

# Los pros y los contras del uso de la marihuana

Cleva Villanueva

Escuela Superior de Medicina

Instituto Politécnico Nacional

**RESUMEN:** *La marihuana es la droga más usada en todo el mundo. El presente estudio analiza los efectos de los fitocannabinoides (contenidos en la marihuana) y de los cannabinoides endógenos (producidos en el organismo). Se evalúan las posibilidades terapéuticas destacando el efecto antiemético (único uso aceptado). Al final se emite una opinión sobre la legalización basada en los efectos permanentes que produce y que están asociados al uso en edad temprana.*

**ABSTRACT:** *The present study analyses the effects of the phytocannabinoids (chemical components of marijuana) and endogenous cannabinoids (produced by the organism). Evaluation of the therapeutic possibilities establishes that the antiemetic effect is the only one that has been accepted. An opinion regarding the legalization of marijuana is formulated based on its permanent effects, which are related to its usage at an early age.*

**PALABRAS CLAVE:** *Marihuana, cannabinoides, dependencia física, adicción, legalización.*

**KEYWORDS:** *Marijuana, cannabinoids, physical dependence, addiction, legalization.*

## 1. INTRODUCCIÓN

Aparentemente, el uso de la marihuana se inició hace 4 mil años [Grotenhermen, 2005]. La marihuana pertenece a la familia *Cannabaceae*, que incluye al género *Cannabis*, cuyo nombre deriva del Persa *kannab* (cáñamo). El género de plantas *Cannabis* incluye tres grupos, la *Cannabis sativa*, la *Cannabis indica* y la *Cannabis ruderalis*, que difieren en su tamaño y componentes químicos. Estas plantas son originarias de Asia. Debido a que de ellas se obtiene el cáñamo, la *Cannabis sativa* (la de mayor rendimiento de cáñamo) fue introducida en América por los conquistadores españoles. Es precisamente la *Cannabis sativa* la conocida como marihuana.

A la marihuana se le atribuyen diversos efectos que van desde mágicos hasta terapéuticos. De manera arbitraria se ha prohibido el uso de la marihuana y no el del alcohol, el tabaco o el café, que, al igual que la marihuana, producen adicción y en exceso dañan la salud. En Estados Unidos, la prohibición de marihuana fue posterior a la del opio. En ese país el opio se prohibió en 1875 como parte del “sentimiento anti-chino”; posteriormente, en 1907 se prohibieron el opio, la morfina y la cocaína limitando su uso a la prescripción médica. Fue en 1913 que se prohibió en Estados Unidos el uso de las plantas *Cannabis* que provenían de Medio Oriente y Asia. Se dice que fue entonces cuando se inició la introducción de marihuana desde México [Gieringer, 2006].

La marihuana contiene al menos 60 cannabinoides. En los 40 se caracterizó la estructura química de los cannabinoides, de los que el principal es el  $\Delta^9$ -tetrahidrocanabinol (DTHC) [Grotenhermen, 2005]. Cuatro décadas después se supo que el organismo produce cannabinoides. Para evitar confusiones se ha sugerido aplicar el término de fitocannabinoides a los que se encuentran en la marihuana y de endocannabinoides a los que sintetiza el organismo [Pertwee, 2005], además de los cannabinoides sintéticos, que son los que se fabrican.

## 2. ENDOCANABINOIDES

La caracterización química del DTHC en la marihuana condujo a experimentos muy interesantes en los que, tratando de estudiar el sitio y mecanismos de acción de los cannabinoides, se incubaron rebanadas de ratón con DTHC marcado con radioactividad [Cabral y Staab, 2005]. De esa forma se supo que existían receptores para los cannabinoides. En una secuencia experimental muy rápida se identificaron los receptores y el mecanismo de acción. Hasta la fecha se conocen dos tipos de receptores a los cuales se les denominó “CB” por canabinoide, el CB1 que se encuentra en el sistema nervioso central y periférico, y también en médula ósea, corazón, pulmón, glándula suprarrenal, próstata, testículos, timo, amígdalas y bazo [Cabral y Staab, 2005]. El CB2 (segundo en descubrirse) se encuentra en el sistema inmune, incluyendo linfocitos B, macrófagos, monocitos, células “Natural Killer” y linfocitos T [Cabral y Staab, 2005].

Obviamente, los receptores no estaban ahí para enlazar a los cannabinoides de la marihuana, sino para enlazar moléculas que el organismo produjera. El que la secuencia del ADN que codifica a los receptores cannabinoides de la rata fuera parecida a la del humano en 97.3% sugirió que los ligandos endógenos debían ser moléculas altamente conservadas a lo largo de la

evolución [Devane *et al.*, 1992]. En un experimento muy ingenioso, Devane [Devane *et al.*, 1992] mezcló extractos de cerebro de cerdo con un canabinoide sintético radioactivo. Después, los extractos que habían ligado al canabinoide fueron purificados por cromatografía de capa fina, aislándose un compuesto que Devane denominó “anandamida”, combinando la palabra “ananda” (del sánscrito placer) con la parte de la estructura del compuesto (araquidoniletanolamida), este fue el primer endocanabinoide que se aisló [Devane *et al.*, 1992].

Hasta ahora se conocen cinco endocanabinoides [Cota *et al.*, 2006]:

1. Anandamida, se une tanto a los receptores CB1 como a los CB2.
2. 2-araquidinoilglicerol. El más eficaz de los endocanabinoides, se une a los receptores CB1 y CB2.
3. Éter de noladina, agonista del receptor CB1.
4. Virodamina, se une a receptores CB1 y CB2.
5. N-araquidonoidopamina, se une al receptor CB1.

Después de conocer los endocanabinoides, fue posible sintetizar agonistas (sustancias que tienen el mismo efecto que el endocanabinoide) o antagonistas (sustancias que bloquean el efecto del endocanabinoide), con lo que se pudieron dilucidar los efectos en cada receptor y con ello postular la posible aplicación clínica tanto de agonistas como de antagonistas.

Uno de los efectos que llamó mucho la atención y que se conocía desde hace mucho tiempo fue el de la regulación del apetito. Se sabía que la marihuana estimulaba la ingesta de alimentos dulces y “sabrosos” (comida rápida y alta en grasa), lo que sugirió la participación del sistema canabinoide endógeno en la ingesta placentera de alimentos [Cota *et al.*, 2006]. El dronabinol (canabinoide sintético homólogo al DTHC), un agonista canabinoide, administrado en dosis bajas (2.5 mg, cada 12 h, durante 7 meses) ayudó a ganar peso y estabilizarlo en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se ha observado que este compuesto también estimula el apetito en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y se ha postulado que podría ser un tratamiento paliativo en pacientes con anorexia nervosa o Alzheimer, aunque en el caso del SIDA y de la quimioterapia antineoplásica, parte de los efectos se deben a la inhibición de la náusea [Fride *et al.*, 2005].

La “recompensa” y la motivación son fenómenos que se han estudiado ampliamente en la drogadicción. Sus mecanismos de producción (vías neuronales y neuromediadores) se han relacionado con la adicción a la comida. En efecto, la ingesta de alimento y el uso de drogas se caracterizan por hábitos aprendidos y preferencias que se adquieren y se imprimen en el cerebro

a través de refuerzos en la conducta de “búsqueda de recompensa”. Los circuitos cerebrales asociados con el placer, como recompensa natural de la ingesta de alimento y sexo se han relacionado también con los fenómenos que se presentan en la drogadicción (tolerancia, dependencia física y recaídas) [Cota *et al.*, 2006; Lupica *et al.*, 2004]. Entre los muchos mediadores que participan en las funciones de esos circuitos se encuentran neurotransmisores como la dopamina, la serotonina y los opioides endógenos (sustancias que libera el organismo y que se parecen a la morfina) [Cota *et al.*, 2006; Garfield y Heisler 2009; Rothman *et al.*, 2008]. Los ratones genéticamente deficientes en dopamina, por ejemplo, mueren de inanición, si a estos animales se les administra dopamina en una región cerebral llamada núcleo caudado, los animales comen y ganan peso; si la administración se hace en el núcleo acumbens, los ratones prefieren los alimentos dulces [Cota *et al.*, 2006]. Los pacientes con anorexia nervosa presentan aumento de la catecolometiltransferasa, enzima que degrada la dopamina [Cota *et al.*, 2006]. En el caso de la serotonina, la relación entre la ingesta de alimentos y la disponibilidad de serotonina en ciertas regiones cerebrales es inversa. De tal manera que se han diseñado fármacos que aumentan la serotonina y disminuyen el apetito; sin embargo, como la serotonina tiene otras funciones en el organismo, estos fármacos han tenido que retirarse del mercado por sus efectos colaterales (sobre todo cardiovasculares) [Garfield y Heisler, 2009]. De manera interesante, se ha demostrado que los roedores pueden hacerse adictos al azúcar y que en esa adicción participan tanto los opioides endógenos, como la dopamina [Avena *et al.*, 2008a y b].

Se ha demostrado que las neuronas dopaminérgicas (las que liberan dopamina) expresan receptores CB1 que co-localizan con los receptores dopaminérgicos D1 y D2. Se presume que los endocannabinoides estimulan la liberación de dopamina en ese tipo de neuronas a través de la activación de circuitos opioides [Cota *et al.*, 2006]. La participación de los receptores CB1 en la ingesta de alimentos se demuestra con el hecho de que la administración crónica de DTHC en ratas aumenta el consumo de alimentos dulces y grasos llevando la ingesta más allá de la saciedad. Esto se bloquea con antagonistas CB1 que se han sintetizado recientemente. La administración de este antagonista hace que disminuya el peso en animales que espontáneamente son obesos. Además los ratones en los que se ha bloqueado el gen que codifica el receptor CB1 (“Knock out” a CB1) sufren de inanición con bajo peso corporal, disminución de la grasa y disminución de la ingesta de alimentos (hipofagia) [Cota *et al.*, 2006].

Con todos estos antecedentes se diseñaron múltiples estudios en los que se demostró que el bloqueo del receptor CB1 hacía que disminuyera la in-

gesta de alimentos y se perdiera peso, lo cual llevó a la conclusión lógica de diseñar una estrategia para el control de peso en el paciente obeso. Fue así como se diseñó el medicamento rimonabant, antagonista del receptor CB1 que prometía ser un tratamiento muy efectivo en pacientes con sobrepeso. En múltiples estudios preclínicos se demostró la eficacia del rimonabant. Por ejemplo, en ratones hechos obesos a través de una dieta rica en sacarosa (modelo experimental que semeja la sintomatología del síndrome metabólico) se observó que el rimonabant no sólo disminuía el peso corporal, sino que reducía la grasa visceral y la oxidación de lípidos (condiciones asociadas con el hígado graso y las hiperlipidemias del paciente obeso) [Jourdan *et al.*, 2010].

A pesar de todos los estudios preclínicos y algunos ensayos clínicos favorables, el rimonabant no fue aceptado para su venta en Estados Unidos y, después de haber sido aceptado en la Comunidad Económica Europea, fue sacado del mercado. El motivo del rechazo del rimonabant fue la alta incidencia de efectos psiquiátricos. Se observó que en los estudios clínicos realizados, a pesar de excluir a los pacientes con depresión, el rimonabant producía depresión y ansiedad y aumentaba la tasa de suicidio [Christensen *et al.*, 2007]. Estos resultados, por una parte, confirman que los endocannabinoides participan en la conformación de la salud mental y que el receptor CB1 está en el organismo para ligar a los endocannabinoides y su bloqueo pone en riesgo la integridad mental del ser humano.

### 3. FITOCANABINOIDES. EFECTOS DE LA MARIGUANA

Como se menciona en la introducción, la marihuana tiene al menos 60 fitocannabinoides, de los cuales el mejor caracterizado, tanto desde el punto de vista químico como de sus efectos, es el DTHC.

#### 3.1. Efectos en el sistema nervioso central

La marihuana es la droga recreativa más usada en el mundo. En 2007 se publicó que 160 millones de personas de entre 15 y 64 años habían usado marihuana en 2006 [Smith *et al.*, 2010]. Los efectos en el sistema nervioso central (SNC) dependen de la dosis y la vía de administración, así como de la edad, expectativas, salud mental y salud física del usuario. Debido a los prejuicios y la disponibilidad, la marihuana es generalmente la primera droga recreativa que se usa, lo que facilita el uso posterior de otras drogas. Por esto se le conoce como la droga “gancho”. Generalmente, los efectos que se tienen la primera vez que se utiliza influyen en el uso posterior. Se desconocen los factores personales o ambientales que influyen en sus efectos en el SNC, sólo

se sabe que dependen de la dosis y vía de administración. La vía de administración más común es la inhalatoria porque es con la que los efectos se presentan más rápido [Hall y Degenhardt, 2009]. Los efectos aparecen aproximadamente a los 30 minutos de fumarla, duran 1 a 2 horas e incluyen (no en todos los usuarios) euforia, distorsión en la percepción visual y auditiva, aumento del apetito, disminución o aumento de la náusea, hilaridad, ansiedad o relajación [Hall y Degenhardt, 2009]. En algunos reportes se menciona que la marihuana produce analgesia y que puede ayudar en el tratamiento de las crisis epilépticas [Correa *et al.*, 2005]. La aplicación terapéutica de la marihuana se ha basado en algunos de estos efectos.

Los efectos en el SNC se atribuyen al receptor CB1 (ver arriba) que se encuentra distribuido en las áreas cerebrales relacionadas con la toma de decisiones, solución de problemas, atención, flexibilidad cognitiva, respuestas inhibitorias, memoria de trabajo y memoria espacial [Smith *et al.*, 2010].

Hay controversia acerca de si la marihuana es tóxica para las neuronas o si las protege. La mayoría de los investigadores han reportado efectos tóxicos, mientras que algunos observaron protección [Downer y Campbell, 2010]. Quizás influya la dosis de administración, la cronicidad de su uso, el estado de madurez neuronal, las condiciones fisiológicas y patológicas, así como la localización de las neuronas [Downer y Campbell, 2010; Reece, 2009] y el genoma neuronal.

El uso crónico de altas concentraciones de marihuana se ha asociado con la aparición y agravamiento de alteraciones psiquiátricas, como psicosis, esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar [Reece, 2009]. En estudios forenses se observó que los casos más violentos de muerte por suicidio en accidentes automovilísticos se asociaron con el uso de marihuana [Reece, 2009]. El uso crónico de marihuana también se ha asociado con alteraciones cognitivas, como disminución de la memoria y falta de concentración [Reece, 2009].

### 3.2. Adicción y dependencia física

Antes de iniciar esta parte del análisis es importante explicar los conceptos “adicción” y “dependencia física” debido a que a veces se toman como sinónimos cuando en realidad son fenómenos diferentes. Adicción es la conducta compulsiva que se caracteriza por la búsqueda de la droga motivada por el deseo de usarla. La marihuana produce adicción que, aunque no es tan severa como la producida por otras drogas (*v.g.* cocaína), refuerza su uso. La dependencia física es el evento en el que el organismo se “adapta” a la presencia de la droga, de tal manera que al suspenderla se presentan reacciones (signos y síntomas) que no dependen de la voluntad del usuario; a estas reacciones se les conoce como “síndrome de abstinencia” y, de-

pendiendo de la droga, puede ser más o menos severo. En algún tiempo se pensó que la marihuana producía adicción pero no dependencia física; ahora se sabe que produce ambos fenómenos, aunque se presentan de manera menos intensa que con otras drogas [Budney *et al.*, 2007]. Tratando de explicar la diferencia entre adicción y dependencia física se puede tomar como ejemplo la cafeína (droga lícitamente permitida). A una persona puede gustarle tomar café y todas las mañanas buscar no sólo tomarlo sino la oportunidad de tomar el que más le guste; esto es la adicción. Si esa persona toma diariamente cierta cantidad de café, el día en que no lo toma puede sentirse adormilada, de mal humor o incluso tener dolor de cabeza; este es un ejemplo de dependencia física.

De los usuarios de marihuana que entran a algún programa de tratamiento, 90% reincide por el deseo de usarla (conducta de búsqueda) y/o para evitar el síndrome de abstinencia [Cooper y Haney, 2008; Filbey *et al.*, 2009]. El deseo de usar la marihuana y la conducta de búsqueda caracterizan la adicción; es decir, la marihuana *sí* produce adicción. En un estudio realizado en 38 personas que cotidianamente usaban marihuana se observó, a través de resonancia magnética funcional, que después de un periodo de abstinencia de 72 horas, las áreas cerebrales relacionadas con el condicionamiento de placer y recompensa (área tegmental ventral, tálamo, ínsula, amígdala y región cingulada anterior) se activaban luego de tocar la marihuana (sólo tocarla, sin fumarla) [Filbey *et al.*, 2009]. Este experimento evidencia fehacientemente la adicción por marihuana.

El síndrome de abstinencia de la marihuana consiste en irritabilidad, alteraciones del sueño y conducta de búsqueda de la droga [Cooper y Haney, 2008]. La presencia del síndrome de abstinencia ante la suspensión de marihuana es la evidencia de que causa dependencia. En experimentos realizados en animales (perros, ratones, ratas), se ha observado que la suspensión de la administración endovenosa de DTHC produce síndrome de abstinencia caracterizado por temblor, diarrea, estornudos, piloerección, ptosis. Estos signos desaparecen cuando se vuelve a administrar el DTHC y reaparecen si se da un antagonista del receptor CB1. Estos experimentos demuestran que hay dependencia física y que está mediada por el receptor CB1 [Cooper y Haney, 2008].

Debido a la vida media larga del DTHC, el síndrome de abstinencia de la marihuana en el humano se presenta en forma tardía (manifestación máxima después de varios días de suspenderla), lo que hace que el usuario no lo asocie con la marihuana y no busque tratamiento [Cooper y Haney, 2008].

La marihuana también produce tolerancia, fenómeno en el que es necesario aumentar la dosis para mantener los mismos efectos. Al igual que en

la adicción y en la dependencia [Cooper y Haney, 2008], la tolerancia a la marihuana está mediada por los receptores CB1 [Martin *et al.*, 2004].

### 3.3. Efectos en el aparato respiratorio

La inhalación crónica de marihuana produce inflamación y bronquitis. No se ha observado asociación con enfisema, pero sí con cáncer pulmonar [Reece, 2009].

### 3.4. Efectos cardiovasculares

Estos efectos dependen de la dosis y la cronicidad del uso. En algunos reportes se habla de vasodilatación de corta duración. Sin embargo, la mayor parte de las publicaciones asocian a la marihuana con infarto en diferentes órganos. En un estudio realizado en Estados Unidos en 1 913 personas, se observó que el uso semanal de marihuana se asociaba con infarto de miocardio [Reece, 2009].

### 3.5. Hueso

El consumo crónico y excesivo de marihuana se ha asociado a pérdida ósea a través de su acción en el receptor CB1. Paradójicamente, la estimulación del receptor CB2 se asoció a crecimiento óseo al bloquear la acción de los osteoclastos y estimular la de los osteoblastos [Reece, 2009].

### 3.6. Sistema inmunitario

Los receptores CB2 se encuentran distribuidos ampliamente en células del sistema inmunitario. La localización de los receptores CB2, en orden descendente de concentración, es leucocitos, células B, células "Natural Killer" (NK), monocitos, neutrófilos, células T8 y células T4 [Correa *et al.*, 2005]. En general se dice que la marihuana deprime la respuesta inmunitaria a través de los receptores CB2 [Correa *et al.*, 2005]. Resulta interesante no sólo que haya células del sistema inmunitario que respondan a la marihuana sino que, además, algunas de ellas (como los macrófagos y las células dendríticas) producen anandamida y 2-araquidonilglicerol (endocannabinoides), de tal manera que la respuesta inmunitaria podría modularse, al menos en parte, a través de retroalimentación endógena de tipo endocanabinoide [Correa *et al.*, 2005].

## 4. USO MÉDICO DE LA MARIHUANA

Inicialmente en forma empírica y después experimentalmente se ha evidenciado que la marihuana y, por ende, el DTHC tienen efectos que pueden utilizarse en la medicina [Ben Amar, 2006]. Debido a esto, hasta 2006 la marihuana



había sido legalizada sólo para uso médico con fines terapéuticos en varios estados de Estados Unidos, incluyendo Alaska, Arizona, California, Colorado, Hawai, Maine, Montana, Nevada, Oregon, Vermont y Washington [Burns e Ineck, 2006]. Recientemente, esta legalización se extendió a Rhode Island, Nuevo México, Michigan y Nueva Jersey [Hoffmann y Weber, 2010].

#### 4.1 *Antiemético*

Uno de los usos médicos más conocidos de la marihuana es la inhibición de la náusea y el vómito en pacientes que reciben quimioterapia anticancerosa [Ben Amar, 2006; Guzman, 2003]. De hecho, la Agencia de Drogas y Alimentos (FDA) de Estados Unidos (organismo que rige en ese país la legalización de medicamentos y que sirve de base para el mismo fin en otros países) legalizó en 1986 el uso del DTHC como antiemético en pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica [Machado Rocha *et al.*, 2008]. Este efecto no se presenta en todos los pacientes; en algunos la marihuana puede, paradójicamente, aumentar la náusea y el vómito producidos por la quimioterapia. El efecto antiemético de la marihuana en ocasiones se acompaña de aumento de la ingesta de alimentos y sensación de bienestar [Guzman, 2003].

En los pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica, la náusea y el vómito pueden presentarse antes, durante o después de la quimioterapia y es uno de los eventos que causan más depresión y estrés. En Estados Unidos existen dos productos sintéticos a base de DTHC aprobados por la FDA y en algunos estados es legal el uso de marihuana en pacientes tratados con quimioterapia antineoplásica. En un meta-análisis realizado recientemente se analizaron las publicaciones que existían hasta 2006 en las que se evaluaron los efectos de los cannabinoides sintéticos (a base de DTHC) en pacientes que recibieron quimioterapia antineoplásica [Machado Rocha *et al.*, 2008]. Después de analizar más de mil estudios se seleccionaron únicamente 30 porque fueron los que reunieron los estándares de calidad establecidos en el meta-análisis. Los estudios reunieron los resultados de 2 119 pacientes. La conclusión del meta-análisis fue que los cannabinoides sintéticos eran superiores a los medicamentos antieméticos utilizados en pacientes con quimioterapia antineoplásica [Machado Rocha *et al.*, 2008].

#### 4.2 *Padecimientos crónicos neurodegenerativos*

Debido a la amplia distribución de los receptores CB1 en el sistema nervioso central y a que los cannabinoides activan vías de señalización cerebrales relacionadas con plasticidad neuronal y neuroprotección, así como sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, se ha postulado la posible aplicación terapéutica de la marihuana y de los cannabinoides sintéticos en

padecimientos neurodegenerativos [Bahr *et al.*, 2006; Benito *et al.*, 2007]. Existen algunas evidencias experimentales, aunque pocos estudios en humanos, que sugieren la posible aplicación de los cannabinoides en ese tipo de padecimientos.

#### 4.2.1. *Enfermedad de Parkinson*

La enfermedad de Parkinson es un padecimiento crónico degenerativo que se caracteriza por la muerte progresiva de neuronas que liberan dopamina en la sustancia negra cerebral. La enfermedad de Parkinson altera el movimiento y funciones cognitivas, lo que lleva a la incapacidad progresiva del paciente. En diferentes estudios experimentales realizados en modelos animales de Parkinson se ha observado que cannabinoides agonistas del receptor CB1 protegen de los cambios neuronales y de movimiento. Sin embargo, los estudios realizados en pacientes a los que se les ha administrado marihuana por vía oral no han arrojado resultados de mejoría [Ben Amar, 2006; Sarne y Mechoulam, 2005].

#### 4.2.2. *Enfermedad de Alzheimer*

La enfermedad de Alzheimer es un padecimiento crónico degenerativo caracterizado por el deterioro progresivo de la conducta y funciones cognitivas. Se manifiesta como la pérdida progresiva de la memoria y otras capacidades mentales. En forma progresiva, el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer se va atrofiando y va acumulando un péptido llamado beta-amiloide. En estudios realizados en animales se ha observado que la beta-amiloide tiene efectos neurotóxicos y que esto se inhibe con endocannabinoides. Adicionalmente se ha documentado tanto la disminución de receptores CB1 en las áreas cerebrales dañadas [Sarne y Mechoulam, 2005] como la presencia de inflamación crónica [Benito *et al.*, 2007], lo que sugiere que los cannabinoides, actuando en el receptor CB1 y como antiinflamatorios, podrían brindar protección en el paciente con síndrome de Alzheimer. Los efectos psicoactivos de los cannabinoides han limitado su uso no sólo en la enfermedad de Alzheimer sino en otros padecimientos [Benito *et al.*, 2007]. En un meta-análisis publicado recientemente se llegó a la conclusión de que no se ha comprobado fehacientemente que los cannabinoides mejoren la evolución o la sintomatología de los pacientes que sufren enfermedad de Alzheimer [Krishnan *et al.*, 2009].

#### 4.2.3. *Enfermedad de Huntington*

En cerebros de pacientes que sufrieron de enfermedad de Huntington (padecimiento neurodegenerativo crónico) se ha observado disminución ma-

siva de los receptores CB1 en la sustancia negra, por lo que se ha postulado la posibilidad de la aplicación clínica de cannabinoides. Sin embargo, los resultados en modelos experimentales de este padecimiento han sido contradictorios; en unos reportes se observa mejoría, mientras que en otros se observa agravamiento [Sarne y Mechoulam, 2005].

#### 4.2.4. Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es un padecimiento crónico degenerativo que se inicia en adultos jóvenes y se presenta como desmielinización progresiva de las terminales nerviosas, lo que da lugar a fatiga, debilidad muscular, incontinencia, dolor y espasticidad. Debido a la inflamación que se presenta se piensa que este padecimiento tiene origen inmunológico (enfermedad autoinmune) y, consecuentemente, el tratamiento se basa en medicamentos inmunosupresores, inmunomoduladores y antiinflamatorios, que tienen efectos colaterales y no han dado resultados satisfactorios. Dado que los cannabinoides modulan la liberación de algunos neurotransmisores y tienen efecto inmunosupresor, se pensó que podrían aplicarse en la esclerosis múltiple. De hecho, en modelos animales de la enfermedad se observó que los cannabinoides sintéticos controlan la espasticidad y el temblor, por lo que se postuló que quizás los cannabinoides sintéticos con poco efecto psicotrópico podrían utilizarse como una modalidad terapéutica en la esclerosis múltiple [Malfitano *et al.*, 2005]. En estudios clínicos realizados en pacientes con esclerosis múltiple se ha reportado disminución significativa de la espasticidad; sin embargo, esos estudios han sido criticados por el hecho de que se basaron en escalas subjetivas para medir el grado de espasticidad, por lo que se ha sugerido que se realicen estudios doble ciego en los que los cannabinoides se comparen con el tratamiento que actualmente se utiliza; de tal forma que se compruebe su efectividad y se pueda evaluar el riesgo de los efectos psicotrópicos comparado con la mejoría de la espasticidad [Ben Amar, 2006; Smith, 2010].

#### 4.3. Dolor

En un estudio reportado recientemente se refirió que el dolor crónico afectaba hasta 86 millones de personas en Estados Unidos y que podía controlarse sólo en la mitad debido las características del dolor o por los efectos colaterales de los analgésicos [Burns e Ineck, 2006]. El uso empírico de la marihuana para controlar el dolor, así como la presencia de receptores CB1 en las vías del dolor (sistemas nervioso central y periférico), condujo al estudio de la participación de los cannabinoides en la transmisión del impulso doloroso [Ben Amar, 2006]. En efecto, en diferentes estudios preclínicos se ha comprobado la analgesia producida por cannabinoides [Burns e Ineck, 2006].

Sin embargo, aunque existen estudios alentadores en humanos, todavía no se ha podido establecer la aplicación de la marihuana o de los cannabinoides sintéticos en la analgesia [Burns e Ineck, 2006; Pittler y Ernst, 2008].

#### 4.4. *Insomnio en fibromialgia*

La fibromialgia es un síndrome doloroso crónico caracterizado por su presentación difusa en todo el cuerpo y alodinia (dolor ante estímulos que normalmente no causan dolor, como cambios pequeños en la temperatura o presión leve). Es un síndrome que afecta principalmente a mujeres. Su fisiopatología no se conoce pero se ha postulado la participación de neurotransmisores que integran la sensación dolorosa, como la dopamina, la serotonina y el ácido glutámico. También se piensa que participa la disfunción del sistema nervioso autónomo. Además del dolor, los pacientes con fibromialgia presentan otros síntomas que afectan su bienestar, como alteraciones en el estado de ánimo, fatiga e insomnio. Debido a que la nabilona (un cannabinoide sintético) disminuye el insomnio en pacientes con dolor crónico, se realizó un estudio en 29 pacientes con fibromialgia en los que se comparó ese cannabinoide con antidepresores tricíclicos (fármacos utilizados para tratar el insomnio del paciente con fibromialgia). Se observó que la nabilona era superior a los antidepresores, aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa. Los autores sugieren que es necesario hacer más estudios para comprobar este uso de los cannabinoides [Ware *et al.*, 2010].

#### 4.5. *Cáncer*

Algunos investigadores sugieren que los cannabinoides podrían ser utilizados en el tratamiento del cáncer. Este postulado se basa en diferentes estudios *in vitro* e *in vivo* en los que se ha demostrado que los cannabinoides inhiben el crecimiento de células tumorales y de tumores a través de la inhibición del ciclo celular, la angiogénesis y la formación de metástasis [Guzman, 2003]. Es importante destacar que todas estas investigaciones han sido a nivel experimental en animales con cáncer o cultivo de células cancerosas, que los resultados son prometedores pero no se han comprobado en humanos y que la experimentación clínica se ve limitada por los efectos psicoactivos de los cannabinoides. Los tumores sensibles a la inhibición del crecimiento por cannabinoides son el carcinoma pulmonar, el glioma, el epiteloma tiroideo, algunos tipos de linfoma y leucemia, el carcinoma de piel, el carcinoma de útero, el carcinoma de mama, el carcinoma de próstata, el astrocitoma y el neuroblastoma [Cudaback y Stella, 2007; Guzman, 2003; Velasco *et al.*, 2007].

#### 4.6. Inflamación

Desde hace mucho tiempo se ha empleado la marihuana en forma empírica como antiinflamatorio. En diferentes modelos de enfermedad relacionados con inflamación se ha observado efecto benéfico de los cannabinoides. Entre estos modelos se encuentran los de enfermedad de Alzheimer, los de esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn y artritis [Benito *et al.*, 2007; Klein, 2005]. No se conoce el o los mecanismos por los que los cannabinoides disminuyen la inflamación, aunque se han propuesto diferentes vías: la supresión del sistema inmune, disminución de la cascada inflamatoria a nivel de la inhibición de la activación del factor nuclear  $\kappa$ -B, inhibición de la ciclooxigenasa-2 (enzima que media la inducción de prostaglandinas inflamatorias), entre otros [Burstein y Zurier, 2009; Klein, 2005]. Los estudios clínicos en pacientes con procesos inflamatorios han sido limitados por los efectos psicoactivos de los cannabinoides.

#### 4.7. Osteoporosis

Debido a los efectos en hueso (ver arriba), se ha pensado que los cannabinoides pueden utilizarse para detener el progreso de la osteoporosis. De hecho, en modelos animales de osteoporosis producida por ooforectomía (extirpación de los ovarios), así como en animales en los que se ha bloqueado la expresión del gen que codifica el receptor CB2 (ratones sin gen CB2), se ha observado que la pérdida de hueso se evita con cannabinoides [Bab *et al.*, 2009]. La investigación en humanos, aunque no ha incluido el efecto de cannabinoides en osteoporosis (debido a los efectos psicoactivos), se ha dirigido al estudio de los genes que codifican los receptores cannabinoides. Estudios realizados en diferentes poblaciones han detectado variantes polimórficas del gen que codifica CB2 y que se relacionan con el riesgo de padecer osteoporosis [Bab *et al.*, 2009]. Esto quiere decir que variaciones de ese gen podrían predisponer a la osteoporosis. Este descubrimiento resulta interesante porque abre las puertas tanto a la detección de susceptibilidad como al diseño de estrategias de prevención y tratamiento que incluyan algún cannabinoide.

#### 4.8. Glaucoma

El glaucoma es un padecimiento en el que aumenta progresivamente la presión intraocular, lo que lleva a la ceguera. Debido a sus efectos vasculares (vasodilatación), los cannabinoides reducen la presión intraocular, por lo que se ha estudiado su uso potencial en glaucoma. En un estudio se reportaron los resultados de dos estudios clínicos [Ben Amar, 2006]. En

uno de ellos se evaluó el efecto de fumar un cigarro de marihuana en 18 pacientes con glaucoma, se observó que disminuía la presión intraocular pero hubo efectos colaterales, como alteraciones sensoriales, taquicardia, palpitaciones e hipotensión. En el otro, tratando de evitar los efectos sistémicos, se administró DTHC en solución al 1% en el ojo, la presión intraocular también disminuyó pero el efecto fue moderado y de duración corta. El estudio concluye que sería difícil la aplicación de los cannabinoides como tratamiento sistémico del glaucoma debido a sus efectos colaterales y que la aplicación tópica tiene duración muy corta, por lo que no se justifica el uso médico de los cannabinoides en el glaucoma [Ben Amar, 2006].

## 5. LEGALIZACIÓN DE LA MARIHUANA

La legalización de la marihuana, como la de otras drogas, es motivo de mucha controversia. A favor de la legalización resulta la suposición de que los problemas ocasionados por el narcotráfico, así como el de conductas de riesgo asociadas a su uso, se resolverían [Marshall, 1988]. En el caso particular de la marihuana también se ponen en la balanza sus posibles efectos terapéuticos. Sin embargo, es importante tomar en cuenta los efectos dañinos de la marihuana para tener mejores argumentos, sobre todo los efectos a largo plazo cuando se utiliza en etapas tempranas de la vida.

### 5.1 *El caso de Holanda*

La legalización de la marihuana en Holanda se ha utilizado como argumento en muchos debates acerca de la legalización de las drogas. La legalización de la marihuana en Holanda ha ido cambiando por presiones internacionales. Inicialmente, era legal la posesión individual de 30 g; debido a presiones internacionales bajó el límite a 5 g. En los establecimientos en los que se vende libremente marihuana deben cumplirse los siguientes lineamientos: 1) no se debe hacer propaganda, 2) no se pueden vender drogas duras, 3) no se puede vender a menores, 4) no se puede vender más del límite individual permitido y 5) no debe haber escándalos o alteración en el orden social público. Para 1997 había una cafetería que vendía marihuana en Holanda por cada 10,000 habitantes y se contaba con diferentes tipos. La mayoría de los consumidores eran jóvenes, nativos de Holanda o extranjeros. En diferentes análisis se ha llegado a la conclusión de que la despenalización del uso de marihuana en Holanda *no* aumentó su uso en la población holandesa, lo que lo aumentó fue el incremento de lugares en donde se podía comprar. Sólo la disminución del límite legal de posesión (de 30 a 5 g) fue lo que disminuyó su uso en la población holandesa. Por otro lado, es evidente

que los riesgos que conlleva el uso ilegal de marihuana (violencia por narcotráfico y prácticas de conducta de riesgo para la salud) disminuyeron en Holanda tras la legalización [MacCoun y Reuter, 1997].

### 5.2. Riesgo de la facilitación del uso de marihuana en etapas tempranas de la vida

Algunas personas opinan que el uso del tabaco y el alcohol (drogas legalmente permitidas) producen más daño a la salud que la marihuana [Joffe y Yancy, 2004]. Cada vez hay más publicaciones que analizan los efectos a largo plazo del uso crónico de la marihuana, sobre todo cuando éste se inicia en etapas tempranas de la vida.

Como se mencionó arriba, la marihuana produce adicción y dependencia física. El síndrome de abstinencia por la falta de marihuana comparte con otras drogas (opiáceos, tabaco, alcohol) la ansiedad y el estrés, que son algunos de los síntomas que orillan a volver a consumirla. Sin embargo, más grave que la adicción y la dependencia son los efectos en funciones cognitivas que interfieren con el aprendizaje y que son más intensos cuanto más joven es el usuario [Joffe y Yancy, 2004; Lynskey *et al.*, 2006; Schweinsburg *et al.*, 2008]. Entre estos efectos se encuentra la pérdida de la memoria, concentración, motivación y capacidad para resolver problemas [Joffe y Yancy, 2004; Schweinsburg *et al.*, 2008]. Se ha demostrado que los adultos que iniciaron el uso de marihuana en la adolescencia y que fueron consumidores crónicos de grandes cantidades sufren de daño cognitivo aún en la edad adulta [Schweinsburg *et al.*, 2008]. Es probable que la alta susceptibilidad del adolescente a los efectos crónicos de la marihuana en funciones cognitivas se deba a que su cerebro está todavía en desarrollo y por eso es más sensible [Lynskey *et al.*, 2006]. El uso de marihuana en adolescentes se ha asociado a pérdida de la coordinación y no sólo a accidentes automovilísticos, sino también a la severidad de estos accidentes y sus consecuencias, incluyendo la muerte [Joffe y Yancy, 2004]. Quienes se oponen a la legalización argumentan que, aunque las leyes van dirigidas a los adultos, repercuten en los adolescentes. Por ejemplo, las edades límites para uso de alcohol (21 años en Estados Unidos) y tabaco (18 años) no impiden que sean las drogas más usadas por los adolescentes; lo que hace suponer que la legalización de la marihuana aumentaría su uso en esta edad [Joffe y Yancy, 2004]. Además, el uso de la marihuana en adolescentes facilita el uso de otras drogas duras. En un estudio realizado en 219 parejas de gemelos idénticos en Holanda se observó que cuando uno de los dos había iniciado el uso de marihuana en la adolescencia, éste era el que en etapas posteriores de su vida, aun cuando no usara la marihuana en forma regular, utilizaba otro tipo de drogas. El estudio fue muy riguroso y fehacientemente descarta los factores genéticos y familiares en el uso de drogas [Lynskey *et al.*, 2006].

## BIBLIOGRAFÍA

**Avena, Nicole M., P. Rada y B. G. Hoebel**

2008a "Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake", *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 32, pp. 20-39.

2008b "Underweight rats have enhanced dopamine release and blunted acetylcholine response in the nucleus accumbens while bingeing on sucrose", *Neuroscience*, vol. 156, pp. 865-871.

**Bab, Itai, A. Zimmer, y E. Melamed**

2009 "Cannabinoids and the skeleton: from marijuana to reversal of bone loss", *Ann Med*, vol. 41, pp. 560-567.

**Bahr, Ben A. et al.**

2006 "Targeting the endocannabinoid system in treating brain disorders", *Expert Opin Investig Drugs*, vol. 15, pp. 351-365.

**Ben Amar, M.**

2006 "Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential". *J Ethnopharmacol*, vol. 105, pp. 1-25.

**Benito, Cristina et al.**

2007 "The endocannabinoid system and Alzheimer's disease". *Mol Neurobiol*, vol. 36, pp. 75-81.

**Budney, Alan J. et al.**

2007 "Marijuana dependence and its treatment", *Addict Sci Clin Pract*, vol. 4, pp. 4-16.

**Burns, Tammy L. y J. R. Ineck**

2006 "Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain", *Ann Pharmacother*, vol. 40, pp. 251-260.

**Burstein, Sumner H., y R. B. Zurier**

2009 "Cannabinoids, endocannabinoids, and related analogs in inflammation". *AAPS J*, vol. 11, pp. 109-19.

**Cabral, Guy A., y A. Staab**

2005 "Effects on the immune system", *Handb Exp Pharmacol*, vol. 168, pp. 385-423.

**Christensen, Robin et al.**

2007 "Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials", *Lancet*, vol. 370, pp. 1706-1713.

**Cooper, Ziva D., y M. Haney**

2008 "Cannabis reinforcement and dependence: role of the cannabinoid CB1 receptor", *Addict Biol*, vol. 13, pp. 188-195.

**Correa, Fernando et al.**

2005 "The role of cannabinoid system on immune modulation: therapeutic implications on CNS inflammation", *Mini Rev Med Chem*, vol. 5, pp. 671-5.

**Cota, Daniela et al.**

2006 "Cannabinoids, opioids and eating behavior: the molecular face of hedonism?" *Brain Res Rev*, vol. 51, pp. 85-107.

**Cudaback, Eiron, y N. Stella**

2007 "Targeting astrocytomas and invading immune cells with cannabinoids: a promising therapeutic avenue", *Mol Neurobiol*, vol. 36, pp. 36-44.



**Devane, William A. et al.**

1992 "Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor", *Science*, vol. 258, pp. 1946-1949.

**Downer, Eric J., y V. A. Campbell**

2010 "Phytocannabinoids, CNS cells and development: a dead issue?" *Drug Alcohol Rev*, vol. 29, pp.91-98.

**Filbey, Francesca M. et al.**

2009 "Marijuana craving in the brain", *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 106, pp. 13016-13021.

**Fride, Ester, T. Bregman y T. C. Kirkham**

2005 "Endocannabinoids and food intake: newborn suckling and appetite regulation in adulthood", *Exp Biol Med (Maywood)*, vol. 230, pp. 225-234.

**Garfield, Alastair S., y L. K. Heisler**

2009 "Pharmacological targeting of the serotonergic system for the treatment of obesity", *J Physiol*, vol. 587, pp. 49-60.

**Gieringer, Dale H.**

2006 "Origins of Cannabis Prohibition in California", *Contemporary Drug Problems*, Nueva York, EUA, Contemporary Drug Publications, vol. 26., pp. 1-36.

**Grotenhermen, Franjo**

2005 "Cannabinoids", *Curr Drug Targets CNS Neurol Disor*, vol. 4, pp. 507-530.

**Guzman, Manuel**

2003 "Cannabinoids: potential anticancer agents", *Nat Rev Cancer*, vol. 3, pp. 745-755.

**Hall, Wayne, y L. Degenhardt**

2009 "Adverse health effects of non-medical cannabis use", *Lancet*, vol. 374, pp. 1383-1391.

**Hoffmann, Diane E., y E. Weber**

2010 "Medical marijuana and the law", *N Engl J Med*, vol. 362, pp. 1453-1457.

**Joffe, Alain, y W. S. Yancy**

2004 "Legalization of marijuana: potential impact on youth". *Pediatrics*, vol. 113, pp. e632-8.

**Jourdan, Tony, et al.**

2010 "CB1 antagonism exerts specific molecular effects on visceral and subcutaneous fat and reverses liver steatosis in diet-induced obese mice", *Diabetes*, vol. 59, pp. 926-34.

**Klein, Thomas W.**

2005 "Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics", *Nat Rev Immunol*, vol. 5, pp. 400-11.

**Krishnan, Sarada, R. Cairns, y R. Howard**

2009 "Cannabinoids for the treatment of dementia", *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2, pp. D007204.

**Lupica, Carl R., A. C. Riegel, y A. F. Hoffman**

2004 "Marijuana and cannabinoid regulation of brain reward circuits", *Br J Pharmacol*, vol. 143, (2):227-34.

**Lynskey, Michael T., J. M. Vink, y D. I. Boomsma**

2006 "Early onset cannabis use and progression to other drug use in a sample of Dutch twins", *Behav Genet*, vol. 36, pp. 195-200.

- MacCoun, Robert, y P. Reuter**  
1997 "Interpreting Dutch cannabis policy: reasoning by analogy in the legalization debate", *Science*, vol. 278, pp. 47-52.
- Machado Rocha, Francisco C. et al.**  
2008 "Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis", *Eur J Cancer Care (Engl)*, vol. 17, pp. 431-443.
- Malfitano, Anna M., G. Matarese, y M. Bifulco**  
2005 "From cannabis to endocannabinoids in multiple sclerosis: a paradigm of central nervous system autoimmune diseases", *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, vol. 4, pp. 667-675.
- Marshall, Eliot**  
1988 "Drug wars: legalization gets a hearing", *Science*, vol. 241, pp. 1157-1159.
- Martin, Billy R., L. J. Sim-Selley, y D. E. Selley**  
2004 "Signaling pathways involved in the development of cannabinoid tolerance", *Trends Pharmacol Sci*, vol. 25, pp. 325-330.
- Pertwee, Roger G.**  
2005 "Pharmacological actions of cannabinoids", *Handb Exp Pharmacol*, vol. 168, pp. 1-51.
- Pittler, Max H., y E. Ernst**  
2008 "Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: systematic review", *Clin J Pain*, vol. 24, pp. 731-733.
- Reece, Albert S.**  
2009 "Chronic toxicology of cannabis", *Clin Toxicol (Phila)*, vol. 47, pp. 517-524.
- Rothman, Richard B., B. E. Blough, y M. H. Baumann**  
2008 "Dual dopamine/serotonin releasers: potential treatment agents for stimulant addiction", *Exp Clin Psychopharmacol*, vol. 16, pp. 458-474.
- Sarne, Yosef, y R. Mechoulam**  
2005 "Cannabinoids: between neuroprotection and neurotoxicity", *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, vol. 4, pp. 677-684.
- Schweinsburg, Alecia D., S. A. Brown, y S. F. Tapert**  
2008 "The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents", *Curr Drug Abuse Rev*, vol. 1, pp.:99-111.
- Smith, Adam M. et al.**  
2010 "Effects of marijuana on visuospatial working memory: an fMRI study in young adults", *Psychopharmacology (Berl)* vol. 210, pp. 429-438.
- Smith, Paul F.**  
2010 "New approaches in the management of spasticity in multiple sclerosis patients: role of cannabinoids", *Ther Clin Risk Manag*, vol. 6, pp. 59-63.
- Velasco, Guillermo et al.**  
2007 "Cannabinoids and gliomas", *Mol Neurobiol*, vol. 36, pp. 60-67.
- Ware, Mark A. et al.**  
2010 "The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial", *Anesth Analg*, vol. 110, pp. 604-610.