

EFFECTOS NEUROTÓXICOS Y NEUROPROTECTORES POR EL USO DE CANNABIS EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

NEUROTÓXIC AND NEUROPROTECTORS EFFECTS FOR THE USE OF CANNABIS IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

Castillo-Valdez Alexa Yamileth*, González-González Francisco Javier*, Hernández-Montaño Valeria*, Picos-Contreras Javier Alejandro*, Ríos-Apodaca Juan Antonio*

*Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud. Avenida Luis Donaldo Colosio y calle de la Reforma. Edificios 7C y 7K. Universidad de Sonora. Hermosillo, Sonora.

RESUMEN

El cannabis es un grupo de sustancias químicas presentes en la planta *Cannabis sativa*, conocida comúnmente como marihuana. El principal cannabinoide psicoactivo y el más estudiado es el tetrahidrocannabinol (THC). Es la droga ilegal de mayor uso tanto a nivel nacional como mundial. Globalmente, se estima que cerca de 180 millones de personas la usan, principalmente jóvenes, quienes representan la población más vulnerable. Su popularidad se debe en parte a sus efectos depresores del sistema nervioso, entre los cuales se encuentran relajación, sensación de bienestar y alteraciones en la percepción además de los innumerables mitos acerca de sus aplicaciones terapéuticas, entre las cuales se encuentran alivio de dolores crónicos, mayor concentración, y, recientemente, se ha comentado sobre el efecto neuroprotector de algunos cannabinoides y su papel en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, la Esclerosis Múltiple y la enfermedad de Parkinson, siendo esta circunstancia la razón que justifica la realización de una revisión bibliográfica acerca de los efectos verdaderamente benéficos y sustentados científicamente, así como de los efectos neurotóxicos que podrían presentarse a corto y largo plazo, de tal forma que ambos puedan contrastarse para llegar a una conclusión.

Palabras Clave: *Cannabis, marihuana, efecto neurotóxico, efecto neuroprotector*

ABSTRACT

Cannabis is a group of chemicals present in the *Cannabis sativa* plant, commonly known as marijuana. The main psychoactive cannabinoid and the most studied is tetrahydrocannabinol (THC). Nationally and globally, it is the most commonly used illegal drug. It is estimated that around 180 million people consume it, mainly young people, who represent the most vulnerable population.

Its popularity is a result in part to its depressive effects of the nervous system, among which are relaxation, feeling of well-being and alterations in perception; in addition to the innumerable myths about its therapeutic applications, among which are relief of chronic pain, greater concentration, and recently, the neuroprotective effect of some cannabinoids and their role in the treatment of neurodegenerative diseases such as the Alzheimer's disease, Multiple Sclerosis and Parkinson's disease; being this last circumstance the reason that justifies the realization of a bibliographic review about the truly beneficial and scientifically sustained effects, as well as the neurotoxic effects that could occur in the short and long term, so that both can be contrasted to reach a conclusion.

Palabras Clave: *Cannabis, marijuana, neurotoxic effect, neuroprotective effect*



INTRODUCCIÓN

La palabra “cannabis” hace referencia a las sustancias biológicamente activas presentes en la planta *Cannabis sativa*, que contiene más de 60 sustancias químicas “cannabinoides”, siendo el cannabinoil, el cannabidiol y el tetrahidrocannabinol los principales cannabinoides representantes. El principal cannabinoide psicoactivo es el Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC). “Marihuana” es el nombre común que se le ha dado a la mezcla de hojas secas de la planta y sus flores. El THC puro y cannabinoides sintéticos están disponibles mediante prescripción con los nombres genéricos de dronabinol y nabilona, respectivamente. Los cannabinoides han sido propuestos para el manejo de algunas patologías del sistema nervioso, como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple (acerca de las cuales se profundizará a lo largo de este artículo), sin embargo, sólo han sido aprobados para ciertas condiciones muy específicas. (1)

El objetivo del presente trabajo de investigación consistió en contrastar los efectos neuroprotectores y neurotóxicos del cannabis en enfermedades neurodegenerativas a través de una revisión bibliográfica.

DESARROLLO

1.1 Cannabinoides: clasificación y modos de consumo

Los cannabinoides son sustancias químicas procedentes de la planta *Cannabis sativa* (marihuana), las cuales realizan sus acciones farmacológicas dentro del cuerpo al entrar en contacto con el sistema endocannabinoide humano. (2) Actúan en un receptor específico que está ampliamente distribuido en las regiones del cerebro involucradas en la cognición, memoria, recompensa, percepción del dolor y coordinación motora. (3)

Es posible encontrar alrededor de 70 fitocannabinoides en la *C. sativa* que al interactuar con los receptores cannabinoides humanos muestran un comportamiento diferente. El estudio de las moléculas mencionadas y sus diversos efectos clínicos

ha permitido la creación de compuestos sintéticos para su empleo en la práctica clínica.

Los endocannabinoides son moléculas lipídicas que se expresan en muchos sitios y circunstancias, poseen amidas, cadenas largas de ácidos grasos poliinsaturados, éteres y ésteres. Se reconocen tres tipos de cannabinoides: *botánicos*, que comprenden la marihuana y el hachís; *endógenos*, grupo dentro del cual se encuentran 2-araquidonilglicerol (2-AG), palmitoiletanolamida (PEA) y los *cannabinoides sintéticos*, representados por dronabinol, cannabidiol, 9-tetrahidrocannabinol y la nabilona. (2)

Varias preparaciones de *cannabis* están disponibles en el mercado ilícito de las drogas: hachís, *cannabis* herbal (hojas y flores) y aceites.

En años recientes se ha visto un aumento sustancial en el uso de los cannabinoides sintéticos, especialmente en los usuarios frecuentes de *cannabis*. La atracción hacia estos puede deberse a que proveen efectos similares al *cannabis* y que son de fácil obtención, además de que no son detectados mediante pruebas de cribado convencionales. Más de 560 sustancias psicoactivas han sido identificadas en el mercado ilícito, sin embargo, dichas sustancias son reemplazadas por nuevos análogos en un periodo de uno o dos años. Los cannabinoides sintéticos tienen diferentes propiedades farmacológicas que el *cannabis*. Estas moléculas son particularmente lipofílicas y son agonistas completos de los receptores 1 cannabidiol y 2 cannabidiol. Su potencial de afinidad en la unión a dichos receptores es mucho más fuerte que la del THC, por lo cual causan efectos psicoactivos mucho más pronunciados.(4)

Acerca de los modos de consumo, el *cannabis* puede ser fumado en un “cigarrillo” o en una pipa de agua. (3) También puede ser fumado en “baldes”, al inhalar la planta o la resina encendida en una botella de plástico sellada. (5) Los fumadores inhalan profundamente y mantienen la respiración para maximizar la absorción del THC en los pulmones. La marihuana y el hachís también son comestibles, sin embargo, el cannabis es comúnmente fumado debido a que es la forma más fácil de alcanzar los efectos psicoactivos deseados. (3) El cannabis también puede ser horneado en galletas o pasteles, y ser be-



bido de un extracto. Es inadecuado para uso intravenoso ya que es relativamente insoluble en agua. (5)

1.2 Epidemiología del uso de cannabis a nivel mundial y nacional

Globalmente, el conjunto de compuestos más ampliamente utilizados entre las drogas reguladas a nivel internacional es el *cannabis*. Se estima que el número de individuos que han consumido *cannabis* podría ser 10 veces mayor que el número de individuos que han consumido cocaína, opiáceos u otras drogas reguladas a nivel internacional. (6)

La marihuana se considera un factor de riesgo para consumir otro tipo de drogas, lo cual se ha vuelto un problema epidemiológico a nivel mundial, ya que la consumen 180 millones de personas en el mundo, en su mayoría jóvenes que viven en países desarrollados, aunque sólo 13 millones pueden considerarse adictos. En México, droga ilegal de mayor consumo es la marihuana, ya que representa el 80% del consumo total de drogas ilícitas. Según la última Encuesta Nacional de Adicciones (2011), su uso ha aumentado en los últimos años, con mayor prevalencia en el sexo masculino. En la Ciudad de México, siguiendo el patrón del resto del país, la sustancia ilegal mayormente consumida es la marihuana, siendo la forma de uso más habitual la fumada. Aunque su consumo se puede darse antes de los 11 años de edad, el rango que predomina es entre los 15 a 19 años. (7)

El uso de la marihuana tiene una larga tradición en el país. Su consumo en comunidades indígenas le llamaban “niño venerable”. Posteriormente fue empleada por soldados y otros grupos de nivel socioeconómico bajo, siendo hasta finales de la década de los sesenta y principios de los setenta que su consumo se extendió entre los jóvenes de todos los estratos sociales. (8)

1.3 Sistema endocannabinoide

Junto a sus receptores y sistemas de degradación y síntesis específicos, los endocannabinoides y el organismo forman el llamado sistema endocannabinoide. Este en la mayoría de animales, este sistema permanece evolutivamente conservado en gran me-

didada, constituyendo en los mamíferos, un excelente mecanismo de función neuromoduladora en el SNC. (9) Cuando se activan los receptores de neurotransmisores en una neurona postsináptica, ésta sintetiza y escinde precursores de endocannabinoides, liberándolos en su forma activa en la hendidura sináptica. (10) Los endocannabinoides actúan como mensajeros químicos retrógrados uniéndose a receptores CB1 de la neurona presináptica, dificultando la entrada de iones Ca^{2+} y facilitando la salida de iones K^{+} , lo que impide la despolarización de la membrana y los procesos de exocitosis y bloquea la liberación de neurotransmisores, como el ácido γ -aminobutírico (GABA) o el glutamato. (11)

Los componentes del sistema endocannabinoide contribuyen a la regulación de diversas funciones como aprendizaje y memoria, respuesta al estrés y al dolor, regulación del sueño, mecanismos de recompensa, ingesta de alimentos y control de la postura. También modula del sistema cardiovascular, gastrointestinal, inmunológico, reproductivo y el desarrollo neuronal. (12)

El receptor CB1 es el más abundante en el cerebro de mamíferos. Se localiza principalmente en neuronas, pero también se encuentra en órganos y tejidos periféricos como corazón, pulmón, las células inmunes, glándulas adrenal y pituitaria y partes del tracto gastrointestinal, reproductivo y urinario. El receptor CB2 se localiza principalmente en células del sistema hematopoyético e inmune, donde encontramos los niveles más altos de ARNm del receptor CB2 en linfocitos B, NK, monocitos, neutrófilos, linfocitos T8 y linfocitos T4. (13)

Poco después del descubrimiento y la clonación del CB1, se informó su primer ligando endocannabinoide, N-araquidoniletanolamina (AEA), y su formación, liberación e inactivación dependientes del calcio se caracterizaron en neuronas cultivadas. Tras el descubrimiento del segundo receptor de cannabinoides, el CB2, se identificó otro endocannabinoide, sn-2-araquidonoilglicerol (2-AG). La AEA es al menos dos órdenes de magnitud menos abundante en el cerebro que el 2-AG. Además, la AEA en muchos ensayos parecía menos eficaz en CB1 y CB que 2-AG, y también es menos potente



que THC. En consecuencia, el CB1 y el CB2 fueron reconocidos como receptores 2-AG, mientras que la AEA junto con THC entran en la categoría de agonistas parciales. También se formaron ligandos derivados de ácidos grasos endógenos adicionales de CB1 y CB2, pero se necesita más investigación para comprender mejor su importancia fisiológica. (14)

Estos dos cannabinoides endógenos son derivados del ácido araquidónico y se sintetizan y metabolizan por diferentes vías. Los EC son de naturaleza lipofílica, se sintetizan a demanda a partir de fosfolípidos de membrana y se pueden dividir fácilmente en las membranas celulares y difundirse sin almacenarse en las vesículas. Después de su liberación de la neurona postsináptica, los EC se unen a los CB1 ubicados en la membrana presináptica para inhibir la liberación de neurotransmisores. Los endocannabinoides se eliminan de la unión sináptica después de la activación de CB1 mediante un proceso de transporte celular seguido de hidrólisis. La anandamida (AEA) se hidroliza en las neuronas postsinápticas por la amida hidrolasa de ácido graso (FAAH), terminando así su acción. Después de la activación de CB1, el 2-AG se hidroliza en las neuronas presinápticas por la monoacilglicerol lipasa (MAGL). Esta señalización retrógrada proporciona un mecanismo de retroalimentación inhibitoria para regular la liberación de neurotransmisores en el cerebro. Esta función única de los Endocannabinoides ha proporcionado una sólida razón para investigarlos como objetivos terapéuticos para la enfermedad autoinmune, accidente cerebrovascular y otras enfermedades neurodegenerativas graves, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson. (15)

1.4 Toxicidad (dosis) por cannabis y mecanismo de acción (farmacodinamia)

a toxicidad clínica por cannabinoides rara vez es seria y responde a terapia de soporte, por tanto, las medidas de descontaminación gastrointestinal están contraindicadas. Adicionalmente a esto, los pacientes están somnolientos o agitados, lo que aumenta los factores de riesgo como la broncoaspiración. (16)

Los cannabinoides se unen a receptores específicos CB1 y CB2 con la estructura característica de los receptores acoplados a proteínas G. Se acoplan a proteínas que inhiben la formación de AMPc y activan la vía MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase). Los receptores CB1 también se acoplan a canales iónicos mediante diversas subunidades de la proteína, disminuyendo la conductancia de Ca^{2+} y aumentando la de K^{+} . (17,18)

1.5 Farmacocinética de los cannabinoides

La vía de administración, la cantidad, la forma de preparación y la vía de consumo son factores clave en la farmacocinética de los cannabinoides. En ciertas áreas se continúa utilizando la marihuana medicinal con fines terapéuticos, es decir, aquellas plantas de marihuana no procesadas o bien, sus extractos crudos.

Profundizando acerca del THC, 3% circula libremente en el plasma, 60% se une a lipoproteínas, 9% se une a células sanguíneas y el resto se une a albúmina. Dentro del organismo, se almacena velozmente en la grasa corporal. Su pobre penetración en el SNC podría explicarse debido a su elevada unión a las proteínas del plasma. (19)

Los citocromos P-450 (CYP) 2C9, 1A2 y 3A4 hepáticos juegan un papel fundamental en la biotransformación de los cannabinoides al transformarlos, mediante enzimas de hidroxilación y carboxilación, en 11-OH- Δ^9 -THC (11-hidroxi-delta-9-tetrahidrocannabinol), el primer metabolito que posee una potencia psicoactiva similar. Dicho metabolito puede ser detectado en la orina inclusive 4 semanas después de consumir cannabinoides, dependiendo de la frecuencia y la dosis consumida. (20)

- Administración: principalmente fumada; el 10-25% del THC en el cigarrillo llega al plasma. (20)
- Absorción: depende de la profundidad y número de “inhalaciones”. En 1-2 minutos luego de la primera se puede detectar THC en sangre. Los efectos inician rápidamente (en segundos) llegando a durar 2-3 horas. (20)



- Biodisponibilidad: En vía oral no supera el 5 a 10%; se deshace en estómago y tiene metabolismo de primer paso en hígado. Sus efectos inician a los 30-120 minutos (con efectos de hasta 6 horas después de la ingesta) y se alcanza un tiempo máximo en sangre a las 2-4 horas de administración. (20)
- Atraviesa las barreras mamaria, placentaria y hematoencefálica fácilmente gracias a su gran liposolubilidad. Se unen > 95% a proteínas plasmáticas y se depositan en hígado, pulmón y grasa corporal, pulmón e hígado. (20)
- Metabolismo: principalmente en hígado, mediante CYP450, con más de 100 metabolitos, donde encontramos algunos activos, como como en el caso del 11 hidroxido derivado. Éste último tiene una actividad similar al original y es el responsable de los efectos del consumidor crónico. (21)
- Eliminación: tiene una vida media de eliminación de 25-36 horas. Después de fumar un cigarro, es posible detectar metabolitos en orina hasta una semana después, y en fumadores crónicos se puede encontrar hasta luego de un mes de abstinencia. (21)

1.6 Efecto neuroprotector del *cannabis*

A partir de 1960 se ha observado un incremento en la modificación farmacéutica de cannabinoides, extraídos a partir de *Cannabis sativa*. Durante más de 35 años se ha analizado y descrito al sistema de receptores CB₁ y CB₂. (22) A raíz de este descubrimiento, instituciones académicas e industriales han desarrollado un estudio donde se revelan secretos de la estructura molecular (y las interacciones entre moléculas) del sistema cannabinoide e impulsar su utilidad como agentes terapéuticos en el control, prevención y tratamiento de patologías del SNC (23). Dos receptores cannabinoides han sido identificados a la fecha: el receptor CB₁ expresado en el Sistema Nervioso Central, específicamente en estructuras como corteza, cuerpo estriado, ganglio basal e hipocampo, y el receptor CB₂ que se ubica en el sistema nervioso periférico, así como células

del sistema inmune, linfocitos T, páncreas y microglía. (24)

Al activarse estos receptores, se relacionan a procesos de inflamación y aumento de los niveles de glutamato y óxido nítrico (NO), así como a neurotransmisores asociados a enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas.

Los efectos que generan los receptores CB₁ y CB₂ posibilitan valorar la capacidad de este sistema como intermediario en la creación de agentes agonistas y antagonistas destinados al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. (25) Cien tipos de cannabinoides han sido encontrados en la planta de cannabis, de éstos, los más conocidos son el Δ -tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) (26). Éstos, se unen a estructuras específicas en un sistema endógeno neuromodulador llamado sistema endocannabinoide, gracias a los receptores CB₁ y CB₂. (27) En cuanto a sus funciones, ambos cannabinoides son distintos; mientras que el THC tiene un efecto principalmente psicoactivo el cual es mediado por los receptores CB₁, siendo un agonista de estos. Por su parte, CBD es función más como antagonista de CB₁ y CB₂ y actúa para inhibir células inmunitarias. Los efectos antiinflamatorios y analgésicos que propicia el CBD le han conferido una reputación como un cannabinoide medicinal no psicoactivo, que puede resultar efectivo para pacientes con ciertas enfermedades degenerativas. (28)

Un ejemplo de ellos es en la esclerosis múltiple. En un estudio en Estados Unidos realizado a 251 pacientes con EM en el estado de Colorado en el cual el estatus del *cannabis* recreativo y medicinal es legal, se reportó que el 38% de los participantes en el estudio utilizaban el *cannabis* para mejorar el dolor y la inflamación, aparte de utilizarlo para tratar el insomnio provocado por sus dolencias. De este grupo poblacional, más de la mitad (57%) utilizaba el *cannabis* solamente para uso medicinal, y un 90% de los pacientes no consumidores de *cannabis* indicó que ha considera usarlo para obtener sus beneficios analgésicos y antiinflamatorios (29).



1.7 Aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides: enfermedades neurodegenerativas

El estudio de los receptores endógenos y exógenos del sistema endocannabinoide, ha permitido que actualmente se desarrolle una variedad de iniciativas con fines terapéuticos, que toman en cuenta la funcionalidad del sistema nervioso central involucrado en procesos patológicos, y buscan modificarla mediante la aplicación de productos derivados de la planta *Cannabis sativa*. Dependiendo de la necesidad, el desarrollo de fármacos tendrá diferentes indicaciones de acuerdo a la interacción con el receptor de tipo antagonista o agonista. (12)

Dichos estudios indican que, gracias a los receptores CB2 de los cannabinoides que tienen acciones antiinflamatorias y analgésicas a nivel periférico, se suprime la producción de una gran cantidad y variedad de citoquinas pro-inflamatorias, inhibiendo también la generación de factor de necrosis tumoral α (TNF- α), así como interleucinas por macrófagos y microglías, que participan en la regulación de la migración de neutrófilos, macrófagos, linfocitos NK y linfocitos B. No sólo los receptores CB2 están relacionados con la quimiotaxis y los procesos pro inflamatorios en el SNC, puesto que en estudios recientes se ha demostrado que los receptores CB1 también intervienen en la regulación de la neuroinflamación y que dichos receptores se activan por un agonista sintético selectivo (araquidonil-2'-cloroetilamida; ACEA), el cual controla condiciones producidas por estrés e inflamación en el SNC, previniendo la disminución de la captación de glutamato y el aumento de moléculas pro-inflamatorias (citoquinas, NF-kB) y enzimas como la sintasa de óxido nítrico inducible (NOS-2) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2), además del aumento en la peroxidación de lípidos. (30,31) Gracias a las acciones neuroprotectoras, antioxidantes y antineuroinflamatorias, los cannabinoides funcionan como agentes terapéuticos para trastornos neurodegenerativos como:

Enfermedad de Alzheimer caracterizada por daño cognitivo progresivo y pérdida neuronal profunda, depósito de la proteína *Tau* (PT) hiperfosforilada dentro de las neuronas, péptidos β A en forma de

placas neuríticas y disminución de sinapsis funcionales. (12,32) En el tratamiento cannabinoide se administra memantina, inhibiendo funciones en receptores NMDA y acción antioxidante. Además, existe predisposición al aumento de la producción de factor neurotrófico en el cerebro, a lo que se deben sus efectos protectores, puesto que los cannabinoides no psicotrópicos, como el HU-211, actúan como inhibidores estereoselectivos del receptor de NMDA. Gracias a CB1 y CB2 hay reducción de la neuroinflamación, citotoxicidad y apoptosis provocada por A β . (30,33)

Enfermedad de Parkinson muestra desensibilización de los receptores CB1 (en etapas tempranas), vulnerabilizado al SNC por falta de inhibición glutamatérgica llevada a cabo por el sistema endocannabinoide. En etapas avanzadas, donde hay hiperactivación de dichos receptores, es contraproducente el tratamiento para la Enfermedad de Parkinson con agonistas CB1, puesto que existe la posibilidad de aumento de los deterioros motores. Algunos cannabinoides que protegen las neuronas de la sustancia negra son THC y CBD, el agonista del receptor CB1/CB2 sintético CP55940 y el análogo de anandamida AM404. Por la acción de sus mecanismos antioxidantes, parecen ser independientes de los receptores CB1 o CB2. (12, 30)

Enfermedad de Esclerosis Múltiple (EM) Caracteriza por inflamación, daño axonal y desmielinización. La interacción entre sustancias cannabinoides y sus receptores, y éstos con los neurotransmisores (en especial con GABA) asocia THC y CBD con la disminución de los movimientos espásticos manifestados en EM, proporcionando efectos analgésicos. (30)

1.8 Manifestaciones clínicas de toxicidad por uso de *cannabis*

Actualmente, los efectos clínicos de la marihuana provienen principalmente de los informes obtenidos en las salas de urgencias. (34,35) La paranoia, evitación del contacto ocular (el principal efecto ocular es la inyección conjuntival y la disminución de la presión intraocular), delirios (paranoides y de grandiosidad), agitación, ansiedad y la psicosis son



los efectos psiquiátricos observados con mayor influencia. (36).

El consumir marihuana, produce inicialmente relajación, sensación de bienestar, modificaciones en la captación, como aumento en la consciencia de los sentidos y la sensación de enlentecimiento del tiempo, y dificultad de memoria. (33)

La intoxicación moderada o prudente, produce cambios de humor, carencia de memoria significativa y pérdida de personalidad. (33) Se ha puntualizado que la marihuana causa lo siguiente:

1. Trastornos psicóticos
2. Trastornos de ansiedad (ataques de pánico)
3. Cuadros afectivos (depresión mayor)
4. Síndrome amotivacional

El síndrome amotivacional es un trastorno emotivo mayor donde hay ansiedad periódica y frecuente por la adquisición y consumo del *cannabis*. Es muy importante la experiencia respecto de la unión con cuadros afectivos. Estudios reflejan que la marihuana tiene una inclinación depresógena, mientras que otros sustentan que la actividad de la marihuana psicotocogénica provoca síntomas de la serie negativa de la psicosis, antes de la aparición de la sintomatología positiva. La anhedonia, desorganización cognitiva, combatividad y la impulsividad son síntomas de la persona que emplea la marihuana, y se atribuyen a la disfunción del receptor cannabinóide, especialmente CB1. En forma retrógrada, el sistema endocannabinóide fabrica una modulación de las vías dopaminérgicas, glutamatérgicas y serotoninérgicas. (34)

La intoxicación grave conduce a trastornos del habla, pérdida de coordinación, alucinaciones, delirios y paranoia con ansiedad que logra proporciones de pánico en lugar de euforia. Los hallazgos físicos en sobredosis comprenden taquicardia relacionada con la dosis, tenue hipotensión, impotencia, temblor fino, estreñimiento, nistagmus, irritación bronquial e hipotermia. (33) Luego de haber fumado marihuana, el riesgo de sufrir de ataque cardíaco para una persona es cuatro veces mayor dentro de la hora posterior a la exposición. (27)

En niños pequeños, la ingestión aguda de *cannabis* puede provocar obnubilación, taquicardia mayor a 150 lpm, apnea, cianosis, bradicardia, hipotonía y opistótonos. (33)

Con la ingestión crónica pueden notarse deficiencias para manejar, problemas en la función pulmonar y daños pre-cancerosos pulmonares por contener carcinógenos e irritantes como el benzo(e)pireno, benzo(a)pireno, benzoantraceno y carbazole. Mediante estudios se ha comprobado que el humo producido por la marihuana colocado en los pulmones aumenta la conglomeración de carboxihemoglobina hasta 5 veces más en comparación con el humo del tabaco. Al hacer contacto con el monóxido de carbono se forma la carboxihemoglobina, y puesto que la hemoglobina es 218 veces más afin al CO que al oxígeno, no permite que la hemoglobina se una al oxígeno y se produce la anoxia. (27)

También produce déficit cognitivo y de aprendizaje que continúan aun cuando el consumo se ha suspendido. (33). Recientemente se han demostrado cambios en la cognición (también en niños expuestos a *cannabis* intraútero) y funcionamiento cerebral en sujetos con alto consumo (no en estado tóxico). En un estudio de Solowij y cols., (40) se evaluó la atención, memoria y funciones ejecutivas de consumidores de 24 años de evolución (n=102). Se administró *test* previo al ingreso al estudio y posteriormente con una media de 17 horas de abstinencia. Aquellos que realizaban alto y prolongado consumo tuvieron peor desempeño que los controles, al recordar menos palabras en el Test de Aprendizaje Verbal de Rey y tener mayor dificultad en el aprendizaje, retención y utilización de lo aprendido.

Se asocia con oligospermia, trastornos menstruales y disminución de la ovulación. (33) Debido a que afecta la forma y movimiento de los espermatozoides, es una causa de infertilidad, aunque modificable. Un estudio que analizó los espermatozoides de casi 2000 hombres demostró que aquellos con alteraciones (n=318) generalmente tenían menos de 30 años de edad y habían consumido marihuana dentro de los 3 meses anteriores al análisis. (35) En mujeres no existen datos que relacionen el uso de ma-



rihuana con la infertilidad, aunque se han demostrado disminución transitoria de los niveles de prolactina, interacción de Δ^9 -THC con los receptores de estrógenos y anomalías en el ciclo menstrual, ya que la administración intraperitoneal de condensados del humo de marihuana (10-20 mg/kg) en ratas acorta el ciclo estral y alargan la fase de diestro y postestro provocando un ciclo reproductivo irregular. (23)

Sin embargo, si se ha demostrado que el uso durante el embarazo afecta el peso y la talla del feto debido a que disminuye la perfusión útero-placentaria (33), y se ha relacionado con la manifestación de trastornos neurocomportamentales en niños (hiperactividad, perturbación del sueño, déficit atencional y alteraciones en la vista). (37)

El consumo crea dependencia y síntomas como abstinencia con su suspensión. Las manifestaciones incluyen irritabilidad, insomnio, nerviosismo y trastornos del apetito. Otros síntomas reportados incluyen temblor, diaforesis, fiebre y náuseas. (33)

Interfiere en el metabolismo de drogas a través del citocromo P450, además de aumentar sus niveles séricos. Existen efectos esteatogénicos el receptor cannabinoide tipo 1, siendo la esteatosis hepática frecuente en pacientes con hepatitis C crónica. Por ende, consumir *cannabis* diariamente puede empeorar la esteatosis y acelerar la fibrosis. (38, 39)

No se ha reconocido farmacológicamente un antídoto específico para las exposiciones al *cannabis*. Debido a que es complicado conocer el contenido real de los cannabinoides sintéticos, todo paciente con síntomas adversos que presente una intoxicación aguda debe dirigirse a urgencias y debe ser observado hasta que las alteraciones de signos vitales, vómitos y síntomas psiquiátricos se resuelvan, ya que los efectos clínicos de la marihuana son diversos. La administración de benzodiazepinas es una buena elección para tratar la agitación y la ansiedad. (36)

1.9 Fases de intoxicación por cannabinoides

Primera fase

Durante los primeros 15 y 45 minutos la persona iniciará con manifestaciones características en su mayoría observables, respuestas fisiológicas y alteraciones

- Cefalea, taquicardia, tos, palpitaciones, vértigo, xeroftalmia y xerostomía; además de hipermia conjuntival y fotofobia..

Los síntomas psicológicos son:

1. Inquietud, mentalmente activo y alerta.
2. Conversador y alegre en exceso

Segunda fase

Fase más prolongada que suele durar de 3 a 4 horas. Frecuentemente las personas que fuman de manera habitual presentan una segunda fase más corta, hecho que lo estimulará a fumar cada vez con mayor frecuencia. La segunda fase es casi en su totalidad psicológica y se presentan los siguientes aspectos:

- Introversión de la actividad mental
- Pensamientos intensos y asociaciones fuera de lo común
- Aumento de intensidad en colores y olores.
- Hasta el mínimo detalle es perceptible.

Otras manifestaciones incluyen hipo o hipertermia, bradi o taquicardia, hiper o hipotensión, inyección conjuntival, midriasis, nistagmus, fotofobia, xerostomía, bradipnea, tos, constipación y retención urinaria. (40)

CONCLUSIÓN

El *cannabis* ha sido, desde hace varias generaciones, una sustancia que goza de gran popularidad. Ha sido utilizado tradicionalmente por diversas culturas en rituales con tintes espirituales, así como en movimientos sociales y políticos con fines propagandísticos, atribuyéndole propiedades medicinales. Con el auge de las redes sociales, diversos grupos de varios estratos sociales han promocionado a la marihuana como un “producto milagro”, que puede curar dolencias, aliviar la ansiedad y mejorar la concentración, así como ayudar a mejorar la calidad de vida de individuos con enfermedades terminales. En la información reunida en este proyecto



se puede ver que dichas propiedades atribuidas a los cannabinoides son verdades a medias. De los más de 100 cannabinoides que interactúan con los receptores CB1 y CB2 y el sistema endocannabinoide, estudios han demostrado que sólo uno de ellos, el CBD, posee propiedades antiinflamatorias y analgésicas, mientras que los demás, incluido el popular THC, al interactuar con el receptor CB1, tienen funciones psicoactivas. En los mensajes propagandísticos no se habla de las consecuencias que trae consigo el uso continuo del cannabis. Se considera una droga que puede conducir al uso crónico de otras sustancias más dañinas en busca de efectos más fuertes. Su uso prolongado afecta al sistema nervioso provocando trastornos psicoafectivos, cognitivos y trastornos de ansiedad; y debido a que

la forma de consumo del cannabis más frecuente es de forma inhalada, el humo de la marihuana lleva al organismo a presentar patologías pulmonares y gastrointestinales, siendo las más graves las distintas formas de cáncer. Nuestro papel como futuros profesionales de la salud debe ser el de orientar a la población respecto al uso del *cannabis*, corrigiendo los mitos que hay entorno a sus propiedades e informando sobre su uso medicinal y los riesgos del uso recreativo.

Agradecimientos:

La presente investigación fue asesorada por el Dr. Armando Burgos Hernández, a quien se agradece profundamente por su apoyo e instrucción.

REFERENCIAS

1. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Nelson Lewis S., et al. McGraw Hill. 9na edición. Capítulo 83. Páginas 1177-1182.
2. Serra Rojas Sergio Vadillo, et al. Cannabinoides: utilidad actual en la práctica clínica. Medigraphic. Acta Médica Grupo Ángeles. Vol. 13. No. 4. 2015. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=62672>
3. Hall, W., & Solowij, N. (1998). Adverse effects of cannabis. *The Lancet*, 352 (9140), 1611-1616. doi:10.1016/s0140-6736(98)05021-1 Recuperado de: [https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)05021-1](https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)05021-1)
4. Lafaye, G., Karila, L., Blecha, L., & Benyamina, A. (2017). Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(3), 309-316.
5. Ashton, C. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. *British Journal of Psychiatry*, 178(2), 101-106. doi:10.1192/bjp.178.2.101 Recuperado de: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/pharmacology-and-effects-of-cannabis-a-brief-review/82B02735F420CB287DCC80843FC34AE1>
6. Anthony, J. C., Lopez-Quintero, C., & Alshaarawy, O. (2017). Cannabis Epidemiology: A Selective Review. *Current pharmaceutical design*, 22(42), 6340-6352. doi:10.2174/1381612822666160813214023. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5296933/?report=classic>
7. Huerta López José Guadalupe, et al. Cannabinoides: desde la ciencia a la controversia. Medigraphic. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. Vol. 26. No. 1. 2017. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=73055>
8. Medina Mora M.E., et al. Situación epidemiológica del abuso de drogas en México. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 1989. Recuperado de: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/17678>
9. Rodríguez de Fonseca F. Sistema endocannabinoide y control de la ingesta. *Researchgate. Fundación Hospital Carlos Haya de Málaga*. 2004. VOL 48, Nº 2, 2004, 18-23. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Fernando_Fonseca9/publication/242171735_Sistema_endocannabinoide_y_control_de_la_ingesta/links/557690c008aeacff1ffe6741/Sistema-endocannabinoide-y-control-de-la-ingesta.pdf
10. Grontenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. 2006;1 (1):10-14. Disponible en; http://www.cannabis-med.org/iacm/data/pdf/es_2006_01_2.pdf
11. Guzman M, Galve-Roperh E. Endocannabinoides: un nuevo sistema de comunicación en el cerebro. Madrid : Real Academia de Farmacia, 2009. 117-193. Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/911/879>
12. Casadiego-Mesa, Andrés & Lastra-Bello, Sara (2015). Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v63n3/v63n3a18.pdf?fbclid=IwAR21G1ctdgNGQ9wpsP07Cs wXA7wS4SO8BbzPQyocmy5JoQDJD1t iullgd7U>.
13. Benito Sastre C. Estudio Neuropatológico y funcional del sistema endocannabinoide glial en proceso neuroinflamatorio. *Universidad Complutense de Madrid*. 2009. 1-175. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/10761/1/T31821.pdf>
14. Solymosi, K., & Kofalvi, A. (2017). Cannabis: A Treasure Trove or Pandora's Box? *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 17(13). doi:10.2174/1389557516666161004162133. Disponible en: <https://sci-hub.tw/10.2174/1389557516666161004162133>
15. Basavarajappa, B. S., Shivakumar, M., Joshi, V., & Subbanna, S. (2017). Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *Journal of Neurochemis-*



- try, 142(5), 624–648. doi:10.1111/jnc.14098. Disponible en: <https://scihub.tw/10.1111/jnc.14098>
16. Uribe D, Arroyave C. Intoxicación por Marihuana. Protocolos de manejo del paciente intoxicado.. Universidad de Antioquia. 2017. VOL 1 CAP 15 139-144. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Andres_Zuluaga4/publication/325994784_Protocolos_de_Manejo_del_Paciente_Intoxicado/links/5b322f48aca2720785e92d67/Protocolos-de-Manejo-del-Paciente-Intoxicado.pdf#page=139
 17. Abanades S, Cabrero-Castel A, Fiz J, Farré M. Farmacología clínica del cannabis. Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología Universidad Autónoma Barcelona. 2005;20:187-98. Disponible en: <http://publicfiles.prbb.org/publicacions/9511f434-4494-4e68-9ad8-b56c3b6aba88.pdf>
 18. Morena M, Patel S, Bains JS, Hill MN. Neurobiological interactions between stress and the endocannabinoid system. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41 (1):80-102.
 19. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: Beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev*. 2010; 62(4): 588631.
 20. Pascual Simón, José Ramón, & Fernández Rodríguez, Bárbara Leonor. (2017). Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. *MEDISAN*, 21(3), 334-345. Recuperado en 16 de noviembre de 2019, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000300014&lng=es&tlng=pt.
 21. Tamosiunas, Gustavo, Pagano, Emiliano y Artagaveytia, Pía. (2013) Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana. *Archivos de Medicina Interna*, 35 (3), 113-116. Recuperado el 16 de noviembre de 2019, de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2013000300010&lng=en&tlng=es.
 22. Laymi Martínez García, Juan Enrique Tacoronte Morales, Yanier Nuñez Figueroa (2007) Potencial terapéutico de los cannabinoides como neuroprotectores.
 23. Plancarte-Sánchez, Mansilla-Olivares, De Los Reyes-Pacheco, Meneses-González (2019) Aplicaciones terapéuticas por acción de cannabinoides <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31219471>
 24. Campos A, Fogaça MV, Sonogo AB, Guimarães FS (2016) Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661816000396?via%3Dihub>
 25. Ferreira-Junior NC, Campos AC, Guimarães FS, Del-Bel (2019) Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462019005012104&tlng=en
 26. Andre C.M., Hausman J.F., and Guerrero G. (2016) Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4740396/>
 27. Netzahualcoyotzi Piedra Citlali, Muñoz Arenas Guadalupe, Martínez García Isabel (2009) La marihuana y el sistema endocanabinoide. De sus efectos recreativos a la terapéutica.
 28. Giacoppo S., Mandolino G., Galuppo M., Bramanti P., and Mazzone E. Cannabinoids: new promising agents in the treatment of neurological diseases. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25407719>
 29. Weinkle, Laura; Domen, Christopher H.; Shelton, Ian; Sillau, Stefan; Nair, Kavita; Alvarez, Enrique.(2019) Exploring cannabis use by patients with multiple sclerosis in a state where cannabis is legal <https://www.clinicalkey.es#!/content/journal/1-s2.0-S2211034818305157?scrollTo=%23result-1>
 30. Suero-García, Carlos, Martín-Banderas, Lucía, & Holgado, M^a Ángeles. (2015). Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 56 (2), 77-87. <https://dx.doi.org/10.4321/S2340-98942015000200002>
 31. Saito VM, Rezende RM, Teixeira AL. Cannabinoid modulation of neuroinflammatory disorders. *Curr. Neuropharmacol*. 2012; 10(2):159-166.
 32. Orgado JM, Fernández-Ruiz J, Romero J. The endocannabinoid system in neuropathological states. *Int Rev Psychiatry*. 2009 [cited 2015 Jun 23];21(2):172-80. <http://doi.org/ckmjhb>.
 33. Lina, M. (2017). Protocolos de Manejo de Paciente Intoxicado. 2019, de Ebook Sitio web: https://www.researchgate.net/profile/Andres_Zuluaga4/publication/325994784_Protocolos_de_Manejo_del_Paciente_Intoxicado/links/5b322f48aca2720785e92d67/Protocolos-de-Manejo-del-Paciente-Intoxicado.pdf#page=139
 34. Bentolila, Silvia. (2006). Psicofarmacología Psicodinámica IV. 2019, de Julio Moizeszowicz Sitio web: <http://juliomoizeszowicz.com.ar/PDF/PSICOFARMACOLOGIA-PSICODINAMICA-IV-Actualizaciones2006.pdf#page=41>
 35. Dotto, Jorge. (2015). La marihuana no es cool. 2019, de Taringa Sitio web: https://www.taringa.net/+info/la-marihuana-no-es-cool-10-motivos_hhh83
 36. Espert, Raul. (2015). Drogas legales emergentes: marihuana sintética, kratom, salvia divinorum, metoxetamina y los derivados de la piperazina. 2019, de Dialnet Sitio web: https://www.aesed.com/descargas/revistas/v40n1_3.pdf
 37. Cavaliere, Maria. (2017). El hígado y la toxicidad por drogas, hierbas y suplementos dietéticos. 2019, de Guzlop Sitio web: https://www.guzlop-editoras.com/web_des/med01/pediatria/pld4514.pdf
 38. Centro de Información Toxicológica de Veracruz. (2016). Guía de diagnóstico y tratamiento de intoxicación por Marihuana (Cannabis). 2019, de Secretaría de Salud del Estado de Veracruz Sitio web: <https://www.ssaver.gob.mx/citver/files/2016/08/Gu%C3%ADa-de-diagn%C3%B3stico-y-tratamiento-de-intoxicaci%C3%B3n-por-Marihuana-Cannabis.pdf>
 39. Pascale, Antonio. (2015). CONSUMO DE DROGAS DURANTE EL EMBARAZO Efectos sobre el binomio materno-fetal, recién nacido y primera infancia. Modalidades terapéuticas y estrategias de prevención. 2019, de Mysu Sitio web: <http://www.mysu.org.uy/wp-content/uploads/2015/07/Consumo-de-drogas-durante-el-embarazo-Revision-MSP.pdf>
 40. Stagnaro, Juan. (2008). Actualización en adicciones. 2019, de VERTEX. Revista Argentina de Psiquiatría Sitio web: <http://www.editorialpolemos.com.ar/docs/vertex/vertex77.pdf#page=24>

