

# MARIHUANA

Acciones nocivas y potencial terapéutico

Fernando Jaramillo Juárez  
María del Carmen Terrones Saldívar



**UNA INTRODUCCIÓN PARA ZOMBIS**



# Marihuana

Acciones nocivas y potencial terapéutico



# Marihuana

Acciones nocivas y potencial terapéutico

Fernando Jaramillo Juárez

María del Carmen Terrones Saldívar



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

# Marihuana

Acciones nocivas y potencial terapéutico

Primera edición 2016

D.R. © Universidad Autónoma de Aguascalientes  
Av. Universidad 940  
Ciudad Universitaria  
Aguascalientes, Ags., 20131  
[www.uaa.mx/direcciones/dgdv/editorial/](http://www.uaa.mx/direcciones/dgdv/editorial/)

© Fernando Jaramillo Juárez  
María del Carmen Terrones Saldívar  
Ana Rosa Rincón Sánchez (PRÓLOGO)

ISBN 978-607-8523-01-6

Hecho en México

*Made in Mexico*

## Índice

Prólogo	9
Introducción	13
1. Farmacodependencia. Conceptos básicos	19
2. Marihuana. Aspectos generales	27
3. Marihuana. Modo de acción	39
4. Marihuana. Intoxicaciones y acciones nocivas	59
5. Marihuana. Potencial terapéutico	73





## Prólogo

La divulgación del conocimiento científico es una actividad que se realiza con poca frecuencia en México. En ello influyen diversos factores como la inadecuada valoración que se da a este trabajo, ya que para un profesor-investigador resulta más atractivo publicar sus avances en alguna revista científica indexada, por la proyección que adquiere en el extranjero y el impacto que obtiene en los sistemas de evaluación de la productividad académica de nuestro país (SNI, por ejemplo). Además, la divulgación de la ciencia es una actividad que requiere muchas horas de trabajo en la escritura del tema abordado, el cual debe ser claro y no debe distorsionar los conceptos que se describen. En otras palabras, debe tener forma y contenido, así como el ingrediente extra de ser atractivo para los lectores que en su mayoría no están familiarizados

con términos técnicos o científicos. Esto no siempre es fácil de realizar.

Por ello, se da la bienvenida al libro *Marihuana. Acciones nocivas y potencial terapéutico*, obra concisa de divulgación que en sólo cinco capítulos resume los aspectos torales sobre la cannabis o marihuana: el daño a la salud producido por los compuestos de cannabis (canabinoides) a causa del abuso en su consumo (intoxicaciones agudas y crónicas); la forma como actúan los canabinoides exógenos y endógenos en el organismo humano, es decir, su modo de acción; y, finalmente, los potenciales usos terapéuticos de esta planta legendaria. Por su contenido, esta obra es un retrato sobre la “luz y sombra” de la marihuana.

Finalmente, debo señalar que este libro ofrece al público en general, una panorámica actualizada y atractiva sobre el abuso en el consumo de marihuana y su gran futuro terapéutico.

Dra. Ana Rosa Rincón Sánchez  
Centro Universitario de Ciencias de la Salud-cucs  
Universidad de Guadalajara  
Investigador nivel II del SNI

*La cucaracha, la cucaracha  
ya no puede caminar  
porque no tiene, porque le falta  
marihuana qué fumar.*

(Corrido de la Revolución mexicana)



## Introducción

Los trastornos provocados por el consumo de drogas y los problemas de salud asociados a éste son preocupaciones importantes en el ámbito de la salud pública. Recientemente, ha sido reportado que el consumo de sustancias psicoactivas es la causa de más de 400,000 muertes al año (UNODC, 2014).

En este contexto, se estima que después del alcohol y el cigarro, la marihuana o cannabis es la sustancia psicoactiva que más se consume en el mundo. A pesar de su origen milenario, existe un interés vigente por esta droga a nivel mundial. La marihuana se ha estigmatizado o divinizado según la época y las circunstancias, y sigue generando discusiones ardientes. Su consumo ha generado todo tipo de polémicas, desde políticas, religiosas y hasta filosóficas. El tráfico de marihuana es, sin

lugar a dudas, un fenómeno global y los informes sobre esta droga señalan que no sólo se consume en todos los países en forma de “hierba”, sino que en la mayoría de ellos también se cultiva. Al respecto, en los últimos años se han detectado cultivos en la modalidad de invernadero que producen marihuana con mayor concentración de tetrahidrocanabinol (THC), su principal componente psicoactivo (Brailowski, 1995; Téllez M., 2015).

En años recientes, a nivel mundial, se ha observado una tendencia general a la estabilización en el consumo de cannabis; sin embargo, ese consumo ha aumentado en algunas regiones de América del Norte y de Europa occidental y central. Además, es poco probable que la tasa de prevalencia mundial se aleje mucho de su nivel actual (cerca de 4% de la población mundial de entre 15 y 64 años) (UNODC, 2013; UNODC, 2016).

Dentro de esta problemática, en México se dio un acalorado debate sobre el uso de la marihuana durante el segundo semestre del año 2015 y primeros meses del 2016. Los medios masivos de comunicación difundieron opiniones encontradas respecto a la despena-

lización del consumo de marihuana en nuestro país. En este escenario, el 4 de noviembre de 2015 la Suprema Corte de Justicia de la Nación (SCJN) determinó que es inconstitucional prohibir de manera absoluta el consumo personal de marihuana, ya que la prohibición constituye una afectación al libre desarrollo de la personalidad, entre otras razones. Por ello, otorgó un amparo a cuatro personas para sembrar, cosechar y consumir cannabis con fines lúdicos o recreativos. Además, el Senado y la Oficina de la Presidencia de México realizaron en los primeros meses de 2016 foros de consulta para adoptar políticas públicas relacionadas con el uso de la marihuana.

Respecto a este problema, debe señalarse que Uruguay y los estados de Colorado y Washington en los Estados Unidos (USA), ya habían legalizado el consumo recreativo de cannabis con algunas restricciones. Asimismo, en años recientes, otros países (como Colombia y Chile) establecieron un marco legal que ha permitido estudiar los efectos curativos de la marihuana.

De esta manera, en México se analizaron y discutieron dos aspectos legales que

atañen a la cannabis: las regulaciones de sus posibles usos terapéuticos y el consumo lúdico personal. Por ello, es pertinente analizar y describir algunos aspectos toxicológicos y farmacológicos de esta planta que tienen relación con sus acciones nocivas y las posibles aplicaciones terapéuticas. Así, en este libro se fundamentan y describen los efectos adversos para la salud derivados del uso recreativo de la marihuana, así como su potencial terapéutico.



## Bibliografía

- Brailowski, S. (1995). Cannabis (mariguana). xxv. En *Las sustancias de los sueños* (pp. 271-282). México: Fondo de Cultura Económica.
- Téllez M, J. y cols. (2015). Marihuana Cannabis. Aspectos toxicológicos, clínicos, sociales y potenciales usos terapéuticos. Disponible en: <http://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/consumo/estudios/nacionales/CO03132015-marihuana-cannabis-aspectos-toxologicos-sociales-terapeuticos.pdf>.
- UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. (2013). Informe Mundial Sobre las Drogas.
- UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. (2014). Informe Mundial Sobre las Drogas.
- UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. (2016). Informe Mundial Sobre las Drogas.



## Farmacodependencia. Conceptos básicos

El Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas de los Estados Unidos (NIDA, por sus siglas en inglés) define la *adicción* como “una enfermedad crónica del cerebro con recaídas, caracterizada por la búsqueda y el uso compulsivo de drogas, a pesar de sus consecuencias nocivas”. Se considera una enfermedad del cerebro porque las drogas modifican su estructura y funcionamiento. Estos cambios pueden durar mucho tiempo y conducir a las personas que abusan de las drogas a comportamientos peligrosos (NIDA, 2008).

Dado que la definición anterior incluye el término “droga”, es pertinente señalar que en su acepción general: droga o fármaco es cualquier sustancia que interacciona con un sistema biológico modificando su funciona-

miento, es decir, es toda sustancia que, introducida en el organismo, puede modificar una o más de sus funciones; ejemplos: los medicamentos, los contaminantes ambientales, las sustancias utilizadas para generar placer o modificar el estado de ánimo, entre otras.

Por ello, restringiendo el concepto anterior a las sustancias que modifican la conciencia, el estado de ánimo y la conducta, las drogas incluyen a un grupo variado de “sustancias psicoactivas”, cuyo potencial adictivo y de peligrosidad puede variar significativamente. Estas diferencias se deben a las propiedades farmacológicas de cada sustancia, al tiempo de consumo, la dosis y vía de administración, las características del usuario y el contexto en que se consumen (OEA, 2013).

El abuso en el consumo de las drogas puede generar dependencia física o dependencia psíquica. La *dependencia física* se refiere a un estado fisiológico alterado producido por la exposición repetida a una droga, que provoca la necesidad de continuar su administración para evitar el malestar que aparece por la privación del consumo; ejemplos: alteraciones en la frecuencia cardíaca y en la

respiración, sudoración, vómitos, etc. Estas alteraciones fisiológicas que se presentan por la suspensión abrupta del consumo de una droga se conocen en conjunto como *síndrome de abstinencia*. A su vez, la *dependencia psíquica* es una condición en la que existe la necesidad mental de consumir la droga de forma continua o periódica para obtener placer, es decir, se trata del deseo irrefrenable de consumir la sustancia (Baños y Farré, 2002; Brailowsky, 1995).

Estos tipos de dependencia pueden acompañarse o no de otro fenómeno llamado *tolerancia*, o sea “la necesidad de aumentar progresivamente las dosis de una droga para obtener efectos de magnitud semejante”. Es decir, cuando se consume una droga que produce tolerancia se deben ingerir cantidades cada vez mayores para obtener los mismos efectos. En ocasiones, los farmacodependientes pueden consumir dosis muy altas de una droga que sería mortal si se administrara cuando inician el consumo de la misma. Conviene señalar que la tolerancia es un fenómeno reversible, esto es, desaparece cuando se deja de consumir la droga (por dificultades

económicas, restricciones en la distribución, etc.). Bajo estas circunstancias, cuando una persona farmacodependiente vuelve a consumir la droga en las dosis elevadas a las que estaba habituada, puede morir por sobredosis o intoxicación aguda (Baños y Farré, 2002).

Por lo general, la decisión inicial de consumir drogas es voluntaria, y cuando se abusa de su consumo, la capacidad del individuo para auto controlarse se vuelve muy deficiente. Los estudios de imágenes del cerebro de personas farmacodependientes muestran cambios físicos en áreas esenciales para la toma de decisiones, el aprendizaje, la memoria y el control del comportamiento. Se cree que estos cambios alteran la forma de funcionar del cerebro y contribuyen a explicar los comportamientos compulsivos y destructivos que resultan de la adicción (NIDA, 2008).

En este contexto, la investigación desarrollada en las últimas décadas en el área de la neurociencia, ha aportado la evidencia necesaria para sustentar una relación estrecha entre las estructuras cerebrales y las conductas asociadas con el consumo de drogas, así como la predisposición, los efectos a corto y largo

plazo que puede causar el consumo de estas sustancias y la participación de los factores ambientales. Sin embargo, se postula que lo que puede llevar a una persona a incursionar en el consumo de drogas y las razones por las que desarrolla dependencia hacia ellas, involucran una gran interacción entre el cerebro y varios factores biológicos, psicológicos y sociales del entorno del individuo (Volkow y Li, 2004; Goldstein y Volkow, 2011).

## Bibliografía

- Baños Díez, J. E.; Farré Albaladejo, M. (2002). Farmacodependencias. En *Principios de farmacología clínica. Bases científicas de la utilización de medicamentos* (pp. 295-315). Barcelona: Masson.
- Brailowski, S. (1995). Cannabis (mariguana). En *Las sustancias de los sueños* (pp. 271-282). México: Fondo de Cultura Económica.
- Goldstein, R. Z.; Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience*, 12, 652-669.
- NIDA (NIH-USA). Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas. Institutos Nacionales de la Salud. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. (2008). *Las drogas, el cerebro y el comportamiento. La ciencia de la adicción* (pp. 15-16). Publicación NIH No. 08-5605 (S).



- OEA (Organización de Estados Americanos). (2013). El problema de drogas en las Américas. Estudios. Drogas y Salud Pública.
- Volkow Li, T. K. (2004). Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 963-970.



## Marihuana. Aspectos generales

### Antecedentes

La *cannabis sativa* es una planta de la familia Cannabaceae que fue clasificada por el botánico sueco Carlos Linneo en 1753. Existen otras dos especies de esta planta: *cannabis indica* y *cannabis ruderalis*. La marihuana es una mezcla de hojas secas, flores, tallos y semillas de la *cannabis sativa*. Esta planta contiene una sustancia que altera la mente llamada tetrahidrocanabinol (THC), y otros compuestos con actividad biológica. La cannabis es la droga ilegal (o legal) de uso más frecuente en todos los estratos sociales. Los usuarios la consumen porque reduce el estrés y la ansiedad, incluso puede inducir el sueño; además, aumenta la percepción de los sabores de los alimentos. Los efectos biológicos de la marihuana son produ-

cidos por compuestos químicos llamados cannabinoides que se encuentran en la mayor parte de la planta, aunque están más concentrados en la resina o hachís, producida por las glándulas de las vellosidades de las hojas (Soria y García, 2005; NIDA, 2016).

El consumo de la marihuana ha sido una costumbre popular, con uso medicinal y recreativo, que data desde hace miles de años y que se ha documentado en la historia de muchas regiones del mundo, como la antigua China, la India y los países del Medio Oriente (Abanades, 2005; Villatoro, 2012). En la India, la cannabis tiene una larga tradición religiosa y curativa. En escritos antiguos, se describe la ceremonia de recolección de la resina de las flores: las personas que participaban en ella se preparaban con ayuno y abstinencia y, posteriormente, un hombre desnudo corría a través de un sembradío de cannabis; luego, la resina que embarraba su cuerpo se colectaba cuidadosamente y con ella hacían panes que consumían en sus festejos (Brailowsky, 1995).

La cannabis fue introducida en los virreinos de México y Perú por los conquistadores españoles y, a su vez, los colonos

franceses e ingleses la introdujeron en Canadá y los Estados Unidos. En estos países, la planta fue usada inicialmente para la obtención de fibra; sin embargo, como ya se señaló, por sus propiedades psicoactivas, la marihuana ha sido muy consumida con fines recreativos y su uso también está asociado a rituales religiosos (Ramos-Atance y Fernández-Ruiz, 2000; Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.*, 2009).

De la marihuana se utilizan: a) las hojas secas y las flores (“hierba” o “mota”) en cigarros hechos a mano llamados “churros”; b) la resina de cannabis obtenida por secreción prensada de la planta y conocida como “hachís”; y c) la mezcla que resulta de la destilación o extracción de las sustancias activas de la marihuana o aceite de cannabis. La hierba es el producto que se utiliza con mayor frecuencia en gran parte del mundo (Secretaría de Salud-México, 2011; Kramer, 2015). Los consumidores también mezclan la marihuana en alimentos como galletas o dulces, o la preparan en infusiones para obtener un té. Una de las últimas formas de consumir marihuana es fumar o ingerir diferentes formas de resinas ricas en THC (NIDA, 2016).

## Sustancias presentes en la marihuana. Acciones y efectos

En 1964, Gaoni y Mechoulam identificaron tetrahidrocanabinol (THC) y encontraron que es el principal compuesto psicoactivo de la marihuana. Posteriormente, se aislaron e identificaron más de 400 compuestos de *cannabis sativa*, de los cuales, cuando menos, 100 se conocen como cannabinoides, los cuales son moléculas pequeñas y solubles en grasas (lipofílicas). De estos compuestos, sobresalen por su importancia biológica: el THC, el canabinol (CBN) y el canabidiol (CBD) (Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.*, 2009; Russo, 2015; NIDA, 2015). Conviene señalar que los compuestos solubles en grasas, como los cannabinoides, son absorbidos y distribuidos con facilidad en el organismo (las membranas de las células tienen lípidos o grasas), lo que facilita su ingreso al cerebro y la rapidez en el inicio de sus efectos psicoactivos.

El THC se une a lugares específicos en las superficies de las células nerviosas llamados *receptores de cannabinoides*, los cuales abundan en las regiones del cerebro que tie-

nen influencia sobre el placer, la memoria, el pensamiento, la concentración, el movimiento, así como la percepción sensorial y el tiempo. El CBN tiene propiedades farmacológicas semejantes a las del THC, aunque sus efectos son menos potentes. El CBD es un compuesto sin propiedades psicoactivas y se une a los mismos receptores del THC; por ello, puede disminuir o antagonizar algunas de las alteraciones psíquicas inducidas por el consumo de dosis altas de THC, como la ansiedad y el pánico (NIH, 2005; Caudevilla, 2008; Jaques, 2014).

En este contexto, cuando una persona fuma marihuana sus efectos comienzan casi de inmediato, ya que el THC pasa rápidamente de los pulmones a la sangre, la cual transporta y distribuye esta sustancia en el cerebro y otros órganos. El organismo humano absorbe con más lentitud el THC cuando se consume con alimentos. En ese caso, los efectos comienzan a sentirse de 30 minutos a una hora después de ingerirlos. Es pertinente señalar que cuando se fuma marihuana, a los pocos minutos de haber inhalado su humo, el corazón late con mayor rapidez, los bronquios se relajan y se ensanchan, y los vasos sanguíneos de

los ojos se dilatan haciendo que éstos se vean rojos (NIH, 2005; NIDA, 2016).

En el SNC, la cannabis generalmente produce un efecto bifásico caracterizado por un periodo inicial de estimulación (euforia, sensación de bienestar, aumento de la percepción, etc.), seguido de un periodo de sedación (relajación, somnolencia, apatía, etc.). Además, se produce un incremento de las percepciones visuales, auditivas y táctiles, así como una ligera distorsión del espacio y del tiempo. Paralelamente, se altera la memoria reciente y existe dificultad para concentrarse; hay también disminución de la atención e incoordinación motora (Abanades *et al.*, 2005; Ashton, 2001).

## Panorama epidemiológico

La marihuana es la droga ilegal (o legal) de mayor prevalencia en el mundo. Como ya fue señalado, es la tercera droga más popular usada con fines recreativos, después del alcohol y el tabaco. La Organización de Estados Americanos señala que en los últimos años, de cada



cuatro usuarios de marihuana en el mundo, uno se encuentra en el continente americano (OEA, 2013). Entre los mexicanos, según la Encuesta Nacional de Adicciones 2011, las drogas preferidas siguen siendo la marihuana (6%) y la cocaína (3.3%). Respecto a la población urbana, el consumo de cannabis entre los hombres pasó de 8.1% en 2008 a 11.5% en 2011. En las mujeres, el uso de esta droga pasó de 1.7% a 1.9% en el mismo periodo. En la población adolescente, la marihuana también es la droga de mayor consumo (2.4%), seguida de las sustancias inhalables (0.9%) y de la cocaína (0.7%) (Villatoro *et al.*, 2012).

Algunos expertos en la materia afirman que aunque no se han reportado defunciones por sobredosis de cannabis, es necesario tratar su consumo como un asunto de salud pública. También se afirma que a pesar de sus inconvenientes y riesgos, el daño a la salud por el uso de marihuana es menor que el de otras “drogas legales”, como el alcohol y el tabaco; sin embargo, conviene señalar que el uso de la marihuana durante la adolescencia es motivo de preocupación, ya que su consumo por los jóvenes se asocia con un incremento de la

probabilidad de que se produzcan consecuencias nocivas (Wu, 2011; Volkow *et al.*, 2014; Gunn, 2016).

## Bibliografía

- Abanades, S., Cabrero-Castel, A., Fiz, J., Farré, M. (2005). Farmacología clínica del cannabis. *Dolor*, 20, 187-198.
- Ashton, C. H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry*, 178, 101-106.
- Brailowski, S. (1995). Cannabis (mariguana). En *Las sustancias de los sueños* (pp. 271-282). México: Fondo de Cultura Económica.
- Caudevilla Gálligo, F.; Cabrera Majada, A. (2008). Efectos psicológicos del cannabis. *FMC*, 15(5), 282-290.
- Gunn, J. K. L., Rosales, C. B., Center, K. E., Núñez, A., Gibson, S. J., Christ, C., Ehiri, J. E. (2016). Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e009986. doi:10.1136/bmjopen-2015-009986.
- Jaques, S. C., Kingsbury, A., Henshcke, P., Chomchai, C., Clews, S., Falconer, J., Abdel-Latif, Feller, J. M., Oei, J. L.

- (2014). Cannabis, the pregnant woman and her child. *J Perinatol*, 34(6), 417-424. <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2013.180>.
- Kramer, J. L. (2015). Medical marijuana for cancer. *CA Cancer J Clin*, 65(2), 109-122.
- Netzahualcoyotzi-Piedra, C., Muñoz-Arenas, G., Martínez García, I., Florán-Garduño, B., Limón-Pérez de León, I. D. (2009). La marihuana y el sistema endocanabinoide. De sus efectos recreativos a la terapéutica. *Rev Biomed*, 20(2), 128-153.
- NIDA (NIH-USA). Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas. Institutos Nacionales de la Salud. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. (2015). ¿Es la marihuana un medicamento?
- NIDA (NIH-USA). Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas. Institutos Nacionales de la Salud. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. (2016). La marihuana. Drug Facts.
- NIH. National Institute on Drug Abuse (USA). (2005). Abuso de la marihuana. Serie

de Reportes de Investigación.

- OEA (Organización de Estados Americanos). (2013). El Problema de Drogas en las Américas. Estudios. Drogas y Salud Pública.
- Ramos-Atance, J. A., Fernández-Ruiz, J. (2000). Uso de los cannabinoides a través de la historia. Cannabinoides: propiedades químicas. *Adicciones*, 12 (sppl), 19-30.
- Russo, L., Wiener, S. W., Talavera, F., Caneva Duane, C., White, S., Fulton, J., Aydin, A. (2015). Cannabinoid Poisoning. Consultado el 21 de mayo 2016. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/833828-overview>.
- Secretaría de Salud-México. Comisión Nacional contra las Adicciones. (2011). *Informe Ejecutivo. Análisis del Consumo de Sustancias en México*.
- Soria, E., García, O. P. (2005). ¿Por qué nos gusta la marihuana? *Liber Addictus*, 83, 1-4.
- Villatoro, J., Medina-Mora, M. E., Fleiz-Bautista, C., Moreno López, M., Oliva Robles, N., Bustos Gamiño, M., Fregoso Ito, D., Gutiérrez López, M. L., Amador Buenabad, N. (2012). El consumo

de drogas en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Adicciones 2011. *Salud Mental*, 35(6), 447-457.

Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M., Weiss, S. R. B. (2014). Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*, 370, 2219-2227.

Wu Chia-Shan, Jew, C. P., Hui-Chen, Lu. (2011). Lasting impacts of prenatal cannabis exposure and the role of endogenous cannabinoids in the developing brain. *Future Neurol*, 6(4), 459-480.

## Marihuana. Modo de acción

### Antecedentes

Como ya fue señalado en el capítulo anterior, los efectos biológicos de la marihuana son producidos por compuestos llamados canabinoides que se encuentran en la mayor parte de la planta. El tetrahidrocanabinol (THC) se une a sitios específicos ubicados en la superficie de las células nerviosas llamados *receptores de canabinoides*, los cuales abundan en las regiones del cerebro que tienen influencia sobre el placer, la memoria, el pensamiento, la concentración, el movimiento, así como la percepción sensorial y el tiempo (Iversen, 2003; NIDA, 2016). Cuando el THC entra al cerebro, produce un estado de euforia porque actúa sobre el sistema de gratificación. Este sistema incluye las regiones del cerebro

que controlan la respuesta de la persona a las cosas placenteras, como comer chocolates. El THC activa el sistema de gratificación, estimulando las células nerviosas para que liberen una sustancia química llamada dopamina (neurotransmisor). Además de la euforia, otro efecto que frecuentemente se genera es un estado de relajación (NIH, 2005).

En este contexto, es pertinente abrir un paréntesis para establecer la siguiente analogía: cuando se identificaron las acciones analgésicas de los fármacos obtenidos del opio (opioides), en particular la morfina y sus derivados, se planteó la hipótesis sobre la existencia de receptores específicos para esos fármacos en el SNC y de sustancias endógenas que actuaban sobre ellos. El desarrollo de trabajos experimentales permitió identificar a las encefalinas y endorfinas como ligandos endógenos, es decir, sustancias que son sintetizadas por las células nerviosas y que, al ser liberadas, estimulan a los receptores opioides generando una respuesta (Vega, 2005). De manera semejante, el consumo lúdico de la marihuana y su uso en la medicina tradicional fomentaron el desarrollo de investiga-



ciones para identificar sus efectos y sitios de acción en el SNC, lo que permitió el descubrimiento del *sistema endocanabinoide* (Devane *et al.*, 1992; Rodríguez *et al.*, 2005).

En efecto, durante el estudio de los mecanismos de acción de los cannabinoides, en particular del THC, se pensó que podían existir estructuras nerviosas (receptores) a las cuales se unen estos compuestos para producir sus efectos característicos. Si esto fuera cierto, en el organismo deberían existir sustancias endógenas que se unen a esos receptores para generar efectos semejantes a los producidos por los cannabinoides de la marihuana. Durante la década de 1990, los resultados de estudios experimentales demostraron la existencia de *canabinoides endógenos* que ejercen sus efectos característicos, estimulando receptores localizados en la membrana de las células nerviosas (Mechoulam *et al.*, 1992; Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.*, 2009).

Para entender la forma de actuar de los endocannabinoides en el SNC (modo de acción), conviene señalar los fundamentos de la comunicación nerviosa. Para ello, es útil una sencilla descripción sobre la comunica-

ción neuronal hecha por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (NIDA, 2008). Al respecto, el cerebro es un centro de comunicaciones integrado por miles de millones de neuronas o células nerviosas. Las redes de neuronas transmiten mensajes de ida y vuelta a las diferentes estructuras del cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico. Estas redes de nervios coordinan y regulan lo que sentimos, pensamos y hacemos.

En el cerebro, cada célula nerviosa envía y recibe mensajes mediante la generación y propagación de corrientes eléctricas a lo largo de su membrana (potenciales de acción), y liberando sustancias químicas o neurotransmisores de su parte terminal hacia el espacio sináptico o micro-espacio que separa dos neuronas (sinapsis neuronales) (Figura 1); es decir, después de que una célula recibe y procesa un mensaje, lo envía a otras neuronas a través de los neurotransmisores. El neurotransmisor liberado se une a un sitio especializado de la célula vecina llamado *receptor*, el cual recibe el mensaje. Cada neurotransmisor y su receptor operan como “una llave y un

candado”, un mecanismo muy específico que asegura que el receptor procesará y comunicará el mensaje apropiado a la célula para que se genere una respuesta.

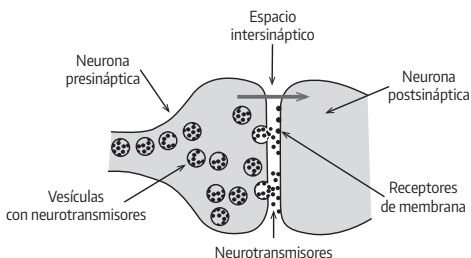


Figura 1. Sinapsis y comunicación neuronal. Los neurotransmisores son liberados de la neurona presináptica a la neurona postsináptica, en la cual activan receptores específicos y generan sus efectos. Los cannabinoides endógenos viajan en sentido contrario (flujo retrógrado): de la neurona postsináptica a la neurona presináptica, en la cual regulan la liberación de neurotransmisores. Esto permite a la célula postsináptica controlar la llegada de neurotransmisores inhibidores o excitadores.

## Acciones de la marihuana en el SNC.

### El sistema endocanabinoide

Las principales acciones de los cannabinoides en el organismo humano se realizan en los sistemas nervioso central (SNC), cardiovas-

cular e inmunológico. En el SNC, además de sus conocidos efectos cognitivos (memoria, atención y toma de decisiones), reducen la movilidad, la temperatura y producen disminución o supresión de la percepción del dolor (analgesia). A nivel del sistema cardiovascular, bajan la presión arterial aumentando el diámetro o calibre de las arterias (vasodilatación), lo que disminuye la presión que la sangre ejerce sobre la pared de esos vasos sanguíneos. A dosis altas, superiores a las que se utilizan con fines recreativos, la marihuana deprime al sistema inmunológico (Rodríguez *et al.*, 2005).

Respecto a lo antes descrito, durante los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de las bases moleculares de las acciones de cannabis en el organismo. En efecto, las investigaciones sobre los sitios de acción del THC en las células nerviosas condujeron al descubrimiento de *receptores específicos* para los fitocannabinoides o cannabinoides exógenos y después a la identificación de sustancias producidas por el organismo que se unen a estos receptores, conocidas como *cannabinoides endógenos* (la anandamida y el 2-HG). Estudios poste-

riores aumentaron en gran medida el conocimiento de este complejo sistema, un proceso fisiológico mediante el cual los receptores de cannabinoides responden a los cannabinoides endógenos (endocannabinoides) y a las sustancias exógenas producidas por la marihuana. Como ya fue señalado, este complejo sistema fisiológico se conoce como sistema endocanabinoide (Kano *et al.*, 2009; Katona y Freund, 2012; Filloux, 2015). Abundando sobre el tema, en 1990 se identificó el primer receptor para los cannabinoides, conocido como CB<sub>1</sub> (por sus siglas en inglés, cannabinoid binding 1). Luego, en 1993 se caracterizó al receptor CB<sub>2</sub> en células del sistema inmunológico (Matsuda *et al.*, 1990; Hosking, 2008). Así, los receptores CB<sub>1</sub> abundan en el SNC, mientras que los CB<sub>2</sub> predominan en las células del sistema inmune (Munro *et al.*, 1993).

De esta manera, los receptores de los cannabinoides son parte de una gran red de comunicación nerviosa (sistema endocanabinoide) que desempeña un papel importante en el desarrollo y las funciones normales del cerebro. De hecho, los efectos del THC son semejantes a los que producen los canabi-

noides endógenos, sustancias que ayudan a controlar muchas de las funciones mentales y físicas que el consumo de marihuana puede perturbar. Es decir, cuando se fuma marihuana, el THC estimula de manera persistente a los receptores de los cannabinoides endógenos, alterando con ello la función del sistema endocanabinoide (NIH, 2005). Por lo tanto, la interacción entre los cannabinoides de la marihuana y los receptores CB<sub>1</sub> son el fundamento neurofisiológico que explica los efectos de la cannabis sobre el sistema nervioso central (Caudevilla, 2008; Hassanzadeh, 2014).

Los cannabinoides endógenos se combinan con los receptores CB<sub>1</sub> de las células nerviosas para generar efectos moduladores o reguladores de la liberación de neurotransmisores (como la dopamina, el GABA y el glutamato), así como de la actividad neuronal. En efecto, al ser liberados por las células que los producen o sintetizan (neuronas postsinápticas), los endocannabinoides difunden en el espacio sináptico y actúan sobre los receptores CB<sub>1</sub> de neuronas adyacentes o presinápticas (señalización o flujo retrógrado), lo que regula la liberación de sustancias que inhiben

o estimulan al cerebro (neurotransmisores inhibidores o excitadores) (Kano *et al.*, 2009; Katona y Freund, 2012). Por ejemplo, cuando se reduce la liberación de un neurotransmisor inhibitorio (GABA), el efecto que se genera es de tipo excitador.

En el cerebro de los mamíferos, los receptores CB<sub>1</sub> están altamente expresados en las áreas que controlan las funciones cognitiva, emocional, sensorial y motora. La amplia distribución de estos receptores en el SNC indica que desempeñan un papel funcional relevante en muchos circuitos y sistemas neuronales (Figura 2). Al respecto, los endocannabinoides participan en la regulación de la actividad motora, del aprendizaje y la memoria, así como en la percepción del dolor; además, están involucrados en el proceso de desarrollo del cerebro (Soria y García, 2005; Hassanzadeh, 2014).

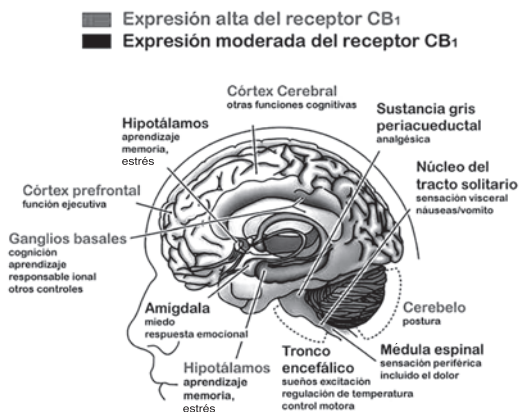


Figura 2. Distribución de receptores de canabinoides CB<sub>1</sub> en el cerebro (Wikipedia, la enciclopedia libre).

Brevemente, los neuromoduladores son sustancias endógenas que, al ser liberadas por las células nerviosas que los producen, activan receptores localizados en la membrana de neuronas vecinas, modulando o regulando con ello la liberación de neurotransmisores inhibidores o excitadores. Al respecto, se ha demostrado que en una región del cerebro (hipocampo), la producción de endocannabinoides y su unión a receptores CB<sub>1</sub> funciona como un mecanismo de neurotransmisión



retrógrada que inhibe la liberación de GABA, principal neurotransmisor inhibitor en el SNC (Piomelli, 2003).

A su vez, los receptores  $CB_2$  se localizan principalmente en las células del sistema inmune y, en menor cantidad, en el bazo, ganglios linfáticos y otros tejidos. La presencia de estos receptores en células del sistema inmune ayuda a explicar el efecto inmunosupresor de la marihuana. Asimismo, se considera que la función producida por la activación de receptores  $CB_2$  en los tejidos periféricos es semejante al papel modulador neuronal que fue descrito para los receptores  $CB_1$ . Por lo tanto, la distribución y ubicación de los receptores  $CB_1$  y  $CB_2$  es muy útil para que se desarrolle la función de neuromodulación (Howlett *et al.*, 2002; Fine y Rosenfeld, 2013).

Abundando sobre el tema, la unión de los cannabinoides a sus receptores desencadena la síntesis de sustancias intracelulares conocidas como “segundos mensajeros”, los cuales participan en la generación de los efectos celulares. Un ejemplo muy grueso que da una idea de lo antes descrito es el siguiente: cuando una persona activa con su dedo (ca-

nabinoide) el control de la televisión (receptor), éste envía una señal a la TV y la activa (proteína G activadora); el resultado es la puesta en marcha de circuitos eléctricos (segundos mensajeros) que permite la aparición de la imagen y el sonido (efectos).

Como ya se señaló, el organismo humano produce sus propios cannabinoides (cannabinoides endógenos). Los dos principales endocannabinoides se derivan de los lípidos o grasas de las membranas de las células nerviosas. Estas sustancias son la anandamida (N-araquidonil, etanolamida) y el 2-AG (2-araquidonil, glicerol). El 2-AG es una sustancia que estimula o activa (agonista) los receptores  $CB_1$  y  $CB_2$ , y su concentración es mayor que la concentración de anandamida. Los endocannabinoides tienen funciones importantes en las regulaciones del placer, la memoria, el pensamiento, la concentración, la motricidad, la percepción del tiempo, el apetito, el dolor y de las sensaciones (tacto, olfato, audición y vista). El canabidiol (CBD) aumenta las concentraciones de los cannabinoides endógenos al interferir con su degradación enzimática o inhibiendo su recaptura

en las células nerviosas (Russo, 2011; Devinsky *et al.*, 2014; NIDA, 2015).

En resumen, los resultados de numerosas investigaciones establecieron que el sistema endocanabinoide está constituido por: los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, los ligandos endógenos anandamida y 2-AG (sustancias sintetizadas en el cerebro y en otras regiones del cuerpo), una proteína transportadora de endocannabinoides y las enzimas intracelulares que los degradan. La activación de los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> desencadena el funcionamiento del sistema. Los endocannabinoides ayudan a controlar diversas funciones mentales y físicas; su tiempo de permanencia en el espacio extracelular (vida media) es muy corto, ya que son recapturados hacia el interior de las neuronas mediante un transportador y luego son degradados por proteínas enzimáticas (Mechoulam *et al.*, 1995; Wilson y Nicoll, 2002). Finalmente, como ya se señaló, el sistema endocanabinoide desempeña un papel modulador en diferentes procesos fisiológicos, principalmente en el cerebro, aunque también en el sistema inmunológico y cardiovascular. La evidencia experimental sugiere que

la señalización mediada por los endocannabinoides sirve para disminuir la transmisión sináptica (comunicación neuronal) durante los periodos de actividad celular intensa (Filloux, 2015).

## Bibliografía

- Caudevilla Gállico, F., Cabrera Majada, A. (2008). Efectos psicológicos del cannabis. *FMC*, 15(5), 282-290.
- Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258, 1946-1949.
- Devinsky, O., Cilio, M. R., Cross, H. *et al.* (2014). Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, 55, 791-802.
- Filloux, F. M. (2015). Cannabinoids for pediatric epilepsy? Up in smoke or real science? *Translational Pediatrics*, 4(4), 271-282.
- Fine, P. G., Rosenfeld, M. J. (2013). The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides. Med J*, 4, e0022.

- Hassanzadeh, P. (2014). Discovery of the endocannabinoid system: A breakthrough in neuroscience. *Arch Neurosci*, 1(3), e15030.
- Hosking, R. D. E., Zajicek, J. P. (2008). Therapeutic potential of cannabis in pain medicine. *British Journal of Anaesthesia*, 101(1), 59-68.
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Felser, C. C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B. R., Mechoulam, R., Pertwee, R. G. (2002). International union of pharmacology, XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*, 54, 161-202.
- Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126, 1252-1270.
- Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimoto, Y. *et al.* (2009). Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev*, 89, 309-380.
- Katona, I., Freund, T. F. (2012). Multiple function of endocannabinoid signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 35, 529-558.

- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346, 561-564.
- Mechoulam, R., Devane, W. A., Glaser, R. (1992). Cannabinoid geometry and biological activity in marijuana. Cannabinoids. En L. Murphy & A. Bartke, *Neurobiology and Neurophysiology* (pp. 1-34). Boca Ratón, FL: CRC press.
- Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N. E., Schatz, A. R., Gopher, A., Almong, S., Martin, B. R., Compton, D. R. *et al.* (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*, 50, 83-90.
- Munro, S., Thomas, K. L., Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365, 614-618.
- Netzahualcoyotzi-Piedra, C., Muñoz-Arenas, G., Martínez García, I., Florán-Garduño, B., Limón-Pérez de León, I. D.

- (2009). La marihuana y el sistema endocanabinoide. De sus efectos recreativos a la terapéutica. *Rev Biomed*, 20(2), 128-153.
- NIDA (NIH-USA). Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas. Institutos Nacionales de la Salud. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. (2008). La Ciencia de la Adicción (pp. 15-16). *Publicación NIH* No. 08-5605 (S).
- NIDA (NIH-USA). Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas. Institutos Nacionales de la Salud. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. (2015). *¿Es la marihuana un medicamento?*
- NIDA (NIH-USA). Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas. Institutos Nacionales de la Salud. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. (2016). *La marihuana. Drug Facts*.
- NIH. National Institute on Drug Abuse (USA). (2005). Abuso de la marihuana. *Serie de Reportes de Investigación*.



- Piomelli, D. (2003). The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 873-874.
- Rodríguez, U., Carrillo, E., Soto, E. (2005). Cannabinoides. Neurobiología y usos médicos. *Elementos*, 60, 3-9.
- Russo, E. B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*, 163, 1344-1364.
- Soria, E., García, O. P. (2005). ¿Por qué nos gusta la marihuana? *Liber Addictus*, 83, 1-4.
- Vega, R. (2005). Opioides. Neurobiología, usos médicos y adicción. *Elementos*, 60, 11-23.
- Wilson, R., Nicoll, R. A. (2002). Endocannabinoid signaling in the brain. *Science*, 296, 678-682.
- Wu, Chia-Shan, Jew, C. P., Hui-Chen, Lu. (2011). Lasting impacts of prenatal cannabis exposure and the role of endogenous cannabinoids in the developing brain. *Future Neurol*, 6(4), 459-480.



## Marihuana. Intoxicaciones y acciones nocivas

### Antecedentes

Aunque se ha descrito que la marihuana es una droga menos nociva que muchas otras sustancias, también presenta riesgos para la salud, especialmente en los usuarios adolescentes cuyos cerebros están aún en desarrollo. Las consecuencias del abuso en el consumo de la marihuana pueden ser agudas (presentes durante la intoxicación) y crónicas por consumo prologado o a largo plazo de la droga. En el primer caso, se han reportado alteraciones del juicio y otras funciones cognitivas, mientras que en el segundo existe el riesgo de que se genere adicción o se incremente el riesgo de desarrollar esquizofrenia en personas susceptibles (OEA, 2013; NIH, 2005).

## Intoxicación aguda

Cuando se fuma marihuana en cantidades altas, sus efectos psíquicos presentan una amplia variabilidad inter e intraindividual. Dependen de la dosis, del contenido de THC, de la proporción THC/CBD, de la forma de administración y, por otro lado, de la personalidad, experiencia del consumidor y del contexto en el cual se lleva a cabo el consumo (Camí *et al.*, 1991; Hall y Solowij, 1998).

En el SNC, la marihuana generalmente produce una respuesta bifásica, con un periodo inicial de estimulación, seguido de un periodo de sedación (relajación, somnolencia, etc.) (Abanades *et al.*, 2005). Los efectos agudos de cannabis incluyen la modificación general del estado de conciencia, caracterizado por: desinhibición, hilaridad, euforia, sensación corporal agradable, inquietud, agitación psicomotora y mayor fluidez de ideas. Estos efectos se acompañan de un incremento de las percepciones sensoriales, visuales, auditivas, táctiles y gustativas. Además, se altera la memoria reciente, existe dificultad para concentrarse, hay disminución de la atención,

así como una ligera distorsión del espacio con sensación de lentitud en el paso del tiempo. También se presenta incoordinación motora, dificultad en el desarrollo de funciones complejas como expresarse con claridad, pensar de manera fluida o adecuada y de procesos de aprendizaje (Russo, 2015; Bechtold, 2016).

También es posible, aunque poco frecuente, que luego de la intoxicación aguda con dosis altas de cannabis, se produzca un episodio psicótico agudo caracterizado por: ideas delirantes, alucinaciones visuales de contenido amenazante, confusión, angustia, amnesia, ansiedad y agitación. Este cuadro psicótico puede durar algunos días y desaparece sin dejar secuelas al disminuir las concentraciones plasmáticas de THC. Es posible experimentar manifestaciones físicas (ataxia, vómito y fiebre) y conductuales como agresión, conducta impredecible, incremento de accidentes y prácticas sexuales no seguras (OPS, 2009).

La intoxicación aguda por cannabis es un cuadro relativamente frecuente que pasa de manera rápida. En general, sus manifestaciones no son de gravedad y deben tratarse

con medidas de tipo general. Cuando la sintomatología es muy intensa, está indicado el tratamiento farmacológico con benzodiazepinas por vía oral o intramuscular. En usuarios ocasionales, los efectos residuales son mínimos después de 24 horas (Caudevilla, 2008). Por lo mismo, a pesar de sus efectos adversos, la marihuana generalmente es segura y no se han reportado casos de muerte por intoxicación de esta droga. La ausencia de receptores de cannabinoides en los núcleos cerebrales del control de la respiración y de la función cardiopulmonar, contribuye en gran medida a su perfil de seguridad (Abanades *et al.*, 2005).

### Intoxicación crónica

Los problemas que pueden generarse cuando el consumo es crónico son diversos, en general se produce una disminución en la velocidad de respuesta de casi todas las funciones cognitivas, como el aprendizaje, la memoria y la atención (Muniyappa, 2013). Ya se ha mencionado que el THC es un compuesto

liposoluble que tiende a almacenarse en el tejido graso, por lo que su consumo regular favorece su acumulación en el organismo. Esto aumenta el tiempo de permanencia corporal del THC, ya que al disminuir su concentración en la sangre (por eliminación), hay liberación de este compuesto del tejido graso hacia la circulación sanguínea. Lo anterior puede contribuir a entorpecer las funciones cerebrales relacionadas con el aprendizaje, la concentración y la memoria; además, disminuye la capacidad para ejecutar tareas complejas y pueden presentarse reacciones agudas de pánico y ansiedad (Caudevilla, 2008; Russo, 2015).

### Adicción y dependencia

El consumo de marihuana durante años (a largo plazo) puede llevar a la adicción. Esto significa que el usuario tendrá dificultad para controlar su consumo y no podrá abandonarlo aunque interfiera con muchos aspectos de su vida. Las investigaciones realizadas sobre este problema sugieren que hasta 30% de los consumidores pueden desarrollar problemas con el consumo de cannabis, el cual puede llevar a la

dependencia y en casos severos a la adicción (Hasin *et al.*, 2015). Además, la probabilidad de que se desarrolle algún problema de salud en las personas que inician el consumo de marihuana antes de los 18 años de edad es 4 a 7 veces mayor que en los consumidores que se inician en la edad adulta (Abanades *et al.*, 2005; Winters y Lee, 2007; NIDA, 2016).

Otros investigadores reportan que aproximadamente entre 4% y 10% de las personas que han consumido cannabis, tienen riesgo de desarrollar dependencia en los primeros 24 meses después del primer consumo, ya que se acostumbran a afrontar la vida bajo sus efectos. Este riesgo es menor que para el consumo de tabaco (32%), opioides (23%), cocaína (16%) y alcohol (15%). Los factores que pueden contribuir al desarrollo de dependencia son: el aumento en la frecuencia del uso y en la cantidad consumida, así como factores genéticos, socioeconómicos y, sobre todo, la edad temprana de inicio en el consumo. Al respecto, el inicio y uso regular de dosis elevadas de cannabis durante la adolescencia se ha asociado con un mayor consumo posterior de otras drogas de abuso, abandono



prematureo de los estudios, delincuencia juvenil, problemas de salud mental y desempleo (Abanades *et al.*, 2005; Huizink, 2006; OPS, 2009).

Sin embargo, de acuerdo con Caudevilla (2008), la dependencia al cannabis es un cuadro clínico posible pero estadísticamente poco frecuente, de tal manera que muchos de los pacientes clasificados como “dependientes” presentan criterios clínicos de abuso (Cuadro 1).

Cuadro 1. Criterios del manual DSM-IV (1994) para el abuso de sustancias. Se debe cumplir un criterio o más en un periodo de 12 meses, sin haber reunido los criterios de dependencia (Caudevilla, 2008).

- 1) Consumo recurrente de sustancias que da lugar al incumplimiento de obligaciones en el trabajo, en la escuela o en la casa.
- 2) Consumo recurrente de la sustancia en condiciones en las que hacerlo es físicamente peligroso.
- 3) Problemas legales repetidos relacionados con la sustancia.
- 4) Consumo persistente de la sustancia, a pesar de tener problemas sociales continuos o recurrentes, o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos que ésta provoca.

En cuanto a la dependencia, el manual DSM-IV considera que hay un trastorno de dependencia a las drogas sólo cuando se produce un patrón de consumo en el que aparece deterioro o malestar clínicamente significativo y se presentan tres o más criterios de los citados en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Criterios de dependencia a sustancias según la clasificación DSM-IV (1994). Se deben cumplir tres criterios a lo menos, en un periodo de 12 meses (Caudevilla, 2008).

- 1) Tolerancia, definida como: necesidad de incrementar la cantidad de sustancia para alcanzar la intoxicación o el efecto deseado. Disminución del efecto con el uso continuado de la misma cantidad de la sustancia.
- 2) Abstinencia, manifestada como: consumo de la misma sustancia para evitar síntomas o síndrome de abstinencia.
- 3) La sustancia se toma con más frecuencia o en cantidades mayores de lo deseado.
- 4) Hay un deseo persistente y esfuerzos infructuosos para evitar o controlar el uso de la sustancia.
- 5) Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención, el consumo de la sustancia o la recuperación de los efectos.
- 6) Reducción notable del tiempo dedicado a actividades sociales, ocupacionales o recreacionales debido al uso de la sustancia.

- 7) El uso de la sustancia es continuo, a pesar de saber que se tienen problemas físicos o psicológicos persistentes o recurrentes que probablemente han sido causados o exacerbados por la sustancia.

## Síndrome de abstinencia

La adicción a la marihuana también está relacionada con un síndrome de abstinencia semejante al de la abstinencia de la nicotina, lo que puede dificultar que se deje de consumir. Las personas que intentan dejarla reportan irritabilidad, dificultad para dormir, deseos grandes por la droga y ansiedad. En las pruebas psicológicas, también manifiestan un aumento en la agresividad que llega a su mayor nivel a la semana después de haber usado la droga por última vez (NIH, 2005).

## Otros efectos mentales

Los usuarios crónicos pueden experimentar paranoia, ataques de pánico, miedo, disforia y depresión, entre otros. Algunos de estos efectos se describen en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Efectos en la salud mental producidos por el consumo crónico de marihuana (NIDA, 2016).

- a) Alucinaciones temporales. Percepción de imágenes y sensaciones que parecen reales aunque no lo son.
- b) Paranoia temporal. Tener desconfianza de otras personas sin ninguna razón.
- c) Esquizofrenia. Empeoramiento de los síntomas en personas con esta patología, un trastorno mental grave que incluye síntomas como pensamiento desorganizado y paranoia.

## Efectos físicos

El consumo crónico de marihuana puede producir diversos efectos nocivos en la salud física de los usuarios (Cuadro 4).

Cuadro 4. Efectos en la salud física producidos por el consumo crónico de marihuana (NIDA, 2016).

Pulmones	El humo de la marihuana irrita los pulmones. Los fumadores frecuentes pueden desarrollar problemas respiratorios como: tos, producción crónica de flema, infecciones y aumento en la frecuencia de enfermedades pulmonares.
Frecuencia cardiaca	Aumento de la frecuencia cardiaca hasta tres horas después de haber fumado cannabis. Este efecto puede dañar el corazón.
Desarrollo del feto y del recién nacido	El consumo de marihuana durante el embarazo puede afectar el desarrollo cerebral del feto. Al nacer y crecer el hijo, puede haber dificultad para prestar atención, problemas con la memoria y con la habilidad para resolver problemas.

## Bibliografía

- Abanades, S., Cabrero-Castel, A., Fiz, J., Farré, M. (2005). Farmacología clínica del cannabis. *Dolor*, 20, 187-198.
- Bechtold, J., Hipwell, A., Lewis, D. A., Loeber, R., Pardini, D. (2016). Concurrent and Sustained Cumulative Effects of Adolescent Marijuana Use on Subclinical Psychotic Symptoms. *Psychiatry*, 173(8), 781-789. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15070878>.
- Camí, J., Guerra, D., Ugena, B., Segura, J., De la Torre, R. (1991). Effect of subject expectancy on the THC intoxication and disposition from smoked hashish cigarettes. *Pharmacol Biochem Behav*, 40, 115-119.
- Caudevilla, G. F., Cabrera, M. A. (2008). Efectos psicológicos del cannabis. *FMC*, 15(5), 282-290.
- Hall, W., Solowij, N. (1998). Adverse effects of cannabis. *Lancet*, 352, 1611-1616.
- Hasin, D. S., Saha, T. D., Kerridge, B. T. *et al.* (2015). Prevalence of marijuana use

- disorders in the United States between 2001-2002 and 2012-2013. *JAMA Psychiatry*, 72(12), 1235-1242.
- Huizink, A. C., Mulder, E. J. (2006). Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(1), 24-41.
- Muniyappa, R., Sable, S., Ouwerkerk, R., Mari, A., Gharib, A. M., Walter, M., Courvill, A., Hall, G., Chen, K. Y., Volkow, N. D., Kunos, G., Huestis, M. A., Skarulis, M. C. (2013). Metabolic Effects of Chronic Cannabis Smoking. *Diabetes Care*, 36(8), 2415-2422.
- NIDA (NIH-USA). Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas. Institutos Nacionales de la Salud. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. (2016). *La marihuana*. Drug Facts.
- NIH. National Institute on Drug Abuse (USA). (2005). Abuso de la marihuana. Serie de Reportes de Investigación.
- OEA (Organización de Estados Americanos). (2013). El Problema de Drogas en las

Américas. Estudios. Drogas y Salud Pública.

OPS (Organización Panamericana de la Salud). (2009). Epidemiología del uso de drogas en América Latina y el Caribe: un enfoque de salud pública. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/dm-documents/2009/epidemiologia\\_drogas\\_web.pdf](http://www.paho.org/hq/dm-documents/2009/epidemiologia_drogas_web.pdf).

Russo, L., Wiener, S. W., Talavera, F., Caneva, D. C., White, S., Fulton, J., Aydin, A. (2015). Cannabinoid Poisoning. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/833828-overview>.

Winters, K. C., Lee, C. Y. S. (2008). Likelihood of developing an alcohol and cannabis use disorder during youth: Association with recent use and age. *Drug Alcohol Depend*, 92(1-3), 239-247.



# Marihuana. Potencial terapéutico

## Antecedentes

Como ya fue señalado en el Capítulo 2, además del uso recreativo, la marihuana también se ha utilizado con fines terapéuticos desde hace miles de años. La primera descripción de cannabis como hierba curativa se encuentra en la farmacopea más antigua del mundo: el “Pen T’sao”. Este documento incluye información atribuida al legendario emperador chino Shen Nung (2700 a.C.), quien consideró que la marihuana tenía propiedades medicinales para el tratamiento del dolor. Acelerando el carro de la historia, en la primera mitad del siglo XIX se publicaron algunos reportes de médicos europeos sobre el uso terapéutico de cannabis, destacando entre

ellos los trabajos de William O'Shaughnessy (1809-1889), irlandés graduado en medicina y química en la Universidad de Edimburgo (Mikuriya, 1973).

En efecto, O'Shaughnessy introdujo la cannabis en la medicina occidental luego de haber estudiado sus efectos farmacológicos en animales de experimentación. Posteriormente, administró los extractos y tinturas de esta planta a sus pacientes afectados de reumatismo, así como a un niño de 40 días de edad que padecía convulsiones. El niño respondió bien a la terapia con los extractos de cannabis y, después de realizar ensayos clínicos con otros pacientes epilépticos, concluyó que sus estudios le habían permitido identificar un remedio útil para controlar las convulsiones (Reynolds, 1890; Zuardi, 2006). Luego de la muerte de O'Shaughnessy (1889), los químicos centraron su trabajo en obtener tinturas y extractos concentrados de cannabis pretendiendo aislar e identificar sus principios activos, lo cual fue alcanzado 75 años después.

En efecto, fue hasta 1964 cuando se identificó la estructura del tetrahidrocana-

binol (THC), el principal compuesto con actividad biológica de cannabis. Este hecho, sumado al descubrimiento del sistema endocanabinoide humano con receptores y sustancias o ligandos endógenos, estableció el inicio de muchas investigaciones sobre la función de este sistema y la relevancia clínica de los compuestos obtenidos de la marihuana (Frankhauser M., 2004). En años recientes, el conocimiento sobre el potencial terapéutico de los fármacos derivados de cannabis ha avanzado considerablemente, debido en parte a un buen número de ensayos clínicos que se han realizado con estas sustancias (Grotenhermen y Müller-Vahl, 2012).

## Fundamentos farmacológicos

Brevemente, conviene recordar que el organismo humano tiene dos receptores para los cannabinoides endógenos: el CB<sub>1</sub> que predomina en el sistema nervioso central (SNC) y el CB<sub>2</sub> que abunda en los tejidos periféricos, principalmente en las células del sistema inmune. Además del SNC, los receptores

CB<sub>1</sub> también han sido identificados en otros tejidos y órganos periféricos, ejemplos: corazón, vasos sanguíneos, pulmones y en los tractos gastrointestinal y urogenital. A su vez, en 1992 fueron identificados los principales compuestos endógenos que activan los receptores antes citados: la anandamida (araquidonil, etanolamida) y el 2-AG (2-araquidonil, glicerol). Con el descubrimiento del “sistema endocanabinoide”, se ha avanzado mucho en el conocimiento de las acciones de los cannabinoides (Pertwee, 2009).

En este contexto, respecto a los cannabinoides exógenos, muchos de los efectos farmacológicos de los extractos o preparaciones obtenidas de cannabis se basan en la capacidad del THC (sustancia psicotrópica) para activar los receptores de los cannabinoides endógenos. El THC estimula el apetito y reduce las náuseas, aunque también ayuda a disminuir el dolor, la inflamación y los problemas relacionados con el control muscular (Pertwee *et al.*, 2010). Sin embargo, otros efectos de estas preparaciones son producidos por cannabinoides diferentes al THC. Por ejemplo, el canabidiol (CBD), compuesto muy concen-

trado en la cannabis y sin efectos psicotrópicos, tiene propiedades antieméticas (contra el vómito), antiepilépticas, ansiolíticas (para controlar la ansiedad) y antiinflamatorias. Los mecanismos que explican los efectos del CBD son complejos, aunque ya se conocen algunos de ellos (Thomas *et al.*, 2007).

Además, en años recientes se ha encontrado que el CBD inhibe el crecimiento de células cancerígenas, sin afectar de manera significativa a las células sanas por mecanismos que incluyen la apoptosis o muerte celular programada (Ligresti *et al.*, 2006). Este compuesto actúa también como agente anti-depresivo, ya que en modelos experimentales aumenta la señalización (comunicación celular) mediada por neurotransmisores, como la serotonina y el glutamato en la corteza cerebral (Linge *et al.*, 2016).

Abundando sobre los extractos obtenidos de cannabis, conviene señalar que en estudios hechos con animales de experimentación se ha encontrado que los extractos totales también ayudan a destruir células cancerosas. Además, en investigaciones hechas con ratas, ha sido demostrado que los tratamientos

con extractos purificados de cannabis (THC y CBD) aumentan el efecto de la radiación para eliminar el cáncer (NIDA, 2015; Scott, 2014). El Cuadro 5 resume algunos de los fármacos y extractos obtenidos de cannabis.

Cuadro 5. Compuestos y extractos con actividad biológica obtenidos de cannabis (Grotenhermen y Müller-Vahl, 2012).

THC (Tetrahidro- canabinol)	Es la sustancia responsable de la mayoría de las acciones farmacológicas de la planta <i>cannabis sativa</i> , incluyendo los efectos psicoactivos.
Dronabinol	Análogo del THC. En Alemania está clasificado como un narcótico. En los Estados Unidos (USA) fue autorizado desde 1985 para el tratamiento de la náusea y el vómito en pacientes cancerosos tratados con quimioterapia y, desde 1992, para la pérdida del apetito en la caquexia (desnutrición severa) que acompaña al SIDA.
CBD (Canabidiol)	Es un canabinoide muy importante de la planta cannabis sin propiedades psicotrópicas. Carece de propiedades activadoras (agonistas) sobre los receptores CB <sub>1</sub> y CB <sub>2</sub> de los cannabinoides.
Nabilona	Derivado sintético del THC. Autorizado en Inglaterra para el tratamiento de la náusea en pacientes tratados con quimioterapia.

---

Nabiximoles    Extractos etanólicos estandarizados de cannabis (dronabinol-THC, en proporción 1:1). Son útiles para el tratamiento de la espasticidad.

En suma, existen compuestos endógenos y exógenos (vegetales y sintéticos) con capacidad de activar los receptores de cannabinoides (CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>). En el primer caso, se pueden citar las sustancias presentes en el organismo humano y en los mamíferos (anandamida y 2-AG); mientras que en el segundo caso, los ejemplos representativos son los compuestos obtenidos de cannabis (THC, canabinol, canabidiol, etc.). Además, se han sintetizado varios compuestos como el Win 55212-2 (clave farmacológica) y el Rimona-bant. Las sustancias exógenas (vegetales y sintéticas) tienen potenciales efectos terapéuticos y constituyen una fuente importante de investigación en la búsqueda de nuevos fármacos (Pertwee, 2001; Rodríguez *et al.*, 2005; Ben Amar, 2006).

## Aspectos terapéuticos

Los cannabinoides se han utilizado con múltiples indicaciones que incluyen: el tratamiento de la náusea y el vómito, la anorexia (rechazo a la comida o falta de apetito), el dolor, alteraciones del movimiento, epilepsia, glaucoma, espasticidad muscular, asma, insomnio y como inmunosupresores (Volkow *et al.*, 2014). Respecto al efecto inmunosupresor, se ha propuesto que los cannabinoides podrían ofrecer una alternativa terapéutica en pacientes con Alzheimer, ya que ha sido encontrado que análogos sintéticos de los cannabinoides reducen la inflamación cerebral y previenen el deterioro mental de estos pacientes (Rodríguez *et al.*, 2005).

Con relación al potencial terapéutico, los fármacos derivados de cannabis ejercen sus efectos a través de la activación o el bloqueo de los receptores de los cannabinoides endógenos CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>. Conviene señalar que un gran número de estudios experimentales y de ensayos clínicos controlados han sido realizados para demostrar la eficacia y utilidad clínica de los cannabinoides (Grotenhermen y



Müller-Vahl, 2012). A continuación se describen algunas propiedades terapéuticas de estas sustancias:

### Náusea y vómito

El tratamiento de la náusea y el vómito producidos por los fármacos citostáticos (agentes contra el cáncer) fue uno de los primeros usos médicos del THC y otros cannabinoides como el CBD (Zuardi, 2008). En este contexto, se ha encontrado que las dosis bajas de dronabinol pueden tener efecto aditivo al administrarse simultáneamente con los antieméticos contemporáneos; además, en el tratamiento de la náusea retardada (2 a 5 días después de la administración de los fármacos citostáticos), el dronabinol es tan efectivo como el antiemético ondansetrón (Meiri *et al.*, 2007). Actualmente, los cannabinoides son considerados como medicamentos de reserva para el tratamiento de la náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia del cáncer (Hestekh *et al.*, 2006).

## Epilepsia

En general, la evidencia médica que avala el uso de cannabis en enfermedades neurológicas es débil. Sin embargo, en los últimos años ha crecido el interés por el CBD como un fármaco útil en el tratamiento de la epilepsia refractaria infantil, una enfermedad que ocasiona fuertes convulsiones en los niños (difíciles de controlar). Por esta razón, de la planta de marihuana se ha obtenido aceite de CBD exclusivamente para uso terapéutico (Koppel *et al.*, 2014; Press *et al.*, 2015; NIDA, 2015).

Asimismo, Porter y Jacobson (2013) publicaron las experiencias de familias que administraron marihuana con alto contenido de CBD a sus hijos pequeños para tratar la epilepsia refractaria severa. La mayoría de las familias reportaron que hubo mejoría en sus hijos, mientras que en dos pacientes se reportó la supresión completa de los ataques convulsivos. Aunque estos datos no son considerados como evidencia médica de alta calidad, la información es relevante.

También existe mucha información preclínica relacionada con la eficacia de

los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia. En este contexto, los cannabinoides obtenidos de la marihuana (particularmente el CBD) han sido estudiados en diferentes modelos animales de epilepsia y en la mayoría de ellos mostraron eficacia importante (Jones *et al.*, 2012).

### Glaucoma

Aunque actualmente hay tratamientos efectivos para el glaucoma (enfermedad asociada con el aumento de la presión intraocular), experimentalmente ha sido encontrado que el THC, el canabinol y la nabilona tienen eficacia para disminuir la presión intraocular en conejos (Song y Slowery, 2000; Chen *et al.*, 2005).

### Espasticidad y esclerosis múltiple

La espasticidad se deriva de un trastorno del sistema nervioso que produce contracción permanente y rigidez de algunos músculos, lo que altera sus funciones. A su vez, la esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune que afecta al cerebro y la médula espinal (SNC): se daña la cubierta

protectora que rodea a los nervios (vaina de mielina), lo que afecta la conducción de la corriente eléctrica o impulsos nerviosos.

Novotna *et al.* (2011) analizaron el efecto de un extracto de cannabis como tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple. Para ello, realizaron un estudio con 572 pacientes, de los cuales 272 (47.6%) respondieron positivamente luego de 4 semanas de tratamiento, con un decremento de la espasticidad superior a 20%. La segunda fase del estudio fue un ensayo a doble ciego, con 12 semanas de tratamiento. Comparado con el grupo de pacientes que recibieron placebo (sustancia sin actividad biológica), el extracto de cannabis redujo de manera significativa la espasticidad y la frecuencia de los espasmos (contracciones musculares) y, además, mejoró la calidad del sueño.

En este contexto, Canadá, Inglaterra y otros países europeos aprobaron el uso de Sativex, un espray bucal que contiene THC y CBD. Se usa para tratar problemas de control muscular relacionados con la esclerosis múltiple (NIDA, 2015).

## Anorexia y pérdida de peso asociados al SIDA

Algunos reportes indican que en los pacientes con SIDA, la marihuana fumada o ingerida mejora el apetito e incrementa el peso corporal; además, mejora su estado de ánimo y la calidad de vida. Al respecto, los estudios publicados en los últimos años han mostrado un efecto positivo del dronabinol y de los cigarrillos de cannabis en el tratamiento de la falta de apetito de los pacientes con SIDA (Haney *et al.*, 2007; D'Souza *et al.*, 2012). En un ensayo clínico controlado con 139 pacientes y seis semanas de duración, el dronabinol fue significativamente superior al placebo: el peso de los pacientes que tomaron dronabinol permaneció constante, mientras que los pacientes del grupo placebo bajaron de peso (0.4 kg en promedio) (Beal *et al.*, 1995).

Sin embargo, los expertos en esta área de estudio afirman que no hay evidencia suficiente de un efecto útil de cannabis sobre la mortalidad y la morbilidad relacionadas con el SIDA que pudiera justificar su incorporación en la práctica clínica para pacientes que reciben terapia contra

esta enfermedad (Lutge *et al.*, 2013). Debe señalarse que los cannabinoides también han mostrado eficacia en el tratamiento de la falta de apetito y la pérdida de peso de pacientes con cáncer (Strasser *et al.*, 2006; Brisbois *et al.*, 2011).

### Dolor crónico

Durante siglos, la marihuana se ha usado para aliviar el dolor (efecto analgésico). Es pertinente señalar que se conoce como “nocicepción” a la percepción del dolor y a su respuesta corporal. Al respecto, algunos estudios experimentales han mostrado que los cannabinoides actúan como analgésicos a través de los receptores CB<sub>1</sub> del SNC; además, mediante los receptores periféricos CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> pueden desarrollar acciones importantes en las respuestas nociceptivas de varios modelos de dolor (Wallace *et al.*, 2007; Chiou *et al.*, 2013).

Se sabe que el dolor neuropático es producido por daño en los nervios periféricos (dolor neuropático periférico) o por daño a las estructuras nerviosas del cerebro o la médula espinal (dolor neuropático

central). Al respecto, se ha reportado que los canabinoides son efectivos contra el dolor neuropático crónico y el dolor de la esclerosis múltiple, pero tienen poco o nulo efecto en pacientes con dolor agudo (Rintala *et al.*, 2010; Ostefeld *et al.*, 2011). Asimismo, en estudios controlados realizados con pocos pacientes, ha sido encontrado que los canabinoides pueden ser efectivos contra el dolor crónico de otras causas (tumores, reumatismo, fibromialgia). El dronabinol disminuye la sensibilidad al dolor de manera prolongada (Blake *et al.*, 2006; Skrabek *et al.*, 2008; Cooper *et al.*, 2013).

## Inflamación

Los canabinoides como el THC y el CBD tienen efectos antiinflamatorios importantes, debido a su capacidad para inhibir la proliferación celular y suprimir la producción de citosinas (sustancias mediadoras de la inflamación) (Nagarkatti *et al.*, 2009). El CBD es un fármaco antiinflamatorio sin efectos psicoactivos. En animales de experimentación, se ha encontrado que el CBD promete ser un fármaco importante para

el tratamiento de la artritis reumatoide y para enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal como la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn (Zuardi, 2008; Esposito *et al.*, 2013).

### Otras indicaciones

Conviene señalar que la discinesia es un trastorno neurológico caracterizado por la presencia de movimientos anormales e involuntarios, particularmente de los músculos de la boca y de la cara. El síndrome de Tourette es otra alteración neurológica en la que se presentan movimientos repetitivos, estereotipados e involuntarios y la emisión de sonidos vocales llamados tics. Algunos ensayos clínicos han demostrado efectos útiles de las preparaciones de cannabis en los siguientes casos: disfunción de la vejiga en la esclerosis múltiple (Kavia *et al.*, 2010), tics en el síndrome de Tourette (Müller-Vahl *et al.*, 2003) y en la discinesia inducida por el fármaco *levo-dopa* en pacientes con Parkinson (Sieradzan *et al.*, 1998).



## Efectos colaterales

La cannabis y los fármacos canabinoides producen efectos colaterales semejantes, aunque no idénticos. Como ya fue señalado, los fumadores de cannabis inhalan con el humo sustancias con actividad biológica (bioactivas) que generan efectos psicotrópicos. A su vez, los efectos colaterales que se generan por el consumo de fármacos canabinoides incluyen: fatiga, taquicardia, hipotensión ortostática, boca seca, disminución de lágrimas, relajación muscular e incremento del apetito. No se han reportado muertes que puedan ser atribuidas solamente al consumo de cannabis o a tratamientos con fármacos canabinoides. Sin embargo, los efectos vasculares de estos fármacos pueden aumentar el riesgo de infarto al miocardio en personas predispuestas a esta patología (Grotenhermen, 2007; Grotenhermen y Müller-Vahl, 2012).

Es pertinente señalar que aún se debate si el consumo de dosis altas de cannabis tiene consecuencias a largo plazo sobre el desempeño cognitivo. Con base en los datos actuales, se puede asumir que solamente el consumo ele-

vado, superior a los tratamientos terapéuticos, conduce a daños cognitivos irreversibles (Bolla *et al.*, 2002; Grant *et al.*, 2003). Este riesgo es mucho mayor en niños y adolescentes, particularmente antes de la pubertad. Por consiguiente, es recomendable que el tratamiento de estos pacientes con cannabis (a largo plazo) se administre con mucho cuidado.

La tolerancia se presenta para muchos de los efectos indeseables de los cannabinoides, particularmente para la fatiga, el vértigo y los efectos vasculares y psicoactivos, en un periodo de días a semanas (Jones *et al.*, 1976; Hirvonen *et al.*, 2012). El retiro súbito del consumo de cannabis puede generar síntomas semejantes en naturaleza e intensidad a los que se experimentan por el cese súbito de fumar cigarros e incluyen: inquietud, irritabilidad, insomnio, aumento de la transpiración y pérdida del apetito (Vandrey *et al.*, 2008).

## Bibliografía

- Beal, J. E., Olson, R., Laubenstein, L. *et al.* (1995). Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage*, 10, 89-97.
- Beal, J. E., Olson, R., Lefkowitz *et al.* (1997). Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *J Pain Symptom Manage*, 14, 7-14.
- Blake, D. R., Robson, P., Ho, M., Jubbs, R. W., McCabe, C. S. (2006). Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 45, 50-52.
- Bolla, K. I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K., Cadet, J. L. (2002). Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*, 59, 1337-1343.
- Brisbois, T. D., De Koch, I. H., Watanabe, S. M. *et al.* (2011). Delta-9-tetrahydro-

- cannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol*, 22, 2086-2093.
- Chen, J., Matias, I., Dinh, T., Lu, T., Venezias, S., Nieves, A., Di Marzo, V. (2005). Finding endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 330(4), 1062-1067.
- Chiou, L. C., Shu-Jung, H. S., Ho, Y. C. (2013). Targeting the cannabinoid system for pain relief? *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 51, 161-170.
- Cooper, Z. D., Comer, S. D., Haney, M. (2013). Comparison of the analgesic effects of dronabinol and smoked marijuana in daily marijuana smokers. *Neuropsychopharmacol*, 38(10), 1984-1992.
- D'Souza, G., Matson, P., Grady, C. D., Nahvis, S., Morenstein, D., Weber, K., Greenblatt, R., Burian, P., Wilson, T. E. (2012). Medicinal and recreational marijuana use among HIV-infected women in the Women's Interagency HIV

- Cohort (WIHS), 1994-2010. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 61(5), 618-626.
- Esposito, G., Filippis, D. D., Cirillo, C., Iuvone, T., Capoccia, E., Scuderi, C., Steardo, A., Cuomo, R., Steardo, L. (2013). Cannabidiol in inflammatory bowel diseases: a brief overview. *Phytother Res*, 27(5), 633-636.
- Frankhauser, M. (2004). Cannabis in der westlichen Medizin. En F. Grotenherman (Ed.), *Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potential* (pp. 57-71). Göttingen: Hans Huber.
- Gaoni, Y., Mechoulam, R. (1964). Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*, 86, 1646-1647.
- Grant, I., Gonzalez, R., Carey, C. L., Natarajan, L., Wolfson, T. (2003). Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc*, 9, 679-689.
- Grotenhermen, F. (2005). Cannabinoids. *Curr Drug targets CNS Neurol Disord*, 4, 507-530.

- Grotenhermen, F. (2007). The toxicology of cannabis and cannabis prohibition. *Chem Biodivers*, 4, 1744-1769.
- Grotenhermen, F., Kirsten Müller-Vahl, K. (2012). The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int*, 109(29-30), 495-501. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0495.
- Haney, M., Gunderson, E. W., Rabkin, J. *et al.* (2007). Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 45, 545-554.
- Hézode, C., Zafrani, E. S., Roudot-Thoraval, F. *et al.* (2008). Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 134, 432-439.
- Jones, N. A., Glyn, S. E., Akimaya, S. *et al.* (2012). Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure*, 21, 344-352.
- Koppel, B. S., Brust, J. C., Fife, T. *et al.* (2014). Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neu-

- rologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82, 1556-1563.
- Kris, M. G., Hesketh, P. J. *et al.* (2006). American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. *J Clin Oncol*, 24, 2932-2947.
- Ligresti, A., Moriello, A. S., Starowicz, K., Matias, I., Pisanti, S., De Petrocellis, L., Laezza, C., Portella, G., Bifulco, M., Di Marzo, V. (2006). Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther*, 318(3), 1375-1387.
- Linge, R., Jiménez-Sánchez, L., Campa, L., Pilar-Cuéllar, F., Vidal, R., Pazos, A., Adell, A., Díaz, Á. (2016). Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacol*, 103, 16-26.
- Lutge, E. E., Gray, A., Siegfried, N. (2013, 30 de abril). The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality

- in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev*, (4)CD005175. doi 10.1002/14651858.CD005175.pub3.
- Meiri, E., Jhangiani, H., Vredenburg, J. J. *et al.* (2007). Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin*, 23, 533-543.
- Mikuriya, T. H. (1973). *Marijuana. Medical papers 1839-1972*. Oakland: Medi-Comp Press.
- Müller-Vahl, K. R., Schneider, U., Prevedel, H. *et al.* (2003). 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry*, 64, 459-465.
- Nagarkatti, P., Pandey, R., Rieder, S. A., Hegde, V. L., Nagarkatti, M. (2009). Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Med Chem*, 1(7), 1333-1349.
- NIDA (NIH-USA). Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas. Institutos Nacionales de la Salud. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados



- Unidos. (2015). ¿Es la marihuana un medicamento?
- Novotna, A., Mares, J., Ratcliffe, S. *et al.* (2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 18, 1122-1131.
- Ostenfeld, T., Price, J., Albanese, M. *et al.* (2011). A randomized controlled study to investigate the analgesic efficacy of single doses of the cannabinoid receptor-2-agonist GW842166, ibuprofen or placebo in patients with acute pain following third molar tooth extraction. *Clin J Pain*, 27, 668-676.
- Pertwee, R. G. (2009). Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines. *Br Pharmacol*, 156, 397-341.
- Pertwee, R. G., Howlett, A. C., Abood, M. E. *et al.* (2010). Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>. *Pharmacol Rev*, 62, 588-631.

- Porter, B. E., Jacobson, C. (2013). Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behave*, 29, 574-577.
- Press, C. A., Knupp, K. G., Chapman, K. E. (2015). Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*, 45, 49-52.
- Reynolds J., R. (1973). Therapeutic uses and toxic effects of Cannabis Indica. *Lancet* 1, 637-638. Reimpreso en Mikuriya (1973), 145-149.
- Rintala, D. H., Fiess, R. N., Tan, G., Holmes, S. A., Bruel, B. M. (2010). Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*, 89, 840-848.
- Rodríguez, U., Carrillo, E., Soto, E. (2005). Cannabinoides: neurobiología y usos médicos. *Elementos*, 60, 3-9.
- Scott, K. A., Dalglish, A. G., Liu, W. M. (2014). The combination of cannabidiol and 9-tetrahydrocannabinol enhances the anticancer effects of radiation in an

- orthotopic murine glioma model. *Mol Cancer Ther*, 13(12), 2955-2967.
- Sieradzan, K. A., Fox, S. H., Dick, J., Brotchie, J. M. (1998). The effects of the cannabinoid receptor agonist nabilone on L-DOPA induced dyskinesia in patients with idiopathic Parkinson's disease (PD). *Movement Disorders*, 13(Suppl. 2), 29.
- Skrabek, R. Q., Galimova, L., Ethans, K., Perry, D. (2008). Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*, 9, 164-173.
- Song, Z. H., Slowey, C. A. (2000). Involvement of cannabinoid receptors in the intraocular pressure-lowering effects of WIN55212-2. *J Pharmacol Exp Ther*, 292(1), 136-139.
- Strasser, F., Luftner, D., Possinger, K., Ernst, G., Ruhstaller, T., Meisser, W., Ko, Y. D., Schnelle, M., Reif, M., Cernyt, T. (2006). Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related-anorexia-cachexia syndrome: a multicenter phase III, randomized, double-blind, placebo-con-

- trolled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol*, 24(21), 3394-3400.
- Thomas, A., Baillie, G. L., Phillips, A. M., Razdan, R. K., Ross, R. A., Pertwee, R. G. (2007). Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol*, 150(5), 613-623.
- Vandrey, R. G., Budney, A. J., Hughes, J. R., Liguori, A. (2008). A within-subject comparison of withdrawal symptoms during abstinence from cannabis, tobacco, and both substances. *Drug Alcohol Depend*, 92, 48-54.
- Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M., Weiss, S. R. B. (2014). Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*, 370, 2219-2227.
- Wallace, M., Schulteis, G., Atkinson, J. H., Wolfson, T., Lazzaretto, D., Bentley, H., Gouaux, B., Abramson, I. (2007). Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 107, 785-796.

- Zuardi, A. W. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr*, 28(2), 153-157.
- Zuardi, A. W. (2008). Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev bras Psiquiatr*, 30(3), 271-280.

## Marihuana

Acciones nocivas y potencial terapéutico

Primera edición 2016

El cuidado de la edición estuvo a cargo  
del Departamento Editorial de la Dirección General  
de Difusión y Vinculación de la Universidad  
Autónoma de Aguascalientes.