

Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana

Isabel Eugenia Escobar Toledo¹, Marie Claire Berrouet Mejía¹
Diego Mauricio González Ramírez²

Resumen

Introducción: Desde la antigüedad, la planta *Cannabis sativa* (cáñamo o marihuana), de la familia Cannabaceae, se ha usado con múltiples fines: industriales, medicinales o religiosos; sin embargo, en los últimos años, el fenómeno de la farmacodependencia ha mostrado una expansión social, y a pesar de las medidas ejercidas para controlarlo, su consumo masivo se ha tendido a incrementar cada vez más en las poblaciones más jóvenes de colombianos. *Objetivos:* Presentar un enfoque adecuado del paciente que presenta adicción a la marihuana y mostrar diferentes aspectos relacionados con esta sustancia, al tiempo que pone el relieve en el sistema endocanabinoide, para explicar su mecanismo de acción. *Método:* El artículo presenta las generalidades de la marihuana, su cinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción), su toxicodinamia y los efectos de su uso crónico. *Conclusiones:* Pese a que el consumo de la marihuana se ha aceptado en muchos países, porque produce menos efectos nocivos que otras drogas, sólo entendiendo los mecanismos moleculares de la adicción, en un futuro se podrán diseñar estrategias farmacológicas que disminuyan o eliminen los síntomas de abstinencia que, finalmente, llevan a la perpetuación de la dependencia.

Palabras clave: *Cannabis sativa*, abuso de marihuana, receptores canabinoides, Colombia.

Title: Molecular Mechanism of Addiction to Marihuana

Abstract

Dating from antiquity, the *Cannabis sativa* plant (marihuana) of the Cannabaceae family has been put to multiple uses: industrial, medicinal and religious. Lately, however, the phenomenon of addiction has expanded socially and in spite of measures taken to control it, massive consumption of marihuana has grown among Colombian youth. *Objectives:* To establish an approach that is appropriate for patients addicted to marihuana and to show different aspects related to this substance, as well as to lay significance on the mechanism

.....
¹ Médica residente de la Especialización en Toxicología Clínica, Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Médico residente de la Especialización en Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

of action of the endocannabinoid system. *Method:* The article describes the generalities of marihuana, its kinetics (absorption, distribution, metabolism and excretion), toxicology and the effects of chronic use. *Conclusions:* In spite of the fact that marihuana consumption is accepted in several countries, as its effects are considered less deleterious than those of other substances, only by understanding the molecular mechanisms of addiction will it be possible in the future to design pharmacological strategies that will diminish or eliminate marihuana-related withdrawal symptoms.

Key words: Cannabis sativa, marihuana abuse, cannabinoid receptors, Colombia.

Introducción

Desde el principio de los tiempos, el hombre ha encontrado en la naturaleza, accidental o deliberadamente, sustancias que producen cambios químicos en su organismo y así modificar sus percepciones, emociones y comportamiento. De este modo, desde la antigüedad, la marihuana se ha usado con fines industriales, medicinales o recreativos, por ejemplo, hace unos cinco mil años, en China fue utilizada para la obtención de fibra y de aceite; entre tanto, en la India formaba parte de algunos rituales religiosos y fue utilizada por sus propiedades curativas, práctica que aún se conserva. Sin embargo, la investigación sobre sus principios activos es relativamente nueva.

En los últimos años, el fenómeno de la farmacodependencia ha mostrado una expansión social, y a pesar de las medidas ejercidas para controlarlo, su consumo masivo ha desbordado los límites de los diferentes grupos. En 1915, en Estados Unidos, la marihuana fue declarada droga ilícita; no obstante, se considera la más usada en este

país. Estudios recientes en Estados Unidos reportan que 95 millones de personas mayores de los 12 años de edad han probado marihuana al menos una vez en su vida (1,2).

En Colombia, según información del programa Rumbos, del año 2001, más del 12% de la población mayor de 12 años ha consumido esta sustancia. Las ciudades con mayor índice de consumo en nuestro país son Medellín, Bogotá, Cali y Bucaramanga. De lo anterior podemos concluir que no sólo es un problema de salud pública prevalente en otras latitudes, sino también en nuestro medio, que se tiende a incrementar cada vez más, especialmente en las poblaciones más jóvenes de colombianos. Por esto es de vital importancia para los médicos y el personal de la salud tener un enfoque adecuado del paciente que presenta adicción a la marihuana.

En la actualidad son pocos los estudios que plantean cómo la marihuana produce las alteraciones sensorceptivas, cognitivas y el fenómeno de dependencia. Esta revisión pretende mostrar diferentes aspectos relacionados con esta sus-

tancia, al tiempo que pone el relieve en el sistema endocanabinoide para explicar su mecanismo de acción.

Generalidades

La marihuana es una planta dioica originaria de Asia central que crece en zonas tropicales y de clima templado. Pertenece a la familia Cannabaceae, género *Cannabis*, y las principales especies con actividad psicoactiva y narcótica son *C. sativa* y *C. indica* (3). Los primeros reportes de esta sustancia datan del año 8000 a. C.; pero desde el año 4000 a. C. se empezaron a describir algunos usos medicinales como analgésico, antiepiléptico, hipnótico, ansiolítico y antiinflamatorio (4).

Su expansión durante la Edad Media por todo el mundo árabe hizo que se conociera más ampliamente. El consumo de la marihuana en la India y el Oriente ha sido asociado a sus propiedades analgésicas, para aumentar el placer de la comida y la música, o como ayuda para la meditación religiosa (5).

En la actualidad se conocen más de 350 nombres para designar la planta y las preparaciones. Estas últimas pueden ser de tres tipos: para fumar, beber o comer. Los productos para ser fumados (forma más habitual de consumo en nuestro medio) consisten en cigarrillos preparados a base de hojas, botones florales y tallos, cuyo contenido de psicoactivos es variable. Entre nosotros se llama marihuana o yerba;

kif, en el norte de Africa, y *ganja*, en la India (6).

Las maceraciones acuosas de las hojas tienen poca cantidad de psicoactivos, dada la escasa solubilidad del vegetal (7), por lo cual en ocasiones se mezclan con jarabes o alcoholes, como el *bhanga* en la India, que es añadido a los alimentos. El hachís es la resina pura extraída de las flores, en forma de pasta, para ser añadida a la miel, azúcar o confites. Esta resina es escasa en las plantas machos, así como en las hojas inferiores de las plantas femeninas (7).

Dentro de los 66 compuestos que se han aislado de la planta, conocidos como fitocannabinoides, la principal sustancia activa es el Δ^9 -tetrahydrocannabinol. Hasta ahora se han descrito nueve tipos de Δ^9 -tetrahydrocannabinol, dos tipos de Δ^8 -tetrahydrocannabinol, siete tipos de canabidiol, seis tipos de canabigerol, cinco tipos de canabicromeno, tres tipos de canabicitrol y otros 25 tipos de cannabinoides (8).

Cinética

Los tetrahydrocannabinoides (THC), y la mayoría de sus metabolitos, son lipofílicos e insolubles en agua; son termolábiles y fotolábiles; el almacenamiento de la planta lleva a una disminución progresiva en el contenido de THC secundario a la oxidación a cannabinol.

Las principales rutas de administración de los productos deri-

vados de la marihuana son inhalación de cigarrillos e ingestión de alimentos o líquidos que contengan la planta. Se han estudiado otras rutas de administración y formas de liberación con propósitos terapéuticos, como son las vías rectal, dérmica y sublingual.

Absorción

Por vía inhalatoria, el THC se detecta en el plasma en los primeros segundos después de la primera inhalación de un cigarrillo (contenido aproximado 16 mg de THC) y alcanza concentraciones pico luego de tres a diez minutos. La biodisponibilidad sistémica varía entre un 10% y un 35% (9), aun cuando es mayor en los consumidores habituales. Las variaciones en esta se relacionan también con la profundidad, la duración de la inhalación y la retención del humo (10).

La absorción por vía oral es lenta y errática, al punto que se han encontrado concentraciones en el plasma 60 a 120 minutos después de la ingestión (11). Algunos estudios reportan concentraciones hasta 4 y 6 horas después de la ingesta (12,13). Luego de esta, el ácido del estómago y el intestino degradan el THC (14). La biodisponibilidad por vía oral aumenta a 90% si se administra concomitantemente con sustancias oleosas o con alto contenido de grasa (15,16). Por esta vía se presenta un extenso efecto de primer paso (12,17).

Distribución

Se ha encontrado que el THC sigue un modelo de distribución multicompartmental (18), que, junto con sus metabolitos, no requiere un tipo específico de transporte. El 90% de THC en la sangre se distribuye al plasma, y el 10%, a los glóbulos rojos. Entre el 95% y el 99% del THC en el plasma se une a las proteínas, principalmente lipoproteínas, y en menor proporción a la albúmina (19).

El volumen de distribución es alto, de aproximadamente 2,5 a 3 l/kg. Por ser lipofílica, esta sustancia se distribuye ampliamente a los tejidos altamente vascularizados, como hígado, corazón, grasa, pulmón, yeyuno, riñón, bazo, glándula mamaria, placenta, corteza adrenal, músculos, tiroides e hipófisis. Se ha encontrado que el THC cruza rápidamente la placenta humana y las concentraciones en sangre fetal son similares a las concentraciones plasmáticas en la madre (20).

Metabolismo

El metabolismo del THC es fundamentalmente hepático, por procesos de hidroxilación, glucuronidación y oxidación por las enzimas del sistema citocromo P450. La principal subfamilia involucrada es la CYP2C (21,22). Se han identificado aproximadamente 100 metabolitos del THC, la mayoría de estos compuestos monohidroxilados (23).

El principal metabolito activo es el 11-OH-THC (24). Por otro lado, se ha encontrado que varios de los metabolitos del THC pueden inducir isoenzimas del sistema citocromo P450, como CYP3A, CYP2B y CYP2C (8,9).

Excreción

La excreción es principalmente urinaria, pero es variable entre dos y siete días, según la dosis consumida, y teniendo en cuenta si el consumidor es habitual o esporádico. La razón principal de la acumulación del THC en el organismo y su baja excreción es la redistribución constante desde el tejido adiposo y otros tejidos a la sangre (25). Wall y cols. realizaron un estudio en el cual, luego de una inhalación, reportaron las características cinéticas del THC y sus metabolitos; de este modo encontraron una vida media de eliminación de entre 25 y 36 horas para THC y de entre 12 y 36 horas para 11-OH-THC (15).

Toxicodinamia

Sistema endocanabinoide

El primer paso importante para dilucidar la forma a través de la cual los cannabinoides ejercen sus efectos en el cerebro se produjo en 1964, cuando se determinó la estructura del THC, principal responsable de las propiedades psicoactivas de los cannabinoides. Una vez conocida la

estructura del THC, era necesario identificar en qué zonas del cerebro actuaba para producir sus efectos y cuáles eran los mecanismos que los producían.

En el caso de los cannabinoides, esta segunda etapa comenzó con la caracterización farmacológica de un receptor cuya distribución cerebral podía explicar las propiedades farmacológicas atribuidas a los cannabinoides y que se denominó CB1. Luego se caracterizó un segundo subtipo del receptor para cannabinoides, denominado CB2, que parece estar relacionado principalmente con el sistema inmune (26).

El conocimiento del sistema endocanabinoide va más allá de la simple caracterización de los receptores o mecanismo de acción. La investigación moderna está encaminada a encontrar el porqué de los cambios físicos y psíquicos producidos por el consumo de la marihuana, así como a la caracterización de los mecanismos de dependencia. Actualmente conocemos el sistema endocanabinoide como un sistema conformado por ligandos endógenos, receptores y sus respectivos mecanismos de señalización.

Receptores de cannabinoides y vías de señalización

Hasta la fecha se han identificado dos receptores de cannabinoides: CB1 y CB2, clonados en 1990 y 1993, respectivamente (26). Ambos pertenecen a la familia de

los receptores acoplados a las proteínas G (27,28). El receptor CB1, también llamado receptor central, se distribuye principalmente en la región frontal de la corteza cerebral, los ganglios basales, el cerebelo, el sistema límbico, el hipotálamo, los nervios periféricos, el corazón, el tejido vascular y los testículos (29,30). El receptor CB2 se conoce como receptor periférico, y se ha encontrado en el bazo y en células del sistema inmune, principalmente macrófagos.

Ambos receptores están acoplados a proteínas Gi o Go, por lo tanto, inhiben la enzima adenilato ciclasa y disminuyen la producción de AMPc, que inhibe la actividad de la cinasa dependiente de AMPc (PKA) (27,28). En algunos casos se ha visto que los agonistas endógenos del receptor de cannabinoides estimulan la formación de AMPc, posiblemente activando proteínas Gs.

Se ha descrito que los receptores CB1 y CB2 inhiben la actividad de las adenilato ciclasas I, V, VI y VIII y estimulan las II, IV y VII (31,32). Dado que una de las funciones del AMPc es activar algunas cinasas, la disminución de sus concentraciones interfiere con la fosforilación de los sustratos de estas enzimas. Este es el caso de algunos canales de potasio, en los que la pérdida de actividad de la PKA conduce a una baja de su fosforilación y aumenta la conductancia. Esto, a la vez, merma la despolarización de la membrana y reduce la liberación

del neurotransmisor presente en la terminal presináptica (33).

La PKA también participa en la modificación de la expresión genética. En el caso de los cannabinoides, algunos datos obtenidos en cerebros de rata indican su acción sobre algunos factores de transcripción que regulan la expresión del ARNm para determinadas proteínas (c-Fos, Zip-268, c-Jun) (34). Otros datos más recientes muestran que en células de bazo y en timocitos de rata la disminución de las concentraciones de AMPc, producidos por el efecto de los cannabinoides, inhibe la unión al ADN de tres tipos de familias de factores de transcripción nucleares, CREB/ATF, AP-1 (FOS-JUN) y NF-kB/rel, los cuales están implicados en la regulación de varios genes (35).

La localización presináptica del receptor CB1 sugiere que los cannabinoides tienen un papel importante como moduladores de la liberación de neurotransmisores. Se ha postulado que el mecanismo involucrado es la acción sobre los canales de calcio tipo N (36) y de tipo P/Q (37), a través del receptor CB1. El resultado es la inhibición de la entrada de calcio a la neurona, lo que disminuye la liberación de neurotransmisores como noradrenalina, L-glutamato, GABA, dopamina, serotonina y acetilcolina en la terminal presináptica (38).

En cuanto al receptor CB1, es importante referirse al fenómeno de desensibilización de receptores, que

puede relacionarse con el desarrollo de tolerancia, fenómeno que ha sido puesto en duda a través de los años. En 1997, Romero y cols. (39) postularon, a partir de sus estudios en modelos animales, que diversas circunstancias fisiológicas pueden alterar la densidad de estos receptores en el cerebro adulto.

Así, la exposición crónica a cannabinoides produce un fenómeno de desensibilización caracterizado por una disminución del número de receptores CB1. Esto, a su vez, parece relacionarse con la aparición de tolerancia para algunos de los efectos producidos por estos compuestos. En sus estudios, los autores resaltan que el fenómeno de desensibilización no es igual en todo el cerebro, pues existen regiones particularmente sensibles al tratamiento crónico con cannabinoides (como el hipocampo) y regiones más resistentes (como el hipotálamo y algunas estructuras de los ganglios basales). De igual manera, es importante señalar que circunstancias como la edad, variaciones hormonales y uso de glucocorticoides pueden afectar también la densidad de estos receptores (39).

La actividad moduladora en la liberación de neurotransmisores se ha explicado por un fenómeno conocido como supresión de la inhibición inducida por despolarización (DSI), por medio del cual la despolarización de una neurona principal suprime de manera transitoria sus conexiones sinápticas inhibitorias en el cerebelo y el hi-

pocampo (40,41). Este mecanismo funciona por medio de mensajeros retrógrados. A estos hallazgos se les sumaron los encontrados en el 2001, en los cuales se descubrió que los endocannabinoides son las sustancias encargadas de actuar como mensajeros (42,43).

De igual forma, en las sinapsis excitatorias se suprime la excitación inducida por despolarización (DSE), mediada en el cerebelo por endocannabinoides (44). Las despolarizaciones postsinápticas causan un gran influjo de calcio a través de canales de calcio operados por voltaje, e inducen la biosíntesis de endocannabinoides (45), los cuales difunden y activan el receptor CB1 presináptico, lo que causa una supresión de la liberación de transmisores de forma reversible, a través de modificaciones en los canales de calcio y potasio, que alteran el potencial de membrana (46,47).

Además de los efectos ya mencionados, los cannabinoides también pueden activar la fosfolipasa A2, al aumentar la liberación de ácido araquidónico —un ácido graso que puede utilizarse para la formación de diversos eicosanoides—. Esto puede generar cambios en la función cerebral y alteraciones sensorio-perceptivas, desorientación y la sensación subjetiva de “traba” que refieren los consumidores de marihuana (48).

La activación de la fosfolipasa A2 se relaciona con el aumento de la actividad de la vía de las proteínas

cinastas activadas por mitógenos (MAPK, por su sigla en inglés), que producen la fosforilación de algunos sustratos biológicos. Los cannabinoides activan las MAPK por un mecanismo que requiere la intervención del receptor CB1, independiente de la adenilato ciclasa (49).

Actualmente se ha propuesto una nueva hipótesis para explicar la conexión entre el receptor CB1 y las MAPK. Se ha indicado que la acción de los cannabinoides sobre su receptor podría implicar la hidrólisis de esfingomielinas. La ceramida, por su parte, producida en esta reacción, podría activar la vía de las MAPK mediante la estimulación de las Raf-1 (50).

Es claro que hasta la fecha los receptores CB1 y CB2 están muy bien caracterizados, pero no se excluye la existencia de otros subtipos de receptores cannabinoides que pudieran explicar algunos de los efectos producidos por estos compuestos y para los que todavía no se ha encontrado una explicación molecular. Sin embargo, a través de diferentes modelos animales, se ha logrado caracterizar un subtipo de receptor que se ha denominado no CB1 no CB2, y en un futuro podría explicar muchos de los efectos de los cannabinoides (51).

Ligandos endógenos

La existencia de un sistema canabinoide endógeno se demostró de forma concluyente con el descu-

brimiento de constituyentes cerebrales con la capacidad de activar, de forma funcional, los receptores de cannabinoides.

En 1992 se identificó el primer ligando endógeno del receptor CB1 en estudios realizados en cerebros porcinos (52). A esta sustancia, compuesta por una amida de ácido araquidónico y etanolamina, se le dio el nombre de anandamida, de la palabra ananda, que en sánscrito significa felicidad. La anandamida se ha identificado en cerebro y en los tejidos periféricos humanos y de ratas. En ambas especies se han detectado regiones ricas en receptores CB1 en el hipocampo, el estriado y el cerebelo, así como en el tálamo, donde la expresión de este receptor es mucho menor (53).

Después del descubrimiento de la anandamida, se caracterizaron otros cannabinoides endógenos. Uno de los más importantes, el 2-araquidonilglicerol (2-AG), está formado por ácido araquidónico unido por un enlace ester a glicerol. El 2-AG fue aislado inicialmente en el intestino de perros, el bazo, el páncreas (54) y el cerebro, donde está presente en concentraciones más altas que las de la anandamida (55). Su distribución en el cerebro adulto presenta las máximas concentraciones en el tronco cerebral, el estriado y el hipocampo, y las más bajas en la corteza, el diencefalo y el cerebelo (56).

A diferencia de otros neurotransmisores, la anandamida y el 2-AG

no se almacenan en vesículas para su liberación en las sinapsis, sino que la formación y liberación de estos endocannabinoides proviene de fosfolípidos de membrana precursores y formación de hendiduras dependientes del estímulo. Se cree que la anandamida se sintetiza a partir del precursor N-araquidonil-fosfatidil-etanolamina (NAPE); mientras la enzima N-acil-transferasa cataliza la transferencia de araquidonato de un fosfolípido a la amina primaria de fosfatidiletanolamina, por un mecanismo dependiente de calcio, para formar NAPE.

La formación y liberación de anandamida se presenta por la hidrólisis de NAPE por una fosfodiesterasa específica, con propiedades y actividad similar a la fosfolipasa D (57). Existen otras N-acil-etanolaminas que se liberan en el cerebro junto con la anandamida cuando se estimulan las neuronas; estas son N-oleil, N-linoleil y N-palmitoil etanolamina, pero sus funciones todavía se encuentran en estudio (58).

Las acciones de la anandamida están reguladas por un proceso que comprende dos etapas: (a) transporte de anandamida al interior de la célula y (b) hidrólisis enzimática por la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH), para formar ácido araquidónico y etanolamina (59). La anandamida o las otras N-acil-etanolaminas son captadas selectivamente tanto por neuronas como por células gliales, donde

son degradadas a etanolamina y el correspondiente ácido graso. Este proceso de captación es mediado por un transportador específico (60). El ácido araquidónico y parte de la etanolamina se reincorporan a los fosfolípidos de membrana.

Con relación a la formación del 2-AG, hay indicios de que este proceso es mediado por una sn-1-diacilglicerol lipasa específica, que hidroliza la unión s-1-éster del diacilglicerol que contiene sn-2-araquidonato, para formar 2-AG (61). Estos endocannabinoides producen en el ratón los mismos efectos que el THC: antinocicepción, inmovilidad, reducción de la actividad espontánea e hipotermia. Sin embargo, el efecto máximo es inferior al producido por el THC, lo que indica que podrían actuar como agonistas parciales del receptor (62).

Dependencia y sistema endocanabinoide

A través del tiempo se ha discutido si los cannabinoides producen o no dependencia, puesto que para hablar de este término se requiere la aparición de los fenómenos de tolerancia y abstinencia. Aun cuando los síntomas de abstinencia física no son comunes en estos pacientes, algunos defensores de este compuesto plantean que el potencial adictivo del THC es bajo o nulo; sin embargo, se ha reportado que los consumidores de marihuana relatan la necesidad de incrementar la

cantidad consumida para lograr los efectos y disminuir la ansiedad de consumo, por lo cual es correcto hablar de dependencia al THC (63).

El receptor CB1 no sólo se localiza en las neuronas que expresan receptores para dopamina, sino que se expresa también en células dopaminérgicas del mesencéfalo y el hipotálamo. Las neuronas dopaminérgicas, principalmente las del sistema nigroestriado y mesolímbico, se consideran de especial importancia en los procesos de recompensa y estrés (63). En las áreas cerebrales donde se expresan los receptores CB1 hay una modulación de las neuronas dopaminérgicas, que afecta la síntesis, la liberación y la recaptación de la dopamina, además de una interferencia con la transmisión de la señal dopaminérgica (63). Matsuda y cols., en 1993, plantearon que la interacción entre receptores de dopamina y receptores CB1 se explica por su similitud estructural; además, ambos pertenecen a la familia de receptores ligados a la proteína G (64).

De las dos vías dopaminérgicas, la vía mesolímbica es más sensible a la administración aguda de cannabinoides que la nigroestriada. Las primeras descripciones de las acciones del THC en el cerebro, realizadas por Gardner y Vorel (65), en los años noventa, mostraban una estimulación de la actividad dopaminérgica mesolímbica y que la administración de agonistas CB1 aumentaba la actividad de las

neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, lo que llevaba a un aumento en la liberación de dopamina.

A finales de la década de los noventa, estos mismos autores (65) plantearon una hipótesis adicional de que la activación mesolímbica inducida por los agonistas CB1 es dependiente de glucocorticoides. En esta hipótesis se expone que los cannabinoides activan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y cascadas relacionadas con el estrés, al tiempo que pueden inducir respuestas de ansiedad en algunos pacientes. La hipótesis planteada por Gardner y Vorel es importante, ya que su demostración se constituye en un sustento a las observaciones clínicas sobre el papel del consumo de marihuana como factor de riesgo en la aparición de un episodio psicótico (65).

La interacción entre el sistema endocanabinoide y el sistema dopaminérgico, específicamente en la vía mesolímbica, es fundamental para explicar el síndrome de abstinencia asociado a la suspensión del consumo de marihuana. Diferentes autores han demostrado que estas neuronas sufren cambios adaptativos como resultado de la administración crónica de cannabinoides, que se asemejan a los descritos tras la administración crónica de etanol y opioides. Estos cambios se manifiestan como una reducción en la actividad eléctrica espontánea de estas neuronas durante la abs-

tinencia a los cannabinoides. Esta disminución en la actividad eléctrica se asocia con el afecto negativo, disforia y síntomas distímicos crónicos, que constituyen el síndrome amotivacional que ocurre con la suspensión de la droga, considerada uno de los factores de riesgo para las recaídas (66).

La administración crónica de THC induce tolerancia y dependencia, al tiempo que produce neuroadaptación permanente en el circuito de recompensa, similar a las inducidas por otras drogas de abuso. Falta mayor investigación para evaluar otras hipótesis alternativas que expliquen con mayor alcance la conducta adictiva a la marihuana y las relaciones entre el sistema canabinoide y el sistema opioide.

Efectos nocivos del uso crónico de la marihuana

Al momento de plantear de forma clara los efectos de los cannabinoides, nos encontramos ante el problema de que los experimentos en animales no proporcionan datos extrapolables a la especie humana, para derivar nuevas teorías sobre sus efectos en el comportamiento y en los diferentes órganos y sistemas.

Los efectos conductuales asociados al consumo crónico de cannabinoides son complejos y dependen de muchas variables, como el consumidor, el ambiente de consumo y la psicopatología de base. A pesar de

esto, puede decirse que los efectos conductuales de este compuesto son de tipo depresor. Cuando se habla de los efectos de los cannabinoides sobre el comportamiento frente a otros individuos, se presenta una dualidad entre agresividad y apatía.

Diferentes modelos animales muestran que este compuesto induce un estado de agresividad. En humanos, tras la ingestión o inhalación de cannabinoides, viene un estado de excitación donde predominan las ideas de megalomanía. En cuanto a la actividad locomotora, este tipo de estudios también ha evidenciado ciertas alteraciones de los movimientos como la ataxia, aunque en humanos no son tan evidentes.

Por otro lado, son muchos los órganos y sistemas que se ven afectados, como el aparato respiratorio, en el cual hay una alta incidencia de neumopatías asociadas. Así mismo, el sistema neuroendocrino, donde se observan efectos francos sobre la función sexual y reproductiva, como la disminución libidinal, ciclos anovulatorios, oligospermia y alteración en la movilidad de los espermatozoides. En el sistema inmune, se suprimen respuestas humorales y celulares *in vivo* e *in vitro*, que aumentan la susceptibilidad a las infecciones.

Se pueden incluir tres categorías para clasificar las consecuencias psiquiátricas del consumo de marihuana (67):

- Causal: los síntomas psicopatológicos aparecen con una relación directa a la ingesta del THC.
- Desencadenante: el consumo de marihuana induce un trastorno psiquiátrico preexistente (manía o esquizofrenia). El inicio de los síntomas en estos casos se relaciona con el consumo reciente de la droga, y estos persisten después de ser eliminada del organismo.
- Automedicación: el sujeto presenta una patología psiquiátrica como un trastorno afectivo o un trastorno de la personalidad, e intenta aliviarla con el consumo de marihuana, que empeora el curso de su enfermedad de base.

Diversas investigaciones señalan que un consumo prolongado y frecuente de marihuana disminuye la función focalizadora de la atención y, en consecuencia, se reduce el rendimiento intelectual. Esto se evidencia en los fracasos escolares frecuentes de los adolescentes consumidores o en un descenso en el rendimiento laboral (68). Además, la marihuana no sólo afecta las funciones cognitivas a largo plazo, sino que induce alteraciones afectivas, la principal de ellas es el síndrome amotivacional, caracterizado por un cuadro clínico subdepresivo de apatía, abulia, alexitimia, abandono del cuidado personal, ideas de minusvalía, etc.

A las alteraciones anteriores se suman otros trastornos psicomotores, como disminución de los reflejos, parquedad de movimientos, lentitud en los desplazamientos, y todo ello tiene como consecuencia directa una falta total de voluntad propia y un deterioro en las habilidades comunicativas, que lleva a un retraimiento social. Lo que diferencia este estado de un estado depresivo es la pérdida de la introspección, de manera que la persona no tiene conciencia de la conducta psicopatológica que está presentando; por lo tanto, no hay búsqueda de ayuda médica. La sintomatología amotivacional suele persistir largo tiempo después de un total abandono al consumo de la droga (68).

Actualmente no parece existir duda en relación con la capacidad del TCH de desencadenar un episodio psicótico, en el cual el inicio de la sintomatología es lento y progresivo; de esta manera la persona se vuelve suspicaz y desconfiada antes de que se desarrolle una ideación delirante. Es común que los componentes del delirio se refuercen con los efectos inmediatos del consumo y, a su vez, estos median en las manifestaciones agudas, que llevan a que se presenten verdaderas alucinaciones auditivas, visuales y táctiles (69).

Otro trastorno que se presenta es el síndrome de flash back o reexperimentaciones, que consiste en episodios que duran entre segundos y horas y que se vivencian como algo

horrible. Es importante mencionar que la interrupción del consumo continuado provoca un síndrome de abstinencia, caracterizado por síntomas como ansiedad, alteraciones del sueño, disforia y alteraciones en el apetito, que llevan al paciente a recaer en el consumo (70).

En general, se considera que el paciente adicto a cannabinoides no requiere tratamiento específico alguno, ya que cuando se presenta el síndrome de abstinencia, no interfiere con las actividades habituales de la vida; sin embargo, es importante tener en cuenta que el paciente que presenta síntomas psicóticos asociados al consumo necesita la administración de fármacos antipsicóticos, cuyas dosis bajas en tiempos definidos dependen del trastorno psiquiátrico asociado y del manejo y selección de los medicamentos, dado un determinado caso.

Conclusiones

Al entender los mecanismos moleculares por los cuales actúa la marihuana, es posible enfocar de un modo diferente al paciente adicto a esta sustancia, teniendo siempre en cuenta que la farmacodependencia es una enfermedad, como muchas otras, fácilmente aceptada en la comunidad médica y en la sociedad. Por esto la investigación en esta área avanza día tras día, con miras a entender los demás mecanismos moleculares que pudieran explicar

el fenómeno adictivo y las conductas ocasionadas en el hombre.

Como se planteó al inicio del artículo, por ser la marihuana una sustancia de largo uso en diferentes culturas y sitios del mundo, ha llevado a que su consumo sea aceptado en muchos países, dada la creencia de que al ser un producto de origen natural, produce menos efectos nocivos, al compararla con otras drogas de abuso y el alcohol; sin embargo, esta falsa creencia ha convertido a este compuesto en una droga de inicio o la puerta de entrada al problema de la polifarmacodependencia. Por ende, sólo entendiendo los mecanismos moleculares de la adicción, en un futuro se podrán diseñar estrategias farmacológicas que disminuyan o eliminen los síntomas de abstinencia que, finalmente, llevan a la perpetuación de la dependencia.

Referencias

1. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies. National Survey on Drug Use and Health. Washington DC: US Department of Health and Human Services; 2002.
2. Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia. Serie de Informes Técnicos 808. Ginebra, 1991.
3. Zuardi A. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):153-7.
4. Town M. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *J Psychoactive Drugs.* 1981;13(1):23-34.
5. Li HL, Lin H. An archaeological and historical account of cannabis in China. *Econ Bot.* 1974; 28(4):437-47.

6. Mikuriya TH. Marijuana in medicine: past, present and future. *Calif Med.* 1969;110(1):34-40.
7. Aldrich M. History of therapeutic cannabis. In: Mathre ML, (editor). *Cannabis in medical practice.* Jefferson, NC: Mc Farland; 1997. p. 35-55.
8. Pertwee R. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol.* 2006;147 Suppl 1:163-71.
9. Lindgren JE, Ohlsson A, Agurell S, Hollister L, Gillespie H. Clinical effects and plasma levels of delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) in heavy and light users of cannabis. *Psychopharmacology.* 1981;74(3):208-12.
10. Davis KH, McDaniell JA, Cadwell LW, Moody PL. Some smoking characteristics of marijuana cigarettes. In: Agurell S, Dewey WL, Willette RE, (editors). *The cannabinoids: chemical, pharmacologic and therapeutic aspects.* New York: Academic Press; 1984. p. 245-61.
11. Kelly P, Jones RT. Metabolism of tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. *J Anal Toxicol.* 1992;16(4):228-35.
12. Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther.* 1980;28(3):409-16.
13. Law B, Mason PA, Moffat AC, Gleadle RI, King LJ. Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin. *J Pharm Pharmacol.* 1984;36(5):289-94.
14. Garrett ER, Hunt CA. Physicochemical properties, solubility, and protein binding of Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci.* 1974;63(7):1056-64.
15. Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Pérez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol, in men and women. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;34 (3):352-63.
16. Lemberger L, Weiss JL, Watanabe AM, Galanter IM, Wyatt RJ, Cardon PV. Delta-9-tetrahydrocannabinol. Temporal correlation of the psychologic effects and blood levels after various routes of administration. *N Engl J Med.* 1972;286(13):685-8.
17. Sporkert F, Pragst F, Ploner CJ, Tschirch A, Stadelmann AM. Pharmacokinetic investigation and delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites after single administration of 10 mg Marinol in attendance of a psychiatric study. Prague: The Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists; 2001. 26-30 p.
18. Brewster ME, Pop E, Foltz RL, Reuschel S, Griffith W, Amselem S, et al. Clinical pharmacokinetics of escalating i.v. doses of dexanabinol (HU-211), a neuroprotectant agent, in normal volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997;35(9):361-5.
19. Widman M, Agurell S, Ehrnebo M, Jones G. Binding of (+)- and (-)- Δ^1 -tetrahydrocannabinols and (-)-7-hydroxy- Δ^1 -tetrahydrocannabinol to blood cells and plasma proteins in man. *J Pharm Pharmacol.* 1974;26(11):914-6.
20. Hunt CA, Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980;215(1):35-44.
21. Narimatsu S, Watanabe K, Matsunaga T, Yamamoto I, Imaoka S, Funae Y. Cytochrome P-450 isozymes involved in the oxidative metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol by liver microsomes of adult female rats. *Drug Metab Dispos.* 1992;20(1):79-83.
22. Watanabe K, Matsunaga T, Yamamoto I, Funae Y, Yoshimura H. Involvement of CYP2C in the metabolism of cannabinoids by human hepatic microsomes from an old woman. *Biol Pharm Bull.* 1995;18(8):1138-41.
23. Harvey DJ, Brown NK. Comparative in vitro metabolism of the cannabinoids. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;40(3):533-40.
24. Wall ME. The in vivo and in vitro metabolism of tetrahydrocannabinol. *Ann NY Acad Sci.* 1971;191:23-9.
25. Leuschner JT, Harvey DJ, Bullingham RE, Paton WD. Pharmacokinetics of delta 9-tetrahydrocannabinol in rabbits following single or multiple intravenous doses. *Drug Metab Dispos.* 1986;14(2):230-8.

26. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther.* 1997; 74(2):129-80.
27. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990;346:561-4.
28. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;365(6441):61-5.
29. Bisogno T, Berrendero F, Ambrosino G, Cebeira M, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ, et al. Brain regional distribution of endocannabinoids: implications for their biosynthesis and biological function. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;256(2):377-80.
30. Herkenham M, Lynn A, Little M, Johnson M, Melvin L, De Costa B, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87(5):1932-6.
31. Rhee M, Bayewitch M, Avidor-Reiss T, Levy R, Vogel Z. Cannabinoid receptor activation differentially regulates the various adenylyl cyclase isozymes. *J. Neurochem.* 1998;71(4):1525-34.
32. Maneuf YP, Brochie JM. Paradoxical action of the cannabinoid WIN-55,212-2 in stimulated and basal cyclic AMP accumulation in rat globus pallidus slices. *Br J Pharmacol.* 1997;120(8):1397-8.
33. Hampson RE, Evans GJ, Mu J, Zhuang SY, King VC, Childers SR, et al. Role of cyclic AMP dependent protein kinase in cannabinoid receptor modulation of potassium "A-current" in cultured rat hippocampal neurons. *Life Sci.* 1995;56(23-24):2081-8.
34. Mailleux P, Verslype M, Preud`Homme X, Vanderhaeghem JJ. Activation of multiple transcription factor genes by tetrahydrocannabinol in rat forebrain. *Neuroreport.* 1994;5(10):1265-8.
35. Kaminski N.E. Regulation of the cAMP cascade, gene expression and immune function by cannabinoid receptors. *J. Neuroimmunol.* 1998;83(1-2):124-32.
36. Mackie K, Hille B. Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89(9):3825-9.
37. Twichell W, Brown S, Mackie K. Cannabinoids inhibit N- and P/Q-type calcium channels in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurophysiol.* 1997;78(1):43-50.
38. Schlicker E, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22(11):565-72.
39. Romero J, García-Palomero E, Castro JG, García-Gil L, Ramos JA, Fernández-Ruiz JJ. Effects of chronic exposure to D9-tetrahydrocannabinol on cannabinoid receptor binding and mRNA levels in several rat brain regions. *Brain Res Mol Brain Res.* 1997; 46(1-2):100-8.
40. Llano I, Leresche N, Marty A. Calcium entry increases the sensitivity of cerebellar Purkinje cells to applied GABA and decreases inhibitory synaptic currents. *Neuron.* 1991;6(4):565-74.
41. Pitler TA, Alger BE. Postsynaptic spike firing reduces synaptic GABA responses in hippocampal pyramidal cells. *J Neurosci.* 1992; 2(10):4122-32.
42. Ohno-Shosaku T, Maejima T, Kano M. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuron.* 2001;29(3):729-38.
43. Wilson RI, Nicoll RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature.* 2001;410(6828):588-92.
44. Kreitzer AC, Regehr WG. Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells. *Neuron.* 2001;29(3):717-27.
45. Rancz EA, Häusser M. Dendritic calcium spikes are tunable triggers of cannabinoid release and short-term synaptic plasticity in cerebellar Purkinje neurons. *J Neurosci.* 2006;26(20):5428-37.
46. Daniel H, Crepel F. Control of Ca(2+) influx by cannabinoid and metabotropic glutamate receptors in rat cerebellar cortex requires K(+) channels. *J Physiol.* 2001;537(Pt 3):793-800.

47. Yamasaki M, Hashimoto K, Kano M. Miniature synaptic events elicited by presynaptic Ca²⁺ rise are selectively suppressed by cannabinoid receptor activation in cerebellar Purkinje cells. *J Neurosci.* 2006;26(1):86-95.
48. Pérez-Reyes M, Bernstein SH, White WR, McDonald SA, Hicks RE. Antagonism of marijuana effects by indomethacin in humans. *Life Sci.* 1991;48(6):507-15.
49. Wartmann M, Campbell D, Subramaniam A, Burstein SH, Davis RJ. The MAP kinase signal transduction pathway is activated by the endogenous cannabinoid anandamide. *FEBS Lett.* 1995; 359(2-3):133-6.
50. Guzmán M., Sánchez C. Effects of cannabinoids on energy metabolism. *Life Sci.* 1999;65(6-7):657-64.
51. Begg M, Pacher P, Bátkaí S, Osei-Hyiaman D, Offertáler L, Mo F, et al. Evidence for novel cannabinoid receptors. *Pharmacol Therap.* 2005; 106(2):133-45.
52. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992;258(5090):1946-9.
53. Felder C, Glass M. Cannabinoid receptors and their endogenous agonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998;38:179-200.
54. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1995;50(1):83-90.
55. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, et al. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;215(1):89-97.
56. Bisogno T, Berrendero F, Ambrosino G, Cebeira M, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ, et al. Brain regional distribution of endocannabinoids: Implications for their biosynthesis and biological function. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;256(2):377-80.
57. Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, Schinelli S, Cimino G, Schwartz JC, et al. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature.* 1994;372(6507):686-91.
58. Fontana A, Di Marzo V, Cadas H, Piomelli D. Analysis of anandamide, an endogenous cannabinoid substance, and of other natural N-acyl ethanolamines. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1995;53(4):301-8.
59. Deutsch DG, Chin SA. Enzymatic synthesis and degradation of anandamide, a cannabinoid receptor agonist. *Biochem Pharmacol.* 1993;46(5):791-6.
60. Beltramo M, Stella N, Calignano A, Lin SY, Makriyannis A, Piomelli D. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science.* 1997; 277:1094-7.
61. Farooqui AA, Taylor WA, Horrocks LA. Characterization and solubilization of membrane bound diacylglycerol lipases from bovine brain. *Int J Biochem.* 1986;18(11):991-7.
62. Barg J, Fride E, Hanus L, Levy R, Matus-Leibovitch N, Heldman E, et al. Cannabinomimetic behavioral effects of and adenylyl cyclase inhibition by two new endogenous anandamides. *Eur J Pharmacol.* 1995;287(2):145-52.
63. Le Moal M, Simon H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev.* 1991;71(1):155-234.
64. Matsuda LA, Bonner TI, Lolait SJ. Localization of Cannabinoid Receptor mRNA in rat brain. *J Comp Neurol.* 1993;327(4):535-50.
65. Gardner EL, Vorel RH. Cannabinoid transmission and reward-related events. *Neurobiol Dis.* 1998;5(6 Pt B):502-33.
66. Diana M, Muntoni AL, Pistis M, Melis M, Gessa GL. Lasting reduction in mesolimbic dopamine neuronal activity after morphine withdrawal. *Eur J Neurosci.* 1999;11(3):1037-41.
67. Leza JC. Dependencia al Cannabis. En: *Drogodependencias: farmacolo-*

- gía, patología, psicología, legislación. Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC. 7 Ed. Madrid: Panamericana; 2002. p. 191-215.
68. Fergusson DM, Horwood LJ. Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction*. 1997;92(3):279-96
69. Pope HG, Gruber AJ, Yurgelum D. The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug Alcohol Depen*. 1995;38(1):25-34.
70. Division of mental health and prevention of substance abuse. World Health Organization. Cannabis: a health perspective and research agenda. WHO/MSA/PSA/97.4 Distr: General. Geneva; 1997.

Conflicto de interés: Los autores niegan cualquier conflicto de interés en este artículo.

Recibido para evaluación: 21 de mayo del 2008
Aprobado para publicación: 14 de diciembre del 2008

Correspondencia
Isabel Eugenia Escobar Toledo
Toxicología Clínica
Universidad de Antioquia
Calle 67 No. 53-108
Medellín, Colombia
isaescobartoledo@hotmail.com