Barnes, J. N., & Joyner, M. J. (2017). Autonomic control of body temperature and blood pressure: influences of female sex hormones. *Clinical Autonomic Research*, 27(3), 149–155. <https://doi.org/10.1007/s10286-017-0420-z>
- Chen, K., Hollunder, B., Garbusow, M., Sebold, M., & Heinz, A. (2020). The physiological responses to acute stress in alcohol-dependent patients: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 41, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.09.003>
- Childs, E., Lutz, J. A., & de Wit, H. (2017). Dose-related effects of delta-9-THC on emotional responses to acute psychosocial stress. *Drug and Alcohol Dependence*, 177, 136–144. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.03.030>

- Chu, B., Marwaha, K., Sanvictores, T., & Ayers, D. (2021). Physiology, stress reaction. In StatPearls. *StatPearls Publishing*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120/>
- Chwedorowicz, R., Skarżyński, H., Pucek, W., & Studziński, T. (2017). Neurophysiological maturation in adolescence - vulnerability and counteracting addiction to alcohol. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 24, 19–25. <https://doi.org/10.5604/12321966.1234002>
- Claus, E. D., Blaine, S. K., Witkiewitz, K., & Ansell, E. B. (2022). Sex moderates effects of alcohol and cannabis co-use on alcohol and stress reactivity. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 46(4), 530–541. <https://doi.org/10.1111/acer.14797>
- Clow, A., & Smyth, N. (2020). Salivary cortisol as a non-invasive window on the brain. *International Review of Neurobiology*, 150, 1–16. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2019.12.003>
- Cofresí, R. U., Bartholow, B. D., & Fromme, K. (2020). Female drinkers are more sensitive than male drinkers to alcohol-induced heart rate increase. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 28(5), 540–552. <https://doi.org/10.1037/pha0000338>
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24, 385–396. <https://doi.org/10.2307/2136404>
- Connelly, P. J., Azizi, Z., Alipour, P., Delles, C., Pilote, L., & Raparelli, V. (2021). The importance of gender to understand sex differences in cardiovascular disease. *The Canadian Journal of Cardiology*, 37(5), 699–710. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.005>
- Contel Guillamón, M., Gual Solé, A., & Colom Farran, J. (1999). Test para la identificación de trastornos por uso de alcohol (AUDIT): Traducción y validación del AUDIT al catalán y castellano. *Adicciones*, 11(4), 337–347. <https://dx.doi.org/10.20882/adicciones.613>
- Conrod, P. J., & Nikolaou, K. (2016). Annual research review: On the developmental neuropsychology of substance use disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 57(3), 371–394. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12516>
- Correa, F., Hernangómez, M., Mestre, L., Loría, F., Spagnolo, A., Docagne, F., Di Marzo, V., & Guaza, C. (2010). Anandamide enhances IL-10 production in activated microglia by targeting CB₂ receptors: roles of ERK1/2, JNK, and NF-kappaB. *Glia*, 58(2), 135–147. <https://doi.org/10.1002/glia.20907>
- Coutinho, A. E., & Chapman, K. E. (2011). The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments, and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 335(1), 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.04.005>
- Cservenka, A., Lahanas, S., & Dotson-Bossert, J. (2018). Marijuana use and hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning in humans. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 472. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00472>
- Cuttler, C., Spradlin, A., Nusbaum, A. T., Whitney, P., Hinson, J. M., & McLaughlin, R. J. (2017). Blunted stress reactivity in chronic cannabis users. *Psychopharmacology*, 234(15), 2299–2309. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4648-z>
- Dai, X., Thavundayil, J., Santella, S., & Gianoulakis, C. (2007). Response of the HPA-axis to alcohol and stress as a function of alcohol dependence and family history of alcoholism. *Psychoneuroendocrinology*, 32(3), 293–305. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.01.004>
- Day, E., & Rudd, J. (2019). Alcohol use disorders and the heart. *Addiction*, 114(9), 1670–1678. <https://doi.org/10.1111/add.14703>

- Dang, D. K., Shin, E. J., Mai, A. T., Jang, C. G., Nah, S. Y., Jeong, J. H., Ledent, C., Yamamoto, T., Nabeshima, T., Onaivi, E. S., & Kim, H. C. (2017). Genetic or pharmacological depletion of cannabinoid CB1 receptor protects against dopaminergic neurotoxicity induced by methamphetamine in mice. *Free Radical Biology & Medicine*, 108, 204–224. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.03.033>
- Deng, Y., Wang, C., Shen, S., Yang, X., Lou, H., & Zhang, L. (2022). Effects of acute alcohol intake on nasal patency. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 36(3), 330–338. <https://doi.org/10.1177/19458924211062322>
- Detting, A., Skopp, G., Graw, M., & Haffner, H. T. (2008). The influence of sex hormones on the elimination kinetics of ethanol. *Forensic Science International*, 177(2-3), 85–89. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2007.11.002>
- Dhabhar F. S. (2018). The short-term stress response - Mother nature's mechanism for enhancing protection and performance under conditions of threat, challenge, and opportunity. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 49, 175–192. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.03.004>
- Dickmeis, T., Weger, B. D., & Weger, M. (2013). The circadian clock and glucocorticoids--interactions across many time scales. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 380(1-2), 2–15. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.05.012>
- Downer E. J. (2022). Role of cannabinoids in inflammation. *Molecules*, 27(2), 478. <https://doi.org/10.3390/molecules27020478>
- Eriksson C. J. (2007). Measurement of acetaldehyde: what levels occur naturally and in response to alcohol? *Novartis Foundation Symposium*, 285, 247–260. <https://doi.org/10.1002/9780470511848.ch18>
- Erol, A., & Karpyak, V. M. (2015). Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations. *Drug and Alcohol Dependence*, 156, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.08.023>
- Evans, B. E., Greaves-Lord, K., Euser, A. S., Tulen, J. H., Franken, I. H., & Huizink, A. C. (2012). Alcohol and tobacco use and heart rate reactivity to a psychosocial stressor in an adolescent population. *Drug and Alcohol Dependence*, 126(3), 296–303. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.05.031>
- Ewald, D. R., & Haldeman PhD, L. A. (2016). Risk factors in adolescent hypertension. *Global Pediatric Health*, 3, 2333794X15625159. <https://doi.org/10.1177/2333794X15625159>
- Fassett-Carman, A. N., Smolker, H., Hankin, B. L., Snyder, H. R., & Banich, M. T. (2022). Neuroanatomical correlates of perceived stress controllability in adolescents and emerging adults. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 22(4), 655–671. <https://doi.org/10.3758/s13415-022-00985-2>
- Feldstein Ewing, S. W., Filbey, F. M., Loughran, T. A., Chassin, L., & Piquero, A. R. (2015). Which matters most? Demographic, neuropsychological, personality, and situational factors in long-term marijuana and alcohol trajectories for justice-involved male youth. *Psychology of Addictive Behaviors*, 29(3), 603–612. <https://doi.org/10.1037/adb0000076>
- Filipkowski, K. B., Heron, K. E., & Smyth, J. M. (2016). Early adverse experiences and health: The transition to college. *American Journal of Health Behavior*, 40(6), 717–728. <https://doi.org/10.5993/AJHB.40.6.4>
- Fogelman, N., & Canli, T. (2018). Early life stress and cortisol: A meta-analysis. *Hormones and Behavior*, 98, 63–76. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.12.014>

- Ford, T. C., Hayley, A. C., Downey, L. A., & Parrott, A. C. (2017). Cannabis: An overview of its adverse acute and chronic effects and its implications. *Current Drug Abuse Reviews*, 10(1), 6–18. <https://doi.org/10.2174/1874473710666170712113042>
- Fox, H. C., Tuit, K. L., & Sinha, R. (2013). Stress system changes associated with marijuana dependence may increase craving for alcohol and cocaine. *Human Psychopharmacology*, 28(1), 40–53. <https://doi.org/10.1002/hup.2280>
- Frank, M. G., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2013). Stress-induced glucocorticoids as a neuroendocrine alarm signal of danger. *Brain, Behavior, and Immunity*, 33, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.02.004>
- Franz, C. A., & Frishman, W. H. (2016). Marijuana use and cardiovascular disease. *Cardiology in Review*, 24(4), 158–162. <https://doi.org/10.1097/CRD.000000000000103>
- Fratini, A., Bifulco, P., Clemente, F., Sansone, M., Cesarelli, M. (2014). Changes in heart rate variability associated with moderate alcohol consumption. *IFMBE Proceedings*, vol 41. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-00846-2_162
- Frolli, A., Ricci, M. C., Cavallaro, A., Lombardi, A., Bosco, A., Di Carmine, F., Operto, F. F., & Franzese, L. (2021). Cognitive development and cannabis use in adolescents. *Behavioral Sciences*, 11(3), 37. <https://doi.org/10.3390/bs11030037>
- Fruehwirth, J. C., Gorman, B. L., & Perreira, K. M. (2021). The effect of social and stress-related factors on alcohol use among college students during the Covid-19 pandemic. *The Journal of Adolescent Health*, 69(4), 557–565. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2021.06.016>
- Garami, J., Valikhani, A., Parkes, D., Haber, P., Mahlberg, J., Misiak, B., Frydecka, D., & Moustafa, A. A. (2019). Examining perceived stress, childhood trauma and interpersonal trauma in individuals with drug addiction. *Psychological Reports*, 122(2), 433–450. <https://doi.org/10.1177/0033294118764918>
- García, M., Rouchy, E., Galéra, C., Tzourio, C., & Michel, G. (2020). The relation between ADHD symptoms, perceived stress and binge drinking in college students. *Psychiatry Research*, 284, 112689. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112689>
- Giedd, J. N. (2015). The amazing teen brain. *Scientific American*, 312, 32–37. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0615-32>
- Glodosky, N. C., Cuttler, C., & McLaughlin, R. J. (2021). A review of the effects of acute and chronic cannabinoid exposure on the stress response. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 63, 100945. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2021.100945>
- Goel, S., Sharma, A., & Garg, A. (2018). Effect of alcohol consumption on cardiovascular health. *Current Cardiology Reports*, 20(4), 19. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-0962-2>
- González-Cabrera, J., Fernández-Prada, M., Iribar-Ibabe, C., & Peinado, J. M. (2014). Acute and chronic stress increase salivary cortisol: a study in the real-life setting of a national examination undertaken by medical graduates. *Stress*, 17(2), 149–156. <https://doi.org/10.3109/10253890.2013.876405>
- Gonzalez, D., Jacobsen, D., Ibar, C., Pavan, C., Monti, J., Fernandez Machulsky, N., Balbi, A., Fritzler, A., Jamardo, J., Repetto, E. M., Berg, G., & Fabre, B. (2019). Hair cortisol measurement by an automated method. *Scientific Reports*, 9(1), 8213. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44693-3>

- Goslowski, M., Piano, M. R., Bian, J. T., Church, E. C., Szczurek, M., & Phillips, S. A. (2013). Binge drinking impairs vascular function in young adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(3), 201–207. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.049>
- Ghosh, M., & Naderi, S. (2019). Cannabis and cardiovascular disease. *Current Atherosclerosis Reports*, 21(6), 21. <https://doi.org/10.1007/s11883-019-0783-9>
- Graff-Iversen, S., Jansen, M. D., Hoff, D. A., Høiseth, G., Knudsen, G. P., Magnus, P., Mørland, J., Normann, P. T., Næss, O. E., & Tambs, K. (2013). Divergent associations of drinking frequency and binge consumption of alcohol with mortality within the same cohort. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 67(4), 350–357. <https://doi.org/10.1136/jech-2012-201564>
- Greaves, L., Poole, N., & Brabete, A. C. (2022). Sex, gender, and alcohol use: Implications for women and low-risk drinking guidelines. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(8), 4523. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084523>
- Gryta, M. (2001). The fermentation process integrated with membrane distillation. *Separation and Purification Technology*, 24(1-2), 283-296. [https://10.1016/S1383-5866\(01\)00132-0](https://10.1016/S1383-5866(01)00132-0)
- Guillamón, M., Gual Solé, A., & Colom Farran, J. (1999). Test para la identificación de trastornos por uso de alcohol (AUDIT): Traducción y validación del AUDIT al catalán y castellano. *Adicciones*, 11(4), 337-347. <https://doi:http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.613>
- Gunn, R. L., Aston, E. R., & Metrik, J. (2022). Patterns of cannabis and alcohol co-use: Substitution versus complementary effects. *Alcohol Research: Current Reviews*, 42(1), 04. <https://doi.org/10.35946/arcr.v42.1.04>
- Gunn, R. L., Norris, A. L., Sokolovsky, A., Micalizzi, L., Merrill, J. E., & Barnett, N. P. (2018). Marijuana use is associated with alcohol use and consequences across the first 2 years of college. *Psychology of Addictive Behaviors*, 32(8), 885–894. <https://doi.org/10.1037/adb0000416>
- Gunn, R. L., Sokolovsky, A., Stevens, A. K., Hayes, K., Fitzpatrick, S., White, H. R., & Jackson, K. M. (2021). Contextual influences on simultaneous alcohol and cannabis use in a predominately white sample of college students. *Psychology of Addictive Behaviors*, 35(6), 691–697. <https://doi.org/10.1037/adb0000739>
- Gurvinder, R., & Melvin, D. L. (2019). Drug-induced hypertension. In *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension* (pp. 455-462). CRC Press.
- Hagan, M. J., Modecki, K., Moctezuma Tan, L., Luecken, L., Wolchik, S., & Sandler, I. (2019). Binge drinking in adolescence predicts an atypical cortisol stress response in young adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, 100, 137-144. <https://doi:10.1016/j>
- Harakeh, Z., & de Boer, A. (2019). The effect of active and passive peer encouragement on adolescent risk-taking. *Journal of Adolescence*, 71, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2018.12.004>
- Hart, E. C., & Charkoudian, N. (2014). Sympathetic neural regulation of blood pressure: influences of sex and aging. *Physiology*, 29(1), 8–15. <https://doi.org/10.1152/physiol.00031.2013>
- Hayibor, L. A., Zhang, J., & Duncan, A. (2019). Association of binge drinking in adolescence and early adulthood with high blood pressure: findings from the National Longitudinal Study of Adolescent to Adult Health (1994-2008). *Journal of Epidemiology and Community Health*, 73, 652-659. <https://doi:10.1136/jech-2018-211594>
- Hellhammer, J., & Schubert, M. (2012). The physiological response to Trier Social Stress Test relates to subjective measures of stress during but not before or after the test. *Psychoneuroendocrinology*, 37, 119–124. <https://doi:10.1016/j.psyneuen.20>

- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. (2016). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Comprehensive Physiology*, 6(2), 603–621. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>
- Herman, J. P., Nawreen, N., Smail, M. A., & Cotella, E. M. (2020). Brain mechanisms of HPA axis regulation: neurocircuitry and feedback in context Richard Kvetnansky lecture. *Stress*, 23(6), 617–632. <https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1859475>
- Hongwei, Ji, Kim, A., Ebinger, J. E., Niiranen, T. J., Claggett, B. L., Bairey Merz, C. N., & Cheng, S. (2020). Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiology*, 5(3), 19–26. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5306>
- Hosking, R., & Zajicek, J. (2014). Pharmacology: Cannabis in neurology--a potted review. *Nature Reviews. Neurology*, 10(8), 429–430. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.122>
- Hu, M. X., Lamers, F., de Geus, E. J., & Penninx, B. W. (2017). Influences of lifestyle factors on cardiac autonomic nervous system activity over time. *Preventive Medicine*, 94, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.11.003>
- Husain, K., Ansari, R. A., & Ferder, L. (2014). Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention. *World Journal of Cardiology*, 6(5), 245–252. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i5.245>
- Hyman, S. M., & Sinha, R. (2009). Stress-related factors in cannabis use and misuse: implications for prevention and treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 36(4), 400–413. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2008.08.00>
- IBM (2019). SPSS Statistics for Windows [computer program]. Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- Infante, M. A., Courtney, K. E., Castro, N., Squeglia, L. M., & Jacobus, J. (2018). Adolescent brain surface area pre- and post-cannabis and alcohol initiation. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 79(6), 835–843. <https://doi.org/10.15288/jsad.2018.79.835>
- Jacobus, J., Squeglia, L. M., Bava, S., & Tapert, S. F. (2013). White matter characterization of adolescent binge drinking with and without co-occurring marijuana use: a 3-year investigation. *Psychiatry Research*, 214(3), 374–381. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.07.014>
- Jacobus, J., Squeglia, L. M., Meruelo, A. D., Castro, N., Brumback, T., Giedd, J. N., & Tapert, S. F. (2015). Cortical thickness in adolescent marijuana and alcohol users: A three-year prospective study from adolescence to young adulthood. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 16, 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.04.006>
- Jacobus, J., & Tapert, S. F. (2014). Effects of cannabis on the adolescent brain. *Current Pharmaceutical Design*, 20(13), 2186–2193. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990426>
- Jongenelis, M., Pettigrew, S., Lawrence, D., & Rikkers, W. (2019). Factors Associated with poly drug use in adolescents. *Prevention Science*, 20(5), 695–704. <https://doi.org/10.1007/s11121-019-00993-8>
- Jones, A. W. (2019). Alcohol, its absorption, distribution, metabolism, and excretion in the body and pharmacokinetic calculations. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Forensic Science*, 1(5), e1340. <https://doi.org/10.1002/wfs2.1340>
- Jones, S. A., & Nagel, B. J. (2019). Altered frontostriatal white matter microstructure is associated with familial alcoholism and future binge drinking in adolescence. *Neuropsychopharmacology*, 44(6), 1076–1083. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0315-x>

- Joyner, M. J., Wallin, B. G., & Charkoudian, N. (2016). Sex differences and blood pressure regulation in humans. *Experimental Physiology*, 101, 349–355. <https://doi:10.1113/EP085146>
- Kajantie, E., & Phillips, D. I. (2006). The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 31(2), 151–178. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.07.002>
- Kalla, A., Krishnamoorthy, P. M., Gopalakrishnan, A., & Figueredo, V. M. (2018). Cannabis use predicts risks of heart failure and cerebrovascular accidents: results from the National Inpatient Sample. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 19(9), 480–484. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000681>
- Kalinowski, A., & Humphreys, K. (2016). Governmental standard drink definitions and low-risk alcohol consumption guidelines in 37 countries. *Addiction*, 111, 1293–1298. <https://doi.org/10.1111/add.13341>
- Kantawong, E., Kao, T. A., Robbins, L. B., Ling, J., & Anderson-Carpenter, K. D. (2022). Adolescents' perceived drinking norms toward alcohol misuse: An integrative review. *Western Journal of Nursing Research*, 44(5), 477–492. <https://doi.org/10.1177/0193945921998376>
- Ketchesin, K. D., Stinnett, G. S., & Seasholtz, A. F. (2017). Corticotropin-releasing hormone-binding protein and stress: from invertebrates to humans. *Stress*, 20(5), 449–464. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1322575>
- Keys, K. M., Hatzenbuehler, M. L., Grant, B. F., & Hasin, D. S. (2012). Stress and alcohol: epidemiologic evidence. *Alcohol Research: Current reviews*, 34, 391–400. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3797525/>
- Keys, K. M., Li, G., & Hasin, D. S. (2011). Birth cohort effects and gender differences in alcohol epidemiology: a review and synthesis. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35(12), 2101–2112. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01562.x>
- Khan, M. R., Cleland, C. M., Scheidell, J. D., & Berger, A. T. (2014). Gender and racial/ethnic differences in patterns of adolescent alcohol use and associations with adolescent and adult illicit drug use. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 40, 213–224. <https://doi.org/10.3109/00952990.2014.892950>
- King, G. R., Ernst, T., Deng, W., Stenger, A., Gonzales, R. M., Nakama, H., & Chang, L. (2011). Altered brain activation during visuomotor integration in chronic active cannabis users: relationship to cortisol levels. *The Journal of Neuroscience*, 31(49), 17923–17931. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4148-11.2011>
- Kirkpatrick, M. G., & de Wit, H. (2013). In the company of others: social factors alter acute alcohol effects. *Psychopharmacology*, 230(2), 215–226. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3147-0>
- Kleinloog, D., Liem-Moolenaar, M., Jacobs, G., Klaassen, E., de Kam, M., Hijman, R., & van Gerven, J. (2012). Does olanzapine inhibit the psychomimetic effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol? *Journal of Psychopharmacology*, 26(10), 1307–1316. <https://doi.org/10.1177/0269881112446534>
- Clumpers, L. E., Cole, D. M., Khalili-Mahani, N., Soeter, R. P., Te Beek, E. T., Rombouts, S. A., & van Gerven, J. M. (2012). Manipulating brain connectivity with δ^9 -tetrahydrocannabinol: a pharmacological resting state fMRI study. *NeuroImage*, 63(3), 1701–1711. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.07.051>
- Kodavali, L., & Townsend, R. R. (2006). Alcohol and its relationship to blood pressure. *Current Hypertension Reports*, 8(4), 338–344. <https://doi.org/10.1007/s11906-006-0074-z>

- Koenig, J., & Thayer, J. F. (2016). Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 64, 288–310. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.007>
- Kolb, B., & Gibb, R. (2011). Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 20(4), 265–276. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3222570/>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217–238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Koolhaas, J. M., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S. F., Flügge, G., Korte, S. M., Meerlo, P., Murison, R., Olivier, B., Palanza, P., Richter-Levin, G., Sgoifo, A., Steimer, T., Stiedl, O., van Dijk, G., Wöhr, M., & Fuchs, E. (2011). Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1291–1301. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.003>
- Komáreková, I., Straka, L., Novomeský, F., & Hejna, P. (2013). Gender differences in alcohol affection on an individual. *Soudni Lekarstvi*, 58(3), 36–38. Available from: https://www.researchgate.net/publication/256075070_Gender_differences_in_alcohol_affection_on_an_individual#fullTextFileContent
- Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., & Wüst, S. (2009). Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 2-18. <https://doi:10.1016/j.psyneuen.2008.10.004>
- Kuo, T., Harris, C. A., & Wang, J. C. (2013). Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 380(1-2), 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.03.003>
- Laatsch, J. L. (2019). *Associations of perceived stress, depressive symptomatology and cannabis use among students at the University of Twente* (bachelor's thesis, University of Twente).
- Larsen, B., & Luna, B. (2018). Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 94, 179–195. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.005>
- Latif, Z., & Garg, N. (2020). The impact of marijuana on the cardiovascular system: A review of the most common cardiovascular events associated with marijuana use. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1925. <https://doi.org/10.3390/jcm9061925>
- Le-Ha, C., Beilin, L. J., Burrows, S., Huang, R. C., Oddy, W. H., Hands, B., & Mori, T. A. (2013). Oral contraceptive use in girls and alcohol consumption in boys are associated with increased blood pressure in late adolescence. *European Journal of Preventive Cardiology*, 20(6), 947–955. <https://doi.org/10.1177/2047487312452966>
- Lees, B., Meredith, L. R., Kirkland, A. E., Bryant, B. E., & Squeglia, L. M. (2020). Effect of alcohol use on the adolescent brain and behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 192, 172906. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172906>
- Legleye, S., Karila, L., Beck, F. & Reynaud, M. (2007). Validation of the CAST, a general population Cannabis Abuse Screening Test. *Journal of Substance Use*, 12, 233-242. <https://doi:10.1080/14659890701476532>
- León Cam, J. J. (2017). El aceite de cannabis. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 83(3), 261-263. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2017000300001&lng=es&nrm=iso.

- Li, D., El Kawkgi, O. M., Henriquez, A. F., & Bancos, I. (2020). Cardiovascular risk and mortality in patients with active and treated hypercortisolism. *Gland Surgery*, 9(1), 43–58. <https://doi.org/10.21037/gS.2019.11.03>
- Lim, R., & Koh, A. S. (2021). Cardiovascular aging and physical activity: Insights from metabolomics. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 728228. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.728228>
- Linden-Carmichael, A. N., & Wardell, J. D. (2021). Combined use of alcohol and cannabis: Introduction to the special issue. *Psychology of Addictive Behaviors*, 35(6), 621–627. <https://doi.org/10.1037/adb0000772>
- Lisdahl, K. M., Thayer, R., Squeglia, L. M., McQueeney, T. M., & Tapert, S. F. (2013). Recent binge drinking predicts smaller cerebellar volumes in adolescents. *Psychiatry Research*, 211(1), 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.07.009>
- López-Caneda, E., Mota, N., Crego, A., Velasquez, T., Corral, M., Rodríguez Holguín, S., & Cadaveira, F. (2014a). Neurocognitive anomalies associated with the binge drinking pattern of alcohol consumption in adolescents and young people: a review. *Adicciones*, 26, 334-359. <http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.39>
- López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., Cadaveira, F., Corral, M., & Doallo, S. (2014b). Impact of alcohol use on inhibitory control (and vice versa) during adolescence and young adulthood: a review. *Alcohol and Alcoholism*, 49, 173-181. <http://doi.org/10.1093/alcalc/agt168>
- Lu, S., Wei, F., & Li, G. (2021). The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system. *Cell Stress*, 5(6), 76–85. <https://doi.org/10.15698/cst2021.06.250>
- Lu, Y. L., & Richardson, H. N. (2014). Alcohol, stress hormones, and the prefrontal cortex: a proposed pathway to the dark side of addiction. *Neuroscience*, 277, 139-151. <https://doi:10.1016/j.neuroscience.2014.06.053>
- Luna, B., Marek, S., Larsen, B., Tervo-Clemmens, B., & Chahal, R. (2015). An integrative model of the maturation of cognitive control. *Annual Review of Neuroscience*, 38, 151–170. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-034054>
- Macleod, J., Robertson, R., Copeland, L., McKenzie, J., Elton, R., & Reid, P. (2015). Cannabis, tobacco smoking, and lung function: a cross-sectional observational study in a general practice population. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 65(631), e89–e95. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X683521>
- Magrys, S. A., Olmstead, M. C., Wynne-Edwards, K. E., & Balodis, I. M. (2013). Neuroendocrinological responses to alcohol intoxication in healthy males: relationship with impulsivity, drinking behavior, and subjective effects. *Psychophysiology*, 50, 204-209. <https://doi:10.1111/psyp.12007>
- Mahmood, O. M., Jacobus, J., Bava, S., Scarlett, A., & Tapert, S. F. (2010). Learning and memory performances in adolescent users of alcohol and marijuana: interactive effects. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 71(6), 885–894. <https://doi.org/10.15288/jsad.2010.71.885>
- Maidana, P., Bruno, O. D., & Mesch, V. (2013). Medición de cortisol y sus fracciones. Una puesta al día [A critical analysis of cortisol measurements: an update]. *Medicina*, 73(6), 579–584. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v73n6/v73n6a16.pdf>
- Malagoli, C. & Usai, M. C., (2018). The effects of gender and age on inhibition and working memory organization in 14-to 19-year-old adolescents and young adults. *Cognitive Development*, 45, 10–23. <https://doi:10.1016/j.cogdev.2017.10.005>

- Mammen, G., Rueda, S., Roerecke, M., Bonato, S., Lev-Ran, S., & Rehm, J. (2018). Association of cannabis with long-term clinical symptoms in anxiety and mood disorders: A systematic review of prospective studies. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 79(4), 17r11839. <https://doi.org/10.4088/JCP.17r11839>
- Man, T., Tegegne, B. S., van Roon, A. M., Rosmalen, J., Nolte, I. M., Snieder, H., & Riese, H. (2021). Spontaneous baroreflex sensitivity and its association with age, sex, obesity indices and hypertension: a population study. *American Journal of Hypertension*, 34(12), 1276–1283. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab122>
- Marchi, K. C., Muniz, J. J., & Tirapelli, C. R. (2014). Hypertension and chronic ethanol consumption: What do we know after a century of study? *World Journal of Cardiology*, 6(5), 283–294. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i5.283>
- McClure, E. A., Baker, N. L., Hood, C. O., Tomko, R. L., Squeglia, L. M., Flanagan, J. C., Carpenter, M. J., & Gray, K. M. (2020). Cannabis and alcohol co-use in a smoking cessation pharmacotherapy trial for adolescents and emerging adults. *Nicotine & Tobacco Research*, 22(8), 1374–1382. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntz170>
- McQueeney, T., Schweinsburg, B. C., Schweinsburg, A. D., Jacobus, J., Bava, S., Frank, L. R., & Tapert, S. F. (2009). Altered white matter integrity in adolescent binge drinkers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33(7), 1278–1285. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.00953.x>
- Mechoulam, R. (1970). Marihuana Chemistry: Recent advances in cannabinoid chemistry open the area to more sophisticated biological research. *Science*, 168(3936), 1159–1166. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.168.3936.1159>
- Menezes, A. R., Lavie, C. J., DiNicolantonio, J. J., O'Keefe, J., Morin, D. P., Khatib, S., & Milani, R. V. (2013). Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clinic Proceedings*, 88(4), 394–409. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.022>
- Mensah, G. A., & Fuster, V. (2022). Sex and gender differences in cardiovascular health. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(14), 1385–1387. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.008>
- Metrik, J., Gunn, R. L., Jackson, K. M., Sokolovsky, A. W., & Borsari, B. (2018). Daily patterns of marijuana and alcohol co-use among individuals with alcohol and cannabis use disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 42(6), 1096–1104. <https://doi.org/10.1111/acer.13639>
- Metzger, I. W., Salami, T., Carter, S., Halliday-Boykins, C., Anderson, R. E., Jernigan, M. M., & Ritchwood, T. (2018). African american emerging adults' experiences with racial discrimination and drinking habits: The moderating roles of perceived stress. *Cultural Diversity & Ethnic Minority Psychology*, 24(4), 489–497. <https://doi.org/10.1037/cdp0000204>
- Micale, V., & Drago, F. (2018). Endocannabinoid system, stress and HPA axis. *European Journal of Pharmacology*, 834, 230–239. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.039>
- Michou, M., Panagiotakos, D. B., Lionis, C., & Costarelli, V. (2021). Low health literacy and perceived stress in adults: is there a link? *Central European Journal of Public Health*, 29(3), 195–200. <https://doi.org/10.21101/cejph.a6692>
- Mifsud, K. R., & Reul, J. (2018). Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor-mediated control of genomic responses to stress in the brain. *Stress*, 21(5), 389–402. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1456526>

- Miguet, M., Olivo, G., Ciuculete, D. M., Elmståhl, S., Lind, L., & Schiöth, H. B. (2021). Perceived stress is related to lower blood pressure in a Swedish cohort. *Scandinavian Journal of Public Health*, 14034948211030352. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/1403494821103035>
- Ministerio de Sanidad - Portal Plan Nacional sobre Drogas - Encuestas y estudios (2021). EDADES. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/en/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2019-20_Informe_EDADES.pdf
- Mohd Azmi, N., Juliana, N., Azmani, S., Mohd Effendy, N., Abu, I. F., Mohd Fahmi Teng, N. I., & Das, S. (2021). Cortisol on circadian rhythm and its effect on cardiovascular system. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(2), 676. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020676>
- Momenan, R., Steckler, L. E., Saad, Z. S., van Rafelghem, S., Kerich, M. J., & Hommer, D. W. (2012). Effects of alcohol dependence on cortical thickness as determined by magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research*, 204(2-3), 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.05.003>
- Monje, M. (2018). Myelin plasticity and nervous system function. *Annual Review of Neuroscience*, 41, 61–76. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317-061853>
- Montañés Ibáñez, A. (2016). *Efectos del Binge Drinking sobre variables fisiológicas y cognitivas (memoria visual inmediata y memoria de trabajo) en adolescentes*. (Tesis doctoral, Universitat de València). RODERIC. <http://hdl.handle.net/10550/55441>
- Monteleone, P., Di Filippo, C., Fabrazzo, M., Milano, W., Martiadis, V., Corrivetti, G., Monteleone, A. M., & Maj, M. (2014). Flattened cortisol awakening response in chronic patients with schizophrenia onset after cannabis exposure. *Psychiatry Research*, 215(2), 263–267. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.016>
- Montesinos, J., Pascual, M., Pla, A., Maldonado, C., Rodríguez-Arias, M., Miñarro, J., & Guerri, C. (2015). TLR4 elimination prevents synaptic and myelin alterations and long-term cognitive dysfunctions in adolescent mice with intermittent ethanol treatment. *Brain, Behavior, and Immunity*, 45, 233–244. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.11.015>
- Mulrone, S. E., & Myers, A. K. (2016). *Netter. Fundamentos de Fisiología*. Elsevier. ISBN: 9788445826584
- NIAAA (2004). The National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism council approves definition of binge drinking. *NIAAA Newsletter*. https://www.niaaa.nih.gov/sites/default/files/publications/NIAAA_Binge_Drinking_3.pdf
- Nusbaum, A. T., Whitney, P., Cuttler, C., Spradlin, A., Hinson, J. M., & McLaughlin, R. J. (2017). Altered attentional control strategies but spared executive functioning in chronic cannabis users. *Drug and Alcohol Dependence*, 181, 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.09.019>
- OEDA (2018). Encuesta sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES) 1994-2018. *Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas*, Secretaría de Estado de Servicios Sociales, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUD ES_2018-19_Informe.pdf

- OEDA (2019). Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES) 1994-2019. *Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas*, Secretaría de Estado de Servicios Sociales, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en:
<https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2019OE-DA-INFORME.pdf>
- OEDA (2021). Encuesta sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES) 1994-2021. *Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas*, Secretaría de Estado de Servicios Sociales, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en:
<https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUD-ES-2021-Informe-de-Resultados.pdf>
- OMS (Organización Mundial de la Salud) (1994). *Glosario de términos de alcohol y drogas*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. Disponible en:
https://www.who.int/substance_abuse/terminology/lexicon_alcohol_drugs_spanish.pdf
- O'Hara, R. E., Armeli, S., & Tennen, H. (2016). Alcohol and cannabis use among college students: Substitutes or complements? *Addictive Behaviors*, 58, 1–6.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2016.02.004>
- O'Keefe, J. H., Bhatti, S. K., Bajwa, A., DiNicolantonio, J. J., & Lavie, C. J. (2014). Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison... or the remedy. *In Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 89, No. 3, pp. 382-393). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.005>.
- Orio, L., Antón, M., Rodríguez-Rojo, I. C., Correas, Á., García-Bueno, B., Corral, M., de Fonseca, F. R., García-Moreno, L. M., Maestú, F., & Cadaveira, F. (2018). Young alcohol binge drinkers have elevated blood endotoxin, peripheral inflammation, and low cortisol levels: neuropsychological correlations in women. *Addiction Biology*, 23, 1130-1144.
<https://doi.org/10.1111/adb.12543>
- Pabon, E., Rockwood, F., Norman, G. J., & de Wit, H. (2022). Acute effects of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) on autonomic cardiac activity and their relation to subjective and anxiogenic effects. *Psychophysiology*, 59(2), e13955. <https://doi.org/10.1111/psyp.13955>
- Paris, J. J., Franco, C., Sodano, R., Freidenberg, B., Gordis, E., Anderson, D. A., Forsyth, J. P., Wulfert, E., & Frye, C. A. (2010). Sex differences in salivary cortisol in response to acute stressors among healthy participants, in recreational or pathological gamblers, and in those with posttraumatic stress disorder. *Hormones and Behavior*, 57(1), 35–45.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.06.003>
- Pedroni, C., Dujeu, M., Lebacq, T., Desnoux, V., Holmberg, E., & Castetbon, K. (2021). Alcohol consumption in early adolescence: Associations with sociodemographic and psychosocial factors according to gender. *PLoS One*, 16(1), e0245597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245597>
- Pfefferbaum, A., Kwon, D., Brumback, T., Thompson, W. K., Cummins, K., Tapert, S. F., Brown, S. A., Colrain, I. M., Baker, F. C., Prouty, D., De Bellis, M. D., Clark, D. B., Nagel, B. J., Chu, W., Park, S. H., Pohl, K. M., & Sullivan, E. V. (2018). Altered brain developmental trajectories in adolescents after initiating drinking. *The American Journal of Psychiatry*, 175(4), 370–380.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040469>
- Piano, M. R. (2017). Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol research: Current Reviews*, 38(2), 219–241. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513687/>

- Piano, M. R., Burke, L., Kang, M., & Phillips, S. A. (2018). Effects of repeated binge drinking on blood pressure levels and other cardiovascular health metrics in young adults: National health and nutrition examination survey, 2011-2014. *Journal of the American Heart Association*, 7(13), e008733. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008733>
- Pop, G. N., Christodorescu, R., Velimirovici, D. E., Sosdean, R., Corbu, M., Bodea, O., Valcovici, M., & Dragan, S. (2021). Assessment of the impact of alcohol consumption patterns on heart rate variability by machine learning in healthy young adults. *Medicina*, 57(9), 956. <https://doi.org/10.3390/medicina57090956>
- Price, J. L., Frazier, I. R., Lewis, B., Walker, R., Javors, M. A., Nixon, S. J., & Adinoff, B. (2019). Differences in pituitary-adrenal reactivity in black and white men with and without alcohol use disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 100, 180–189. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.004>
- Rabinak, C. A., Sripada, C. S., Angstadt, M., de Wit, H., & Phan, K. L. (2012). Cannabinoid modulation of subgenual anterior cingulate cortex activation during experience of negative affect. *Journal of Neural Transmission*, 119(6), 701–707. <https://doi.org/10.1007/s00702-011-0747-x>
- Rachdaoui, N., & Sarkar, D. K. (2017). Pathophysiology of the effects of alcohol abuse on the endocrine system. *Alcohol Research: Current Reviews*, 38(2), 255–276. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513689/>
- Raj, S. B., Ramaswamy, S., & Plapp, B. V. (2014). Yeast alcohol dehydrogenase structure and catalysis. *Biochemistry*, 53(36), 5791–5803. <https://doi.org/10.1021/bi5006442>
- Ralevski, E., Petrakis, I., & Altemus, M. (2019). Heart rate variability in alcohol use: A review. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 176, 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2018.12.003>
- Ramírez-Piña, M., Monleón, S., & Vinader-Caerols, C. (2021). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation initiated by a binge drinking pattern, but not by acute alcohol intake, in female and male adolescents. *Adicciones*, 1665. <https://doi.org/10.20882/adicciones.1665>
- Ramos, M. V. (2019). Hipertensión arterial: novedades de las guías 2018. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 34, 53-60. <https://doi:10.29277/cardio.34.1.10>
- Reed, S. C., Oliva, A., Gomez, S. G., & Evans, S. M. (2021). A novel remote TSST procedure reliably increases stress reactivity in cannabis users: A pilot study. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1037/pha0000528>
- Remor E. (2006). Psychometric properties of a european spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *The Spanish Journal of Psychology*, 9, 86–93. <https://doi.org/10.1017/s1138741600006004>
- Rickenbacher, E., Greve, D. N., Azma, S., Pfeuffer, J., & Marinkovic, K. (2011). Effects of alcohol intoxication and gender on cerebral perfusion: an arterial spin labeling study. *Alcohol*, 45(8), 725–737. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.04.002>
- Riebe, C. J., Hill, M. N., Lee, T. T., Hillard, C. J., & Gorzalka, B. B. (2010). Estrogenic regulation of limbic cannabinoid receptor binding. *Psychoneuroendocrinology*, 35(8), 1265–1269. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.02.008>
- Rodondi, N., Pletcher, M. J., Liu, K., Hulley, S. B., & Sidney, S. (2006). Marijuana use, diet, body mass index, and cardiovascular risk factors (from the CARDIA study). *The American Journal of Cardiology*, 98(4), 478–484. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.03.024>

- Roerecke M. (2021). Alcohol's impact on the cardiovascular system. *Nutrients*, 13(10), 3419. <https://doi.org/10.3390/nu13103419>
- Ronald S. Jackson (2020), Chapter 7 - Fermentation, Editor(s): Ronald S. Jackson, In food science and technology, *Wine Science (Fifth Edition)*, Academic Press, Pages 461-572, ISSN 10820132, ISBN 9780128161180, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816118-0.00007-6>.
- Rouette, J., Yin, H., McDonald, E. G., Barkun, A., & Azoulay, L. (2022). Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of acute pancreatitis: A population-based cohort study. *Drug Safety*, 45(1), 65–74. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01128-1>
- Sánchez Artilles, A. E., Awan, A., Karl, M., & Santini, A. (2019). Cardiovascular effects of cannabis (marijuana): A timely update. *Phytotherapy Research: PTR*, 33(5), 1592–1594. <https://doi.org/10.1002/ptr.6315>
- Sarkola, T., Iles, M. R., Kohlenberg-Mueller, K., & Eriksson, C. P. (2002). Ethanol, acetaldehyde, acetate, and lactate levels after alcohol intake in white men and women: effect of 4-methylpyrazole. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26(2), 239-245. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2002.tb02530.x>
- Sagawa, Y., Kondo, H., Matsubuchi, N., Takemura, T., Kanayama, H., Kaneko, Y., Kanbayashi, T., Hishikawa, Y., & Shimizu, T. (2011). Alcohol has a dose-related effect on parasympathetic nerve activity during sleep. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(11), 2093–2100. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01558.x>
- Salomon K., Karlsdóttir M. (2013) Perceptions of stress. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_273
- Sapolsky, R. M. (2021). Glucocorticoids, the evolution of the stress-response, and the primate predicament. *Neurobiology of Stress*, 14, 100320. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100320>
- Sandberg, K., & Ji, H. (2012). Sex differences in primary hypertension. *Biology of Sex Differences*, 3(1), 7. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-3-7>
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., de la Fuente, J. R., & Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption--II. *Addiction*, 88(6), 791–804. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x>
- Sawyer, S. M., Azzopardi, P. S., Wickremarathne, D., & Patton, G. C. (2018). The age of adolescence. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 2, 223–228. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30022-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30022-1)
- Scherthner-Reiter, M. H., Wolf, P., Vila, G., & Luger, A. (2021). The interaction of insulin and pituitary hormone syndromes. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 626427. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.626427>
- Schweinsburg, A. D., McQueeney, T., Nagel, B. J., Eyler, L. T., & Tapert, S. F. (2010). A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers. *Alcohol*, 44(1), 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.09.032>
- Selamoglu, A., Langley, C., Crean, R., Savulich, G., Cormack, F., Sahakian, B. J., & Mason, B. (2021). Neuropsychological performance in young adults with cannabis use disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 35(11), 1349–1355. <https://doi.org/10.1177/02698811211050548>
- Shen, Q., Heikkinen, N., Kärkkäinen, O., Gröhn, H., Könönen, M., Liu, Y., Kaarre, O., Zhang, Z., Tan, C., Tolmunen, T., & Vanninen, R. (2019). Effects of long-term adolescent alcohol

- consumption on white matter integrity and their correlations with metabolic alterations. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, 294, 111003. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2019.111003>
- Sholler, D. J., Schoene, L., & Spindle, T. R. (2020). Therapeutic efficacy of cannabidiol (CBD): A review of the evidence from clinical trials and human laboratory studies. *Current Addiction Reports*, 7(3), 405–412. <https://doi.org/10.1007/s40429-020-00326-8>
- Singer, N., Sommer, M., Wüst, S., & Kudielka, B. M. (2021). Effects of gender and personality on everyday moral decision-making after acute stress exposure. *Psychoneuroendocrinology*, 124, 105084. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105084>
- Skeva, R., Gregg, L., Jay, C., & Pettifer, S. (2021). Assessment of virtual environments for alcohol relapse prevention in a less immersive and cost-effective setup: A qualitative study. *Computers in Human Behavior Reports*, 4, 100120. <https://doi.org/10.1016/j.chbr.2021.100120>.
- Smiley, C. E., Saleh, H. K., Nimchuk, K. E., Garcia-Keller, C., & Gass, J. T. (2021). Adolescent exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol and ethanol heightens sensitivity to fear stimuli. *Behavioural Brain Research*, 415, 113517. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113517>
- Smith, K. W., Gierski, F., Andre, J., Dowell, N. G., Cercignani, M., Naassila, M., & Duka, T. (2017). Altered white matter integrity in whole brain and segments of corpus callosum, in young social drinkers with binge drinking pattern. *Addiction Biology*, 22(2), 490–501. <https://doi.org/10.1111/adb.12332>
- Somaini, L., Manfredini, M., Amore, M., Zaimovic, A., Raggi, M. A., Leonardi, C., Gerra, M. L., Donnini, C., & Gerra, G. (2012). Psychobiological responses to unpleasant emotions in cannabis users. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 262(1), 47–57. <https://doi.org/10.1007/s00406-011-0223-5>
- Somerville, L. H., Jones, R. M., & Casey, B. J. (2010). A time of change: behavioral and neural correlates of adolescent sensitivity to appetitive and aversive environmental cues. *Brain and Cognition*, 72(1), 124–133. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.07.003>
- Spaak, J., Merlocco, A. C., Soleas, G. J., Tomlinson, G., Morris, B. L., Picton, P., Notarius, C. F., Chan, C. T., & Floras, J. S. (2008). Dose-related effects of red wine and alcohol on hemodynamics, sympathetic nerve activity, and arterial diameter. *American Journal of Physiology*, 294(2), H605–H612. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01162.2007>
- Spear, L. P. (2015). Adolescent alcohol exposure: Are there separable vulnerable periods within adolescence? *Physiology & Behavior*, 148, 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.01.027>
- Spencer, R. L., & Deak, T. (2017). A users guide to HPA axis research. *Physiology & Behavior*, 178, 43–65. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.014>
- Squeglia, L. M., Jacobus, J., Nguyen-Louie, T. T., & Tapert, S. F. (2014). Inhibition during early adolescence predicts alcohol and marijuana use by late adolescence. *Neuropsychology*, 28(5), 782–790. <https://doi.org/10.1037/neu0000083>
- Squeglia, L. M., Sorg, S. F., Schweinsburg, A. D., Wetherill, R. R., Pulido, C., & Tapert, S. F. (2012). Binge drinking differentially affects adolescent male and female brain morphometry. *Psychopharmacology*, 220(3), 529–539. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2500-4>
- Sturman, D. A., & Moghaddam, B. (2011). The neurobiology of adolescence: changes in brain architecture, functional dynamics, and behavioral tendencies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(8), 1704–1712. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.04.003>

- Sullivan, E. V., Brumback, T., Tapert, S. F., Brown, S. A., Baker, F. C., Colrain, I. M., Prouty, D., De Bellis, M. D., Clark, D. B., Nagel, B. J., Pohl, K. M., & Pfefferbaum, A. (2020). Disturbed cerebellar growth trajectories in adolescents who initiate alcohol drinking. *Biological Psychiatry*, 87(7), 632-644. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.08.026>
- Sun, H., Su, R., Zhang, X., Wen, J., Yao, D., Gao, X., Zhu, Z., & Li, H. (2017). Hippocampal GR- and CB1-mediated mGluR5 differentially produces susceptibility and resilience to acute and chronic mild stress in rats. *Neuroscience*, 357, 295-302. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.06.017>
- Swann, G., Bettin, E., Clifford, A., Newcomb, M. E., & Mustanski, B. (2017). Trajectories of alcohol, marijuana, and illicit drug use in a diverse sample of young men who have sex with men. *Drug and Alcohol Dependence*, 178, 231-242. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.05.015>
- Swarbrick, M., Zhou, H., & Seibel, M. (2021). Mechanisms in endocrinology: Local and systemic effects of glucocorticoids on metabolism: new lessons from animal models. *European Journal of Endocrinology*, 185(5), R113-R129. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0553>
- Tanna, K., & Khatri, S. (2021). Correlation between perceived stress and blood pressure among adults. *International Journal of Recent Innovations in Medicine and Clinical Research*, 3(3), 42-47. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5579099>
- Tasnim, S., Tang, C., Musini, V. M., & Wright, J. M. (2020). Effect of alcohol on blood pressure. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7), CD012787. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012787.pub2>
- Tavolacci, M. P., Ladner, J., Grigioni, S., Richard, L., Villet, H., & Dechelotte, P. (2013). Prevalence and association of perceived stress, substance use and behavioral addictions: a cross-sectional study among university students in France. *BMC Public Health*, 13, 724. <https://doi:10.1186/1471-2458-13-724>
- Thayer, J. F., Hall, M., Sollers, J. J., 3rd, & Fischer, J. E. (2006). Alcohol use, urinary cortisol, and heart rate variability in apparently healthy men: Evidence for impaired inhibitory control of the HPA axis in heavy drinkers. *International Journal of Psychophysiology*, 59(3), 244-250. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.10.013>
- Thomas, G., Kloner, R. A., & Rezkalla, S. (2014). Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. *The American Journal of Cardiology*, 113(1), 187-190. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.09.042>
- Topouchian, J., Agnoletti, D., Blacher, J., Youssef, A., Ibanez, I., Khabouth, J., Khawaja, S., Beaino, L., & Asmar, R. (2011). Validation of four automatic devices for self-measurement of blood pressure according to the international protocol of the European Society of Hypertension. *Vascular Health and Risk Management*, 7, 709-717. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S27193>
- Tu, W., Eckert, G. J., Saha, C., & Pratt, J. H. (2009). Synchronization of adolescent blood pressure and pubertal somatic growth. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(12), 5019-5022. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0997>
- Tull, M. T., McDermott, M. J., & Gratz, K. L. (2016). Marijuana dependence moderates the effect of posttraumatic stress disorder on trauma cue reactivity in substance dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 159, 219-226. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.12.014>
- Turpeinen, U., & Hämäläinen, E. (2013). Determination of cortisol in serum, saliva, and urine. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27(6), 795-801. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.10.008>

- Vargas, C., & Trujillo, H. M. (2012). Cannabis consumption by female Psychology students: The influence of perceived stress, coping and consumption of drugs in their social environment. *Universitas Psychologica*, 11(1), 119-130. Retrieved May 18, 2022, from https://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-92672012000100010&lng=en&tlng=en.
- Van Leeuwen, N., Bellingrath, S., de Kloet, E. R., Zitman, F. G., DeRijk, R. H., Kudielka, B. M., & Wüst, S. (2011). Human mineralocorticoid receptor (MR) gene haplotypes modulate MR expression and transactivation: implication for the stress response. *Psychoneuroendocrinology*, 36(5), 699–709. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.10.003>
- Vandrey, R., Umbricht, A., & Strain, E. C. (2011). Increased blood pressure after abrupt cessation of daily cannabis use. *Journal of Addiction Medicine*, 5(1), 16–20. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e3181d2b309>
- Vecchini Rodríguez, C. M., Escalona Meléndez, Y., & Flores-Otero, J. (2021). Cannabinoid receptors and ligands: Lessons from CNS disorders and the quest for novel treatment venues. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1297, 43–64. https://doi.org/10.1007/978-3-030-61663-2_4
- Vinader-Caerols, C., & Monleón, S. (2019). Binge drinking and memory in adolescents and young adults. In S. Palermo, & M. Bartoli (Eds.), *Inhibitory Control Training - A Multidisciplinary Approach*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.88485>
- Vinader-Caerols, C., & Monleón, S. (2021). Binge drinking, alone or with cannabis, during adolescence triggers different effects on immediate visual memory in men and women. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 797221. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.797221>
- Vinader-Caerols, C., Monleón, S., Carrasco, C., & Parra, A. (2012). Effects of alcohol, coffee, and tobacco, alone or in combination, on physiological parameters and anxiety in a young population. *Journal of Caffeine Research*, 2, 70-76. <https://doi:10.1089/jcr.2012.0018>
- Vinader-Caerols, C., Talk, A., Montañés, A., Duque, A., & Monleón, S. (2017). Differential effects of alcohol on memory performance in adolescent men and women with a binge drinking history. *Alcohol and Alcoholism*, 52, 610-616. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agx040>
- Vitale, C., Fini, M., Speziale, G., & Chierchia, S. (2010). Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 24(6), 675–685. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.00817.x>
- Voskoboinik, A., McDonald, C., Chieng, D., O'Brien, J., Gutman, S., Ngu, P., Sugumar, H., Wong, G., Kalman, J. M., Taylor, A. J., & Kistler, P. M. (2021). Acute electrical, autonomic, and structural effects of binge drinking: Insights into the 'holiday heart syndrome'. *International Journal of Cardiology*, 331, 100–105. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.01.071>
- Walker, S. E., Papilloud, A., Huzard, D., & Sandi, C. (2018). The link between aberrant hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity during development and the emergence of aggression-animal studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 91, 138–152. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.008>
- Weera, M. M., Gilpin, N.W. (2019). Biobehavioral interactions between stress and alcohol. *Alcohol Research: Current Reviews*, 40. <https://doi:10.35946/arcr.v40.1.04>
- Wellman, R. J., Vaughn, J. A., Sylvestre, M. P., O'Loughlin, E. K., Dugas, E. N., & O'Loughlin, J. L. (2016). Relationships between current and past binge drinking and systolic blood pressure in young adults. *Journal of Adolescent Health*, 58, 352-357. <https://doi:10.1016/j.jadohealth.2015.10.251>

- Wemm, S., Fanean, A., Baker, A., Blough, E. R., Mewaldt, S., & Bardi, M. (2013). Problematic drinking and physiological responses among female college students. *Alcohol*, 47, 149-157. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2012.12.006>
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Himmelfarb, C. D., DePalma, S. M., Gidding, S., Jamerson, K. A., Jones, D. W., MacLaughlin, E. J., Muntner, P., Ovbigele, B., Smith, S. C., Spencer, C. C., Stafford, R. S., Taler, S. J., Thomas, R. J., Williams, K. A., & Wright, J. T. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*, 71(6), 1269-1324. <https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000066>
- Wiernik, E., Pannier, B., Czernichow, S., Nabi, H., Hanon, O., Simon, T., Simon, J. M., Thomas, F., Bean, K., Consoli, S. M., Danchin, N., & Lemogne, C. (2013). Occupational status moderates the association between current perceived stress and high blood pressure: evidence from the IPC cohort study. *Hypertension*, 61(3), 571-577. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00302>
- Williams, D. P., Joseph, N., Gerardo, G. M., Hill, L. K., Koenig, J., & Thayer, J. F. (2022). Gender differences in cardiac chronotropic control: Implications for heart rate variability research. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 47(1), 65-75. <https://doi.org/10.1007/s10484-021-09528-w>
- Wilsnack, R. W., Wilsnack, S. C., Kristjanson, A. F., Vogeltanz-Holm, N. D., & Gmel, G. (2009). Gender and alcohol consumption: patterns from the multinational GENACIS project. *Addiction*, 104(9), 1487-1500. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02696.x>
- Winters, K. C., Tanner-Smith, E. E., Bresani, E., & Meyers, K. (2014). Current advances in the treatment of adolescent drug use. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 5, 199-210. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S48053>
- Woerner, J., Overstreet, C., Amstadter, A. B., & Sartor, C. E. (2020). Profiles of psychosocial adversity and their associations with health risk behaviors and mental health outcomes in young adults. *Journal of Health Psychology*, 25(12), 1882-1893. <https://doi.org/10.1177/135910531878050>
- WHO (World Health Organization) (1992). AUDIT. The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in primary health care. *Geneva: WHO*.
- WHO (World Health Organization) (2018). *Global status report on alcohol and health*. Disponible en: https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/
- WHO (World Health Organization) (2022). *Salud del adolescente*. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1
- Winpenney, E. M., Marteau, T. M., & Nolte, E. (2014). Exposure of children and adolescents to alcohol marketing on social media websites. *Alcohol and Alcoholism*, 49, 154-159. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt174>
- Wright, L., & Kutcher, S. (2016). Adolescent brain development. *Colloquium Series on the Developing Brain (Vol. 5, No. 1, pp. 1-104)*. Morgan & Claypool Life Sciences. <https://doi.org/10.4199/C00133ED1V01Y201602DBR012>
- Yamanaka, Y., Motoshima, H., & Uchida, K. (2019). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis differentially responses to morning and evening psychological stress in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology Reports*, 39, 41-47. <https://doi:10.1002/npr2.12042>

- Yarar, E. (2020). Role and function of endocannabinoid system in major depressive disease. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 4(1), 1–12. <https://doi.org/10.1159/000511979>
- Yurasek, A. M., Aston, E. R., & Metrik, J. (2017). Co-use of alcohol and cannabis: A review. *Current Addiction Reports*, 4, 184–193. <https://doi.org/10.1007/s40429-017-0149-8>
- Zhao, Q., Sullivan, E. V., Honnorat, N., Adeli, E., Podhajsky, S., De Bellis, M. D., Voyvodic, J., Nooner, K. B., Baker, F. C., Colrain, I. M., Tapert, S. F., Brown, S. A., Thompson, W. K., Nagel, B. J., Clark, D. B., Pfefferbaum, A., & Pohl, K. M. (2021). Association of heavy drinking with deviant fiber tract development in frontal brain systems in adolescents. *JAMA Psychiatry*, 78(4), 407–415. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.4064>
- Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 833. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>

CAPÍTULO 16



ANEXO

16. ANEXO

16.1. Tablas con resumen de estadísticos descriptivos

Tabla 2. Características de la población de estudio.

	Abstemios (Puros) (n=67)			Binge Drinkers (n=192)		
	Varón (n=26)	Mujer (n=41)	Varón + Mujer (n=67)	Varón (n=78)	Mujer (n=114)	Varón + Mujer (n=192)
Edad de inicio de consumo	NA	NA	NA	14,71 ± 1,66	14,64 ± 1,37	14,67 ± 1,05
Media de la frecuencia de consumo/mes	NA	NA	NA	2,91 ± 0,32%	2,78 ± 0,26%	2,83 ± 0,20
Media de consumo por ocasión	NA	NA	NA	7,25 ± 0,82&	6,21 ± 0,58&	6,63 ± 0,47
Media de episodios BD por mes	NA	NA	NA	2,91 ± 0,32	2,78 ± 0,26	2,83 ± 0,20
Media de la duración del patrón BD (meses)	NA	NA	NA	12,12 ± 0,26	11,57 ± 0,26	11,79 ± 0,84
	Abstemios (Consumidores ocasionales) (n=38)			Binge Drinkers + THC (n=105)		
	Varón (n=17)	Mujer (n=21)	Varón + Mujer (n=38)	Varón (n=48)	Mujer (n=57)	Varón + Mujer (n=105)
Edad de inicio de consumo	16,05 ± 0,16	15,80 ± 3,44	15,92 ± 2,58	14,18 ± 2,04	13,96 ± 1,85	14,06 ± 1,37
Media de la frecuencia de consumo/mes	1,35 ± 0,32	1,09 ± 0,26	1,21 ± 0,19	3,25 ± 0,46#	3,14 ± 0,41#	3,19 ± 0,31
Media de consumo por ocasión	2 ± 0,48	2,95 ± 0,21	2,52 ± 0,40	7,16 ± 1,03*	6,38 ± 0,84*	6,74 ± 0,65
Media de episodios BD por mes	NA	NA	NA	3,25 ± 0,46	3,14 ± 0,41	3,19 ± 0,31
Media de la duración del patrón BD (meses)	12 ± 2,91	12 ± 2,62	12 ± 1,94	12,56 ± 1,81	16,38 ± 2,16	14,63 ± 1,42

Resultados expresados como media ± ETM para Abstemios (Puros y Consumidores ocasionales), Binge Drinkers y Binge Drinkers + THC. NA: no aplicable.

% $p < ,05$ vs Consumidores ocasionales en el mismo género. # $p < ,05$ vs Consumidores ocasionales en el mismo género. & $p < ,05$ vs Consumidores ocasionales en el mismo género. * $p < ,05$ vs Consumidores ocasionales en el mismo género.

Tabla 2. (Continuación) Características de la población de estudio.

	Abstemios (n=67)			Binge Drinkers (n=192)		
	Varón (n=26)	Mujer (n=41)	Varón + Mujer (n=67)	Varón (n=78)	Mujer (n=114)	Varón + Mujer (n=192)
Media de bebidas estimulantes: Coca, te o café al día.	1,11 ± 0,21	1,12 ± 0,17	1,11 ± 0,14	0,69 ± 0,10	0,91 ± 0,14	0,82 ± 0,05
Fumador: si/no	0/26	0/41	0/67	13/65	23/91	36/156
Evento estresante en el último año: si/no	5/21	13/28	18/49	16/62	37/77	53/139
Nervioso: si/no	4/22	11/30	15/52	9/69	18/96	27/165
Calidad de sueño: si/no	23/3	37/4	60/7	69/9	104/10	173/19
Actividad deportiva: si/no	4/22	6/35	10/57	31/47	37/77	68/124
Desayuna: si/no	23/3	39/2	62/5	69/9	98/16	167/25
	Abstemios (Consumidores ocasionales) (n=38)			Binge Drinkers + THC (n=105)		
	Varón (n=17)	Mujer (n=21)	Varón + Mujer (n=38)	Varón (n=48)	Mujer (n=57)	Varón + Mujer (n=105)
Media de bebidas estimulantes: Coca, te o café al día.	0,70 ± 0,16	0,90 ± 0,18	0,81 ± 0,13	0,85 ± 0,10	1,03 ± 0,13	0,95 ± 0,08
Fumador: si/no	0/17	0/21	0/38	27/21	38/19	65/40
Evento estresante en el último año si/no	0/17	2/19	2/36	10/38	32/25	42/63
Nervioso: si/no	4/13	6/15	10/28	7/41	19/38	26/79
Calidad de sueño: si/no	14/3	19/2	33/5	40/8	51/6	91/14
Actividad deportiva: si/no	0/17	1/20	1/37	23/25	16/41	39/66
Desayuna: si/no	13/4	14/7	27/11	35/13	48/9	83/22

Resultados expresados como media ±ETM para Abstemios (Puros y Consumidores ocasionales), Binge Drinkers y Binge Drinkers + THC. NA: no aplicable.

Tabla 3. Resumen de estadísticos descriptivos y resultados para COR, PAS, PAD, FC y PE (Medias \pm ETM) del Experimento 1.

		VARONES (CAS: $0,34 \pm 0,01$ g/L)					
		Patrón de consumo			Tratamiento		
		Abstemios	<i>Binge Drinkers</i>	Poder Estadístico ¹	Control	Alcohol	Poder Estadístico ¹
COR	(n = 55)	5,89 \pm 0,54	7,88 \pm 0,84\$	1,000	7,37 \pm 0,57	6,11 \pm 0,85	1,000
PAS	(n = 86)	116,90 \pm 1,71	122,39 \pm 1,60&	,314	118,87 \pm 1,81	121,00 \pm 1,51	,069
PAD	(n = 86)	67,32 \pm 1,37	71,06 \pm 1,37	,424	68,00 \pm 1,45	70,92 \pm 1,59	,218
FC	(n = 89)	74,04 \pm 1,82	71,25 \pm 1,42	,332	72,04 \pm 1,49	73,15 \pm 1,77	,080
PE	(n = 92)	18,39 \pm 1,15	20,00 \pm 1,15	,122	18,20 \pm 1,05	20,50 \pm 1,27	,148

COR = Concentraciones de cortisol en saliva; PAS = Presión arterial sistólica; PAD = Presión arterial diastólica; FC = Frecuencia cardiaca; PE = Percepción de estrés. Resultados expresados como media \pm ETM. ¹Poder estadístico calculado utilizando alfa = 0,05. \$ $p < ,05$ aumento de cortisol en Binge Drinkers vs Abstemios. & $p < ,05$ aumento de PAS en Binge Drinkers vs Abstemios.

Tabla 4. Resumen de estadísticos descriptivos y resultados para COR, PAS, PAD, FC y PE (Medias \pm ETM) del Experimento 2.

		MUJERES (CAS: $0,53 \pm 0,12$ g/L)					
		Patrón de consumo			Tratamiento		
		Abstemios	<i>Binge Drinkers</i>	Poder Estadístico ¹	Control	Alcohol	Poder Estadístico ¹
COR	(n = 81)	4,59 \pm 0,34	4,77 \pm 0,37	,982	4,18 \pm 0,29	5,45 \pm 0,42+	,982
PAS	(n = 143)	106,45 \pm 1,32	104,49 \pm 1,09	,219	104,58 \pm 1,14	106,24 \pm 1,25	,137
PAD	(n = 143)	68,96 \pm 0,97	68,14 \pm 0,85	,068	68,78 \pm 0,81	68,16 \pm 0,94	,088
FC	(n = 138)	72,36 \pm 1,20	77,05 \pm 1,11#	,656	72,93 \pm 1,01	77,55 \pm 1,33*	,659
PE	(n = 137)	24,67 \pm 0,93	24,08 \pm 0,86	,109	23,26 \pm 0,83	25,50 \pm 0,94	,409

COR = Concentraciones de cortisol en saliva; PAS = Presión arterial sistólica; PAD = Presión arterial diastólica; FC = Frecuencia cardiaca; PE = Percepción de estrés. Resultados expresados como media \pm ETM. ¹Poder estadístico calculado utilizando alfa = 0,05. + $p < ,05$ aumento de cortisol en Grupo Alcohol vs Grupo Control. # $p < ,05$ aumento de FC en Binge Drinkers vs Abstemios. * $p < ,05$ aumento de FC en Grupo Alcohol vs Grupo Control.

Tabla 5. Resumen de estadísticos descriptivos y resultados para COR, PAS, PAD, FC y PE (Medias \pm ETM) del Experimento 3.

	VARONES Y MUJERES (CAS: $0,38 \pm 0,01$ g/L)								
	Patrón de consumo			Tratamiento			Género		
	Abstemios (n = 48)	Binge Drinkers (n = 48)	Poder Estadís tico ¹	Control (n = 48)	Alcohol (n = 48)	Poder Estadís tico ¹	Varones (n = 48)	Mujeres (n = 48)	Poder Estadís tico ¹
COR	4,94 \pm 0,37	5,37 \pm 0,55	,995	5,67 \pm 0,45	5,23 \pm 0,50	,995	6,14 \pm 0,58#	4,77 \pm 0,32	,995
PAS	113,75 \pm 1,54	113,60 \pm 1,86	,051	114,29 \pm 1,80	113,06 \pm 1,61	,098	120,83 \pm 1,44*	106,52 \pm 1,27	1,000
PAD	68,70 \pm 0,92	68,83 \pm 1,25	,051	69,02 \pm 0,90	68,52 \pm 1,22	,062	69,45 \pm 1,23	68,08 \pm 0,93	,144
FC	72,12 \pm 1,55	74,93 \pm 1,46	,278	70,33 \pm 1,41	76,72 \pm 1,56\$,875	71,89 \pm 1,69	75,16 \pm 1,38	,357
PE	21,93 \pm 1,14	23,12 \pm 1,28	,083	21,77 \pm 1,22	23,29 \pm 1,19	,100	20,66 \pm 1,29	24,39 \pm 1,07&	,636

COR = Concentraciones de cortisol en saliva; PAS = Presión arterial sistólica; PAD = Presión arterial diastólica; FC = Frecuencia cardiaca; PE = Percepción de estrés. Resultados expresados como media \pm ETM. ¹Poder estadístico calculado utilizando alfa = 0,05. # p < ,05 aumento de COR vs mujeres. * p < ,05 aumento de PAS vs mujeres. \$ p < ,05 aumento de FC en Grupo Alcohol vs Grupo Control. & p < ,05 aumento de PE vs varones.

Tabla 6. Resumen de estadísticos descriptivos y resultados para COR, PAS, PAD, FC y PE (Medias \pm ETM) del Experimento 4.

VARONES Y MUJERES							
Condición experimental				Género			
	Sin historia BD y refresco (n = 50) (COR n = 28)	Con historia BD y refresco (n = 50) (COR n = 28)	Con historia BD y dosis BD (0,76 \pm 0,20 g/L) (n = 50) (COR n = 28)	Poder Estadístico ¹	Varones (n = 75) (COR n = 42)	Mujeres (n = 75) (COR n = 42)	Poder Estadístico ¹
COR	5,21 \pm 0,48	6,59 \pm 0,20	5,38 \pm 0,48	,407	6,62 \pm 0,50 #	4,83 \pm 0,47	,825
PAS	112,56 \pm 1,86	113,14 \pm 2,04	111,62 \pm 1,76	0,087	119,88 \pm 1,44*	105,00 \pm 1,09	1,000
PAD	68,22 \pm 1,35	69,74 \pm 0,98	68,82 \pm 0,96	,125	68,96 \pm 0,98	68,89 \pm 0,83	,050
FC	71,10 \pm 1,73	75,04 \pm 1,26	82,62 \pm 1,84 \$,997	75,37 \pm 1,61	77,13 \pm 1,23	,153
PE	20,26 \pm 1,09	21,40 \pm 1,15	21,28 \pm 1,24	,099	18,52 \pm 0,90	23,44 \pm 0,90&	,965

COR = Concentraciones de cortisol en saliva; PAS = Presión arterial sistólica; PAD = Presión arterial diastólica; FC = Frecuencia cardiaca; PE = Percepción de estrés. Resultados expresados como media \pm ETM. ¹Poder estadístico calculado utilizando alfa = 0,05. # $p < ,05$ aumento de COR vs mujeres. * $p < ,05$ aumento de PAS vs mujeres. \$ $p < ,05$ aumento de FC en condición experimental con historia BD y dosis BD vs con y sin historia BD y refresco. & $p < ,05$ aumento de PE vs varones.

Tabla 7. Resumen de estadísticos descriptivos y resultados para COR, PAS, PAD, FC y PE (Medias \pm ETM) del Experimento 5.

HISTORIA DE CONSUMO (VARONES Y MUJERES)				
	Sin historia BD (n = 67) (COR n = 24)	Con historia BD (n = 62) (COR n = 24)	Con historia BD+THC (n = 49) (COR n = 24)	Poder Estadístico¹
COR	4,75 \pm 0,51	5,74 \pm 0,62	11,47 \pm 4,96	,319
PAS	111,31 \pm 1,63	110,66 \pm 1,89	111,42 \pm 1,70	,057
PAD	68,74 \pm 1,10	68,96 \pm 0,90	68,28 \pm 1,17	,095
FC	71,94 \pm 1,48	74,17 \pm 1,17	72,04 \pm 1,66	,175
PE	21,38 \pm 0,91	20,85 \pm 1,00	22,75 \pm 1,12	,288
Género				
	Varones (n = 72) (COR n = 36)	Mujeres (n = 106) (COR n = 36)	Poder Estadístico¹	
COR	6,70 \pm 0,52	7,94 \pm 0,35	,065	
PAS	119,55 \pm 1,61 *	105,38 \pm 0,95	1,000	
PAD	68,23 \pm 1,09	69,00 \pm 0,70	,108	
FC	71,33 \pm 1,49	73,70 \pm 0,94	,374	
PE	18,98 \pm 0,88	23,33 \pm 0,72 &	,953	

COR = Concentraciones de cortisol en saliva; PAS = Presión arterial sistólica; PAD = Presión arterial diastólica; FC = Frecuencia cardiaca; PE = Percepción de estrés. Resultados expresados como media \pm ETM. ¹Poder estadístico calculado utilizando alfa = 0,05. * $p < ,05$ aumento de PAS vs mujeres. & $p < ,05$ aumento de PE vs varones.

Tabla 8. Resumen de estadísticos descriptivos y resultados para COR, PAS, PAD, FC y PE (Medias \pm ETM) del Experimento 6.

VARONES Y MUJERES							
Índice alcohólico 0: IA0 (0,00 g/L). Índice alcohólico de riesgo: IAR (0,49 \pm 0,15 g/L). Índice alcohólico BD: IABD (0,76 \pm 0,14 g/L)							
Índice Alcohólico			Historia				
Con Historia BD (n = 160) (COR n = 66)	Con Historia BD+THC (n = 105) (COR n = 66)	Poder Estadístico ¹	IA0 (n = 111) (COR n = 44)	IAR (n = 66) (COR n = 44)	IABD (n = 88) (COR n = 44)	Poder Estadístico ¹	
COR	5,89 \pm 0,46	6,94 \pm 0,54	,326	6,96 \pm 0,57	6,18 \pm 0,64	6,12 \pm 0,60	,152
PAS	111,29 \pm 1,04	112,36 \pm 1,12	0,064	111,00 \pm 1,29	112,87 \pm 1,40	111,75 \pm 1,27	0,120
PAD	69,01 \pm 0,64	68,48 \pm 0,74	,116	68,66 \pm 0,71	69,24 \pm 1,09	68,64 \pm 0,81	,100
FC	77,90 \pm 0,93	77,45 \pm 1,25	0,142	73,23 \pm 0,98 [”]	77,72 \pm 1,38 [#]	83,38 \pm 1,28 ^{\$}	1,000
PE	21,56 \pm 1,47	23,89 \pm 1,06 &	,693	21,68 \pm 1,01	23,15 \pm 1,47	23,01 \pm 1,06	,414
Género							
	Varones (n = 118) (COR n = 66)	Mujeres (n = 147) (COR n = 66)	Poder Estadístico ¹				
COR	6,72 \pm 0,52	6,12 \pm 0,46	,139				
PAS	119,89 \pm 1,00*	105,14 \pm 0,78	1,000				
PAD	69,22 \pm 0,76	68,46 \pm 0,62	,120				
FC	75,77 \pm 1,24	79,29 \pm 0,89%	,807				
PE	20,81 \pm 0,90	23,83 \pm 0,90 /	,903				

COR = Concentraciones de cortisol en saliva; PAS = Presión arterial sistólica; PAD = Presión arterial diastólica; FC = Frecuencia cardiaca; PE = Percepción de estrés. Resultados expresados como media \pm ETM. ¹Poder estadístico calculado utilizando alfa = 0,05. * $p < ,05$ aumento de PAS vs mujeres. [”] $p < ,05$ disminución de FC en IA0 vs IAR e IABD. # $p < ,05$ aumento de FC en IAR vs IA0 y disminución de FC en IA0 vs IABD. \$ $p < ,05$ aumento de FC en IABD vs IA0 e IAR. % $p < ,05$ aumento de FC vs varones. & $p < ,05$ aumento de EP vs Con historia BD. / $p < ,05$ aumento de PE vs varones.

16.2. Documentación

Autoinforme (hoja 1).

Autoinforme

Fecha:

Nombre: _____

Sexo: ♀ mujer ♂ hombre Fecha de nacimiento: _____

Teléfono de contacto: _____ Correo electrónico: _____

Peso: ____ Altura: ____ Edad: ____ Horario de contacto: _____

Patrón de consumo de alcohol:

- ¿Es consumidor de bebidas alcohólicas? Si No

En caso afirmativo:

- ¿Qué bebidas alcohólicas suele consumir?

 Solo cervezas Solo cubatas (bebidas de alta graduación diluidas en refresco) Ambas Otras bebidas: ¿Cuáles? _____

- ¿Tiene preferencia por alguna bebida? No Si Cuál: _____

- ¿Toma vino/cerveza/bebida alcohólica en la comida?

 No Si, solo entre semana Sí, solo fines de semana (jueves a domingo) Si, Toda la semana Indique cantidad: _____

- ¿Con qué frecuencia consume bebidas de alcohol de alta graduación?

 Solo entre semana Solo fines de semana (jueves a domingo) Ambos

- Indica la edad a la que empezó a consumir alcohol: _____

- ¿Con qué frecuencia consume alcohol los fines de semana?

 1-2 fines de semana/año 1 fin de semana/mes 2 fin de semana/mes 3 fines de semana/mes Todos los fines de semana

Autoinforme (hoja 2).

- *¿Qué cantidad, concentrada en una sesión, suele consumir cada fin de semana? Si aparte del cubata (bebida de alta graduación diluida en refresco) toma cerveza, chupitos y/u otra bebida alcohólica indíquelo.*

1-2 cubatas 3-4 cubatas 5-6 cubatas 6-7 cubatas

más de 7 (Cantidad: ____)

También consumo el mismo día (aparte de los cubatas):

chupitos _____ cervezas _____ otras bebidas _____

Cuanto tiempo en horas emplea en consumir todas esas bebidas: _____

Indique desde cuando mantiene este patrón de consumo: _____

- *¿Tiene o ha tenido algún familiar de primer grado (padres o hermanos) con problemas de alcoholismo? _____*
- *Ha tenido un evento estresante en su vida el último año: Si No*
Si ha contestado que sí, que calificación le da a este evento en una escala del 1 al 10: _____
- *¿Es consumidor de otras drogas (Cannabis, cocaína, etc....) Si No*

En caso afirmativo conteste:

1. *¿Qué tipo de drogas?: _____*
 2. *Frecuencia de consumo: ____ al día ____ a la semana ____ al mes*
 3. *Desde cuando mantiene este patrón de consumo: _____*
 4. *¿Cuándo fue la última vez que consumió y que tipo de sustancia?*

 5. *¿Consumo cannabis junto con alcohol? Si No*
- *¿Es consumidor moderado de café y/o té (1-4 tazas/día)? Si No*
Cantidad: _____
 - *¿Es consumidor de algún tipo de bebida energética (¿Redbull, Burn, Coca-cola)? Si No*

Autoinforme (hoja 3).

- *En caso afirmativo ¿con qué frecuencia lo consume?* Entre semana Fines de Semana Diario *indique el número de bebidas:* _____
- *¿De qué manera la consume?* Sola Mezclado con bebidas alcohólicas
Indique marca: _____
- *¿Es fumador?* Si No Más de 10 cigarrillos al día Menos de 10 cigarrillos al día Solo Fines de Semana (Cantidad: __ día) 1-2 Veces al mes
- *¿Duerme bien?* Si No *¿Cuántas horas?* _____
- *¿Desayuna?* Si No *¿Qué desayuna?* _____
- *¿Tiene problemas de tensión arterial?* Si No
 Hipotensión (baja) Hipertensión: (alta)
- *¿Padece o ha padecido alguna enfermedad psíquica o física?* Si No, en caso afirmativo, indique tipo de enfermedad, edad de inicio y duración de la misma: _____
- *¿Es alérgico a alguna sustancia)?* Si No *¿Cuál?* _____
- *¿Realiza alguna actividad física de forma regular)?* Si No
En caso afirmativo indique que tipo de actividad, la duración y la frecuencia:

- *¿Toma alguna medicación actualmente (recetada o no)?* Si No

En caso afirmativo, indique qué tipo de medicación, duración del tratamiento y cuándo fue la última administración: _____

- *Si conduce, indique el tipo de vehículo:* Coche Moto Bicicleta Otros
- *Si usted es mujer:*
Tiene los ciclos regulares? Si No
¿Toma anticonceptivos orales? Si No
Fase del ciclo en que se encuentra:
 Folicular-preovulatoria Lútea-postovulatoria

Protocolo experimental (hoja 1).

Código

Protocolo

Estudio: _____ **Fecha:** _____

Hora de comienzo: _____ *Observaciones:* _____

Datos Personales

- Identificación del sujeto: _____
- Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____
- Sexo: ♀ mujer / hombre ♂
- Si usted es mujer:
 - ¿Tiene los ciclos regulares? Si/No ¿Toma anticonceptivos orales? Si/No
- Fase del ciclo en que se encuentra:
 - Folicular-preovulatoria Lútea-postovulatoria
- Peso (Kg) _____ Altura (cm) _____ IMC (18-28): _____
- Comida:
 - ¿Qué ha comido? _____ ¿Hora de la última comida? _____
- Ha dormido bien la pasada noche: Si/No ¿Cuántas horas? _____
- ¿Tiene alguna razón para estar nervioso? Si/No
 - Motivos personales/familiares Motivos académicos Otros
- Ha tenido un evento estresante en su vida el último año: Si No
Si ha contestado que sí, que calificación le da a este evento en una escala del 1 al 10: _____
- ¿Tiene o ha tenido algún familiar de primer grado (padres o hermanos) con problemas de alcoholismo? _____

Datos epidemiológicos:

- ¿Es consumidor de bebidas alcohólicas? Si/No

En caso afirmativo:

- ¿Qué bebidas alcohólicas suele consumir?
- Solo cervezas Solo cubatas (bebidas de alta graduación diluidas en refresco)

Protocolo experimental (hoja 2).

- Ambas Otras bebidas: ¿Cuáles? _____
- Indica la edad a la que empezó a consumir alcohol: _____
 - ¿Con qué frecuencia consume alcohol? (Cuántas veces suele consumir bebidas alcohólicas)
- 1-2 fines de semana/año 1 fin de semana cada 2-3 meses
- 1 fin de semana/mes 2 fines de semana/mes 3 fines de semana/mes
- Todos los fines de semana
- ¿Qué cantidad, concentrada en una sesión, suele consumir cada fin de semana? Si aparte del cubata (bebida de alta graduación diluida en refresco) toma cerveza, chupitos y/u otra bebida alcohólica indíquelo.
- 1-2 cubatas 3-4 cubatas 5-6 cubatas 6-7 cubatas
- más de 7 (Cantidad: ____)

También consumo el mismo día (aparte de los cubatas):

chupitos _____ cervezas _____ otras bebidas _____

Cuanto tiempo en horas emplea en consumir todas esas bebidas: _____

- ¿Es consumidor de otras drogas (Cannabis, cocaína, etc....) Si/No

En caso afirmativo conteste:

1. ¿Qué tipo de drogas?: _____
 2. Frecuencia de consumo: ____ al día ____ a la semana ____ al mes
 3. Desde cuando mantiene este patrón de consumo: _____
 4. ¿Cuándo fue la última vez que consumió y que tipo de sustancia?

 5. ¿Consume cannabis junto con alcohol? Si/No
- ¿Tiene problemas de tensión arterial? Si/No
 - Hipotensión (baja) Hipertensión: (alta)

Protocolo experimental (hoja 3).

- ¿Toma alguna medicación actualmente (recetada o no)? Si /No

En caso afirmativo, indique qué tipo de medicación, duración del tratamiento y cuándo fue la última administración: _____

- Si conduce, indique el tipo de vehículo: Coche Moto Bicicleta Otros

Identificar historia

Sujeto nuevo

Sujeto Longitudinal:

Tu patrón de consumo era: _____

Indicar si hay cambio de patrón (último año): _____

Patrón actual de consumo

- Sin consumo de alcohol Consumo de alcohol BD
- Consumo de alcohol BD + THC Con consumo de alcohol sin BD

Grupo de tratamiento:

- Tratamiento refresco Tratamiento alcohol peso

Entrega consentimiento informado y acuerdo de confidencialidad: Si/No

Experimento

- Alcoholímetro 0' (antes de la bebida) _____ mg/L
- Drug Test 0' (cannabis antes de administrar a bebida)
- SALIVETTE 0' (CORTISOL antes de administrar la bebida)
- AUDIT (solo los grupos CON A y CON A +)
- CAST (solo los grupos CON A +)

Tratamiento (20 minutos-plazo máximo) (Hora de comienzo: _____)

- Alcohol (0,9/0,8 g de alcohol/Kg) diluido en Fanta de naranja/limón o coca cola sin cafeína (330ml)

Protocolo experimental (hoja 4).

- Fanta de naranja/limón o coca cola sin cafeína

*El sujeto puede comer un pequeño snack salado (galletas, rosquilletas, cacahuetes, etc.)

Esperar 20 minutos a partir de la entrega de vaso vacío (los sujetos que han ingerido alcohol: *se enjuagan la boca con agua*).

Transcurridos 20'(Hora:_____)

- Prueba del alcoholímetro 20'
- Salivette 20'
- *Percepción subjetiva: ¿Se siente mareado? Si /No*
- *ESCALA DE PERCEPCIÓN DE ESTRÉS (cómo se siente en el último mes..)*
- *REGISTRO DE VARIABLES PSICOFISIOLÓGICAS:*
 - I. PAS: _____ PD: _____ FC: _____
 - II. PAS: _____ PD: _____ FC: _____
 - III. PAS: _____ PD: _____ FC: _____

Alcoholímetro 50'

Salivette 50'(Cortisol)

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña..... acepta participar en el experimento que investiga las "Consecuencias del binge drinking, solo o en policonsumo con THC, sobre la memoria y la respuesta de estrés durante la adolescencia y la juventud: un estudio longitudinal". En el experimento se realizarán pruebas de registro fisiológico (presión arterial, frecuencia cardíaca, determinación de cortisol en saliva) y de registro psicológico (ansiedad, respuesta de estrés, aprendizaje y memoria). Sólo en algunos casos y acorde con el hábito de consumo del sujeto se administrará una bebida alcohólica de 40^o (diluida en refresco). La información que se obtenga será utilizada exclusivamente para fines científicos, respetando el anonimato de los participantes. En el caso de ingesta de alcohol, el sujeto se compromete a no abandonar el lugar del experimento en caso de presentar un índice de alcoholemia superior a lo permitido, teniendo en cuenta la variante para conductores nóveles.

El/la abajo firmante se da por informado de dicho experimento, comprometiéndose a cumplir las normas que se le indiquen.

Valencia, a de..... de 20.....

Fdo.

ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS

Valencia, ___ de _____ 20__

Don / doña. _____ mayor de edad, titular del DNI: _____, por el presente documento manifiesto los siguientes consentimientos:

1. Datos personales.

Consiento en el tratamiento de mis datos personales en el marco del Proyecto de Investigación sobre «*Consecuencias del binge drinking, solo o en policonsumo con THC, sobre la memoria y la respuesta de estrés durante la adolescencia y la juventud (un estudio longitudinal)*». La información objeto de tratamiento será utilizada para el desarrollo de funciones docentes y académicas propias de la Universitat de València cómo:

- La investigación.
- La creación, desarrollo, transmisión y crítica de la ciencia, de la técnica y de la cultura.
- La difusión, la valorización y la transferencia del conocimiento.

La Universitat de València se compromete a que cualquier divulgación pública de los datos obtenidos con motivo de la investigación se realizará **anonimizando debidamente los datos que serán utilizados de modo que los sujetos de la investigación no resulten identificados o identificables.**

2. Publicación.

Los resultados del trabajo de investigación son susceptibles de publicación. En caso de tal utilización se asegurará que los participantes nunca sean identificados por su nombre o apellidos, ni mediante información alguna que les haga identificables.

3. Ejercicio de derechos.

Puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición al tratamiento, mediante presentación de escrito adjuntando documento identificativo.

Para ello diríjase a:

Protección de datos
 Servei d'Informàtica
 Avenida de Blasco Ibáñez 13.
 46010, Valencia".

(Se recomienda que en su solicitud indique Vd. el título del Proyecto « _____ ».).

Y en prueba de conformidad, firmo el presente documento en el lugar y la fecha indicados en el encabezamiento.

FIRMA

"La Universitat de València, sus fundaciones y entidades asociadas están adaptadas a la LOPD y al RGPD. Tienen habilitada una dirección lopd@uv.es para cualquier información, sugerencia, petición de ejercicio de derechos y resolución amistosa de controversias en materia de protección de datos de carácter personal. Más información en <https://www.uv.es> "política de privacidad".

Test AUDIT (hoja 1).

TEST AUDIT , DE DEPENDENCIA ALCOHOLICA

APELLIDO.....NOMBRE.....FECHA.....

CO

Señala con una X en el recuadro tu contestación.

1. ¿Con qué frecuencia se toma alguna bebida que contenga alcohol?

- Nunca.
 Una o menos veces al mes.
 2 a 4 veces al mes.
 2 ó 3 veces a la semana.
 4 o más veces a la semana.

2. ¿Cuántas bebidas que contengan alcohol se toma normalmente cuando bebe?

- 1 ó 2.
 3 ó 4.
 5 ó 6.
 7 a 9.
 10 ó más.

3. ¿Con qué frecuencia se toma 6 o más bebidas que contengan alcohol en un solo día?

- Nunca.
 Menos de una vez/mes.
 Mensualmente.
 Semanalmente.
 A diario o casi a diario.

4. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?

- Nunca.
 Menos de una vez/mes.
 Mensualmente.
 Semanalmente.
 A diario o casi a diario.

5. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, no pudo hacer lo que esperaba de usted porque había bebido?

- Nunca. (0)
 Menos de una vez/mes.
 Mensualmente.
 Semanalmente.
 A diario o casi a diario.

Test AUDIT (hoja 2).

6. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?

- Nunca.
- Menos de una vez/mes.
- Mensualmente.
- Semanalmente.
- A diario o casi a diario.

7. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?

- Nunca.
- Menos de una vez/mes.
- Mensualmente.
- Semanalmente.
- A diario o casi a diario.

8. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?

- Nunca.
- Menos de una vez/mes.
- Mensualmente.
- Semanalmente.
- A diario o casi a diario.

9. Usted o alguna otra persona ¿Han resultado heridos porque usted ha bebido?

- No.
- Sí, pero no en el curso del último año.
- Sí, en el último año.

10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario han mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido que deje de beber?

- No.
- Sí, pero no en el curso del último año.
- Sí, en el último año.

Test CAST.

Fecha:

Código:

CAST

¿Con qué frecuencia te ha ocurrido algo de lo que se describe a continuación en los últimos 12 meses?

Pon una "X" en un cuadrado de cada fila. En total has de poner 6 "X", porque hay 6 filas de cuadrillos.

	Nunca	Raramente	De vez en cuando	Bastante a menudo	Muy a menudo
1. ¿Has fumado Cannabis antes del mediodía?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
2. ¿Has fumado Cannabis estando solo/a?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
3. ¿Has tenido problemas de memoria al fumar Cannabis?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
4. ¿Te han dicho los amigos o miembros de tu familia que deberías reducir el consumo de Cannabis?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
5. ¿Has intentado reducir o dejar de consumir Cannabis sin conseguirlo?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
6. ¿Has tenido problemas debido a tu consumo de Cannabis (disputa, pelea, accidente, mal resultado escolar, etc.)? ¿Cuáles?:/...../	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

Escala PSS-14.

<i>Perceived Stress Scale (PSS)</i>

Las preguntas en esta escala hacen referencia a sus sentimientos y pensamientos durante el último mes. En cada caso, por favor indique con una "X" cómo usted se ha sentido o ha pensado en cada situación.

	<u>Nunca</u>	<u>Casi nunca</u>	<u>De vez en cuando</u>	<u>A menudo</u>	<u>Muy a menudo</u>
1. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado afectado por algo que ha ocurrido inesperadamente?	0	1	2	3	4
2. En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido incapaz de controlar las cosas importantes en su vida?	0	1	2	3	4
3. En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido nervioso o estresado?	0	1	2	3	4
4. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha manejado con éxito los pequeños problemas irritantes de la vida?	0	1	2	3	4
5. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que ha afrontado efectivamente los cambios importantes que han estado ocurriendo en su vida?	0	1	2	3	4
6. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado seguro sobre su capacidad para manejar sus problemas personales?	0	1	2	3	4
7. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que las cosas le van bien?	0	1	2	3	4
8. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que no podía afrontar todas las cosas que tenía que hacer?	0	1	2	3	4
9. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha podido controlar las dificultades de su vida?	0	1	2	3	4
10. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que tenía todo bajo control?	0	1	2	3	4
11. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado enfadado porque las cosas que le han ocurrido estaban fuera de su control?	0	1	2	3	4
12. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha pensado sobre las cosas que le quedan por hacer?	0	1	2	3	4
13. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha podido controlar la forma de pasar el tiempo?	0	1	2	3	4
14. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que las dificultades se acumulan tanto que no puede superarlas?	0	1	2	3	4

16.3. Certificado del Comité Ético de Investigación en Humanos
Certificado del Comité de Ética de Investigación en Humanos (A).

VNIVERSITAT
 DE VALÈNCIA Vicerectorat
 d'Investigació i Política Científica

D. José María Montiel Company, Profesor Contratado Doctor Interino del departamento de Estomatología, y Secretario del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en la reunión celebrada el día 6 de julio de 2017, una vez estudiado el proyecto de investigación titulado:

“Consencuencias del binge drinking, solo o en policonsumo con THC, sobre la memoria y la respuesta de estrés durante la adolescencia y la juventud: un estudio longitudinal”, número de procedimiento H1485172642673,

cuya responsable es Dña. Concepción Vinader Caerols, ha acordado informar favorablemente el mismo dado que se respetan los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia, a siete de julio de dos mil diecisiete.



Certificado del Comité de Ética de Investigación en Humanos (B).

El comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité d'Ètica d'Investigació en Humans , en la reunió celebrada el dia 03 de Marzo de 2022 , una vez estudiado el proyecto de investigación : "*Consecuencias del binge drinking, solo o en policonsumo con THC, sobre la memoria y la respuesta de estrés durante la adolescencia y la juventud: un estudio longitudinal.* ", con número de registro 1638361 .

Cuyo/a responsable es D/Dña.

CONCEPCION VINADER CAEROLS , dirigida por D/Dña. CONCEPCION VINADER CAEROLS

ha acordado informar favorablemente el mismo.

Y para que conste, se firma el presente certificado

Av. Blasco Ibáñez, 13 tel: 963864109 vicerec.investigacio@uv.es
València 46010 fax: 963983221 www.uv.es/serinves

Firmado digitalmente por
PEDRO JESUS PEREZ ZAFRILLA
Cargo: Presidente del Comité de Ética de la Investigación en Humanos
Fecha: 08/03/2022 13:53:30 CEI



CAPÍTULO 17



FINANCIACIÓN

17. FINANCIACIÓN

Las fuentes de financiación para la realización de la siguiente tesis doctoral han sido: La Universitat de València (Proyecto UV-INV_AE18-779336) y la Generalitat Valenciana (Proyecto PROMETEO-II/2015/020), España.